

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 15, NÚM. 6, NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2016

ISSN: 1665-9201

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

## EDITORIAL

El secretoma de las células madre mesenquimales y la terapia celular regenerativa en cáncer

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Docetaxel en cáncer de mama metastásico multitratado

Competencia para cuidar en el hogar y sobrecarga en el cuidador del niño con cáncer

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo

Metástasis a pulmón: manejo individualizado

Consideraciones perioperatorias en el paciente oncológico sometido a hepatectomía

## CASOS CLÍNICOS

Coriocarcinoma durante la perimenopausia: reporte de un caso

Sinovitis villonodular de la articulación coxofemoral, presentación atípica: reporte de caso y revisión de la literatura

Hemorragia de tubo digestivo secundaria a tumor del estroma gastrointestinal localizado en yeyuno. Reporte de un caso



[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

[www.elsevier.es/gamo](http://www.elsevier.es/gamo)

**SMeO**  
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



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 Arnaldo Farías 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 Dircio

**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



**Editado por:**  
Elsevier España S.L.U.  
Avda. Josep Tarradellas,  
20-30, 1º, 08029 Barcelona  
Tel.: +34 932 000 711

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología.  
Publicado por Masson Doyma México S.A.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

**Editor en Jefe**

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

**Coeditora**

**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

**Coeditor**

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**

**Editores asociados**

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS**

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos  
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. ÉDWAR ROMÁN BASSAURE**

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

**DRA. AURORA MEDINA SANSÓN**

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

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

**DR. ABELARDO MENÉSES GARCÍA**

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**

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

**DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

**DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA**

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

**Comité editorial**

**DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA**

Biología Molecular

**DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA**

Cabeza y Cuello

**DRA. MARÍA DEL CARMEN DUBÓN**

PENICHE

Casos de Arbitraje Médico

**DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO**

Coordinador Científico

**DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO**

Ginecología

**DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR**

Inmunología

**DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO**

Medicina Nuclear

**DR. LUIS OÑATE OCAÑA**

Metodología y Estadística

**DRA. SANDRA PÁEZ AGUIRRE**

Oncología Pediátrica

**DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD**

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**

QUEIJEIRO

Radioterapia

**DRA. SILVIA ALLENDE**

Cuidados paliativos

**DRA. ERIKA RUIZ GARCÍA**

Oncología Traslacional

La Gaceta Mexicana de Oncología es una publicación bimestral editada por Elsevier España S.L.U., Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1º, 08029 Barcelona, Tel.: +34 932 000 711, 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.

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>).

Listada o indexada en: ARTEMISA (Artículos Editados en México sobre información en Salud), IMBIOMED (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 secretome of mesenchymal stem 329  
cells and regenerative cellular therapy  
in cancer

*Daniel Ascencio González et al.*

### ORIGINAL ARTICLES

Docetaxel in multiple treated metastatic 332  
breast cancer

*Jesús Livio Jiménez-Santos et al.*

Competence to care in the home and burden 336  
in the caregiver of the child with cancer

*Sonia Carreño Moreno et al.*

### REVIEW ARTICLES

Chemotherapy-induced neutropenia: The 344  
oncologist's point of view

*Pedro de Jesús Sobrevilla Calvo et al.*

Lung metastases: Individualised management 350  
*Edgardo Jiménez Fuentes et al.*

Perioperative considerations in the oncological 358  
patient subjected to a hepatectomy

*Luis Felipe Cuéllar-Guzmán et al.*

### CLINICAL CASES

Choriocarcinoma during menopause: A case 366  
report

*Michelle Lilly Rojas Arellano et al.*

## Contenido

### EDITORIAL

El secretoma de las células madre 329  
mesenquimales y la terapia celular  
regenerativa en cáncer

*Daniel Ascencio González et al.*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

Docetaxel en cáncer de mama metastásico 332  
multitratado

*Jesús Livio Jiménez-Santos et al.*

Competencia para cuidar en el hogar y 336  
sobrecarga en el cuidador del niño con cáncer

*Sonia Carreño Moreno et al.*

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Neutropenia inducida por quimioterapia: el 344  
punto de vista del oncólogo

*Pedro de Jesús Sobrevilla Calvo et al.*

Metástasis a pulmón: manejo individualizado 350  
*Edgardo Jiménez Fuentes et al.*

Consideraciones perioperatorias en el paciente 358  
oncológico sometido a hepatectomía

*Luis Felipe Cuéllar-Guzmán et al.*

### CASOS CLÍNICOS

Coriocarcinoma durante la perimenopausia: 366  
reporte de un caso

*Michelle Lilly Rojas Arellano et al.*

## Contents

Atypical presentation of pigmented villonodular synovitis of the hip joint: Case report and review of literature 371

*Dorian Yarih García-Ortega et al.*

Gastrointestinal bleeding due to a gastrointestinal stromal tumour located in the jejunum. Case report 375

*Fernando Navarro-Tovar et al.*

## Contenido

Sinovitis villonodular de la articulación coxofemoral, presentación atípica: reporte de caso y revisión de la literatura 371

*Dorian Yarih García-Ortega et al.*

Hemorragia de tubo digestivo secundaria a tumor del estroma gastrointestinal localizado en yeyuno. Reporte de un caso 375

*Fernando Navarro-Tovar et al.*



## EDITORIAL

# El secretoma de las células madre mesenquimales y la terapia celular regenerativa en cáncer

## The secretome of mesenchymal stem cells and regenerative cellular therapy in cancer



CrossMark

A pesar de los grandes avances en el conocimiento de la biología celular y molecular y las nuevas estrategias terapéuticas, el cáncer tiene altas tasas de morbilidad. Los tratamientos tienen como meta la eliminación del tumor, sin embargo en ocasiones quedan secuelas anatómicas y funcionales. El objetivo final es desarrollar terapias antitumorales, dirigidas a las células cancerosas, sin que dañen las células normales. Actualmente, los tratamientos convencionales aún no tienen la selectividad dirigida a las células tumorales y frecuentemente concluyen con el daño a las células normales.

La terapia celular con células madre hematopoyéticas representa la solución para rescatar a la médula ósea de la citotoxicidad que ocurre en el tratamiento de las neoplasias malignas hematológicas. La medicina regenerativa utiliza poblaciones de células madre no hematopoyéticas como una estrategia terapéutica para regenerar y restaurar las funciones de órganos y tejidos dañados por diversas enfermedades, incluso después de tratamientos contra el cáncer<sup>1</sup>.

Actualmente las células madre son consideradas como posibles vehículos terapéuticos para el tratamiento de diferentes enfermedades como cardiovasculares y neurodegenerativas y cáncer entre otras, por las interacciones célula-célula (autocrina) por medio de la secreción de moléculas mediadoras que actúan en los tejidos circundantes (acción paracrína); fundamentalmente las funciones celulares primordiales son la proliferación, la diferenciación y la migración, en donde el secretoma celular normal y patológico está directamente relacionado con la regulación de este proceso<sup>2,3</sup>.

Las secuelas de los tratamientos del cáncer requieren el desarrollo de estrategias de terapias regenerativas seguras durante la remisión la enfermedad. Las células madre mesenquimales/células del estroma (MSC) tienen características favorables a la regeneración tales como capacidad

de diferenciación en multilinaje celular, dirigirse y llegar a los sitios de lesión e inflamación, y las funciones de inmunomodulación, proangiogénica, antiapoptótica, y por otra parte tienen la capacidad de modular el sistema inmune, objetivos de la terapia celular regenerativa<sup>4</sup>.

Las moléculas de las MSC participan tanto en la angiogénesis, la invasión celular y la regeneración tisular, como en el microambiente tumoral y las metástasis, con mecanismos de acción similares<sup>5</sup>.

Desafortunadamente, el microambiente del tumor y el de las heridas comparten un número significativo de características, con respuestas a las señales inflamatorias en el tumor y dentro del lecho de manera similar<sup>6</sup>. El tropismo característico de las MSC hacia el tejido enfermo puede ser utilizado para generar estrategias para la focalización tumoral. Muchos de los componentes necesarios para una terapia exitosa regenerativa (revascularización, inmunosupresión, atracción celular, «homing») y el desarrollo del crecimiento celular son elementos críticos en el progreso tumoral y las metástasis<sup>7</sup>.

En los últimos años, los análisis de los secretomas (grupos completos de proteínas secretadas por las células) han sido identificados en diversos organismos, tipos de células, y en

muy diversas enfermedades. Por ejemplo, los hongos secretan enzimas que pueden descomponer los alimentos; las proteínas secretadas por las plantas son la parte principal del proteoma de la pared celular; y las proteínas secretadas por los seres humanos están implicadas en la inmunidad, la comunicación celular, y pueden proporcionar información útil para el descubrimiento de nuevos biomarcadores, que sirvan para el diagnóstico de diversas enfermedades y tumores<sup>8</sup>.

Las proteínas secretadas son responsables de la señalización y comunicación con el microambiente tumoral, las líneas celulares condicionando al secretoma, el líquido intersticial del tumor/tejido y líquidos corporales que

circundan al tumor. En la investigación actual del secretoma se utiliza la espectrometría de masas, principalmente enfocada a los 3 tipos más comunes de cáncer: pulmón, mama y colorrectal. Los planteamientos de los métodos de estudio actuales y los avances en la validación clínica de los hallazgos son de vital importancia para avanzar hacia las aplicaciones en el tratamiento del cáncer<sup>8</sup>.

El desarrollo continuo de nuevas metodologías ha permitido la amplia identificación y cuantificación de proteínas secretadas tanto en cada enfermedad como en cada estado celular. La participación de los factores secretados también se investiga dentro del contexto de la regulación de los principales eventos de señalización, y los mapas de conectividad construidos para describir la expresión diferencial y cambios dinámicos de los secretomas<sup>9,10</sup>. La investigación actual estudia la liberación de la secreción de las vesículas extracelulares para ver la evolución tumoral y la transición epitelio-mesenquimal, que altera el micromedioambiente tumoral<sup>10</sup>.

El secretoma de las MSC se ha aislado en diversos tejidos, en donde las citocinas realizan diversas acciones al unirse a los receptores específicos de la superficie celular en donde ejercen su efecto; y otros factores, como el factor de crecimiento transformante, el factor de crecimiento del endotelio vascular, están directamente implicados en el crecimiento del tumor y/o las metástasis. Las interacciones entre las células cancerosas y las MSC se muestran en diversos modelos de estudio, enfocados en la participación del secretoma de las MSC y la actividad que ejercen en las células cancerosas, y la participación funcional en la terapia regenerativa después del cáncer<sup>11</sup>.

El secretoma celular es el grupo de proteínas transmembrana secretadas por las células en el espacio extracelular. Una parte significativa (~13-20%) del proteoma humano está compuesto por las proteínas de secreción, que desempeñan un papel primordial en la migración, señalización y comunicación de las células eucariotas. El secretoma, en condiciones particulares y en momentos precisos, permite la comunicación entre células. Los secretomas celulares tumorales se modifican comparativamente con las células normales, y esto ha mostrado tener un potencial significativo en el estudio de la biología del cáncer. Las proteínas son secretadas por diversas vías y pueden ser identificadas por diferentes métodos; en el cáncer parecen desempeñar un papel importante en los procesos de proliferación excesiva, reducción de la apoptosis, invasión inmune, angiogénesis, alteración en el metabolismo energético y el desarrollo de resistencia a los tratamientos contra el cáncer<sup>12</sup>.

Si una función importante del secretoma se altera, esta puede ser identificada en las células cancerosas, mediante técnicas de espectrometría de masas avanzada, lo que puede permitir la caracterización de las proteínas del secretoma implicadas en la progresión del cáncer y abren nuevas oportunidades para el desarrollo de nuevas terapias<sup>12,13</sup>.

Las células tumorales a menudo muestran secretomas con una composición alterada de las proteínas, en comparación con el tejido normal del que se derivan. Los factores que contribuyen a las alteraciones del secretoma son las mutaciones genéticas, la regulación del microARN, en el interior del micromedioambiente tumoral, y todos estos participan en el desarrollo de la función de las células madre en el

cáncer; además de los factores derivados del propio tumor en el entorno del nicho premetastásico. En conjunto, la evidencia actual muestra que dentro del secretoma tumoral participan factores derivados de células madre cancerosas, células no madre y el estroma circundante<sup>6</sup>.

En el análisis del secretoma de las células cancerosas se utilizan diferentes estudios relativos a la proteómica, los cuales buscan encontrar nuevos biomarcadores con alta sensibilidad y especificidad para un diagnóstico precoz y predicción de la enfermedad. Las proteínas secretadas por las células cancerosas tienen más probabilidades de entrar en la circulación sanguínea, y pueden representar una fuente para encontrar nuevos biomarcadores, que pueden ser obtenidos de la sangre y otros líquidos biológicos como el plasma, el líquido cefalorraquídeo y la orina; aproximadamente el 67% de las proteínas identificadas en el secretoma de estas células es el conjunto de proteínas solubles de la sangre y que se produce en al menos un líquido corporal, que tiene un subconjunto de componentes, principalmente proteínas, liberadas por las células tumorales y el microambiente del tumor a través de diversos mecanismos, como la secreción clásica, y no clásica, la secreción a través de los exosomas y la salida de proteínas de membrana celular. Durante la fase acuosa intersticial de los tumores sólidos es posible obtener moléculas asociadas con cambios patológicos en los tejidos. En primer lugar, permite conocer los mecanismos de regulación y funciones de los procesos relacionados con la secreción y el desarrollo de tumores.

En segundo lugar, la secreción anormal de moléculas, que es innata a los tumores y el microambiente tumoral, que se asocia con la progresión del cáncer; estos conceptos también ofrecen una fuente valiosa para el descubrimiento de biomarcadores y posibles objetivos para la intervención terapéutica<sup>13</sup>.

El análisis proteómico de los líquidos del cuerpo humano es difícil, por lo que las investigaciones se están reorientando en establecer los perfiles del secretoma. El objetivo es definir posibles biomarcadores y objetivos terapéuticos con el secretoma, en los líquidos corporales humanos accesibles. Sin embargo, actualmente falta determinar los perfiles del secretoma de células humanas normales, para poder evaluar el significado biológico de los resultados actuales<sup>12,13</sup>.

Recientemente, los estudios de la proteómica urinaria han permitido descubrir biomarcadores de la enfermedad en la vejiga, y el análisis con espectrometría de masas puede ser una herramienta importante en el bioanálisis clínico, para el desarrollo de diagnósticos no invasivos<sup>14,15</sup>. Este enfoque se puede aplicar en tumores como el de mama, el de pulmón y el de colon, donde la necesidad de una prueba no invasiva de detección es de gran importancia.

La bioinformática es el puente de traslado del análisis y el significado biológico de los datos obtenidos del secretoma; las predicciones se pueden hacer basadas en esta información, para dilucidar el estado fisiológico de un organismo enfermo y determinar el daño específico, en los tejidos y en los diversos momentos de la enfermedad. Los retos importantes son el análisis de datos enfocados a la integración de información biológica a partir de fuentes diferentes.

Las mejoras en las bases de datos y los programas informáticos contribuirán a obtener datos fiables de los estudios del secretoma<sup>9</sup>.

Hay un gran número de metodologías disponibles como el análisis de la expresión génica, el estudio de las micro-matrices de ADN; las matrices de anticuerpos, matrices basadas en perlas, la secuenciación del ARN, la levadura, las secreciones de bacterias y mamíferos han identificado los secretomas celulares<sup>10</sup>.

Las estrategias de investigación están enfocadas a conocer: el secretoma de las células madre y sus efectos en la sepsis, la respuesta inflamatoria sistémica y tumoral; los secretomas profibróticos responsables de las complicaciones fibróticas; la contribución de la secreción de las células en senescencia asociadas a la propagación del fenotipo senescente y la de la degeneración celular.

## Conclusiones

Estamos en el umbral de un nuevo tipo de estudios biológicos, que permitirán conocer mejor la comunicación entre las células por medio del análisis de las sustancias secretadas, el secretoma.

- Las MSC tienen potencial regenerativo por acciones paracrinas.
- El secretoma de las MSC puede interactuar con las células precursoras del cáncer.
- La señalización de las MSC es similar a la que está involucrada en las funciones regenerativas y en las favorables para el desarrollo del cáncer.
- El cáncer en estado latente puede no responder a las mismas señales que activa tumor maligno.

Por la riqueza de datos que puede aportar el estudio de los secretomas de diferentes células en condiciones normales y anormales, es imperativo obtener la información sobre sus componentes individuales, para utilizar los secretomas celulares como herramientas terapéuticas en el tratamiento del cáncer.

## Referencias

1. Stuckey DW, Shah K. Stem cell-based therapies for cancer treatment: Separating hope from hype. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:683–91.
2. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284:143–7.

3. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*. 2007;100:1249–60.
4. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol*. 2007;213:341–7.
5. Makridakis M, Roubelakis MG, Vlahou A. Stem cells: Insights into the secretome. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834:2380–4.
6. Paltridge JL, Belle L, Khew-Goodall Y. The secretome in cancer progression. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834:2233–41.
7. Schaij-Visser TB, de Wit M, Lam SW, Jiménez CR. The cancer secretome, current status and opportunities in the lung, breast and colorectal cancer context. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834:2242–58.
8. Lin Q, Tan HT, Lim HS, Chung MC. Sieving through the cancer secretome. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834:2360–71.
9. Caccia D, Dugo M, Callari M, Bongarzone I. Bioinformatics tools for secretome analysis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834:2442–53.
10. Mukherjee P, Mani S. Methodologies to decipher the cell secretome. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834:2226–32.
11. Zimmerlin L, Park TS, Zambidis ET, Donnenberg VS, Donnenberg AD. Mesenchymal stem cell secretome and regenerative therapy after cancer. *Biochimie*. 2013;95:2235–45.
12. Patel S, Ngounou Wetie AG, Darie CC, Clarkson BD. Cancer secretomes and their place in supplementing other hallmarks of cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;806:409–42.
13. Gromov P, Gromova I, Olsen CJ, et al. Tumor interstitial fluid—a treasure trove of cancer biomarkers. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1834:2259–70.
14. Wilz SW, Liu D, Liu C, Yang J. Development of a test to identify bladder cancer in the urine of patients using mass spectrometry and subcellular localization of the detected proteins. *Am J Transl Res*. 2015;7:1458–66. E Collection 2015.
15. Thomas S, Hao L, Ricke WA, Li L. Biomarker discovery in mass spectrometry-based urinary proteomics. *Proteomics Clin Appl*. 2016;10:358–70.

Daniel Ascencio González<sup>a,\*</sup>

y Francisco Javier Ochoa Carrillo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Instituto Nacional de Cancerología de México, Ciudad de México, México

\* Autor para correspondencia. Camino a Santa Teresa n.º 1055-615, Col. Héroes de Padierna, Delegación Magdalena Contreras, Ciudad de México 10700, México.  
Teléfonos: (52-55)-55-68-58-76, (52-55)-55-68-58-78.

Correo electrónico: [\(D. Ascencio González\).](mailto:danielascencio@gmail.com)



# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

[www.elsevier.es/gamo](http://www.elsevier.es/gamo)



## ARTÍCULO ORIGINAL

### Docetaxel en cáncer de mama metastásico multitratado



Jesús Livio Jiménez-Santos\*, José Luis González-Vela, Gerardo Villarreal  
y Juan Francisco González-Guerrero

Departamento de Oncología, Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC), Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Estado de Nuevo León, México

Recibido el 19 de julio de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 8 de octubre de 2016

#### PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;  
Docetaxel;  
Taxanos

#### Resumen

**Introducción:** El uso de docetaxel quincenal en pacientes con cáncer de mama metastásico multitratado (más de 3 líneas de tratamiento previo) es una opción segura y eficaz, tolerable en pacientes de edad avanzada y en condiciones frágiles.

**Objetivo:** Demostrar la eficacia y seguridad del docetaxel administrado cada 15 días a los pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratado con más de 3 esquemas de quimioterapia incluyendo el uso de paclitaxel y/o docetaxel de forma adyuvantes o neoadyuvante. Sabiendo que el concepto de reutilización de fármacos (*rechallenge*) en un momento adecuado ha demostrado ser eficaz en subgrupos específicos de pacientes.

**Material y métodos:** Se seleccionaron mujeres entre 21 y 80 años de edad, que hubieran recibido tratamiento en el Centro Universitario contra el Cáncer de la UANL, en Monterrey N.L. durante los años 2013 al 2015, considerando las siguientes variables para su análisis: edad, estado menopáusico, estado de receptores hormonales, sobreexpresión de HER2 neu, localización de los sitios metastásicos, estado funcional 0-3 y comorbilidades.

**Resultados:** Un total de 16 pacientes fueron evaluables, de las 19 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, 9 presentaron respuesta parcial (del 35%), 7 pacientes se mantuvieron con enfermedad estable, la supervivencia libre de progresión media fue de 5.2 meses (intervalo de confianza: 3.1-10.3 meses).

**Conclusiones:** Los pacientes con enfermedad recurrente 2 años después de la terapia previa con taxanos son los más beneficiados, ya que pueden recibir nuevamente taxanos. Los predictores de mayor importancia para el uso efectivo de docetaxel fueron la presencia de metástasis visceral y la duración del intervalo libre de enfermedad.

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

\* Autor para correspondencia. Teléfono: +52 04581 1504 4324.

Correo electrónico: [jesuslivio@gmail.com](mailto:jesuslivio@gmail.com) (J.L. Jiménez-Santos).

**KEYWORDS**

Breast cancer;  
Docetaxel;  
Taxanes

**Docetaxel in multiple treated metastatic breast cancer****Abstract**

**Introduction:** Docetaxel every 15 days could be an option for patients with progression after already having therapy with three treatment lines, since it may be safe and effective in advanced, elderly, and fragile patients.

**Objective:** To demonstrate the efficacy and safety of docetaxel in patients with metastatic cancer and a background of chemotherapy treatment with paclitaxel or docetaxel as adjuvants, as well as having presented with disease progression in a period of less than a year.

**Material and methods:** Women aged between 21 and 89 years old treated in the *Centro Universitario Contra el Cáncer* of the UANL in Monterrey NL, México, from 2013 to 2015. Variables considered were: age, menopausal status, hormone receptors status, over expression of HER2 neu, location of metastatic sites, performance status 0-3, and comorbidities.

**Results:** Only 16 patients were evaluable among the 19 patients meeting the inclusion criteria. Nine patients (35%) had a partial response, and seven patients had stable disease status. Median progression free survival was 5.2 months; 95% CI; 3.1-10.3 months.

**Conclusions:** Patients with relapsing disease within 2 years after previous therapy with taxanes benefited most, since they may receive taxanes again. The most important predictors for docetaxel efficacy were visceral metastases, and the duration of the disease free interval.

© 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

En México, el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente en la población femenina, con el consecuente impacto en mortalidad. La incidencia mundial del cáncer de mama es de 38.9 casos por cada 1,000 mujeres. El cáncer de mama ocupa el primer lugar de las neoplasias malignas entre las mujeres del noreste de nuestro país<sup>1,2</sup>. La introducción de los taxanos a mediados de la década de los noventa marcó un avance significativo en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Paclitaxel, por ejemplo, es una sustancia que fue aislada a partir de la corteza del árbol «tejo del Pacífico» (*Taxus brevifolia*) y cuya actividad antitumoral fue descrita inicialmente en la década de los sesenta en modelos animales, y, después, en humanos con melanoma, cáncer de mama, pulmón y colon.

Posteriormente se descubrió docetaxel, un derivado semisintético más potente que paclitaxel, el cual se obtiene de extractos del tejo europeo (*Taxus baccata*), y fue aprobado por la FDA (1996) como tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado y metastásico, después del fracaso de la quimioterapia previa con antraciclinas. Desde luego, ello es de gran relevancia para el tratamiento del cáncer de mama<sup>3</sup>.

El mecanismo de acción de ambos es la inhibición dinámica de la ultraestructura microtubular de la célula neoplásica, de tal forma que promueven la polimerización de los microtúbulos e inhiben la despolimerización, lo que resulta en la detención del ciclo celular en las fases G2/M que, finalmente, causará la muerte celular o apoptosis a través de la vía mitocondrial.

Estructuralmente, docetaxel difiere de paclitaxel en la posición 3' de la cadena lateral y en la posición 10' en el anillo de la deacetil-bacatina III<sup>4</sup>.

Los taxanos se dirigen a la subunidad β del heterodímero de la tubulina, componente clave de los microtúbulos. En cuanto a la eficacia de los taxanos en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, se han reportado tasas de respuesta global, que oscilan entre el 30% y el 70% cuando son utilizados en una primera línea de tratamiento para el cáncer de mama metastásico en pacientes no previamente expuestos o vírgenes a taxanos.

Es de interés mencionar que los pacientes con mutaciones del gen BRCA1 presentan tasas de respuesta más bajas a los taxanos (23 vs. 38%) y obtienen una mediana de supervivencia libre de progresión más corta (2.2 vs. 4.9 meses) frente a los pacientes sin mutaciones BRCA1<sup>5</sup>.

Los pacientes con cáncer de mama multitratadas enfrentan un pronóstico desfavorable para la función y la vida. Las opciones de tratamiento se reducen a medida que se avanza en las líneas de tratamiento citotóxico que se han utilizado en los diferentes esquemas de quimioterapia con actividad para esta etapa de la enfermedad.

La evidencia con alto peso por múltiples estudios aleatorizados de fase III ha demostrado la eficacia de los taxanos (paclitaxel o docetaxel) como monofármacos citotóxicos en la etapa metastásica del cáncer de mama, por lo que son considerados tratamientos de primera línea recomendados por la NCCN<sup>6</sup>.

Lo que se pretende demostrar en este estudio de fase II es que la tasa de respuesta y la eficacia de los taxanos no disminuyen significativamente, al grado de no brindar ningún beneficio clínico en las personas que previamente han estado expuestas a ellos.

Los taxanos, además de ser fármacos efectivos como monoterapia citotóxica, se pueden combinar con otros fármacos –incluidas las terapias blanco dirigidas con anticuerpos como trastuzumab– si la expresión biológica del

tumor lo amerita. Dicho de otro modo, si el tumor expresa HER2 *neu*, el fármaco citotóxico logra mejores resultados en términos de mayores tasas de respuesta y períodos más prolongados de supervivencia libre de enfermedad con docetaxel, así como también en los tumores que no sobre expresan HER2 *neu* ni receptores de estrógenos y/o progesterona. Un ejemplo de lo anterior es que la combinación de taxanos + bevacizumab es más eficaz en términos de beneficio clínico en cáncer de mama triple negativo<sup>6,7</sup>.

El beneficio clínico de administrar docetaxel quincenal a pacientes que han progresado después de más de 3 líneas de tratamiento con quimioterapia –incluso aquellas con exposición previa a taxanos– se traduce en seguridad y eficacia porque es un régimen tolerable en pacientes de edad avanzada y/o con condiciones frágiles.

La actividad tumoral sin tratamiento conlleva sufrimiento debido al deterioro en la calidad de vida de los pacientes (dolor, disnea, etc.). No obstante, el paciente puede ser aliviado al lograr una respuesta clínica sintomática con fármacos que, administrados a una dosis y periodicidad adecuadas, puedan promover tasas de respuestas más altas que el resto de los citotóxicos, sin ocasionar toxicidad inaceptable a los pacientes. Dicha mejoría puede ser mesurable y observada por medio de estudios de imagen.

Docetaxel, administrado de manera quincenal a dosis de 45 mg/m<sup>2</sup> puede lograr respuesta clínica y objetiva mediante el control de la enfermedad, que incluye respuestas parciales, respuestas completas y enfermedad estable, además de toxicidad baja<sup>7</sup>.

El objetivo primario de este estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel administrado quincenalmente en pacientes con cáncer de mama metastásico, previamente tratadas con otras líneas de quimioterapia –incluida la exposición previa a paclitaxel o docetaxel en cualquier momento de la enfermedad metastásica– y en pacientes que hubieran recibido los taxanos en la adyuvancia y hubieran presentado progresión de la enfermedad en un período menor a un año. Igualmente, se reportó el promedio del porcentaje de respuestas clínicas obtenidas. La media del período libre de progresión en esta población de pacientes con este manejo y el control de la enfermedad (es decir la suma de las respuestas completas + las respuestas parciales + enfermedad estable) obtenido con este tratamiento fueron reportados.

La calidad de vida se examinó mediante el análisis por subgrupos de pacientes: pacientes con receptores de estrógenos positivos y negativos, pacientes con y sin sobreexpresión del HER2 *neu* y la respuesta por órgano y sitio de metástasis (objetivos secundarios).

## Material y métodos

**Criterios de inclusión:** mujeres mayores de 21 años de edad y menores de 80, que habían sido tratadas en el Centro Universitario contra el Cáncer de la UANL en Monterrey N.L. durante los años 2013 al 2015, y que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión para este estudio:

- Confirmación histológica de cáncer de mama metastásico (extendido a órganos distantes).

- Antecedente de haber recibido 3 esquemas o más de quimioterapia citotóxica, en las cuales se haya incluido paclitaxel o docetaxel (exposición a taxanos).
- Con actividad tumoral medible y evaluable por imagen en cualquier órgano distante.
- Plenamente conscientes y bien orientadas para autorizar su consentimiento informado.

Las variables que se utilizaron para este estudio fueron:

- Edad
- Estado menopáusico
- Estado de receptores hormonales
- Sobreexpresión del receptor HER2 *neu*
- Localización de los sitios metastásicos
- Estado funcional (PS) 0-3
- Comorbilidades.

Las pacientes seleccionadas con cáncer de mama metastásico multitratado recibieron una dosis de docetaxel de 45 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, cada 2 semanas. Un ciclo estaba comprendido por la administración de 2 dosis; una en el día 1 y otra el día 15.

La evaluación clínica de las pacientes consistió en exploración física, revisión de revisión de biometría hemática. Los estudios de imagen simples se solicitaban cada 2 ciclos, y los estudios de imagen con contraste cada 3 ciclos.

Los principales objetivos que se buscaba reportar fueron:

- Supervivencia libre de progresión.
- Supervivencia global, tasa de respuesta, control de la enfermedad, calidad de vida.
- Toxicidad acorde al CTCAE V 4.0.
- Medidas del beneficio clínico.
- Respuesta acorde a los criterios RECIST V 1.1.
- Calidad de vida acorde al cuestionario FACT-T.

## Criterios de exclusión

- Que el sitio único de enfermedad metastásica sea el sistema nervioso central.
- Pacientes en estado funcional 3 de la escala ECOG PS.
- Pacientes que se presenten con neuropatía grado 3 por exposición previa a taxanos.
- Pacientes masculinos con cáncer de mama metastásico.

## Resultados

En una revisión de los últimos 5 años de la estadística de la prevalencia de la población en etapa clínica IV (enfermedad metastásica) de dicho centro, se encontró un promedio del 10% (110 pacientes en un año), de los cuales solo el 25% alcanza a recibir una cuarta de línea de tratamiento citotóxico, ya que la mayoría de las pacientes fallece antes de llegar a este escenario. De tal forma que nuestro objetivo, en este estudio prospectivo de fase II, sin aleatorización, no podía superar las 20 pacientes en un año.

Con 16 pacientes evaluables de los 19 que cumplieron los criterios de selección, 9 presentaron respuesta parcial (del 35%), 7 se mantuvieron con enfermedad estable, la supervivencia libre de progresión media fue de 5.2 meses (intervalo

de confianza: 3.1-10.3 meses). Hubo mejoría en la calidad de vida.

## Objetivos secundarios

El subtipo molecular con mayor supervivencia fue el de las pacientes que expresaban RE y respuesta parcial; con Ki-67 bajo y HER 2 *neu* negativo. Estos subgrupos de pacientes registraron 10.7 meses de tiempo libre de progresión.

## Toxicidad reportada

- Neutropenia grado 3 (500-1.000/ $\mu$ l): 4%
- Neuropatía grado 3 (síntomas severos que limitan el cuidado personal): 1%

## Discusión

Al finalizar el estudio, se encontró que la conducta a seguir en las diversas variables o subgrupos de pacientes es la siguiente:

- Las pacientes que tengan sobreexpresión del HER2 *neu* tendrán tratamiento anti-HER2 además de la quimioterapia con docetaxel.
- Las pacientes que se presenten con metástasis cerebrales podrán recibir radioterapia a encéfalo y, posteriormente, al término de la radioterapia, iniciar docetaxel.
- Las pacientes cuyos tumores expresen receptores de estrógenos y progesterona positivos recibirán el tratamiento con docetaxel: cuando exista crisis visceral y cuando se demuestre que ya han progresado a más de 2 líneas de tratamiento hormonal previamente administradas.
- En ningún caso se administrará la quimioterapia citotóxica con docetaxel, concurrente a un fármaco antiestrogénico.
- Las pacientes podrán continuar solo con la terapia hormonal cuando se haya logrado la respuesta completa de las lesiones medibles con docetaxel, y se opte por una terapia antiestrogénica no citotóxica y cuando se llegue a presentar toxicidad inaceptable con docetaxel.

## Conclusiones

El factor fundamental para la reutilización de los taxanos en el cáncer de mama es el tiempo libre de progresión.

Los pacientes con recurrencia de la enfermedad 2 años después de la terapia previa con taxanos son los más beneficiados y pueden volver a recibir taxanos. El tiempo promedio mínimo para volverlos a indicar es un año si se recibieron en neoadyuvancia o adyuvancia. Los predictores más fuertes para el uso eficaz de docetaxel en este ensayo fueron la presencia de metástasis visceral y la duración del intervalo libre de enfermedad. La tasa de respuesta observada del 37% en los pacientes con un intervalo libre de enfermedad menor a un año en la etapa metastásica muestra que el uso de taxanos en esta población específica también representa una opción válida.

La tasa de respuesta fue más alta en los tumores con estado de receptores hormonales positivos, contrario a

lo que habitualmente esperaríamos en esta subpoblación. Dichos pacientes tuvieron la supervivencia libre de progresión más prolongada. Sabemos que es un grupo con un comportamiento menos agresivo que el resto y que las pacientes suelen vivir más.

Los tumores triple negativos –generalmente considerados altamente resistentes a la quimioterapia paliativa– también mostraron respuesta, si bien de corta duración y rápidamente progresaron.

La reutilización de taxanos en líneas más tardías o posteriores; es decir, el retraso en su utilización en pacientes con antecedentes de haber presentado intervalo libre de enfermedad, prolongado con estos fármacos en la neoadyuvancia o la adyuvancia, así como el retraso en su empleo en etapa metastásica, resultó en tasas de respuesta menores, pero estas pacientes habían recibido tratamiento continuo<sup>6</sup>.

Debido al número pequeño de muestra y a la gran heterogeneidad de esta población, concluimos que la reutilización de taxanos en pacientes bien seleccionadas sí puede lograr beneficio clínico cuyos porcentajes aceptables de respuesta clínica y tumoral son medibles, sobre todo en pacientes con enfermedad recurrente después de una neoadyuvancia o adyuvancia basada en taxanos con un intervalo libre de enfermedad de más de 2 años<sup>6</sup>.

Las tasas de respuesta en este escenario de pacientes multitratadas son más altas con docetaxel que las reportadas con capecitabina, vinorelbina e ixabepilona en un entorno similar (rango del 20-30%).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Uscanga-Sánchez S, Torres-Mejía G, Ángeles-Llerena A, Domínguez-Malpica R, Lazcano-Ponce E. Indicadores del proceso de tamizaje de cáncer de mama en México: un estudio de caso. Salud Pública Méx [serie en Internet]. 2014;56:528-37 [citado 30 Mar 2016].
2. Mendoza-del Solar G, Echgaray A, Caso C. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. Rev Med Hered. 2015;26:31-4.
3. Kaur Saharan H, Das S, Varshney P. Safety profile of Paclitaxel. IJPLS [serie en Internet]. 2015;6:4177-94 [citado 17 Mar 2016].
4. Churchill CD, Klobukowski M, Tuszyński JA. Elucidating the mechanism of action of the clinically approved taxanes: A comprehensive comparison of local and allosteric effects. Chem Biol Drug Des. 2015;86:1253-66.
5. Alken S, Kelly CM. Benefit risk assessment and update on the use of docetaxel in the management of breast cancer. Cancer Manag Res. 2013;5:357-65.
6. Gradirash WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Breast Cancer, Version 1.2016. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13:1475-85.
7. Swain S, Young-Hyuck I, Seock-Ah I, et al. Safety Profile of Pertuzumab With Trastuzumab and Docetaxel in Patients From Asia With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III Trial CLEOPATRA. Oncologist. 2014;19:693-701.



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Competencia para cuidar en el hogar y sobrecarga en el cuidador del niño con cáncer



Sonia Carreño Moreno\* y Mauricio Arias Rojas

Facultad de Enfermería, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Recibido el 17 de julio de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 12 de octubre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Cuidadores;  
Habilidad;  
Costo de  
enfermedad;  
Niño;  
Cáncer

**Resumen** El cuidador familiar del niño con cáncer enfrenta un nuevo rol al cuidar en el hogar, lo que le demanda ser competente. La complejidad del cuidado del niño puede generarse sobrecarga.

**Objetivo:** Describir el nivel de competencia para cuidar en el hogar y el nivel de sobrecarga en cuidadores familiares de niños con cáncer; establecer si existe relación entre las 2 variables estudiadas.

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, correlacional, trasversal. A 118 cuidadores familiares de niños con cáncer les fueron aplicados los instrumentos de caracterización GCPC-UN-D, de competencia para cuidar en el hogar (CUIDAR-GCPC-UN-CPC) y la entrevista de sobrecarga del cuidador de Zarit. Estadística descriptiva y coeficiente Rho de Spearman fueron las pruebas de elección. Se realizó consentimiento informado.

**Resultados:** En la mayoría de los cuidadores participantes se encontraron niveles medios de competencia para cuidar en el hogar y ausencia de sobrecarga. Hubo correlaciones débiles ( $p < 0.05$ ) entre la competencia para cuidar en el hogar-dimensión anticipación y sobrecarga del cuidador.

**Conclusión:** Se requiere preparar al cuidador familiar del niño con cáncer para cuidar en el hogar. Es recomendable conducir estudios que amplíen lo que se conoce de la sobrecarga del cuidador de niños con cáncer y su medición.

© 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/>).

\* Autora para correspondencia. Ciudad Universitaria, Carrera 30 Calle 45-03, Torre de enfermería, Of. 901, C.P. 111321, Bogotá, Colombia.  
Teléfono: +57 3165000 ext. 10340.

Correo electrónico: [spcarrenom@unal.edu.co](mailto:spcarrenom@unal.edu.co) (S. Carreño Moreno).

**KEYWORDS**

Caregivers;  
Skill;  
Cost of illness;  
Child;  
Cancer

**Competence to care in the home and burden in the caregiver of the child with cancer**

**Abstract** Family caregivers of children with cancer face a new role in caring at home, which requires them to be competent. The complexity of child care can generate burden.

**Objective:** Describe the level of homecare competency and the burden in family caregivers of children with cancer, and establish whether there is a relationship between the 2 variables.

**Materials and methods:** A descriptive, correlational and cross-sectional study was conducted using questionnaires to assess sociodemographic data (GCPF-UN-D), homecare competency (CUIDAR-GCPC-UN-CPC), and burden in the caregiver (Zarit burden interview). The sample consisted of 118 family caregivers of children with cancer. Descriptive statistics and Spearman Rho coefficient were used. Informed consent was given.

**Results:** Average levels of homecare competency and absence of burden were found in the majority of caregivers. There were weak correlations ( $P < .05$ ) between the homecare competency-dimension of anticipation and caregiver burden.

**Conclusion:** The family caregiver of children with cancer needs to be prepared to provide care at home. It is advisable to conduct studies to expand what is known of caregiver burden of children with cancer and their measurement.

© 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 niño con cáncer requiere cuidado no solo en el entorno hospitalario sino también en el hogar. El cuidador familiar del niño con cáncer es con frecuencia la madre o el padre, quien ya cuenta con una preparación para cuidarlo en su condición propia de desarrollo, pero requiere entrenamiento adicional para cuidarlo en esta condición de enfermedad<sup>1-3</sup>.

Cuidar a un niño con cáncer en el hogar implica ejercer un nuevo rol y, con él, una variedad de funciones que involucran proporcionar cuidado físico, emocional y espiritual<sup>4</sup>; dentro de estas funciones hay acciones que pueden ser complejas para el cuidador, como administrar medicamentos, manejar equipos biomédicos, manejar síntomas, tomar decisiones y resolver problemas, situaciones que le implican tener competencia para cuidarlo en el hogar<sup>5</sup>.

La competencia para cuidar en el hogar ha sido definida como la capacidad, habilidad y preparación que tiene la persona con enfermedad crónica o su cuidador familiar para ejercer la labor de cuidar en su sitio de vivienda<sup>6</sup>; en el cuidado en el hogar de un niño con cáncer, se ha reportado que los cuidadores no se sienten preparados para dicha labor, son abandonados por los profesionales de salud, experimentan altos niveles de ansiedad y estrés, lo que los lleva a no saber cómo actuar o a quien recurrir en las situaciones cotidianas de cuidado<sup>7,8</sup>. Estudios con cuidadores de niños con cáncer han abordado las habilidades de cuidado físico<sup>9</sup>, de resolución de problemas<sup>10,11</sup> y los conocimientos sobre la enfermedad y tratamiento<sup>12,13</sup>, pero aún se requiere describir la competencia para cuidar en el entorno domiciliario.

Las tareas propias del cuidado de un niño con cáncer, sumadas a la vivencia de la enfermedad, la relación con el niño, las dificultades como falta de apoyo institucional, familiar y social, la tensión conyugal, la ausencia parental y desarrollo de roles simultáneos, hacen que el cuidador tenga sobrecarga<sup>2,14</sup> y que la experiencia se vuelva más adversa de

lo que ya es por naturaleza. La sobrecarga ha sido poco estudiada en los cuidadores de niños con cáncer, por lo que se requiere generar más conocimiento en esta área<sup>15</sup>.

De acuerdo con el modelo para abordar la carga del cuidado de la enfermedad crónica no trasmisible en Colombia, la competencia para cuidar en el hogar modula la sobrecarga del cuidador, hipótesis que merece ser sometida a prueba en el caso de los cuidadores familiares de niños con cáncer<sup>16</sup>.

De acuerdo con lo anterior, son objetivos de este estudio: describir el nivel de competencia para cuidar en el hogar y el nivel de sobrecarga en cuidadores familiares de niños con cáncer y establecer si existe relación entre la competencia para cuidar en el hogar y la sobrecarga del cuidador en cuidadores familiares de niños con cáncer.

## Materiales y métodos

Estudio cuantitativo descriptivo y correlacional, con corte trasversal. Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la versión trial del software Study Size, con un nivel de significación de 0.05 y poder del 90%. Fueron incluidos 118 cuidadores familiares de niños con cáncer de Colombia, que cumplían con los criterios de tener 18 años o más, ser padre o madre del niño con cáncer y tener un estatus mental intacto.

La información sociodemográfica de la muestra se tomó con la encuesta de caracterización del cuidado de la diada cuidador familiar-persona con enfermedad crónica GCP-UN-D. La encuesta reúne información de las condiciones y perfil sociodemográfico de la diada, percepción de carga y apoyo y los medios de información y comunicación. La encuesta cuenta con validez aparente en América Latina<sup>17</sup>.

La competencia para cuidar en el hogar se midió con la versión larga del instrumento CUIDAR-GCPC-UN-CPC, que consta de 60 ítems con escala likert en la que 1 es nunca

y 4 es siempre, puntajes por encima de 193 reportan competencia alta. El instrumento cuenta con 6 dimensiones así: C – Conocimiento, U- Unicidad o condiciones personales, I- Instrumental y procedural, D- Disfrute o bienestar, A- Anticipación o predicción, R- Relación social e interacción. El instrumento cuenta con pruebas de validez y tiene un alfa de Cronbach de 0.96<sup>18</sup>.

Para medir la sobrecarga de cuidador se empleó la entrevista Zarit, instrumento de 22 ítems con respuesta tipo likert donde 1 es nunca y 5 es siempre. Puntajes superiores a 56 corresponden a una sobrecarga intensa; el instrumento cuenta con 3 dimensiones, así: impacto, interpersonal, competencias y expectativas. Cuenta con pruebas psicométricas para Colombia que reportan su validez y un alfa de Cronbach de 0.86<sup>19</sup>.

El análisis de los datos se hizo con el programa SPSS versión 21 licenciado para la Universidad Nacional de Colombia. Para la descripción de los cuidadores, el nivel de competencia para el cuidado en el hogar y la sobrecarga del cuidador se utilizó estadística descriptiva. Para determinar si existe correlación entre las variables se empleó el estadístico Rho

**Tabla 1** Perfil sociodemográfico de cuidadores familiares de niños con cáncer

Perfil sociodemográfico	Porcentaje n = 118
<i>Género</i>	
Femenino	83.9
Masculino	16.1
<i>Edad</i>	
Media	28.3
D. estándar	5.9
Mínimo	15.3
Máximo	41.9
<i>Grado máximo de escolaridad</i>	
Ninguno	2.5
Primaria	36.4
Pregrado	6.8
Posgrado	0.8
Secundaria	50
Técnico	3.4
<i>Estado civil</i>	
Casado (a)	28
Separado (a)	5.1
Soltero (a)	24.6
Unión libre	39
Viudo (a)	3.4
<i>Ocupación</i>	
Empleado (a)	15.3
Estudiante	5.9
Hogar	63.6
Trabajo independiente	15.3
<i>Estrato socioeconómico</i>	
1	66.9
2	25.4
3	5.9
4	1.7

Fuente: Datos de estudio 2016.

**Tabla 2** Variables del rol de cuidador del niño con cáncer

Variables de cuidado	Porcentaje n = 118
<i>Único cuidador</i>	
No	39.8
Sí	60.2
<i>Tiempo en la relación de cuidado en meses</i>	
Media	6.6
D. estándar	7.1
Mínimo	0.8
Máximo	25.4
<i>Número de horas diarias de cuidado</i>	
Media	19.4
D. estándar	2.8
Mínimo	7.6
Máximo	20.3

Fuente: Datos de estudio 2016.

de Spearman, debido a que no se cumplieron los requisitos de normalidad mediante la prueba de Kolgomorov Smirnov.

El estudio contó con el aval del Comité de Ética de la Facultad de Enfermería de la Universidad Nacional de Colombia, serial UGI-169-2014<sup>20,21</sup>. Se llevó a cabo proceso de consentimiento informado, siendo la participación voluntaria.

## Resultados

A continuación se describen las características de los cuidadores familiares, su nivel de competencia para cuidar en el hogar, sobrecarga del cuidador y correlación entre las variables.

### Características de los cuidadores familiares

En la **tabla 1** se describen las características del perfil sociodemográfico de los cuidadores familiares estudiados.

En la **tabla 2** se consignan las características del rol de los cuidadores familiares estudiados.

En la **tabla 3** se incluyen las características de nivel de percepción de apoyo y bienestar por parte de los cuidadores familiares estudiados.

En la **tabla 4** se presentan las características de nivel de conocimiento, posibilidad de acceso y frecuencia de uso de TIC en los cuidadores familiares estudiados.

### Competencia para cuidar en el hogar

En la **tabla 5** se describe la competencia para cuidar en el hogar total y por dimensiones.

En la **figura 1** se presenta la clasificación del nivel alto, medio y bajo de la competencia para cuidar en el hogar por dimensiones y total en los cuidadores familiares estudiados.

### Sobrecarga del cuidador

En la **tabla 6** se describe la sobrecarga total y por dimensiones en los cuidadores familiares estudiados.

**Tabla 3** Nivel de percepción de apoyo y bienestar en cuidadores de niños con cáncer

Nivel de percepción de apoyo y bienestar Porcentaje n = 118	
<i>Nivel de apoyo psicológico percibido</i>	
Bajo	20.3
Medio bajo	27.1
Medio alto	47.5
Alto	5.1
<i>Nivel de apoyo familiar percibido</i>	
Bajo	2.5
Medio bajo	21.2
Medio alto	51.7
Alto	24.6
<i>Nivel de apoyo religioso percibido</i>	
Bajo	0.8
Medio bajo	9.3
Medio alto	37.3
Alto	52.5
<i>Nivel de apoyo económico percibido</i>	
Bajo	13.6
Medio bajo	44.1
Medio alto	39
Alto	3.4
<i>Nivel de apoyo social percibido</i>	
Bajo	2.5
Medio bajo	47.5
Medio alto	49.2
Alto	0.8
<i>Nivel de bienestar físico</i>	
Bajo	11
Medio bajo	21.2
Medio alto	59.3
Alto	8.5
<i>Nivel de bienestar psicológico</i>	
Bajo	7.6
Medio bajo	42.4
Medio alto	45.8
Alto	4.2
<i>Nivel de bienestar social</i>	
Bajo	0
Medio bajo	11.9
Medio alto	77.1
Alto	11
<i>Nivel de bienestar espiritual</i>	
Bajo	0
Medio bajo	4.2
Medio alto	40.7
Alto	55.1

Fuente: Datos de estudio 2016.

En la [figura 2](#) hay una representación comparativa de las dimensiones estandarizadas de la sobrecarga en los cuidadores estudiados.

En la [figura 3](#) se presenta el porcentaje del nivel de sobre-carga de los participantes.

## Relación entre competencia para cuidar en el hogar y sobrecarga del cuidador

No se encontró correlación entre la variable competencia para el cuidado en el hogar y sobrecarga del cuidador. Por otra parte, la competencia para cuidar en el hogar presentó un coeficiente Rho de Spearman de  $-0.19$  ( $p < 0.05$ ) con la dimensión de carga llamada impacto; la dimensión de la competencia para cuidar en el hogar denominada anticipación reportó un coeficiente Rho de Spearman de  $-0.22$  ( $p < 0.05$ ) con la sobrecarga del cuidador y de  $-0.3$  ( $p < 0.01$ ) con su dimensión impacto.

## Discusión

Se observa un perfil típico del cuidador del niño con cáncer, quien en general es mujer, joven, con escolaridad intermedia, con unión marital, ocupada en mayor parte al hogar<sup>1,2,22-27</sup> y como característica particular de Colombia el ser de nivel socioeconómico bajo. Estas variables son relevantes en esta población pues el ser mujer implica ejercer múltiples roles, situación que se relaciona con el desarrollo de la competencia para cuidar y la sobrecarga<sup>28,29</sup>; además, considerando que la competencia para el cuidado se puede aprender, aspectos como la escolaridad, la ocupación y el nivel socioeconómico son variables influyentes en el proceso.

Las variables del rol de cuidador evidencian que esta población tiene factores de riesgo para sufrir sobrecarga, pues en su mayoría son únicos cuidadores, llevan más de 6 meses desarrollando esta labor y tienen 19.4 h en promedio de dedicación diaria al cuidado, aspectos todos que se ha comprobado se relacionan con la ocurrencia de sobrecarga<sup>28,30-33</sup>. Sin embargo, a pesar de ser factores que pueden llegar a producir sobrecarga, también son factores que bien manejados pueden promover la adquisición de una adecuada competencia para cuidar, situación que los ubica en un lugar ambivalente, en el que sus resultados parecen ser modulados por el apoyo<sup>31,32</sup>.

El apoyo percibido por parte de los cuidadores estudiados fue con frecuencia medio a bajo en lo psicológico, familiar y social, mientras que el apoyo espiritual fue calificado como alto. Considerando la importancia del apoyo en situaciones de enfermedad crónica y su papel modulador en variables como el afrontamiento<sup>34</sup>, el estrés<sup>35</sup>, la resolución de problemas<sup>36</sup> y la calidad de vida<sup>37</sup>, próximos estudios deberían explorar si existe relación de este con la sobrecarga de cuidador de niños con cáncer. El bienestar percibido por los cuidadores corresponde a lo reportado frente al apoyo, ya que fue calificado entre niveles medios a bajos, a excepción del bienestar espiritual que en su mayoría fue alto.

La apropiación de las TIC por parte de los cuidadores está en un nivel medio en general, siendo mejor apropiadas la televisión, radio y teléfono que el computador e internet; estas variables son relevantes a la hora de intervenir para mejorar la competencia para el cuidado en el hogar, pues estudios de intervención con cuidadores de niños con cáncer han reportado buenos resultados con el uso de TIC<sup>9,12,38-41</sup>.

En la mayoría de la población estudiada se encontró un nivel medio de competencia para cuidar en el hogar, siendo aceptables los niveles de las variables conocimiento,

**Tabla 4** Nivel de apropiación de TIC en cuidadores familiares de niños con cáncer

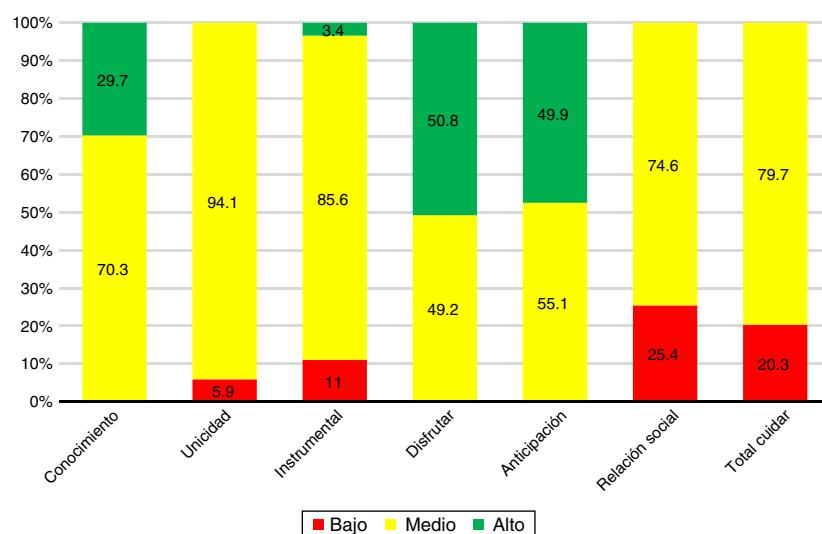
Nivel	Porcentaje n = 118				
	Nivel de conocimiento				
	Televisión	Radio	Computador	Teléfono	Internet
Alto	92.35	86.45	35.6	45.75	50
Medio	3.4	2.55	42.4	50.85	22.05
Bajo	4.25	11	22	3.4	27.95
<i>Posibilidad de acceso</i>					
Alto	94.05	77.95	21.15	83.05	19.45
Medio	2.55	11.05	33.1	1.7	56
Bajo	3.4	11	45.75	15.25	24.55
<i>Frecuencia de uso</i>					
Alto	94.9	57.65	16.1	79.65	15.3
Medio	2.55	23.7	43.2	4.25	59.3
Bajo	2.55	18.65	40.7	16.1	25.4

Fuente: Datos de estudio 2016.

**Tabla 5** Estadísticos descriptivos competencia para cuidar en el hogar-CUIDAR en cuidadores de niños con cáncer

Estadístico	C	U	I	D	A	R	CUIDAR
Media	23.9	30	20.8	32.3	15.5	30.2	153.1
Mediana	24	30	21	33	16	31	154.5
D. estándar	3.5	3.1	2.4	3.4	2.5	4.2	10.7
Mínimo	16	22	13	21	10	15	120
Máximo	32	36	29	41	19	37	178

Fuente: Datos de estudio 2016.

**Figura 1** Nivel de competencia para cuidar en el hogar total y dimensiones en cuidadores de niños con cáncer.  
Fuente: Datos de estudio 2016.

disfrutar y anticipación, lo que muestra que las dimensiones unicidad, instrumental y relación social deben fortalecerse; estos hallazgos son similares a los reportados en cuidadores familiares de personas adultas con enfermedad crónica<sup>6</sup>.

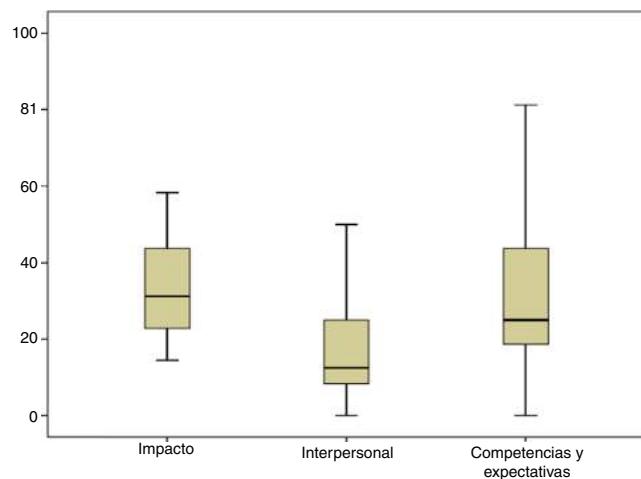
Por otra parte, la mayoría de los cuidadores familiares estudiados presentaron ausencia de sobrecarga, con tan

solo un 20.3% de sobrecarga ligera y un 10.2% de sobrecarga intensa; este hallazgo es llamativo pues, como ya se señaló, la población estudiada tiene varios factores de riesgo para sobrecarga. Una de las explicaciones posibles es que la sobrecarga es una variable compleja de objetivar en el cuidador de niños, pues el cuidado del menor hace

**Tabla 6** Estadísticos descriptivos sobre la sobrecarga del cuidador en cuidadores de niños con cáncer

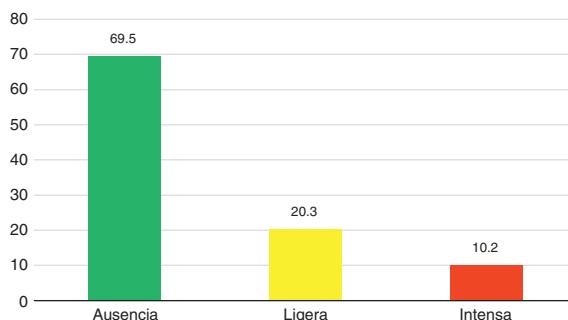
Descriptivo	Impacto	Interpersonal	Competencias y expectativas	Total sobrecarga
Media	28.9	10.8	8.8	48.5
Mediana	27	9	8	44
D. estándar	7.7	4.6	2.9	14.2
Mínimo	19	6	4	31
Máximo	50	26	17	91

Fuente: Datos de estudio 2016.



**Figura 2** Dimensiones estandarizadas sobre la sobrecarga del cuidador en cuidadores de niños con cáncer.

Fuente: Datos de estudio 2016.



**Figura 3** Nivel de sobrecarga del cuidador en cuidadores de niños con cáncer.

Fuente: Datos de estudio 2016.

parte de las necesidades propias de su edad, su condición de vulnerabilidad y su enfermedad, todo esto lleva a que el cuidador no exprese sobrecarga aun cuando la está viviendo. Se observa que las dimensiones interpersonal y competencias-expectativas son las más susceptibles de mejora.

En cuanto a la relación entre competencia para cuidar en el hogar y sobrecarga del cuidador, se encontró que son variables que no se correlacionan en su totalidad para esta población, pero sí se evidencian correlaciones que aunque débiles tienen significación estadística para algunas de sus dimensiones. Se observó relación negativa entre la sobrecarga del cuidador y la dimensión anticipación de la competencia para cuidar en el hogar, lo que puede explicar

que cuando el cuidador está preparado y puede anticiparse a las necesidades de cuidado o atención de urgencias de su receptor de cuidados, evita la ocurrencia de sobrecarga. Además se observó una relación negativa entre la competencia para cuidar en el hogar y la dimensión impacto de la sobrecarga, lo que también respalda que a mayor competencia menor impacto del cuidado en la vida del cuidador.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encontró que con frecuencia al entrevistar a los cuidadores familiares de niños con cáncer hubo expresiones de desacuerdo con la entrevista Zarit y expresiones como «Si es mi hijo a quien cuido no tengo por qué cansarme», «¿cómo una mamá se va a cansar de cuidar a su propio hijo?», situaciones que evocan que por el contexto cultural, el cuidado de los hijos se ve como un deber moral de la madre, lo que requiere revisar la entrevista Zarit, pues parece no medir con exactitud el concepto de sobrecarga del cuidador en cuidadores de niños con cáncer, a pesar de contar con pruebas psicométricas. Se hace necesario, entonces, que se adelante más investigación frente a la sobrecarga del cuidador del niño con cáncer en este contexto.

## Conclusiones

Los cuidadores familiares de niños con cáncer requieren mejorar su competencia para cuidar en el hogar, en especial en las dimensiones unicidad, instrumental y relación social. La sobrecarga del cuidador es una variable compleja de objetivar en esta población, solo el 30.5% de los cuidadores la expresó. La competencia para cuidar en el hogar y su dimensión anticipación influyen en la ocurrencia de sobrecarga, en particular en la dimensión impacto. Se requieren estudios que amplíen lo que se conoce de la sobrecarga del cuidador de niños con cáncer y su medición.

## Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

## Referencias

1. Barrera L, Galvis C, Moreno ME, et al. La habilidad de cuidado de los cuidadores familiares de personas con enfermedad crónica. *Investig EducEnferm*. 2006;24:36-46.
2. Rubira do Espírito Santo EA, Munhoz Gaíva MA, Martínez Espinosa M, Barbosa DA, Silva Belasco AG. Taking care of children with cancer: Evaluation of the caregivers' burden and quality of life. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2011;19:515-22.
3. Carrillo GG, Barrera OL, Sánchez HB, Carreño SP, Díaz LC. Efecto del programa de habilidad de cuidado para cuidadores

- familiares de niños con cáncer. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2013;17:168. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123901513701690>
4. Jones BL. Companionship, control, and compassion: A social work perspective on the needs of children with cancer and their families at the end of life. *J Palliat Med.* 2006;9:774–88.
  5. Given B, Sherwood PR, Given CW. What knowledge and skills do caregivers need? *Am J Nurs.* 2008;108 9 Suppl:28–34, quiz 34.
  6. Carrillo G, Barreto R, Arboleda L, Gutierrez O, Melo B, Ortiz V. Competencia para cuidar en el hogar de personas con enfermedad crónica y sus cuidadores en Colombia. *Rev Fac Med.* 2015;63:665–75.
  7. James K, Keegan-Wells D, Hinds PS, et al. The care of my child with cancer: Parents' perceptions of caregiving demands. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2002;19:218–28.
  8. Klassen A, Raina P, Reineking S, Dix D, Pritchard S, O'Donnell M. Developing a literature base to understand the caregiving experience of parents of children with cancer: A systematic review of factors related to parental health and well-being. *Support Care Cancer.* 2007;15:807–18.
  9. Yilmaz MC, Ozsoy Sa. Effectiveness of a discharge-planning program and home visits for meeting the physical care needs of children with cancer. *Support Care Cancer.* 2010;18:243–53.
  10. Askins MA, Sahler OJZ, Sherman SA, et al. Report from a multi-institutional randomized clinical trial examining computer-assisted problem-solving skills training for English- and Spanish-speaking mothers of children with newly diagnosed cancer. *J Pediatr Psychol.* 2009;34:551–63.
  11. Sahler OJZ, Dolgin MJ, Phipps S, et al. Specificity of problem-solving skills training in mothers of children newly diagnosed with cancer: Results of a multisite randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:1329–35.
  12. Dragone MA, Bush PJ, Jones JK, Bearison DJ, Kamani S. Development and evaluation of an interactive CD-ROM for children with leukemia and their families. *Patient Educ Couns.* 2002;46:297–307.
  13. Othman A, Blunden S, Mohamad N, Hussin ZAM, Osman ZJ. Piloting a psycho-education program for parents of pediatric cancer patients in Malaysia. *Psychooncology.* 2010;19:326–31.
  14. Litzelman K, Catrine K, Gangnon R, Witt WP. Quality of life among parents of children with cancer or brain tumors: The impact of child characteristics and parental psychosocial factors [citado 13 Jul 2016]. *Qual Life Res* [Internet]. 2011;20:1261-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21287280>
  15. Williams PD, Williams KA, Williams AR. Parental caregiving of children with cancer and family impact, economic burden: Nursing perspectives. *Issues Compr Pediatr Nurs.* 2014;37:39–60.
  16. Barrera OL, Carrillo GG, Chaparro DL, Sánchez HB. Modelo para abordar la carga del cuidado de la enfermedad crónica en Colombia. *Orinoquía.* 2015;19:89–99.
  17. Chaparro DL, Sánchez HB, Carrillo GM. Encuesta de caracterización del cuidado de la diada cuidador familiar -persona con enfermedad crónica. *Rev Cienc y Cuid.* 2014;11:31–45 [citado 10 Jul 2016].
  18. Carrillo GM, Sánchez HB, Rojas EMA. Validation of an instrument to assess the homecare competency of the family caregiver of a person with chronic disease [Internet; citado 26 Ene 2016]. *Invest Educ Enferm.* 2015; 33. Disponible en: <http://aprendeonlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iee/article/view/24453/20449>
  19. Barreto-Osorio RV, Aldana MSCde, Carrillo GG, et al. Entrevista percepción de carga del cuidado de Zarit: pruebas psicométricas para Colombia. *Aquichan.* 2015;15:368–80.
  20. República de Colombia. Resolución 8430 de 1993 [Internet; citado 10 Jul 2016]. 1993; 1993. p. 1-12. Disponible en: [http://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite\\_de\\_etica/Res\\_8430\\_1993\\_-Salud.pdf](http://www.unisabana.edu.co/fileadmin/Documentos/Investigacion/comite_de_etica/Res_8430_1993_-Salud.pdf)
  21. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos [Internet; citado 10 Jul 2016]. 2008. p. 1-119. Disponible en: [http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas\\_eticas\\_internacionales.htm](http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas_eticas_internacionales.htm)
  22. Sánchez P, Díaz J, Cuéllar I, Castellanos B, Fernández T, Tena A. La salud física e psicológica de las personas cuidadoras: comparación entre cuidadores formales e informales [citado 13 Jul 2016]. [Internet]. IMSERSO. 2008. p. 1-126. Disponible en: <http://www.imserso.es/InterPresent1/groups/imserso/documents/binario/idi24.07saludfisica.pdf>
  23. Cline RJW, Harper FWK, Penner LA, Peterson AM, Taub JW, Albrecht TL. Parent communication and child pain and distress during painful pediatric cancer treatments. *Soc Sci Med.* 2006;63:883–98.
  24. Anderzén CA, Kihlgren M, Svantesson M, Sorlie V. Parental handling of fear in children with cancer; Caring in the best interests of the child. *J Pediatr Nurs.* 2010;25:317–26.
  25. Pöder U, Ljungman G, von Essen L. Parents' perceptions of their children's cancer-related symptoms during treatment: A prospective, longitudinal study. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40:661–70.
  26. Matteo B, Pierluigi B. Descriptive survey about causes of illness given by the parents of children with cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2008;12:134–41.
  27. Patistea E, Babatsikou F. Parents' perceptions of the information provided to them about their child's leukaemia. *Eur J Oncol Nurs.* 2003;7:172–81.
  28. D'Onofrio G, Sancarlo D, Addante F, et al. Caregiver burden characterization in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015;30:891–9.
  29. Abellán HM, López FC, Santi CM, Deudero SM, Picardo GJ. ¿Quién es el receptor de intervenciones sociosanitarias y cuáles son sus necesidades? *Enferm Clínica.* 2016;26:49–54.
  30. Andrén S, Elmståhl S. The relationship between caregiver burden, caregivers' perceived health and their sense of coherence in caring for elders with dementia. *J Clin Nurs.* 2008;17:790–9.
  31. Chien W-T, Chan SW, Morrissey J. The perceived burden among Chinese family caregivers of people with schizophrenia. *J Clin Nurs.* 2007;16:1151–61.
  32. Jaracz K, Grabowska-Fudala B, Górná K, Kozubski W. Caregiving burden and its determinants in Polish caregivers of stroke survivors. *Arch Med Sci.* 2014;10:941–50.
  33. Akpan-Idiok PA, Anarado AN. Perceptions of burden of caregiving by informal caregivers of cancer patients attending University of Calabar Teaching Hospital, Calabar, Nigeria. *Pan Afr Med J.* 2014;18:1–8.
  34. Huerta R, Corona J, Méndez J. Evaluación de los estilos de afrontamiento en cuidadores primarios de niños con cáncer. *Rev Neurol Neurocir y Psiquiatr* [Internet]. 2006;46–51 [citado 18 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.medicgraphic.com/pdfs/reneueupsi/nnp-2006/nnp061.g.pdf>
  35. Rubia JM de la, Rodríguez JM. Reacción ante el diagnóstico de cáncer en un hijo: estrés y afrontamiento. *Psicología y Salud.* 2013; 19: 189–96.
  36. Espada MC, Grau C, Fortes MC. Enseñar estrategias de afrontamiento a padres de niños con cáncer a través de un cortometraje. *An Sist Sanit Navar.* Gobierno de Navarra. Departamento de Salud. 2010;33:259–69.
  37. Ibañez E, Baquero A. Beneficio del apoyo social a la calidad de vida de los niños y niñas enfermos de cáncer: una revisión sistemática cualitativa. [Internet]. Bogotá: Universidad del Bosque; 2009 [citado 6 Jun 2016] Disponible en: [http://m.uelbosque.edu.co/sites/default/files/publicaciones/revistas/revista\\_colombiana\\_enfermeria/volumen4/beneficio\\_apoyo\\_psicosocial\\_calidad\\_vida\\_ninos\\_ninas\\_enfermos\\_cancer.pdf](http://m.uelbosque.edu.co/sites/default/files/publicaciones/revistas/revista_colombiana_enfermeria/volumen4/beneficio_apoyo_psicosocial_calidad_vida_ninos_ninas_enfermos_cancer.pdf)
  38. Ewing LJ, Long K, Rotondi A, Howe C, Bill L, Marsland AL. Brief report: A pilot study of a web-based resource for

- families of children with cancer. *J Pediatr Psychol.* 2009;34: 523–9.
39. Svarasdottir EK, Sigurdardottir A. The feasibility of offering a family level intervention to parents of children with cancer. *Scand J Caring Sci.* 2005;19:368–72.
40. Mullins LL, Fedele DA, Chaffin M, et al. A clinic-based interdisciplinary intervention for mothers of children newly diagnosed with cancer: A pilot study. *J Pediatr Psychol.* 2012;37: 1104–15.
41. Stehl ML, Kazak AE, Alderfer MA, et al. Conducting a randomized clinical trial of an psychological intervention for parents/caregivers of children with cancer shortly after diagnosis. *J Pediatr Psychol.* 2009;34:803–16.



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo



Pedro de Jesús Sobrevilla Calvo<sup>a,\*</sup>, Nora Sobrevilla Moreno<sup>b</sup>  
y Francisco Javier Ochoa Carrillo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Hematología, Hospital Español de México, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Instituto Nacional de Cancerología de México, Ciudad de México, México

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

Disponible en Internet el 5 de octubre de 2016

#### PALABRAS CLAVE

Neutropenia;  
Quimioterapia;  
Febril;  
Citotoxicidad;  
Mielosupresión

**Resumen** La neutropenia inducida por quimioterapia es una complicación frecuente y grave del tratamiento oncológico. Una de sus consecuencias es la interrupción del tratamiento citotóxico, situación que afecta la respuesta de los pacientes oncológicos y su calidad de vida. Asimismo, produce un incremento en los costos de la atención médica. El manejo de la neutropenia inducida por quimioterapia debe incluir estrategias preventivas y terapéuticas de las cuales debe estar alerta el oncólogo clínico tanto para tomar en cuenta el potencial mielosupresor de la quimioterapia como para implementar los abordajes de tratamiento adecuados. Los factores estimulantes de colonias de los granulocitos son la piedra angular para el manejo de esta complicación y han resultado herramientas efectivas.

© 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

Neutropenia;  
Chemotherapy;  
Febrile;  
Cytotoxicity;  
Myelosuppression

**Chemotherapy-induced neutropenia: The oncologist's point of view**

**Abstract** Chemotherapy-induced neutropenia is a frequent and serious complication of the oncological treatment. One of its consequences is the interruption of the cytotoxic treatment, which affects the patient response and quality of life, as well as increasing the cost of medical care. Management of chemotherapy-induced neutropenia must include preventive and therapeutic strategies, which the oncologist must take into account when considering the potential

\* Autor para correspondencia. Avenida Ejército Nacional 617, Miguel Hidalgo, Granada, 11520 Ciudad de México, México.  
Teléfono: 01 55 5255 9600.

Correo electrónico: [sobrevilla.pedro@gmail.com](mailto:sobrevilla.pedro@gmail.com) (P.J. Sobrevilla Calvo).

myelosuppressive agent and to implement the appropriate treatment approaches. Granulocyte colony stimulating factors are the cornerstone for the management of this complication and have become quite effective treatment tools.

© 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 quimioterapia citotóxica usada comúnmente en el tratamiento de tumores malignos causa mielosupresión, además de neutropenia y neutropenia febril (NF), alteraciones frecuentes, tempranas y potencialmente serias<sup>1</sup>.

Los neutrófilos son de suma importancia en la contención de infecciones y el primer elemento celular en la cascada inflamatoria. Cuando hay neutropenia disminuye la respuesta inflamatoria a las infecciones y diseminación de las bacterias. A menudo, los pacientes con infección y neutropenia presentan fiebre como única manifestación clínica de sepsis.

La severidad de la neutropenia ha sido clasificada de acuerdo con los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. en 4 grados<sup>2</sup>:

Grado 1: neutrófilos de 1,500 a 2,000 células/mm<sup>3</sup>

Grado 2: neutrófilos de 1,000 a 1,500 células/mm<sup>3</sup>

Grado 3: neutrófilos de 500 a 1,000 células/mm<sup>3</sup> y

Grado 4: neutrófilos cuando hay < 500 células/mm<sup>3</sup>

Se considera neutropenia profunda cuando la cuenta es < 100 células/mm<sup>3</sup>. Cuando la cuenta de neutrófilos es < 500 células/mm<sup>3</sup> el riesgo de infección sería aumenta<sup>1</sup>.

La NF se define como una temperatura oral > 38.5 grados Celsius o 2 mediciones consecutivas > 38 GC por 2 h y una cuenta de neutrófilos < 0.5 × 10<sup>9</sup>/l o una disminución esperada por debajo de 0.5 × 10<sup>9</sup>/l. Se considera que la presencia de fiebre y neutropenia es una urgencia médica que requiere de atención inmediata, ya que es una complicación potencialmente letal<sup>2</sup>.

En una cohorte en EE. UU., la NF ocurrió en el 6% de los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento<sup>3</sup>. En un estudio retrospectivo, la incidencia de NF en pacientes con enfermedad metastásica de tumores sólidos durante la administración de quimioterapia mielosupresiva osciló entre el 13% y el 21%<sup>4</sup>.

Las consecuencias de la neutropenia incluyen retrasos en el tratamiento citotóxico, lo cual puede asociarse con disminución de su eficacia; en caso de NF, con hospitalización, hemocultivos y uso de antibióticos intravenosos, así como de factores estimulantes de colonias de los granulocitos (G-CSF). Ello afecta la calidad de vida de los pacientes e incrementa los costos de la atención médica. Por estas razones es crítico limitar o prevenir la neutropenia inducida por quimioterapia (NIQ) citotóxica.

**Tabla 1** Ejemplos de esquemas de quimioterapia con riesgo mayor de 20% para neutropenia febril

Tipo de tumor	Esquema	Riesgo de neutropenia febril (%)
Cáncer de mama <sup>7</sup>	TAC	25
Cáncer de pulmón <sup>8</sup>	Docetaxel/CBP	26
Tumores germinales <sup>9</sup>	TIP	28
Sarcomas <sup>10</sup>	AIM	31-56
Cáncer de estómago <sup>11</sup>	DCF	29
Cáncer de vejiga <sup>12</sup>	MVAC	26

AIM: doxorubicina, ifosfamida, MESNA; CBP: carboplatino; DCF: docetaxel, cisplatino, fluorouracilo; MVAC: metotrexato, vinblastin, doxorubicina, cisplatino; TAC: docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida; TIP: paclitaxel, ifosfamida, cisplatino.

## Factores de riesgo para neutropenia inducida por quimioterapia

Se pueden dividir en 2 grandes grupos: los relacionados con el paciente y los relacionados con el esquema de quimioterapia administrado.

### Riesgo de acuerdo con el esquema de quimioterapia

El esquema de quimioterapia incluye 2 factores fundamentales:

- 1) medicamento específico con su potencial particular de mielotoxicidad y
- 2) dosis.

Hay extensa información de la mielotoxicidad de cada esquema de quimioterapia en numerosos ensayos clínicos. En ellos se hace mención de las complicaciones del riesgo para cada esquema<sup>5</sup>. En general, los esquemas con un riesgo mayor de 20% de presentar NF para tumores sólidos incluyen la combinación de una antraciclina con un taxano (comúnmente en cáncer de mama); ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y rituximab (y esquemas relacionados) en linfoma; docetaxel, cisplatino y fluorouracilo para cáncer de estómago; paclitaxel, ifosfamida y cisplatino para tumores germinales, entre otros<sup>6</sup> (tabla 1<sup>7-12</sup>). Algunos medicamentos son especialmente mielotóxicos por sí solos, como cabazitaxel, el cual se asocia con hasta un 82% de neutropenia grado ≥ 3 y con un 8% de NF<sup>13</sup>.

Otro factor muy importante para el desarrollo de la NIQ es la intensidad en la administración de quimioterapia. En este sentido, se puede acortar el período de descanso entre 2 administraciones de quimioterapia. Aunque la eficacia del esquema aumenta, también se incrementa el riesgo de neutropenia. Un ejemplo es el régimen doxorubicina con ciclofosfamida en dosis densas en cáncer de mama, que mejora la respuesta tumoral y la supervivencia<sup>14</sup>. Usualmente, se considera que todos los esquemas en dosis densas son altamente mielotóxicos y se administran con G-CSF de manera profiláctica.

Así como el acortamiento entre ciclos de quimioterapia puede incrementar la eficacia del tratamiento, existe evidencia de que disminuir la dosis o incrementar el período entre ciclos disminuye la eficacia del esquema de quimioterapia en varias neoplasias como cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y linfomas<sup>15-18</sup>.

El riesgo también es mayor en los primeros ciclos de quimioterapia. Por ejemplo, en un estudio en pacientes con cáncer de mama tratados con docetaxel y doxorubicina y con soporte con G-CSF, la mayor parte de los eventos de NF se presentó en el primer ciclo<sup>19</sup>. Esto no implica que la NIQ no pueda presentarse en ciclos posteriores.

En un estudio reciente se demostró la importancia de continuar con la administración profiláctica de G-CSF en todos los ciclos<sup>20</sup>.

### Factores de riesgo relacionados con el paciente

Las características del paciente son un factor fundamental para el riesgo de NIQ. La edad tiene gran importancia porque el factor de riesgo más frecuentemente asociado con NF es la edad mayor de 65 años<sup>21</sup>. Otros factores de riesgo para NIQ y NF son estadio avanzado del cáncer, episodios previos de NIQ o NF, no recibir factores estimulantes y no recibir antibióticos profilácticos<sup>22</sup>.

También el estado funcional, desnutrición, comorbilidades (incluida la enfermedad renal o cardíaca), leucopenia basal antes del inicio de la quimioterapia y el sexo femenino aumentan el riesgo de NIQ<sup>11,23</sup>.

### Manejo de la neutropenia inducida por quimioterapia

El manejo de la NIQ puede involucrar estrategias preventivas, terapéuticas o ambas. El clínico debe tomar en cuenta los resultados con respecto a toxicidad en los ensayos clínicos, pero también es fundamental considerar la frecuencia de neutropenia en su comunidad para tomar decisiones con respecto a la prevención de la misma. Por ejemplo, el estudio de aprobación de docetaxel/ciclofosfamida para cáncer de mama adyuvante reportó una tasa de NF del 5%<sup>24</sup>; sin embargo, otros estudios han demostrado tasas de hasta el 20%<sup>6</sup>.

Dentro de las estrategias de prevención y tratamiento se incluyen el uso de antibióticos y de G-CSF.

### Factores estimulantes de colonias de los granulocitos

Los factores de crecimiento mieloide son una clase de agentes biológicos que regulan la proliferación, diferenciación,

supervivencia y activación de las células hematopoyéticas de la línea mieloide.

El G-CSF es producido por los macrófagos linfocitos, fibroblastos y células endoteliales. Este induce la producción y liberación de granulocitos neutrófilos en la médula ósea y estimula su capacidad funcional periférica. Además, tiene funciones activadoras de neutrófilos como el *burst oxidativo*, degranulación, fagocitosis y quimiotaxis. El G-CSF también estimula los mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Participa en la inmunidad innata y se piensa que también tiene actividad inmunorreguladora en la inmunidad adaptativa<sup>25</sup>.

Antes del advenimiento de los G-CSF en 1986, se trataba de evitar la NIQ y la NF con disminución de dosis o con alargamiento del intervalo entre ciclos. La introducción de los G-CSF tuvo un efecto significativo en el manejo de la toxicidad hematológica porque estos compuestos estimulan la producción y maduración de neutrófilos. Asimismo, diversos estudios clínicos han demostrado que los G-CSF reducen la incidencia de NF en pacientes que reciben quimioterapia<sup>26</sup>.

En México están disponibles 2 G-CSF: filgrastim de duración corta y pegfilgrastim de larga duración. La administración de G-CSF ha demostrado reducir la incidencia, duración y severidad de la NIQ en cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de mama, sarcoma, tumores sólidos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma no Hodgkin<sup>27</sup>, así como la incidencia de NF y el riesgo de infección en pacientes que reciben quimioterapia<sup>28,29</sup>.

Los G-CSF disminuyen la necesidad de reducciones de dosis y retardos en los ciclos de tratamiento, aunque esto no se ha asociado a incremento en la supervivencia o a las tasas de respuesta. Sin embargo, esto ha permitido el uso de regímenes de dosis densas, los cuales se han relacionado con incremento en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global en cáncer de mama, en comparación con esquemas convencionales<sup>30</sup>.

El otro compuesto en uso es la molécula pegilada del filgrastim. La pegilación limita el aclaramiento renal, de manera que el sistema del receptor del GSC en los neutrófilos se convierte en el sistema principal de excreción. Este mecanismo de autorregulación determina niveles séricos altos durante la neutropenia, lo cual permite la administración de una sola dosis por ciclo de quimioterapia<sup>31</sup>.

El filgrastim debe iniciarse al día siguiente o hasta 3-4 días después de completar la quimioterapia, en una dosis diaria de 5 µg/kg diario hasta la recuperación de la cuenta de neutrófilos posterior al nadir o hasta niveles cercanos a la normalidad. En el caso de pegfilgrastim, una dosis única de 6 mg es suficiente por ciclo de quimioterapia y, en la mayoría de los ensayos clínicos, ha sido administrada el día posterior a la quimioterapia. La razón de no inyectar el compuesto pegilado el mismo día de la administración de la quimioterapia es el potencial de incrementar la neutropenia, debido a la estimulación de los progenitores mieloides por el factor estimulante de colonias, lo que implica exposición de estos progenitores al efecto citotóxico de la quimioterapia.

Hay al menos 2 estudios en cáncer de mama y en linfoma no Hodgkin<sup>32,33</sup> en los cuales se observó mayor incidencia de NF en los pacientes tratados con PEG G-CSF en el mismo día; no obstante, a pesar de que la neutropenia grado 4 fue mayor no hubo incremento en la incidencia total de neutropenia. Las guías actuales recomiendan la administración

de pegfilgrastim al día siguiente de la administración de quimioterapia<sup>6,27</sup>.

En Europa ha sido aprobado desde 2013 lipegfilgrastim (G-CSF recombinante humano, r-met-HuG-CSF), una novedosa molécula glucopegilada, obtenida mediante un proceso de glucosilación enzimática específica de sitio<sup>34,35</sup>. Lipegfilgrastim ha demostrado no inferioridad frente a pegfilgrastim en un estudio clínico de fase 3 en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron quimioterapia mielosupresora<sup>36</sup>. No se llevaron a cabo estudios clínicos de fase 3 en pacientes hematológicos; sin embargo, está registrado el estudio NCT02044276 en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), denominado AVOID, que se encuentra en etapa de reclutamiento para pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo de células B<sup>37</sup>. El estudio alemán NADIR también ha estado incluyendo a pacientes con linfoma Hodgkin y leucemia, según lo reportado el análisis interino<sup>38</sup>.

## Efectos adversos

El uso de G-CSF no es inocuo. Del 10-30% de los pacientes presentan dolor óseo de leve a moderado, lo cual puede controlarse efectivamente con analgésicos no opioides. Además, hay un incremento en el riesgo de dolor musculoesquelético asociado con estos medicamentos<sup>39</sup>. Otros efectos adversos reportados son reacciones alérgicas, síndrome de dificultad respiratoria aguda, hemorragia alveolar y hemoptisis<sup>40,41</sup>. En pacientes con trasplante de células madre, se ha reportado rotura esplénica, en algunos casos fatal<sup>42</sup>.

## Profilaxis primaria

Antes de la existencia de los factores estimulantes de colonias, las estrategias para disminuir el riesgo de mielotoxicidad eran reducir la dosis de los medicamentos o retrasar su administración.

La profilaxis primaria se refiere a la administración de factores estimulantes de colonias desde el primer ciclo de quimioterapia. Antes del inicio del tratamiento sistémico, se debe realizar una valoración de riesgo de NF. Esto puede incluir diferentes variables, entre ellas, el tipo de enfermedad, esquema de quimioterapia (dosis altas, dosis densas o dosis estándar), factores de riesgo de cada paciente y la intención del tratamiento (adyuvante vs. prolongar la supervivencia vs. manejo de enfermedad sintomática).

Desafortunadamente, no existen en este momento nomogramas que evalúen el riesgo, por lo que el clínico deberá tomar la decisión sobre dar la profilaxis primaria de acuerdo con estos factores y conforme a su experiencia clínica. Las guías actuales recomiendan este tipo de profilaxis para pacientes tratados con esquemas con riesgo de NF mayor de 20% o esquemas de dosis densas<sup>27,43</sup>. Otros factores que deben tomarse en cuenta son la edad (mayor o igual a 65 años), enfermedad avanzada, tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia, presencia de infección, heridas abiertas o cirugías recientes, estado funcional y/o nutricional pobres, función renal baja, disfunción hepática (especialmente elevación de las bilirrubinas), enfermedad cardiovascular, múltiples comorbilidades e infección por VIH<sup>44-46</sup>.

**Tabla 2** Factores de mal pronóstico en pacientes con neutropenia febril

Síndrome de sepsis
Edad ≥ 65 años
Neutropenia profunda (cuenta absoluta de neutrófilos ≤ 0.1 × 10 <sup>9</sup> /l)
Tiempo esperado de neutropenia ≥ 10 días
Neumonía
Infección fungica invasiva
Otras infecciones clínicamente documentadas
Hospitalización en el momento de la fiebre
Episodio previo de neutropenia febril

Fuente: Smith et al.<sup>43</sup>

Los ensayos clínicos sobre el beneficio de la profilaxis primaria son contradictorios. Existe una revisión sistemática que incluyó estudios de pacientes con tumores sólidos y linfoma no Hodgkin tratados con G-CSF como profilaxis primaria, en el cual se demostró reducción del riesgo de NF y mejoría en la intensidad de dosis relativa de quimioterapia. Además, se reportaron resultados más alentadores en el riesgo de mortalidad relacionada con infección y de muerte temprana durante el tratamiento<sup>47</sup>. Sin embargo, no hay evidencia de que esta medida afecte la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global.

## Profilaxis secundaria

Luego de un evento de NF, existe un riesgo del 50-60% de presentar un episodio similar en ciclos posteriores<sup>48</sup>. Hasta hace unos años, la estrategia para disminuir este riesgo en ciclos subsecuentes era ajustar la dosis inicial de quimioterapia o retrasar la administración del siguiente ciclo. La profilaxis secundaria se refiere a la administración de factores estimulantes de colonias en los ciclos posteriores a un evento de NF.

Hasta el momento, no existen estudios prospectivos que evalúen la eficacia de esta estrategia, pero las guías internacionales recomiendan utilizarla en los casos en los que los cambios en la intensidad de dosis comprometan la eficacia del tratamiento (por ejemplo, en el contexto adyuvante)<sup>27,43</sup>.

## Uso de factores estimulantes de colonias de los granulocitos en otros contextos

Las guías actuales no recomiendan la administración de factores estimulantes de colonias en pacientes con neutropenia asintomáticas o afebriles, ya que estos solo han demostrado acortamiento de la neutropenia por un día, sin reducción significativa de NF o infección<sup>27,43</sup>.

Por otro lado, el uso de factores de crecimiento mieloídes en el contexto de NF ha reportado menor tiempo de hospitalización y menos tiempo de recuperación de neutrófilos, pero no ha logrado prolongar la supervivencia<sup>49</sup>. Esto ha propiciado que los expertos recomiendan su uso únicamente en pacientes con factores de alto riesgo para complicaciones asociadas a infecciones o con factores de mal pronóstico

(tabla 2<sup>43</sup>). El manejo de la NF no se abordará en esta revisión, por lo que se recomienda consultar otros textos.

## Antibióticos profilácticos

Se han recomendado en pacientes con una duración esperada de neutropenia (cuenta absoluta de neutrófilos < 1,000) por más de 7 días. Se sugiere utilizar levofloxacino porque tiene el mismo espectro de cobertura que ciprofloxacino y ofloxacino contra patógenos gramnegativos, además de cierta actividad contra microorganismos grampositivos, incluido el estreptococo.

El uso de levofloxacino en pacientes con riesgo de neutropenia mayor a 7 días se ha asociado con reducción en infecciones bacterianas clínicamente significativas. En pacientes con riesgo bajo de complicaciones infecciosas (lo cual incluye la mayor parte de los pacientes con tumores sólidos), el beneficio de los antibióticos profilácticos es la reducción de la fiebre, más que de los procesos infecciosos. En pacientes en quienes la duración de la neutropenia esperada es menor de 7 días, no se recomienda la administración de estos medicamentos<sup>20</sup>.

## Conclusión

La NIQ es el efecto adverso mielotóxico más frecuentemente asociado con quimioterapia citotóxica en pacientes con tumores sólidos; de modo que la identificación de factores de riesgo asociados es de vital importancia para el adecuado manejo de la misma. La disponibilidad de los G-CSF es una herramienta para el manejo de estos eventos. Su uso ha optimizado tanto la dosis como la frecuencia de los ciclos de quimioterapia.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Foote M. The importance of planned dose of chemotherapy on time: Do we need to change our clinical practice? *Oncologist*. 1998;3:365–8.
2. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Published: May 28, 2009. (v4.03: June 14, 2010) [consultado Ene 2016]. Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03.2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03.2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf).
3. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v252–6.
4. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: A nationwide prospective cohort study. *Cancer Med*. 2014;3:434–44.
5. Weycker D, Li X, Edelsberg J, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic solid tumors. *J Oncol Pract*. 2015;10:47–54. DOI: 10.1200/JOP.2014.001492; published online ahead of print at [jop.ascopubs.org](http://jop.ascopubs.org) on December 9.
6. Chan A, Fu WH, Shih V, Coyuco JC, Tan SH, Ng R. Impact of colony-stimulating factors to reduce febrile neutropenic events in breast cancer patients receiving docetaxel plus cyclophosphamide chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2011;19:497–504.
7. Martin M, Segui MA, Anton A, et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:2200–10.
8. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42:2433–53.
9. Mead GM, Cullen MH, Huddart R, et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: A medical research council trial. *Br J Cancer*. 2005;93:178–84.
10. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol*. 1998;21:317–21.
11. Lyman GH. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: A review of the evidence. *J Natl Compr Canc Netw*. 2005;3:557–71.
12. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III. Trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. *J Clin Oncol*. 2001;19:2638–46.
13. Fiegl M, Steger GG, Studnicka M, Eisterer W, Jaeger C, Willenbacher W. PEGfilgrastim prophylaxis in patients at different levels of risk for chemotherapy-associated febrile neutropenia: An observational study. *Curr Med Res Opin*. 2013;29: 505–15.
14. Aapro M, Crawford J, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: Where are we now? *Support Care Cancer*. 2010;18:529–41.
15. Bosly A, Bron D, van Hoof A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol*. 2008;87:277–83.
16. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114:479–84.
17. Jakobsen A, Berglund A, Glimelius B, et al. Dose-effect relationship of bolus 5-fluorouracil in the treatment of advanced colorectal cancer. *Acta Oncol*. 2002;41:5255–331.
18. Tjan-Heijnen VC, Wagener DJ, Postmus PE. An analysis of chemotherapy dose and dose-intensity in small-cell lung cancer: Lessons to be drawn. *Ann Oncol*. 2005;13:1519–30.
19. Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: A multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2002;13:903–9.
20. Aarts MJ, Peters FP, Mandigers CM, et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J Clin Oncol*. 2013;31:4290–6.
21. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced

- febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47:8–32.
22. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol.* 2000;18:3558–85.
23. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist.* 2005;10:427–37.
24. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:5381–7.
25. Triozzi PL. Principles of biologic Therapy. En: Loprinzi CL, comp. ASCO-SEP, Medical Oncology Self-Evaluation Program. Third ed. Alexandria, VA: Springer Healthcare; 2013. p. 71-89.
26. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: Systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2011 Sep 23;11:404.
27. NCCN Guidelines Version 2.2013. Myeloid growth factors [consultado Ene 2016]. Disponible en: [https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/hematologic/english/myeloid\\_growth.pdf](https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/hematologic/english/myeloid_growth.pdf).
28. Muhonen T, Jantunen I, Pertovaara H, et al. Prophylactic filgrastim (G-CSF) during mitomycin-C, mitoxantrone, and methotrexate (MMM) treatment for metastatic breast cancer. A randomized study. *Am J Clin Oncol.* 1996;19:232–4.
29. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: Effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med.* 2007;147:400–11.
30. Dubois RW, Pinto LA, Bernal M, Badamgarav E, Lyman GH. Benefits of GM-CSF versus placebo or G-CSF in reducing chemotherapy-induced complications: A systematic review of the literature. *Support Cancer Ther.* 2004;2:34–41.
31. Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:295–306.
32. Kaufman PA, Paroly W, Rinaldi D. Randomized double blind phase 2 study evaluating same-day vs next-day administration of pegfilgrastim with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) in women with early stage and advanced breast cancer (abstract). Presented at SABCS. Abstract 1054.
33. Saven A, Schwartzberg L, Kawyin P, et al. Randomized, double-blind, phase 2 study evaluating same-day vs next-day administration of pegfilgrastim with R-CHOP in non-Hodgkin's lymphoma patients (abstract). *J Clin Oncol.* 2006;24 Suppl 18. Abstract 7570.
34. Ratti M, Tomasello G. Lipegfilgrastim for the prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8:15–24.
35. Guariglia R, Martorelli MC, Lerose R, Telesca D, Milella MR, Musto P. Lipegfilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia of cancer patients. *Biologics.* 2016;10:1–8.
36. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: A randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer.* 2013;13:386.
37. Merckle GmbH. A comparative Study on Efficacy and Safety of Lipegfilgrastim in Comparison to Pegfilgrastim in Elderly Patients With Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphomas at high Risk for R-CHOP-21-induced Neutropenia (AVOID). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044276>
38. Kurbacher CM, Fietz T, Diel IJ, et al. NADIR: A non-interventional study on the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia using lipegfilgrastim – First interim analysis. *Oncol Res Treat.* 2015;38:221–9.
39. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25:3158–67.
40. Food and Drug Administration. Filgrastim label information [consultado Ene 2016]. Disponible en: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=97cc73cc-b5b7-458a-a933-77b00523e193>.
41. Food and Drug Administration. Pegfilgrastim label information [consultado Ene 2016]. Disponible en: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=fdf5d72-6b80-435a-afa4-c5d74dd852ce>.
42. Tigue CC, McKoy JM, Evens AM, Trifilio SM, Tallman MS, Bennett CL. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: An overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40:185–92.
43. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33:3199–212, doi: 10.1200/JCO.2015.62.3488. Publicación electrónica 13 Jul 2015.
44. Lyman GH, Abella E, Pettingell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;90:190–9.
45. Hosmer W, Malin J, Wong M. Development and validation of a prediction model for the risk of developing febrile neutropenia in the first cycle of chemotherapy among elderly patients with breast, lung, colorectal, and prostate cancer. *Support Care Cancer.* 2011;19:333–41.
46. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer.* 2011;117:1917–27.
47. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25:3158–67.
48. Haim N, Shulman K, Goldberg H, Tsalic M. The safety of full-dose chemotherapy with secondary prophylactic granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) following a prior cycle with febrile neutropenia. *Med Oncol.* 2005;22:229–32.
49. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2005;23:4198–212.



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Metástasis a pulmón: manejo individualizado



Edgardo Jiménez Fuentes<sup>a,b</sup>, Oscar Gerardo Arrieta Rodriguez<sup>b</sup>,  
Ángel Herrera Gómez<sup>a</sup> y Luis Alberto Chinchilla Trigos<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Unidad Funcional de Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Ciudad de México, México

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

Disponible en Internet el 20 de octubre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Biología de metástasis pulmonares;  
Metastasectomy pulmonar

**Resumen** En el manejo de la enfermedad oncológica, la presentación de metástasis a pulmón se encuentra en el 20-60% a lo largo de su historia natural. Esta oscilación tan amplia obedece a la histología del tumor, comportamiento biológico, etapa clínica al momento de diagnóstico, tipo de control ofrecido a la enfermedad primaria y la respuesta a tratamiento. Todo lo anterior exige la constitución de un grupo oncológico torácico que se encuentre altamente familiarizado con el tratamiento y comportamiento de la neoplasia primaria para ofrecer un control de las metástasis secundarias pulmonares. Hay suficiente evidencia que corrobora que el manejo multidisciplinario de las metástasis pulmonares es hoy la mejor forma de impactar en la supervivencia libre de enfermedad y en el aumento en la supervivencia global con adecuada función pulmonar y 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

Biology of lung metastases;  
Lung metastasectomy

**Lung metastases: Individualised management**

**Abstract** Lung metastases occur in 20-60% of cases during the natural course of managing cancers. This wide range depends on tumour histology, biological behaviour, clinical stage at diagnosis, type of control of the primary disease, and response to treatment. All this requires the establishment of a thoracic oncology group that is highly familiar with the treatment and behaviour of the primary tumour in order to provide control of secondary lung metastases. There

\* Autor para correspondencia. Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14080 Ciudad de México, México. Teléfono: +52 55 5628 0400x832; fax: +52 55 555485 6270. Celular: 5565768078.

Correo electrónico: [chinchillasurgery@hotmail.com](mailto:chinchillasurgery@hotmail.com) (L.A. Chinchilla Trigos).

is sufficient evidence to demonstrate that multidisciplinary management of lung metastases is now the best way to improve disease-free survival and increase overall survival with adequate lung function and 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

El parénquima pulmonar, el hígado y el hueso suelen ser los sitios más frecuentes para el depósito de células neoplásicas que han entrado al torrente sanguíneo y en menor medida por diseminación linfática. El 40% de las metástasis pulmonares coexisten con metástasis a múltiples órganos, el 30% se acompaña con metástasis a otro órgano solamente y en el 20% el pulmón es la única forma de enfermedad a distancia. Con la teoría del suelo y la semilla por Stephen Paget 1889, se estableció el microambiente alvéolo-alveolocapilar pulmonar como la primera red arteriovenosa en el drenaje venoso de los tumores. La biología intrínseca del tumor primario es por sí la principal forma de predecir el comportamiento de las metástasis pulmonares<sup>1,2</sup>. La diseminación hematogena venosa, principal vía de siembra tumoral pulmonar en cáncer renal, osteosarcoma, coriocarcinoma, melanoma, tumores germinales y cáncer de tiroides por su amplio drenaje venoso, presentan lesiones pulmonares periféricas y por lo general asintomáticas. La localización central parahiliar obedece a una diseminación hematogena a través de las arterias bronquiales que discurren acompañantes a los bronquios principales. Otra forma de metástasis a pulmón son los émbolos tumorales en los conductos linfáticos, frecuente en carcinoma de mama, estómago, próstata y pulmón, logrando depósitos tanto en el intersticio como en el parénquima pulmonar, manifestándose como linfangitis carcinomatosa, disnea y quilotórax. La extensión directa constituye la vía menos frecuente de diseminación a pulmón, tumores mediastinales anteriores, germinales y carcinoma tímico entre otros; de esta forma, la presencia de síntomas ocurre tan solo en el 15% de las metástasis pulmonares, y por ende el papel secundario de la cirugía resectiva para el control de síntomas<sup>3,4</sup>. El momento de presentación de las metástasis pulmonares es otro punto importante. Aquellas identificadas al momento del diagnóstico del tumor primario constituye una etapa clínica avanzada IV con pronóstico desalentador generalmente, tributarios de manejo oncológico paliativo o medidas de mejor soporte médico. La recurrencia en forma de metástasis pulmonar parece un escenario más favorable que reclama la atención de manejo multimodal, alcanzando hasta el momento un aumento en la supervivencia libre de enfermedad, con un impacto en creciente en la supervivencia global<sup>5</sup>.

## Evaluación del paciente con enfermedad metastásica pulmonar

En la mayoría de los casos las metástasis pulmonares metacrónicas, encontradas a más de 6 meses del diagnóstico y manejo del tumor primario, son identificadas dentro de

los protocolos de vigilancia del cáncer primario, en una radiografía simple de tórax, como en la vigilancia de cáncer de mama, en tomografías de tórax, en el caso de sarcomas óseos y de tejidos blandos entre otros. El primer pensamiento frente a la identificación de una o varias lesiones en un paciente con antecedente de enfermedad maligna en vigilancia es que se trate de una recurrencia metastásica a pulmón. Aunque la ubicación periférica de la lesión, la presencia de múltiples lesiones o incluso la evidencia de recurrencia local aproximen a esta idea, debemos preguntarnos si se trata de un segundo cáncer primario (pulmón) o de granulomas, infecciones entre otros, sobre todo en paciente en los que existen factores de riesgo como el hábito tabáquico la exposición al humo de leña, solventes, infección por hongos, antecedentes de radiación etc.<sup>6</sup>. El estudio de las características de imagen de lesiones metastásicas a pulmón escapan a esta revisión. El posicionamiento actual de la PET-TC ha permitido agrupar a los pacientes en aquellos con solo enfermedad metastásica a pulmón y pacientes con enfermedad metastásica a múltiples órganos que en el 30% de los casos no habían sido reconocidas por otros métodos de imagen y modifican el manejo. La sensibilidad global de la PET-TC para metástasis pulmonares se estima en el 83-87%. Pero este valor desciende al 50% en lesiones menores de 10 mm. El término de enfermedad metastásica oligopulmonar definido por Hellman como una o hasta 5 lesiones pulmonares resecables, sigue siendo tema de debate<sup>7</sup>. Más recientemente se ha dicho que no hay límite en cuanto al número de lesiones a resecar, pero debe tenerse en cuenta que hasta un 20% de los casos presentan más lesiones que las identificadas en la tomografía de tórax, que escapan a la resección de todos los depósitos pulmonares<sup>8,9</sup>. La biopsia por imagen, la broncoscopia y la biopsia por ultrasonido endoscópico pueden ayudar a descartar o confirmar nuestra sospecha, aunque el rendimiento de estas técnicas depende del operador y varía en las diferentes series. La inmunohistoquímica es de gran utilidad especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo para cáncer de pulmón y antecedentes de enfermedad maligna tipo epidermoide o adenocarcinoma, como mencionamos anteriormente, donde el estudio transoperatorio confirma la malignidad e incluso la estirpe pero no el órgano de origen<sup>10,11</sup>. La mayoría de los autores coinciden en que la tomografía de tórax sin contraste con cortes de 3-5 mm con una antigüedad no mayor a 4 semanas es suficiente para el planeamiento quirúrgico.

## Manejo quirúrgico de las metástasis pulmonares

El cirujano de metástasis pulmonares debe ser un cirujano oncólogo o cirujano torácico con entrenamiento en la



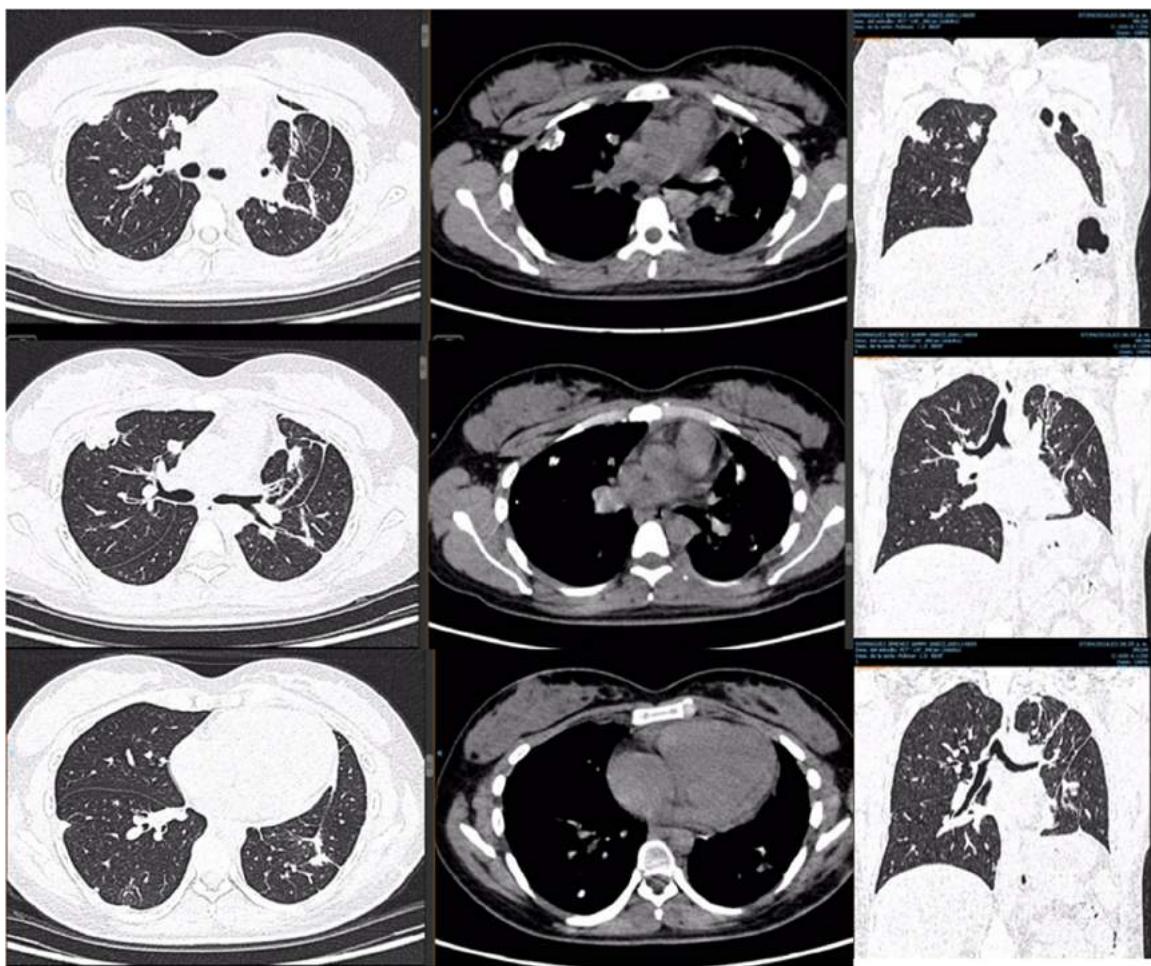
**Figura 1** Rehabilitación pulmonar pre- y postoperatoria.

topografía imagenológica del tórax, vías de abordaje del tórax, sistemas de graebo, control vascular, comorbilidades pulmonares, enfermedad bullosa, pulmón enfisematoso, hipertensión pulmonar, y resecciones pulmonares mayores que sean solo advertidas intraoperatoriamente; además capacitado en el manejo de complicaciones de la cirugía torácica. Clásicamente los criterios de *Alexander y Haight*<sup>12</sup> han sido lineamientos para la resección completa de las metástasis pulmonares: 1) nódulos pulmonares compatibles con metástasis; 2) no contraindicación médica ni ventilatoria; 3) tumor primario controlado o controlable; 4) evidencia radiológica de que todas las lesiones pueden ser resecadas; y 5) ausencia de enfermedad extratorácica (excepto ca colorrectal y tumores germinales). Y los criterios para la resección parcial de las metástasis pulmonares: 1) establecer diagnóstico; 2) descartar enfermedad residual posterior a quimioterapia; 3) obtener tejido para estudio molecular e inmunohistoquímica; 4) control de síntomas. El trabajo de Pastorino y sus colaboradores en 18 centros con 5,920 pacientes estableciendo 4 grupo pronósticos y el impacto en la supervivencia libre de enfermedad, han sido referente para selección de pacientes candidato a resección de metástasis pulmonares<sup>13,14</sup>. De otro lado, las características del paciente como la edad, Karnofsky, ECOG, comorbilidades asociadas principalmente cardiopulmonares y la función pulmonar actual como la predicha a la resección son directrices sobre las que se establecen las opciones de tratamiento. Pese a que el 70% de la cirugía de metástasis pulmones se limita a resección sublobares, segmentectomía y resecciones en cuña, que no repercuten dramáticamente en la función pulmonar, la evaluación integral por el grupo de rehabilitación pulmonar es un factor decisivo en el éxito de la resección y la calidad de vida del paciente (fig. 1). La espirometría con volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) mayor a 1.5 l continúa siendo la forma rápida para reconocer de entrada

al paciente candidato a resecciones pulmonares menores, incluso a lobectomía. La fórmula clásica para el cálculo del VEF1 postoperatorio predicho = VEF1 preoperatorio multiplicado por (número de segmentos residuales/número de segmentos totales) debe realizarse cuando la cirugía de metástasis requiera de resección pulmonar mayor, lobectomía, bilobectomía o neumonectomía con valores de VEF1 postoperatorio predicho mayor al 40%<sup>15</sup>.

**Caso clínico 1.** Mujer de 27 años con tumor de células gigantes de rodilla derecha manejada con resección local amplia y posterior recurrencia metastásica pulmonar bilateral (fig. 2). Posterior a 29 ciclos de denosumab tiene enfermedad estable. Llevada a toracotomía secuencial, inicialmente de lado izquierdo de menor número de lesiones, controladas con resecciones en cuña. Y posteriormente resección de las lesiones pulmonares derechas. Se realizó una toracotomía posterolateral derecha, de Shaw Paulson con preservación muscular, con sección hemostática del músculo dorsal ancho; desinserción del músculo serrato anterior y la sección de los músculos intercostales externo, interno e íntimo, por el borde superior de la costilla inferior del 5.<sup>º</sup> espacio intercostal (fig. 3). Se practicó segmentectomía anatómica de lóbulo superior con sutura mecánica (engrapadora) (fig. 4). Y resecciones en cuña de lóbulo medio e inferior; el control del parénquima pulmonar se logra con pinza de ángulo o pinza torácica y sutura manual tipo surjete continuo o puntos de Swift para *hemostasia* y *aerostasia* (fig. 5). Nótese que luego de la segmentectomía el pulmón es reclutado y se comprueba la insuflación y conducción hacia los segmentos residuales del lóbulo superior derecho, disminuyendo la posibilidad de espacio muerto (tejido bien perfundido y mal ventilado) o tejido isquémico pulmonar. Algunos bordes del tejido, luego de sección con grapas, pueden requerir refuerzo con ligadura de sutura libre.

**Caso clínico 2.** Corresponden a un hombre de 27 años con un tumor germinal no seminoma primario de mediastino



**Figura 2** PET-TC con FDG. Corte tomográfico del tórax.

Pulmón izquierdo con disminución de tamaño con bandas de atelectasia y engrosamiento septal bilateral, lesiones nodulares calcificadas. Cambios posquirúrgicos.

Pulmón derecho con 2 lesiones, ambas en segmento anterior de lóbulo superior derecho. Con suvmax 3.4. Tres lesiones en lóbulo inferior derecho entre 5-7 mm sin actividad metabólica.

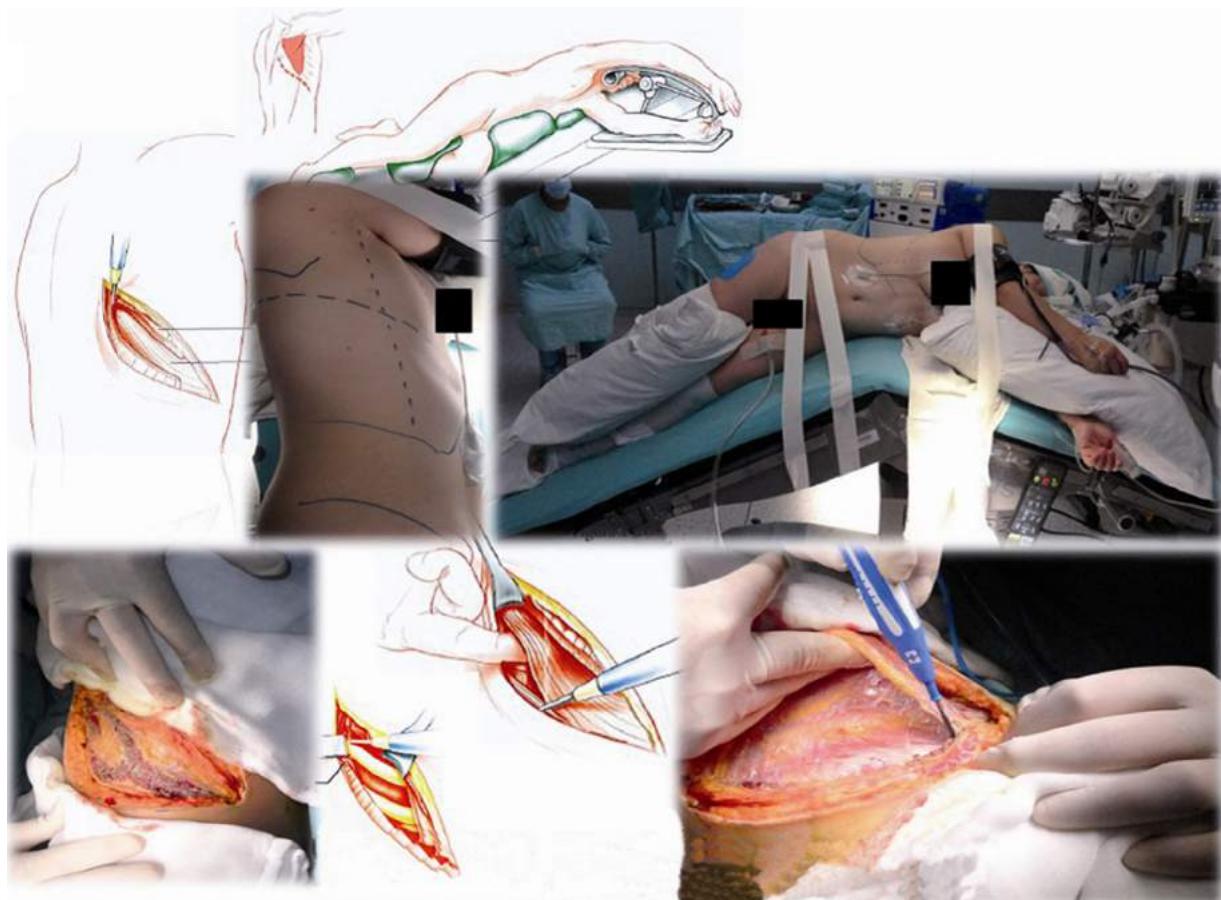
(fig. 6). Posterior a quimioterapia, negativización de marcadores tumorales sin disminución de tamaño e invasión a lóbulo superior izquierdo de pulmón, tumor que requirió de múltiples maniobras de movilización y *ultradisección vascular* para la preservación de parénquima pulmonar (fig. 7). «Maniobra de la grúa»: El tumor es suspendido a través de un hiladillo, solo sostenido de su pedículo y separado de estructuras vasculares mayores. Luego de la exéresis de la pieza quirúrgica se ventila el pulmón izquierdo y se observa la adecuada aireación de lóbulo inferior izquierdo y las estructuras hiliares. Finalmente el nervio frénico ipsilateral a la lobectomía se pinza con el objetivo de inducir neuropraxia y elevación del hemidiafragma, disminuyendo el volumen de la cavidad torácica residual.

### Límites de las resecciones pulmonares e histologías de especial atención

En el manejo de la enfermedad metastásica a pulmón debe contextualizarse la biología individual del tumor, factores pronósticos, manejo multidisciplinario y la aplicación

del concepto de cirugía ahorradora de pulmón y mínima invasión<sup>16</sup>. El principio de la cirugía de metástasis pulmonares es eliminar los depósitos secundarios con objetivo de aumentar la supervivencia. Para lograr esto el *European Society of Thoracic Surgeons Lung Metastasectomy Project* recomienda: No hay límite en cuanto al número de lesiones a resecar. Siempre y cuando todas puedan ser resecadas, con una morbilidad aceptable o se disponga de otra opción de control o incluso la vigilancia activa para lesiones pulmonares contralaterales<sup>17,18</sup>.

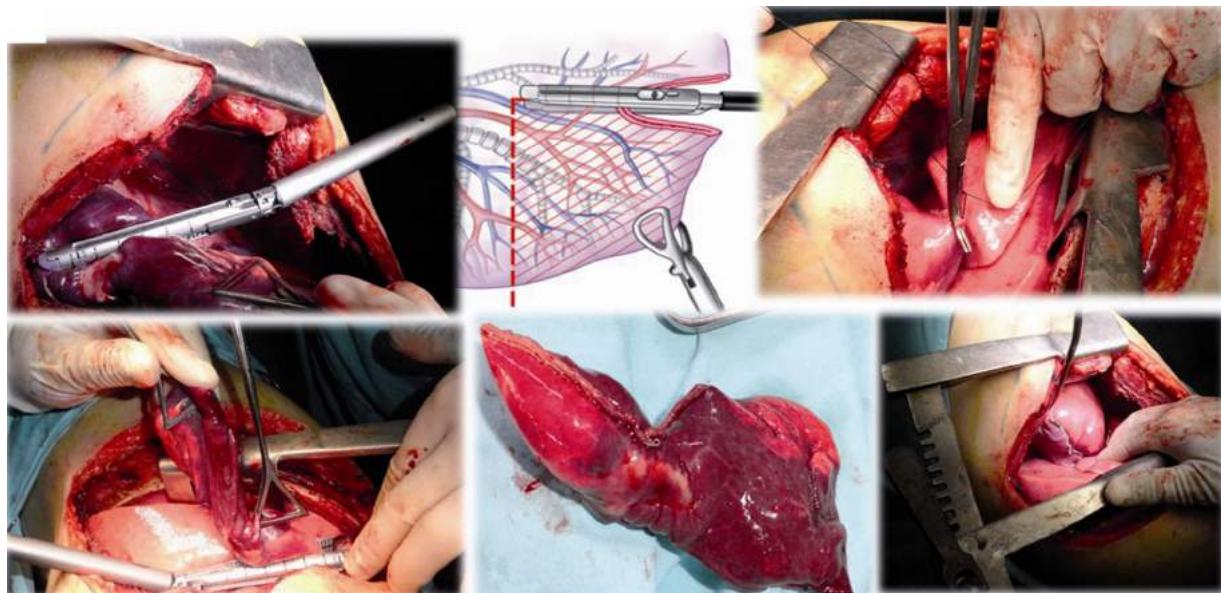
En el caso del *cáncer colorrectal* el 20-30% de los pacientes desarrollan metástasis a pulmón y la supervivencia en pacientes no llevados a metastasectomía es del 5% y del 40% a 5 años en los que se logró R0<sup>19</sup>. Para *sarcomas de tejidos blandos* el 23% desarrollarán metástasis pulmonares exclusivas y en *sarcomas óseos* hasta el 83%, que pese a ser llevados a resección no se ha encontrado ningún beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global continúa menor al 20% a 5 años<sup>20,21</sup>. En cuanto a *tumores germinales*, los no seminoma son los más beneficiados de metastasectomía. Luego de negativizar marcadores tumorales, el componente de tumor viable es un 36%,



**Figura 3** Toracotomía posterolateral derecha. Metástasis de tumor de células gigantes.

teratoma un 26% y necrosis un 30%. La vigilancia activa parece ser una opción arriesgada teniendo en cuenta que el 32% de las lesiones tipo teratoma puede sufrir desdiferenciación y escapar al control quirúrgico. Es frecuente que los

pacientes presenten metástasis bilaterales; lo más recomendado es la resección secuencial, iniciando en estos casos por el hemitórax de las lesiones de mayor tamaño<sup>22</sup>. La presentación de metástasis pulmonares en *cáncer de mama* a lo largo



**Figura 4** Toracotomía posterolateral derecha. Segmentectomía anatómica de lóbulo superior derecho de un tumor de células gigantes.

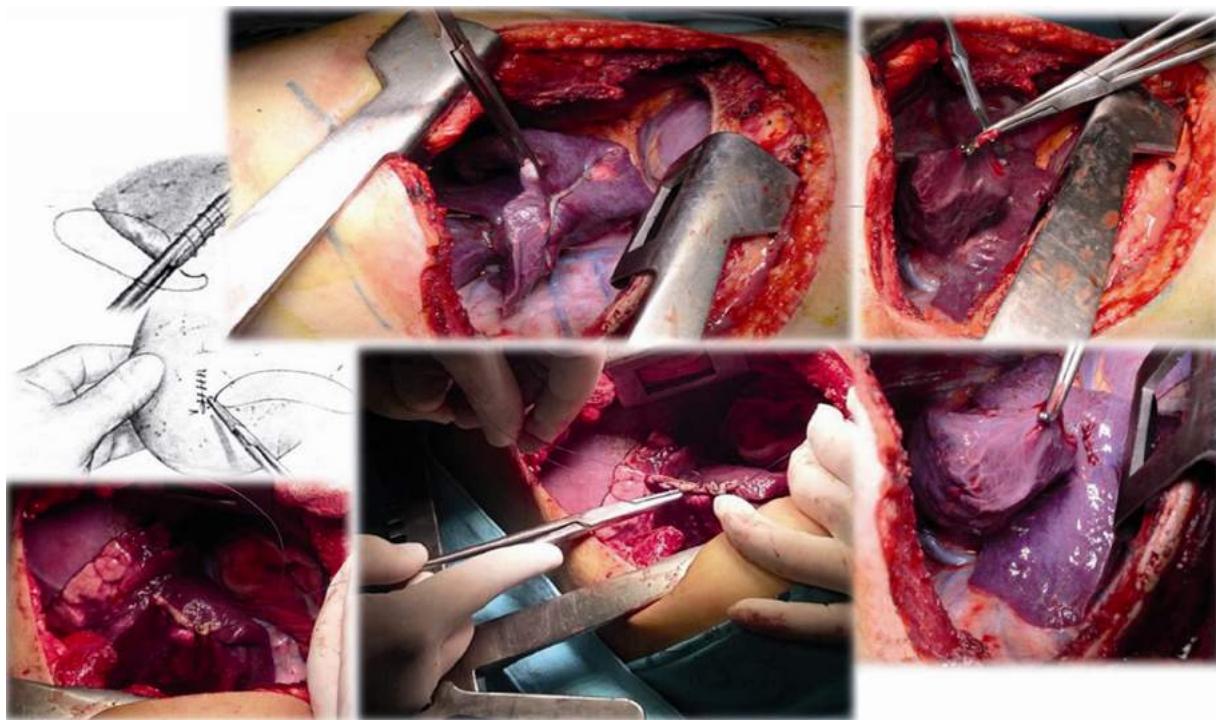


Figura 5 Resección en cuña de lesiones de lóbulo inferior derecho de un tumor de células gigantes.

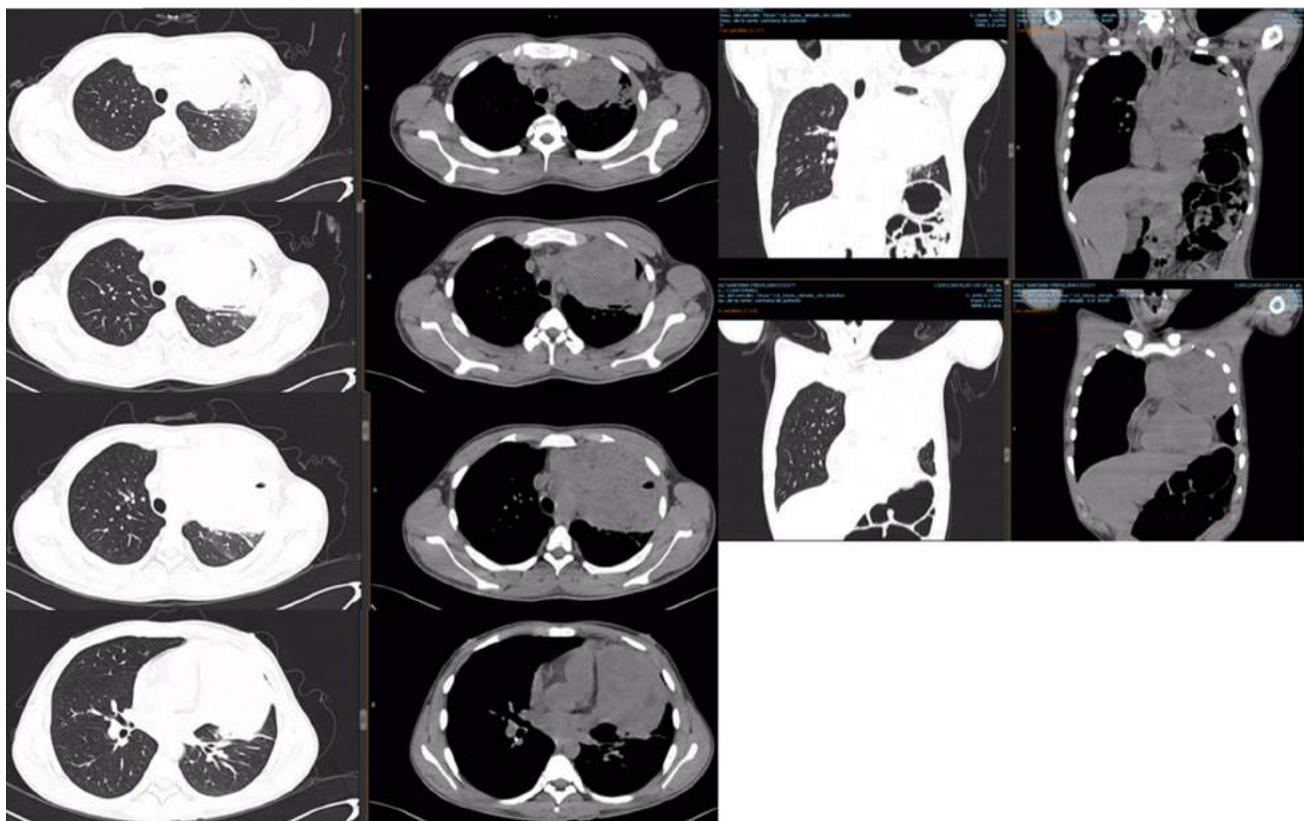


Figura 6 TAC de tórax. Lesión metastásica en mediastino anterior.

Lesión heterogénea con múltiples áreas hipodensas y que presenta reforzamiento periférico que mide  $10 \times 15$  cm; en la ventana pulmonar no presenta plano de separación con el parénquima del lóbulo superior izquierdo. Enfermedad estable con respecto a estudio previo.

Tumor germinal no seminomatoso de mediastino.



**Figura 7** «Maniobra de la grúa»: el tumor es suspendido a través de un hiladillo, solo sostenido de su pedículo o estructuras vasculares mayores, luego de ultradisección. Lobectomía superior izquierda.

de su historia natural oscila entre el 7-24%, más comúnmente en HER2 sobreexpresado y basal like. En el 30% de los casos se trata de una lesión única periférica, el 10% carcinomatosis pleural, pero el gran reto son la confirmación histológica e inmunohistoquímica preoperatoria a la resección de metástasis, ya que en el 40% de los casos frente a una lesión central parahiliar puede tratarse de un adenocarcinoma primario de pulmón. Este último presente generalmente en mujeres no fumadoras, en cuyo caso la resección sublobar sería un subtratamiento. En cuanto al papel de la linfadenectomía regional en la metastasectomía pulmonar por cáncer de mama, parecer arrojar buenos resultados pues se encuentra afección ganglionar regional hasta en el 25% de los casos. El manejo trimodal ha permitido una supervivencia global a 5 años del 70% en este grupo de pacientes<sup>23,24</sup>. Se estima que en cáncer renal el 40-50% desarrollará metástasis a pulmón en algún momento de su vigilancia, con afección ganglionar regional del 20%. En el grupo de pacientes llevados a metastasectomía pulmonar por cáncer renal, histología de células claras, ausencia de componente sarcomatoide y terapia con TKI, la supervivencia global asciende a 70% a 5 años<sup>25</sup>.

## Discusión

No hay evidencia de mayores recurrencias locales con la «cirugía ahorradora de pulmón», resecciones sublobares como la resección en cuña y la segmentectomía anatómica frente a la lobectomía. Asimismo aunque la toracotomía sigue siendo el estándar de oro para la metastasectomía pulmonar, a través de la palpación bimanual logrando una mayor cosecha de lesiones, la cirugía asistida por videotoracoscopia en manos experimentadas, usando los pulpejos o pinzas de anillos, parece tener resultados

equiparables sobre todo en lesiones mayores a 5 mm de diámetro por imagen, periféricas y no más de 5 lesiones, con supervivencia libre de recurrencias metastásicas del 62% para la toracotomía y del 69% para la cirugía asistida por videotoracoscopia, pese a que en el 20% hay lesiones que pasan inadvertidas por este último método<sup>26-28</sup>. Nunca hay que perder de vista la asociación de la cirugía y técnicas no quirúrgicas como la ablación por radiofrecuencia indicada en pacientes con menos de 3 lesiones, en los 2 tercios externos del parénquima pulmonar, distantes a grandes vasos y mediastino, lesiones menores de 3 cm y contraindicaciones para control quirúrgico<sup>29</sup>. Otras modalidades como la citólisis por desnaturalización de proteínas con la técnica de crioblación percutánea con sistema de argón y la radioterapia estereotáctica, esta última en lesiones cerca del mediastino con toxicidad aceptable, deben ser un recurso disponible del grupo de manejo de metástasis pulmonares.

En una revisión de 18 años en el Instituto Nacional de Cancerología de México con 398 pacientes llevados a resección de metástasis pulmonares, la supervivencia global en estos pacientes fue de 81.9 meses. Y los factores independientes asociados a mejor pronóstico fue el periodo libre de enfermedad > 6 meses y la resección completa de la lesión metastásica<sup>30</sup>. Consideramos en adelante que el desarrollo de la evidencia de la enfermedad metastásica de pulmón debe ser individualizado a la histología y la biología del tumor primario para el establecimiento de criterios y factores pronósticos aplicables que traduzcan el beneficio del manejo multimodal de las metástasis pulmonares.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Referencias

1. Scott CD, Harpole DH. The biology of pulmonary metastasis. *Thorac Surg Clin.* 2016;26:1–6.
2. Kitano K, Murayama T, Sakamoto M, et al. Outcome and survival analysis of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:376–82.
3. Van de Velde CJ. Surgery: Palliative primary tumour resection in mCRC-debate continues. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:129–30.
4. Molnar TF, Gebitekin C, Turna A. What are the considerations in the surgical approach in pulmonary metastasectomy? IASLC. International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5 6 Suppl 2:S140–4.
5. Simms L, Barraclough H, Govindan R. What a clinician ought to know—prognostic and predictive factors. *J Thorac Oncol.* 2013;8:808–13.
6. Dettberbeck FC, Grodzki T, Gleasson F, et al. Imaging requirements in the practice of pulmonary metastasectomy. *J Thorac Oncol.* 2010;5 Suppl 2:S134–9.
7. Rao L, Zong Z, Chen Z, Wang X. 18F-labeled NaF PET-CT in detection of bone metastases in patients with preoperative lung cancer. *Medicine.* 2016;95.
8. Treasure T, Macbeth F. Is surgery warranted for oligometastatic disease? *Thorac Surg Clin.* 2016;26:79–90.
9. Hellman S, Weichselbaum. Oligometastases pulmonary. *J Clin Oncol.* 1995;13:8–10.
10. Shrager JB. Approach to the patient with multiple lung nodules. *Thorac Surg Clin.* 2013;23:257–66.
11. Ye J, Findeis-Hosey JJ, Yang Q, et al. Combination of napsin and TTF1 immunohistochemistry helps in differentiating primary lung adenocarcinoma from metastatic carcinoma of the lung. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2011;19:313–7.
12. Eckhardt J, Licht PB. Thoracoscopic or open surgery for pulmonary metastasectomy: An observer blinded study. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:466–9.
13. Putnam JB Jr, Roth JA. Prognostic indicators in patients with pulmonary metastases. *Semin Surg Oncol.* 1990;6:291.
14. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al., International REgistry of Lung Metastases. Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thora Cardiovasc Surg.* 1997;113:37–49.
15. Van Tilburg PM, Stam H, Hoogsteden HC, van Klaveren RJ. Pre-operative pulmonary evaluation of lung cancer patients: A review of the literature. *Eur Res J.* 2009;33:1206–15.
16. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Reported outcome factors for pulmonary resection in metastatic colorectal cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5 6 Suppl 2:S172–8.
17. Van Raemdonck D1, Friedel G. The European Society of Thoracic Surgeons lung metastasectomy project. *J Thorac Oncol.* 2010;5:S127–9.
18. Fiorentino F, Vasilakis C, Treasure T. Clinical reports of pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: A citation network analysis. *Br J Cancer.* 2011;104:1085–97.
19. Migliore M1, Milošević M, Lees B, Treasure T, di Maria G. Finding the evidence for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMic trial. *Future Oncol.* 2015;11 2 Suppl:15–8.
20. Lin AY, Kotova S, Yanagawa J, et al. Risk stratification of patients undergoing pulmonary metastasectomy for soft tissue and bone sarcomas. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:85–92.
21. Kim SI, Ott HC, Wright CD, et al. Pulmonary resection of metastatic sarcoma: Prognostic factors associated with improved outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1780–6.
22. Ceppa DP. Results of pulmonary resection: Sarcoma and germ cell tumors. *Thorac Surg Clin.* 2016;26:49–54.
23. Sponholz S, Schirren M, Kudelin N, Knöchlein E, Schirren J. Results of pulmonary resection: Other epithelial malignancies. *Thorac Surg Clin.* 2016;26:99–108.
24. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Tötsch M, Stamatis G. Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:1228–34.
25. Reinersman JM, Wigle DA. Lymphadenectomy during pulmonary metastasectomy. *Thorac Surg Clin.* 2016;26:35–40.
26. Servais E, Swanson SJ. Thoracoscopic management of pulmonary metastases. *Thorac Surg Clin.* 2016;26:91–7.
27. Cerfolio RJ. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation. *Eur J Cardiotorac Surg.* 2009;35:786–91.
28. Mutsaerts EL. Long term survival of thoracoscopic metastasectomy vs metastasectomy by thoracotomy in patients with a solitary pulmonary lesion. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:864–8.
29. Boyer MJ, Ricardi U. Ablative approaches for pulmonary metastases. *Thorac Surg Clin.* 2016;26:19–34.
30. Corona-Cruz JF, Fuentes E, Arrieta O. Lung metastasectomy: Long-term outcomes in an 18-year cohort from a single center. *Surg Oncol.* 2012;21:237e244.



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Consideraciones perioperatorias en el paciente oncológico sometido a hepatectomía



Luis Felipe Cuéllar-Guzmán\* y Óscar Rafael Pérez-González

Departamento de Anestesiología y Terapia Intensiva, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Recibido el 17 de julio de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 7 de octubre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Hepatectomía;  
Maniobra de Pringle;  
Quimioterapia;  
Radioterapia;  
Analgesia multimodal

**Resumen** El cáncer hepático, ya sea primario o secundario, representa uno de los más frecuentes en México. La realización de procedimientos quirúrgicos con fines terapéuticos y paliativos se ha vuelto cada vez más frecuente y precisa, con una morbilidad decreciente de manera exponencial a medida que los mecanismos fisiopatológicos asociados al procedimiento se hacen evidentes. El manejo anestésico del paciente oncológico sometido a hepatectomía representa un reto diagnóstico y terapéutico importante e involucra al anestesiólogo de manera activa en el proceso completo, desde la selección de los pacientes y la estadificación de la disfunción hepática y las morbilidades asociadas directa e indirectamente a la enfermedad subyacente, hasta el manejo activo en el periodo transoperatorio, concluyendo con un adecuado manejo postoperatorio del paciente. Se hace, por tanto, necesaria una revisión de las implicaciones que esto conlleva, tanto de enfermedades asociadas como de aquellas modificaciones orgánicas inherentes a la enfermedad y su tratamiento.

© 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

Hepatectomy;  
Pringle's manoeuvre;  
Chemotherapy;  
Radiotherapy;  
Multimodal analgesia

**Perioperative considerations in the oncological patient subjected to a hepatectomy**

**Abstract** Hepatic cancer, either primary or secondary, is one of the most common cancer types in Mexico. Surgical procedures with palliative or therapeutic purpose have become more frequent and precise, with exponentially decreasing morbidity and mortality as procedure-related pathophysiological mechanisms become clear. Anaesthetic management of the oncological patient undergoing hepatectomy is now a diagnostic and therapeutic challenge, actively involving the anaesthesiologist in all aspects of care, from patient screening, and assessment of

\* Autor para correspondencia. Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, C. P. 14080, Ciudad de México, México.  
Teléfono: +(55) 47471020, ext. 13035 y 13055.

Correos electrónicos: [lcuellarg@incan.edu.mx](mailto:lcuellarg@incan.edu.mx), [cuellearluis@hotmail.com](mailto:cuellearluis@hotmail.com) (L.F. Cuéllar-Guzmán).

liver function and underlying disease related morbidities, to an active peri-operative approach, ending with the appropriate post-operative patient management. Thus, a wider review about the related diseases, their organic changes, as well as their treatment, becomes necessary. © 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 hepatectomía constituye uno de los pilares para el tratamiento del cáncer hepático, tanto primario como secundario; sin embargo, a pesar de los esfuerzos realizados por mejorar el pronóstico de los pacientes sometidos a esta intervención, se continúa teniendo una morbimortalidad perioperatoria elevada.

El manejo anestésico requiere un conocimiento amplio, no solo de las implicaciones quirúrgicas, sino de las alteraciones orgánicas pre, trans y postoperatorias. En el caso específico del paciente con cáncer, es de vital importancia prestar atención a las implicaciones de la terapéutica asociada.

El papel del anestesiólogo no debe limitarse a la atención dentro del quirófano, sino que debe adoptar un enfoque verdaderamente perioperatorio, iniciando con una adecuada valoración preanestésica, una selección de pacientes con base en criterios clínicos específicos, conocimiento de la técnica quirúrgica y de las modificaciones de la fisiología hepática derivadas de la manipulación quirúrgica, implicaciones farmacológicas y orgánicas de los agentes quimioterápicos, así como de radioterapia, balance hidroelectrolítico, equilibrio ácido-base, además de un adecuado control del dolor postoperatorio, entre otros.

## Generalidades

El cáncer hepático ocupa el quinto lugar en incidencia a nivel mundial, la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer y supone un 7% del total de cánceres<sup>1</sup>. El carcinoma hepatocelular (CHC) representa más del 90% de los cánceres primarios de hígado, constituyendo un problema de salud mundial. La incidencia de CHC aumenta progresivamente con el avance de la edad en todas las poblaciones, y alcanza un máximo a los 70 años<sup>2</sup>. Predomina en el sexo masculino, con una relación de hombre a mujer de 2 a 4<sup>1</sup>.

Aproximadamente el 90% de los CHC se asocian a factores de riesgo subyacente conocidos. Los factores más frecuentes son la hepatitis vírica crónica (tipos B y C), el consumo de alcohol y la exposición a aflatoxina<sup>3</sup>.

La clasificación del cáncer pretende establecer un pronóstico y promover la selección de un tratamiento adecuado para los mejores candidatos. Adicionalmente, permite un intercambio de información, así como el diseño de ensayos clínicos con criterios comparables. En los pacientes con CHC, a diferencia de la mayoría de los que tienen tumores sólidos, la coexistencia de 2 condiciones que amenazan directamente la vida, a saber, cáncer y cirrosis, complica la evaluación pronóstica<sup>4</sup>.

Con base en datos reportados acerca de la historia natural de la enfermedad, los principales factores pronósticos en pacientes con CHC se relacionan directamente con el estado del tumor (número y tamaño de nódulos, presencia de invasión vascular y diseminación extrahepática), la función hepática (clasificación de Child-Pugh, bilirrubina, albúmina, hipertensión portal y ascitis) y el estado físico general (ECOG, Karnofsky y presencia de sintomatología). La etiología aún no ha sido identificada como un factor pronóstico<sup>5</sup>.

Las guías de práctica clínica vigentes de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado en conjunto con la Organización Europea para Investigación y Tratamiento del Cáncer respaldan la clasificación de la Clínica de Cáncer Hepático de Barcelona<sup>5,6</sup>, puesto que incluyen algunas variables pronósticas, como estado tumoral, función hepática y estado general de salud, junto con variables dependientes del tratamiento, las cuales han sido obtenidas de estudios de cohorte y ensayos clínicos aleatorizados, además de haber sido validadas de manera externa en diversos escenarios clínicos<sup>7,8</sup>.

En estos momentos, la cirugía constituye el eje principal del tratamiento del CHC; la resección y el trasplante logran los mejores resultados en candidatos sometidos a una rigurosa selección, con una supervivencia a 5 años del 60-80%, compitiendo como la primer opción en pacientes con tumores tempranos en una perspectiva terapéutica<sup>9</sup>.

La resección hepática es el tratamiento de elección en CHC en pacientes no cirróticos<sup>10</sup> en quienes las resecciones mayores se pueden realizar con menor índice de complicaciones, así como con un resultado clínico aceptable, representando una supervivencia de entre un 30 y un 50% a 5 años<sup>11</sup>. Los estándares actuales para la resección del CHC en pacientes cirróticos se definen de acuerdo con el panel de expertos de la siguiente manera: índices de supervivencia esperada a 5 años de un 60%, con una mortalidad perioperatoria del 2-3% y requerimientos de hemotransfusión menores de un 10%<sup>12-14</sup>.

## Valoración preanestésica

Debido a la falta de estudios prospectivos de gran tamaño, la determinación fidedigna del riesgo de este tipo de pacientes tiene poca exactitud. El pronóstico se ve afectado de manera directa tanto por la severidad y la naturaleza de la hepatopatía subyacente como por el tipo y la extensión de la cirugía prevista<sup>15,16</sup>.

La presencia de ictericia obstructiva incrementa de manera importante la mortalidad perioperatoria; numerosos estudios han reportado factores de riesgo en pacientes con esta condición, los cuales incluyen hematocrito

**Tabla 1** Clasificación Child-Turcotte-Pugh

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Concentración total de bilirrubina (mmol/l)	< 34	34-50	> 50
Concentración plasmática de albúmina (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1.7	1.7-2.2	> 2.2
Ascitis	Ausente	Controlada con medicamento	Refractaria a tratamiento
Encefalopatía	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV

Clase A = 5-6 puntos; clase B = 7-9 puntos; clase C = 10-15 puntos. En pacientes con enfermedad colestásica, agregar un punto por concentración de bilirrubina de hasta 68 mmol/l, 2 puntos si está entre 68-170 mmol/l, y 3 puntos si es > 170 mmol/l.

Fuente: Adaptada de Selzner et al.<sup>32</sup>.

inicial > 30%, bilirrubina total > 11 mg/dl, presencia de malignidad, creatinina sérica > 1.4 mg/dl, concentración de albúmina > 3.0 g/dl, edad mayor a 65 años, concentración de AST > 90 UI/l y nitrógeno ureico > 19 mg/dl<sup>17-19</sup>.

Una evaluación precisa de la extensión y la severidad de la hepatopatía subyacente provee una determinación efectiva del riesgo perioperatorio. La escala de Child-Turcotte-Pugh (tabla 1) y la escala Model for End-stage Liver Disease (MELD) (tabla 2) han sido ampliamente utilizadas para este propósito<sup>20</sup>.

Una ventaja de la escala MELD es que provee una escala continua que puede ser adecuada según el tipo de cirugía que será realizada. Un paciente con un puntaje MELD < 10 puede ingresar generalmente a cirugía; si el puntaje se localiza entre 10-15 deben ser tomadas ciertas precauciones; por último, con un puntaje MELD > 15 se debe considerar reprogramar el procedimiento electivo y considerar al paciente como candidato a trasplante hepático<sup>21</sup>.

La hipertensión portal constituye un predictor superior para resultados adversos en pacientes cirróticos en quienes se realizará resección hepática si se compara con la clasificación de Child-Turcotte-Pugh. Se ha propuesto la medición de la presión portal en pacientes cirróticos durante la evaluación para la resección de CHC<sup>22</sup>; sin embargo, esta medida no es realizada de manera rutinaria. Clínicamente, la presencia de hipertensión portal subyacente puede ser asociada con la presencia de varices, ascitis o recuento plaquetario menor de 100,000/mm<sup>3</sup> en presencia de esplenomegalia.

Estos hallazgos pueden obviar la necesidad de medición invasiva del gradiente de presión de la vena hepática previo a la cirugía. Una revisión retrospectiva de 587 pacientes en quienes se realizó resección de lesiones hepáticas múltiples evaluó el valor predictivo de la escala MELD en relación con los resultados, y si bien no existió una asociación significativa entre la escala MELD y la morbilidad posterior a la resección hepática, el 91% de los pacientes en estas series tuvieron poca o ninguna evidencia de disfunción hepática<sup>23</sup>.

**Tabla 2** Modelo para enfermedad hepática terminal (MELD)

$$\text{MELD} = (9.6 \times \log_e [\text{creatinina mg/dl}]) + (3.8 \times \log_e [\text{bilirrubina mg/dl}]) + (11.2 \times \log_e [\text{INR}]) + 6.4$$

El puntaje final es redondeando al número redondo inmediato, el puntaje máximo es de 40 (a valores mayores, se les asigna 40).

La selección de pacientes es cada vez más refinada; el énfasis en el diagnóstico oportuno y la mejora en las técnicas quirúrgicas han conducido a una disminución en la mortalidad a 5 años<sup>24</sup>. Un gradiente de presión portal < 10 mmHg y una concentración sérica total normal de bilirrubina han demostrado ser predictores superiores en los resultados posquirúrgicos, con unas tasas de supervivencia a 5 años superiores al 70%. En contraste, un gradiente venoso aumentado a la par que la concentración sérica total de bilirrubina (> 1 mg/dl) se asocian con tasas de supervivencia a 5 años menores a un 30%, independientemente de la clasificación de Child-Turcotte-Pugh del paciente<sup>25</sup>.

Las consideraciones específicas en el manejo perioperatorio del paciente cirrótico se resumen en la tabla 3<sup>26</sup>.

## Consideraciones en pacientes sometidos a quimioterapia

Es de vital importancia puntualizar en el uso de agentes quimioterápicos en el paciente sometido a hepatectomía, ya que las opciones terapéuticas no se limitan únicamente a CHC, sino que dependen en muchas ocasiones del tumor primario que haya dado origen al metastásico en hígado, aumentando así la complejidad y la variabilidad entre uno y otro paciente, quienes aparentemente serán sometidos al mismo procedimiento.

Los efectos de los agentes quimioterápicos se resumen por sistema orgánico afectado en la tabla 4<sup>22</sup>.

## Consideraciones en pacientes sometidos a radioterapia

Los efectos orgánicos observados en el paciente dependerán principalmente del porcentaje de cuerpo irradiado, así como de la cantidad total de radiación administrada. Los efectos más importantes se observan en aquellos tumores en que es necesaria la radiación de segmentos corporales importantes. La sintomatología observada es, generalmente, variada y dependerá del órgano u órganos afectados; se pueden presentar náuseas y vómitos, diarrea intensa, despulimento de la mucosa intestinal, modificaciones del flujo renal e intestinal por alteración vascular y alteraciones en el sistema nervioso central, generalmente solo observadas en dosis masivas; dentro de las enfermedades tratables con radioterapia se encuentran el cáncer de mama, el cervicouterino, el de pulmón, ovario, senos paranasales, glándula salival,

**Tabla 3** Manejo perioperatorio de las complicaciones en la enfermedad hepática avanzada

Manifestaciones clínicas	Consideraciones de manejo
Estado nutricional	Mantenimiento de un aporte proteico adecuado (1-1.5 g/kg/día) Promoción de una dieta balanceada
Coagulopatía	Suplemento de vitamina K (oral/parenteral) Transfusión de plasma fresco congelado Administración intravenosa de crioprecipitados Administración de factor VIIa recombinante Transfusión plaquetaria
Ascitis	Paracentesis con análisis de líquido de ascitis en búsqueda de infección Restricción de ingesta de sodio (< 2 g/día) Diuréticos orales espironolactona y/o furosemida Restricción hídrica Evitar administración de solución salina Evitar administración de AINE Evitar agresión nefrotóxica Infusión de albúmina (volumen de paracentesis > 5 l)
Disfunción renal	Corrección de factores metabólicos reversibles Evitar sedación y opioides en lo posible Lactulosa vía oral Administración de antibióticos no absorbibles Ingesta proteica disminuida Cuidados generales Oxígeno suplementario
Encefalopatía portosistémica	
Alteraciones vasculares hepáticas y pulmonares	

laringe y laringofaringe extensos, riñón, tiroides, tumores de cuerpo carotídeo y tumores testiculares no seminoma<sup>23</sup>.

Especificamente en el hígado, la radioterapia puede inducir hepatitis, generalmente a partir de dosis que rondan los 3,000 cGy. Durante la fase aguda se puede observar una alteración de las enzimas hepáticas; alrededor del tercer mes se produce degeneración lipídica, acidofilia periportal e inflamación de los tabiques interlobulillares. Como cuadro clínico es común observar distensión abdominal, hepatomegalia y dolor hepático. Se recomienda de manera rutinaria evitar agentes hepatotóxicos<sup>24</sup>.

## Consideraciones quirúrgicas

Es importante recalcar que la morbitmortalidad presenta una relación directa tanto con el número de segmentos a

**Tabla 4** Toxicidad orgánica asociada a quimioterapia

Sistema orgánico	Agentes quimioterápicos asociados
Toxicidad pulmonar	Alcaloides (vincristina, vinblastina, etopósido), antibióticos citotóxicos (bleomicina, mitomicina-C, doxorubicina), agentes alquilantes (ciclofosfamida, melfalán), antimetabolitos (metotrexato, azatioprina), modificadores de respuesta biológica (interleucina-2, interferón, sargramostim), taxanos
Toxicidad cardiaca	Citotóxicos, alcaloides, agentes alquilantes, platinos, modificadores de respuesta biológica
Toxicidad hepática	Nitrosureas, antimetabolitos, citotóxicos, alcaloides
Toxicidad renal	Nitrosureas, platinos, citotóxicos, antimetabolitos

resear como con el volumen sangrado, además de con otros factores propiamente quirúrgicos, como la duración de las exclusiones vasculares, totales o parciales, y la utilización de técnicas como la coagulación por argón<sup>27</sup>.

Según describe Spolverato, la resección hepática puede ser clasificada como mayor (3 o más segmentos resecados) o menor (resección menor de 3 segmentos).

Según las guías de práctica clínica de la International Hepato-Pancreato-Biliary Association, la clasificación de Brisbane (tablas 5-8) es actualmente aceptada para hacer referencia al tipo de hepatectomía a realizar<sup>28</sup>.

De igual manera, es de vital importancia para el anestesiólogo tomar en cuenta las generalidades para llevar a cabo este tipo de procedimientos, ya que de ello depende directamente el éxito o no de este y, por tanto, el resultado del tratamiento.

En la tabla 5 se resumen algunos de los puntos relevantes durante la planeación del acto quirúrgico.

El procedimiento quirúrgico puede dividirse en 3 fases principales: fase inicial, resección propiamente dicha y hemostasia/cierre de la herida.

Durante la fase inicial se liberan medios de sostén peritoneales, se realiza la colecistectomía (si está indicada) y se efectúa la exposición vascular.

En la segunda fase, o resección propiamente dicha, es importante tomar en cuenta diversos factores. La pérdida sanguínea se puede reducir al utilizar técnicas intermitentes de oclusión vascular, que pueden implicar la oclusión total de flujo tanto de la vena porta como de la arteria hepática (maniobra de Pringle), condicionando una disminución de alrededor del 10% en el gasto cardíaco y un incremento en la poscarga de hasta un 20-30%<sup>29</sup>.

Otra opción viable es la oclusión vascular selectiva, la cual conlleva una menor afectación cardiovascular. De manera excepcional debe realizarse la exclusión hepática total mediante oclusión del pedículo hepático, pudiendo

**Tabla 5** Generalidades de técnica quirúrgica

	Lobectomía izquierda/derecha/trisegmentectomía	Lobectomía parcial derecha	Lobectomía parcial izquierda
Posición	Supina	Supina	Supina
Incisión	Incisión de Lexus	Incisión de Lexus	Media supra
Instrumentación especial	USG intraoperatorio, láser argón, dispositivos de ablación por radiofrecuencia, separador de Thompson	USG intraoperatorio, láser argón, dispositivos de ablación por radiofrecuencia, separador de Thompson	USG intraoperatorio, láser argón, dispositivos de ablación por radiofrecuencia, separador de Thompson
Consideraciones específicas	Mantener eutermia, verificar duración de maniobra de Pringle, incrementar uresis en hemoglobinuria por ablación con MO/RF	Mantener eutermia, verificar duración de maniobra de Pringle, incrementar uresis en hemoglobinuria por ablación con MO/RF	Mantener eutermia, verificar duración de maniobra de Pringle, incrementar uresis en hemoglobinuria por ablación con MO/RF
Antibioticoterapia	Cefalotina 1 g DU (obesos 3 g), clindamicina 900 mg DU, vancomicina 15 mg/kg DU	Cefalotina 1 g DU (obesos 3 g), clindamicina 900 mg DU, vancomicina 15 mg/kg DU	Cefalotina 1 g DU (obesos 3 g), clindamicina 900 mg DU, vancomicina 15 mg/kg DU
Tiempo quirúrgico estimado	3-8 h	4-6 h	< 3 h
Consideraciones al cierre	Corroborar hemostasia y colocación de drenes	Corroborar hemostasia y colocación de drenes	Corroborar hemostasia y colocación de drenes
Pérdida sanguínea estimada	100-1,000 ml (muy variable)	100-200 ml	100-200 ml
Cuidados postoperatorios	UCPA/UCI	UCPA	UCPA
Mortalidad	2-5%	2-5%	< 1%
Dolor (EVA)	7-8	7-8	5-7

condicionar una disminución de hasta el 60% del gasto cardíaco y por tanto comprometer la hemodinamia de manera importante<sup>30</sup>.

Es importante considerar que las maniobras de pinzamiento para reducir la pérdida sanguínea condicionan isquemia y, subsecuentemente, una lesión por isquemia-reperfusión, contribuyendo a la falla hepática en el postoperatorio<sup>31</sup>. El preacondicionamiento isquémico, en conjunto con pinzamiento intermitente, han demostrado brindar una protección efectiva contra la lesión por isquemia-reperfusión; sin embargo, los mecanismos celulares precisos que la desencadenan aún no han sido del todo aclarados. La isquemia continua de hasta 60 min y la isquemia intermitente con un lapso total de 90 min parecen ser bien toleradas en pacientes sin hepatopatía<sup>32</sup>.

Por último, debe confirmarse la hemostasia, siendo conveniente prestar atención al uso excesivo de láser argón, ya que pueden desencadenarse hemoglobinuria y lesión renal aguda<sup>32</sup>.

## Manejo anestésico

Como metas en el manejo anestésico, se debe buscar: reducir la hemorragia perioperatoria, mantener una adecuada estabilidad hemodinámica, principalmente presión de llenado venoso y perfusión a órganos vitales, así como

diagnosticar y tratar el embolismo aéreo (EA), permitiendo llevar a cabo una mejor técnica quirúrgica<sup>33</sup>.

La elección de la técnica anestésica dependerá de las circunstancias particulares de cada paciente, la estabilidad hemodinámica, el grado de disfunción hepática, la vía de metabolización farmacológica, buscando, desde luego, la mínima repercusión sobre las resistencias vasculares<sup>33</sup>.

Como parte de las estrategias ventilatorias que permiten modificaciones en el flujo sanguíneo hepático, existe la creencia generalizada de que la reducción del volumen corriente o hipovenilación conduce a una PVC más baja y a un menor sangrado operatorio. Pero, al mismo tiempo, importa considerar que la hipovenilación se acompaña de hipercapnia de similar magnitud y que, entre otras manifestaciones, cursa con taquicardia e hipertensión arterial, contraproducentes para el objetivo de mermar el sangrado<sup>34</sup>.

Con el fin de limitar los efectos cardiovasculares que siguen a una presión elevada en la vía aérea también se recurre a la ventilación controlada por presión en vez de por volumen, pero el caso es que los conocimientos actuales sobre las consecuencias ventilatorias, hemodinámicas o posibles complicaciones de una u otra opción son exiguos<sup>35</sup>. En cuanto a la reducción de la presión positiva inspiratoria, se sabe que la técnica conlleva un impacto negativo sobre el retorno venoso, aunque reste por demostrar que incremente el sangrado operatorio.

En resumen, aunque se ha probado sobradamente el efecto adverso que sobre el retorno venoso ejercen las modalidades ventilatorias que elevan la PIT, no existen evidencias concluyentes que demuestren que aquellas que menos lo hacen reduzcan el sangrado operatorio<sup>36</sup>.

Finalmente, la ventilación hiperóxica es una estrategia demostrada para retrasar la necesidad de transfusión sanguínea e incrementar la tolerancia del organismo a la anemia. La terapia de rescate con ventilación hiperóxica, incluso a niveles moderados como la FiO<sub>2</sub> de 0,6, se ha demostrado eficaz para moderar la tasa de mortalidad por anemia aguda<sup>36</sup>.

Se trata de una estrategia habitualmente empleada en la cirugía hepática y que consiste en mantener un estado de hipovolemia relativa, bajando la PVC a menos de 5 mmHg, mediante una combinación de abordajes que incluyen la restricción de volumen, técnicas farmacológicas (vasodilatadores, diuréticos y anestésicos) y postura (Trendelenburg de -15°), manteniendo la presión arterial sistólica en torno a los 90 mmHg y la diuresis a un mínimo de 0,5 ml/kg/h. Con estas medidas se ha observado que descienden las pérdidas sanguíneas intraoperatorias, e incluso la morbilidad y la estancia hospitalaria; aunque se constata disfunción renal transitoria, no se desarrolla insuficiencia renal<sup>37</sup>. Algunos autores reducen la PVC al 40% de la basal mediante restricción de volumen y flebotomía de entre 400 y 800 ml, sin obtener efectos adversos<sup>38</sup>.

En suma, tales resultados han ido fundamentando durante años el concepto de que en la cirugía hepática resulta obligado disminuir la PVC al nivel más bajo posible, con el fin de minimizar las pérdidas hemáticas. Pese a ello, recientemente diferentes autores han comunicado resultados contrarios, pues no observan que mantener la PVC por debajo de 5 mmHg se asocie con menores pérdidas sanguíneas<sup>38</sup>.

La hemodilución normovolémica aguda (HNA) reduce la pérdida de hematíes durante la intervención al disminuir la masa eritrocitaria del paciente inmediatamente antes de la intervención. El primer paso es la extracción controlada aguda de sangre completa, a través de una vía venosa de grueso calibre o una arteria. El volumen intravascular se mantiene con soluciones acelulares (coloides, cristaloides o ambos) durante la venotomía; así, el procedimiento quirúrgico se realiza en un paciente hemodiluido.

Normalmente se hace tras la inducción anestésica, para asegurar la estabilidad hemodinámica. Con la HNA se pierden menos eritrocitos y otros elementos formes durante la cirugía, porque el hematocrito es más bajo. La sangre autógena obtenida se reinfunde en el momento en que se necesite, durante el periodo perioperatorio. El sangrado quirúrgico no cambia por el uso de la HNA, pero se pierden menos hematíes debido a la anemia aguda del paciente.

Uno de los conceptos claves para esta técnica es definir el límite inferior de hematocrito «seguro» para el paciente. Con la HNA los pacientes pierden hematíes de 2 formas: por la hemodilución y por la hemorragia intraoperatoria, por lo que cabe esperar una anemia importante.

La HNA se ha utilizado con éxito en diversos tipos de cirugía: cardiaca, ortopédica, urológica y hepática.

En diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis no se ha probado la eficacia y seguridad de la HNA. En suma, hasta que todo esto haya sido convenientemente probado, no se

justifica el uso generalizado de la HNA, quedando reservada para pacientes quirúrgicos con una contraindicación absoluta para la transfusión alogénica<sup>39</sup>.

Diversos fármacos antifibrinolíticos, como la aprotinina y los ácidos epsilonaminocaproico y tranexámico, han sido utilizados sistemáticamente en el trasplante hepático, demostrando que reducen el consumo de hemoderivados. Sin embargo, en la cirugía hepática las publicaciones son escasas y con resultados inciertos. Tampoco ha podido probarse la eficacia de la desmopresina o el factor VII; en consecuencia, estos fármacos deben reservarse para casos puntuales y hemorragias muy copiosas; también pueden ser de utilidad en el paciente cirrótico<sup>40</sup>.

## Estrategias para mantener la estabilidad hemodinámica

Se utilice un parámetro estático (PVC) o, mejor, uno dinámico (variación del volumen sistólico)<sup>41</sup>, el objetivo es conseguir un volumen circulante moderadamente bajo. Para ello se recurre a una fluidoterapia restrictiva intensiva seguida de nitroglicerina. Una vez concluida la fase de transección hepática<sup>40</sup>, se va aumentando la volemia con coloides o solución de albumina al 5%, si el paciente es cirrótico.

El pinzamiento del pedículo hepático suele ser bien tolerado, pese a la depleción de volumen. Es cierto que supone una caída del retorno venoso y, por tanto, del gasto cardíaco, pero la inmediata respuesta vasopresora es de la suficiente magnitud para que la presión arterial se vea poco afectada.

Cuando se precisa una EVT el compromiso hemodinámico es mayor. En efecto, el pinzamiento de la vena cava inferior reduce el retorno venoso en más del 50%, con la consiguiente caída del gasto cardíaco. Dado que el paciente está hipovolémico, puede que la respuesta vasopresora, con ser importante, no sea suficiente para compensar la caída del gasto cardíaco y se produzca hipotensión arterial, comprometiéndose la perfusión de muchos órganos y, particularmente, del hígado.

En el paciente al que se va a realizar una EVT, la monitorización hemodinámica con un catéter de fracción de eyección en la arteria pulmonar es mandatoria. Con él es posible conocer la precarga, la poscarga y la contractilidad cardíaca de forma prácticamente continua, cada minuto. Una vez hecho el diagnóstico hemodinámico, se recurrirá a la indicación precisa de: aumentar la precarga mediante coloides o albúmina; mejorar la contractilidad con dobutamina; o incrementar la poscarga con noradrenalina. Todo ello con el objetivo de conseguir un IC > 2,5 L/min/m<sup>2</sup> y una PAM > 65 mmHg<sup>41</sup>.

El síndrome de reperfusión es un problema capital en el trasplante hepático y también puede observarse, aunque más menguado en su expresión, en la cirugía hepática. En efecto, la reperfusión del hígado tras el pinzamiento pedicular o con la EVT puede acompañarse de considerables alteraciones hemodinámicas. Principalmente se advierten: bradicardia, hipotensión arterial y aumento de las presiones de llenado cardíaco.

El tratamiento consiste en bolos de atropina, cloruro cálcico y efedrina. El fenómeno no suele durar mucho y pronto se restablece el equilibrio hemodinámico. El cuadro

hemodinámico está producido por una vasodilatación esplácnica, básicamente por hiperemia hepática, consecuencia de la isquemia-reperfusión por el pinzamiento vascular<sup>42</sup>.

El riesgo de EA es especialmente alto durante la disección de la vena cava, las anastomosis vasculares y la reperfusión hepática. Se sospecha un EA cuando cae de forma brusca el CO<sub>2</sub> espirado, que se puede acompañar de hipotensión arterial y aumento de las presiones pulmonares.

La ecocardiografía transesofágica resulta una monitorización insuperable en este caso, bien para el diagnóstico del EA, bien como guía de la eficacia del tratamiento aplicado.

El tratamiento, en función de la repercusión hemodinámica, consiste en infusión rápida de volumen e inotropos (efedrina y dobutamina). Otras medidas son la administración de oxígeno al 100% y la posición de Trendelenburg<sup>43</sup>.

## Discusión

La hepatectomía en el paciente oncológico implica un reto diagnóstico y terapéutico importante; es necesario un conocimiento amplio de las implicaciones orgánicas específicamente en el paciente oncológico, ya que, a diferencia de otro tipo de pacientes, el conjunto de afecciones asociadas al cáncer representan una mayor complejidad y, por ende, una mayor probabilidad de complicaciones asociadas a los procedimientos quirúrgicos realizados. El rol del anestesiólogo frente al paciente oncológico sometido a una cirugía de esta naturaleza es de vital importancia para mejorar de manera directa tanto la evolución a corto plazo como el pronóstico a largo plazo.

El abanico de posibilidades de que se dispone actualmente ha permitido implementar nuevas técnicas anestésicas; la disponibilidad de ellas depende de la unidad hospitalaria donde se lleve a cabo el procedimiento. En el Instituto Nacional de Cancerología se han implementado activamente estrategias que permiten reducir la cantidad de fármacos utilizados para lograr el estado anestésico, tales como anestesia combinada, anestesia inhalatoria con flujos metabólicos, anestesia total intravenosa, analgesia multimodal, analgesia controlada por el paciente, así como seguimiento de protocolos perioperatorios tales como ERAS y PROSPECT, que permiten un abordaje multidisciplinario y, en consecuencia, mejorar el pronóstico del paciente sometido a cirugía de alta complejidad.

## Financiación

Ambos autores declaran no contar con apoyo de beca o ayuda de ninguna institución.

## Conflictos de intereses

Ambos autores declaran no tener conflicto de interés alguno con respecto a este manuscrito.

## Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base No. 11.[Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [consultado 4 Abr 2016]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
2. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340:745–50.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74–108.
4. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362:1907–17.
5. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44:217–31.
6. Llovet JM, BruC, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329–38.
7. Llovet JM, di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:698–711.
8. Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:597–604.
9. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005;25:181–200.
10. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömlund M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg*. 2005;92:198–202.
11. Llovet J, Duxreux M. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56:908–43.
12. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009;137:850–5.
13. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134:1908–16.
14. Arii S, Tanaka S, Mitsunori Y, et al. Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography. *Oncology*. 2010;78:125–30.
15. Miller RD. *Miller's Anesthesia*, 1, 7th ed. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 183–5.
16. Patel T. Surgery in the patient with liver disease. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:593–9.
17. Friedman LS, Maddrey WC. Surgery in the patient with liver disease. *Med Clin North Am*. 1987;71:453–76.
18. Dixon JM, Armstrong CP, Duffy SW, et al. Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: A review of 373 patients. *Gut*. 1983;24:845–52.
19. Blamey SL, Fearon KCH, Gilmour WH, et al. Prediction of risk in biliary surgery. *Br J Surg*. 1983;70:535–8.
20. Lai EC, Chu KM, Lo CY, Mok FP, Fan ST, Lo CM, et al. Surgery for malignant obstructive jaundice: Analysis of mortality. *Surgery*. 1992;112:891–6.
21. Hanje AJ, Patel T. Preoperative evaluation of patients with liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2012;4:266–76.
22. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208–36.
23. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, et al. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg*. 2006;243:373–9.
24. Grazi GL, Erclani G, Pierangeli F, et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg*. 2001;234:71–8.
25. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic

- value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996;111:1018–22.
- 26. Allan N, Siller C, Breen A. Anesthetic implications of chemotherapy. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2012;12:52–6.
  - 27. Pérez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1991.
  - 28. Silva HJ. Manejo anestésico del paciente con cáncer. *Rev Mex Anest*. 2005;28:S184–6.
  - 29. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Patterns of care among patients undergoing hepatic resection: A query of the National Surgical Quality Improvement Program-targeted hepatectomy database. *J Surg Res*. 2015;196:221–8.
  - 30. Lentschener C, Ozier Y. Anaesthesia for elective liver resection: Some points should be revisited. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19:780–8.
  - 31. Jaffe RA, Schmiesing CA, Golianu B. Anesthesiologist's manual of surgical procedures. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 564–9.
  - 32. Selzner N, Rudiger H, Graf R, Clavien PA. Protective strategies against ischemic injury of the liver. *Gastroenterology*. 2003;125:917–36.
  - 33. Hartog A, Mills G. Anesthesia for hepatic resection surgery. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2009;9:1–5.
  - 34. Tympa A, Theodoraki K, Tsaroucha A, Arkadopoulos N, Vassiliou I, Smyrniotis V. Anesthetic Considerations in Hepatectomies under Hepatic Vascular Control. *HPB Surgery*. 2012;2012:720754.
  - 35. Hasegawa K, Takayama T, Orii R, et al. Is low central venous pressure effective for postoperative care after liver transplantation? *Arch Surg*. 2002;137:311–5.
  - 36. Pape A, Meier J, Kertscho H, et al. Hyperoxic ventilation increases the tolerance of acute normovolemic anemia in anesthetized pigs. *Crit Care Med*. 2006;34:1475–82.
  - 37. Meier J, Kemming G, Kisch-Wedel H, et al. Hyperoxic ventilation, reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration. *Anesthesiology*. 2004;100:70–6.
  - 38. Chen H, Merchant K, Didolkar M. Hepatic resection using intermittent vascular inflow occlusion and low central venous pressure anesthesia improves morbidity and mortality. *J Gastroint Surg*. 2000;4:162–7.
  - 39. Moug S, Smith D, Leen E, et al. Selective continuous vascular occlusion and perioperative fluid restriction in partial hepatectomy. Outcomes in 101 consecutive patients. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:1036–42.
  - 40. Jarnagin W, Gonan M, Maithel S, et al. A prospective randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to standard intraoperative management in patient undergoing major hepatic resection. *Ann Surg*. 2008;248:360–9.
  - 41. Dalmau A, Sabaté A, Acosta F, et al. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg*. 2000;91:29–34.
  - 42. Segal J, Blasco-Colmenares E, Norris E, et al. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion*. 2004;44:632–44.
  - 43. Michard F, Teboul J. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121:2000–8.



## CASO CLÍNICO

### Coriocarcinoma durante la perimenopausia: reporte de un caso



Michelle Lilly Rojas Arellano<sup>a,\*</sup>, Víctor Hugo Carmona Ornelas<sup>b</sup>,  
Mauro García Bahena<sup>a</sup>, Sergio Bruno Muñoz Cortés<sup>c</sup>  
y Ángel Augusto Pérez-Calatayud<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Área de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Área de Ginecología Oncológica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

<sup>c</sup> Área de Colposcopía, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Recibido el 17 de julio de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 5 de octubre de 2016

#### PALABRAS CLAVE

Enfermedad trofoblástica gestacional;  
Coriocarcinoma gestacional;  
Coriocarcinoma no gestacional

#### Resumen

**Introducción:** Existen pocos casos reportados en la literatura de enfermedades trofoblásticas gestacionales en mujeres posmenopáusicas, y existen menos reportes aún de coriocarcinoma en esta etapa. En este artículo presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de coriocarcinoma uterino, cuyo último evento obstétrico fue 14 años antes del padecimiento actual. **Conclusiones:** Los estudios de polimorfismo de microsatélites de ADN son los más específicos para confirmar el origen gestacional del tumor. Actualmente se estudia el índice de pulsatilidad de la arteria uterina como predictor de resistencia a metotrexato, fármaco de primera línea en el tratamiento de esta neoplasia.

© 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

Gestational trophoblastic disease;  
Gestational choriocarcinoma;  
Non-gestational choriocarcinoma

#### Choriocarcinoma during menopause: A case report

#### Abstract

**Introduction:** There are few cases reported in the literature on gestational trophoblastic disease in postmenopausal women, and there are even fewer reports of choriocarcinoma at this stage. The case is presented of a patient diagnosed with uterine choriocarcinoma, whose last obstetrical event was 14 years before the current condition.

\* Autor para correspondencia. Hospital General de México, Dr. Balmis No.148, Col. Doctores, C. P. 06726, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México, México. Teléfono:+52 2789 2000. Celular: 55 60 31 48 77.

Correo electrónico: [tzompantlicanek@hotmail.com](mailto:tzompantlicanek@hotmail.com) (M.L. Rojas Arellano).

**Conclusions:** Studies of DNA microsatellite polymorphism are the most specific to confirm gestational tumour origin. Pulsatility index of the uterine artery used as a predictor of resistance to methotrexate, first-line drug in the treatment of this cancer, is currently being studied. © 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 coriocarcinoma es una proliferación bifásica del trofoblasto y sincitiotrofoblasto, con una morfología similar al trofoblasto primitivo de la etapa prevellosa placentaria. Una de sus características histológicas es la ausencia de vellosidades coriónicas<sup>1</sup>. Su incidencia es de un caso por 20,000 a 25,000 embarazos en los países occidentales<sup>2</sup>, y en México se calcula una incidencia promedio de un caso por 10,000 embarazos<sup>3</sup>. Se divide en 2 tipos: gestacional y no gestacional. Existen pocos casos reportados en la literatura de enfermedades trofoblásticas gestacionales en mujeres posmenopáusicas, y existen menos reportes aún de coriocarcinomas en esta etapa. El motivo de esta revisión es presentar un caso de coriocarcinoma en una mujer de 49 años de edad, cuyo último evento obstétrico fue hace 14 años.

## Caso clínico

Se trata de una mujer de 49 años de edad, con asma bronquial desde los 21 años de edad e hipertensión arterial sistémica de 7 años de diagnóstico. Grupo y Rh: O positivo.

Sin vida sexual desde hace 4 años. G4P3Cl; último evento obstétrico hace 14 años, sin complicaciones.

Acude por hiperpolimenorrea ininterrumpida de 4 meses de evolución, en tratamiento con progestina y ergotrate, sin mejoría. En la exploración vaginal se observa un aumento

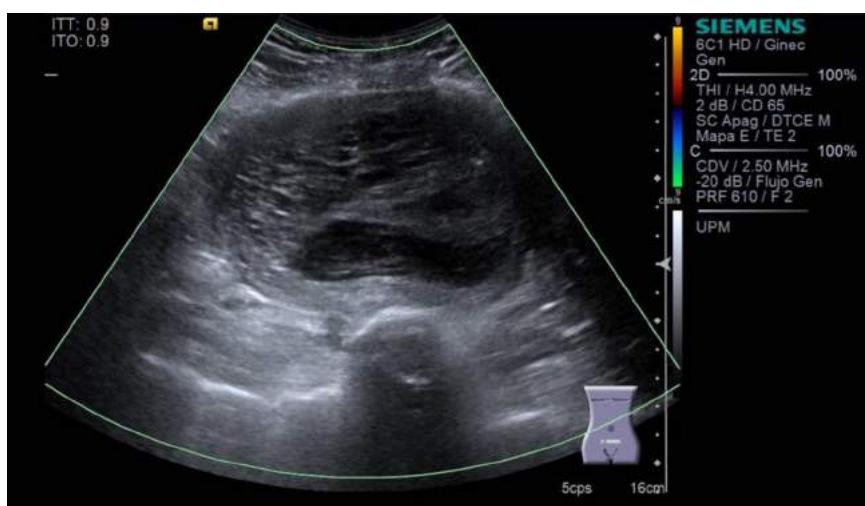
**Tabla 1** Cuantificación posquirúrgica de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana

Día	Valor, mUI/ml
8	1,444
13	459
43	13
50	8

de las dimensiones uterinas. Se realiza ultrasonido pélvico con diagnóstico de miomatosis con probable degeneración quística (fig. 1). Se realiza hysterectomía total abdominal con salpingoovorectomía izquierda.

El reporte histopatológico da el diagnóstico de coriocarcinoma uterino en pared anterior y posterior de la cavidad endometrial. La invasión miometrial es menor del 50%. No hay invasión linfovascular ni leiomioma subseroso. El ovario y el salpingo izquierdos no presentan alteraciones. Inmunohistoquímica: con CK AE1/AE3 en citoplasma de células trofoblásticas, positivo para hormona gonadotropina en células de sincitiotrofoblasto; el antígeno carcinoembriónico es negativo.

Se realizan estudios de extensión, encontrando pruebas de función hepática, CA-125 y perfil tiroideo dentro de parámetros normales. Cuantificación seriada de la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica, con descenso progresivo de los valores (tabla 1). Protocolo de imagen sin



**Figura 1** Útero de 15.4 × 8.8 × 11.4 cm; miometrio con múltiples imágenes ovoides, hipoecoicas, la mayor, de 3.9 × 3.5 cm; a nivel de fondo uterino, imagen de 11.6 × 8.4 × 11.8 cm, con volumen de 615 cc, con zonas quísticas en su interior. Ovarios sin alteraciones.

evidencia de metástasis a distancia o actividad tumoral. Se administra metotrexato (MTX) como terapia adyuvante y a su término la cuantificación de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana es de 2.2 mUI/ml.

## Discusión

El coriocarcinoma gestacional tiene una mayor prevalencia en mujeres en edad reproductiva y puede presentarse un año después de un embarazo molar (50%) o no molar: aborto (25%) o embarazo de término (20%); por lo general es intrauterino, aunque también puede surgir en el sitio de presentación de un embarazo ectópico<sup>4</sup>. En el caso específico de la mola hidatiforme, se considera que entre un 2 y un 3% derivará en un coriocarcinoma<sup>5</sup>.

Los coriocarcinomas no gestacionales pueden surgir de células germinales del ovario, pero también pueden provenir de otros cánceres epiteliales, como los de pulmón, estómago e intestino (retroperitoneal), o de diferenciación trofoblástica dentro de carcinomas de endometrio. Únicamente se han publicado 15 casos de tumores uterinos malignos con diferenciación coriocarcinomatosa, de los cuales 13 dependían de cuerpo uterino (9 adenocarcinomas endometrioides, 2 adenocarcinomas serosos y 2 carcinosarcomas)<sup>6-16</sup> y el resto correspondían a cánceres cervicales<sup>17,18</sup>.

Tsukamoto et al.<sup>19</sup> publicaron 3 casos de pacientes posmenopáusicas con coriocarcinoma, con períodos comprendidos entre el último embarazo y el desarrollo del tumor de 11, 15 y 18 años. O'Neill et al.<sup>20</sup> y Okamoto et al.<sup>21</sup> reportaron la aparición de coriocarcinomas en 2 mujeres, 22 y 23 años después del último embarazo, respectivamente; y Desai et al.<sup>2</sup> describen el caso de una mujer de 73 años de edad que desarrolló un coriocarcinoma 38 años después de su último embarazo y 23 años tras su menopausia. Hasta el momento se desconoce cuál es el mecanismo molecular detrás del largo periodo de latencia entre el desarrollo de un coriocarcinoma y el último embarazo<sup>2</sup>.

## Inmunohistoquímica

El análisis de inmunohistoquímica es útil para la clasificación del coriocarcinoma. La inmunorreactividad para fracción beta de la gonadotropina coriónica humana confirma su diagnóstico. Los marcadores OCT-3/4, CD-30 y AFP se expresan en células pluripotenciales no diferenciadas, incluyendo células germinales<sup>2,22-24</sup>. AE1/AE3 son una combinación de 2 anticuerpos para citoqueratina; su tinción suele ser positiva en esta neoplasia<sup>2,23,25</sup>.

Los estudios de polimorfismo de ADN han demostrado ser los más específicos para confirmar el origen gestacional del tumor. Estos estudios comparan el polimorfismo de microsatélites entre el ADN de la paciente, su pareja y el tumor, mediante el examen de polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción usando locus específicos en los microsatélites<sup>2,26</sup>.

## Presentación clínica

La presentación clínica es variable y depende del evento gestacional que originó la enfermedad, así como de su extensión

y diagnóstico histológico. Cuando un coriocarcinoma se asocia con un embarazo no molar previo, los signos y síntomas están asociados a la invasión del tumor en el útero o los sitios de metástasis<sup>27</sup>.

Estas se producen por diseminación hematogena a los pulmones (80%), la vagina (30%), el cerebro (10%) y el hígado (10%)<sup>28</sup>. La radiografía simple de tórax es el método de imagen recomendado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) para evaluar metástasis pulmonares. Sin embargo, hasta el 41% de los pacientes con metástasis pulmonares en la tomografía computarizada tienen una radiografía de tórax normal<sup>29</sup>. La tomografía computarizada es el método más adecuado para evaluar los sitios de metástasis, a excepción de la vaginal y las lesiones cerebrales, que son detectados con mayor precisión usando resonancia magnética. La tomografía por emisión de positrones se utiliza para detectar sitios de la enfermedad metabólicamente activos, no encontrados en otros estudios de imagen<sup>30</sup>.

## Clasificación y estadificación

La FIGO publicó en 2002 la clasificación para las neoplasias trofoblásticas gestacionales (NTG), en la cual combina su antiguo sistema de clasificación anatómica con una puntuación modificada basada en los factores de riesgo definidos por la OMS (tabla 2). Según este sistema, los tumores se pueden clasificar en 2 grupos: NTG de bajo riesgo, si la puntuación es menor o igual a 6; y de alto riesgo, si la puntuación es mayor o igual a 7<sup>27,29,31,32</sup>. El tratamiento se define de acuerdo con la puntuación total de los factores de riesgo, lo cual representa la posibilidad de que la paciente puede desarrollar resistencia a la primera línea de tratamiento con un solo agente de quimioterapia<sup>32,33</sup>.

## Tratamiento

Las pacientes con NTG de bajo riesgo (la enfermedad no metastásica fase I y la enfermedad metastásica con puntuaciones FIGO/OMS menor de 7<sup>27-29</sup> deben ser tratadas con un solo agente, ya sea MTX o actinomicina D<sup>32</sup>. Esta última se ha utilizado como terapia de primera línea en caso de compromiso renal o hepático, o cuando existe contraindicación para la administración de MTX y como terapia de segunda línea cuando la paciente desarrolla resistencia al MTX.

Estudios recientes evidencian que un índice de pulsatilidad de la arteria uterina menor o igual a 1 predice un aumento en el riesgo de resistencia a MTX en mujeres con NTG de bajo riesgo; esto puede ser útil para planear su primera línea de tratamiento<sup>27</sup>.

Las pacientes con NTG de alto riesgo (FIGO etapas II-III, con puntuación mayor de 7 y estadio IV) deben ser tratadas con quimioterapia multiagente, con o sin cirugía adyuvante y con radioterapia. El régimen de etopósido, actinomicina D, MTX, ciclofosfamida y vincristina -EMA-CO-, en estos casos, es el esquema de primera línea debido a su baja toxicidad y alta tasa de respuesta. El riesgo general de recurrencia es de 3 a 9% en el primer año después del tratamiento<sup>27,32</sup>. Alrededor del 5% de las pacientes con NTG de bajo riesgo sin metástasis y entre el 10 y el 15% de las que presentan metástasis desarrollan resistencia al esquema primario de

**Tabla 2** Clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia para las neoplasias trofoblásticas gestacionales

Estadio I	Enfermedad confinada al útero
Estadio II	NTG que se extiende fuera del útero, pero se limita a las estructuras genitales (anexos, vagina, ligamento ancho)
Estadio III	NTG que se extiende a los pulmones con o sin implicación del tracto genital conocida
Estadio IV	Todos los demás sitios, metastásica

Sistema de puntuación pronóstico para las NTG según la FIGO y modificado por la OMS

Factor pronóstico	Score			
	0	1	2	3
Edad (años)	< 40	> 40	-	-
Gestación previa	Mola	Aborto	Embarazo de término	-
Intervalo entre la última gestación y la quimioterapia (meses)	< 4	4-6	7-12	> 12
hCG (IU/l)	< 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>	> 10 <sup>5</sup>
Número de metástasis	0	1 a 4	5 a 8	> 8
Sitio de metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Gastrointestinal	Cerebro, hígado
Tamaño del tumor	-	3-5 cm	> 5 cm	-
Falla a la quimioterapia previa	-	-	1 agente	2 o más agentes

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; hCG: gonadotropina coriónica humana; NTG: neoplasia trofoblástica gestacional; OMS: Organización Mundial de la Salud.

**Tabla 3** Regímenes de quimioterapia de rescate para la neoplasia trofoblástica gestacional resistente o recurrente

EMA-EP	Etopósido, metotrexato, actinomicina D, etopósido, cisplatino
MBE	Metotrexato, bleomicina, etopósido
BEP	Bleomicina, etopósido, cisplatino
TP/TE	Paclitaxel, cisplatino/paclitaxel, etopósido
FA	5-fluorouracilo, actinomicina D
FAEV	Floxuridina, actinomicina D, etopósido, vincristina
VIP/ICE	Ifosfamida, cisplatino, etopósido

quimioterapia, por lo que se han propuesto varios regímenes de rescate ([tabla 3](#))<sup>34</sup>, aunque no está claro cuáles son más eficaces y menos tóxicos<sup>35</sup>. La FIGO recomienda el esquema EMA-EP (etopósido, MTX, actinomicina D, etopósido, cisplatino), ya que su tasa de respuesta completa es mayor entre las pacientes que desarrollan resistencia (81.8%) que en aquellas con recurrencia de la enfermedad (42.9%)<sup>36</sup>.

## Conclusión

Los coriocarcinomas de células germinales derivados del tracto genital en una mujer posmenopáusica con ovarios normales visualizados por tomografía computarizada y ultrasonido son extremadamente raros. Cuando esta neoplasia se presenta después de la menopausia es difícil descartar la posibilidad de diferenciación trofoblástica dentro de un carcinoma endometrial, y los estudios de polimorfismo de microsatélites de ADN se convierten en la herramienta más eficaz para confirmar o descartar el origen gestacional del

tumor. En la actualidad, las investigaciones se centran en cómo predecir el riesgo de resistencia a MTX a través del índice de pulsatilidad de la arteria uterina, estudio no invasivo y de fácil acceso que, al hacerse extensivo, permitiría planear de forma oportuna y acertada el tratamiento de primera línea de las pacientes, acortando el tiempo de espera de respuesta a tratamiento y disminuyendo los costos institucionales.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Marcu M, Chefani A, Sajin M. Postmenopausal choriocarcinoma: A case report. Rom J Morphol Embryol. 2005;46:145-8.
2. Desai NR, Gupta S, Said R, Desai P, Dai Q. Choriocarcinoma in a 73-year-old woman: A case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2010;4:379.
3. Soria CD, Lazos OM, Ventura MV. Coriocarcinoma gestacional: Estudio clínico patológico de 22 casos registrados en el Hospital General de México. Rev Med Hosp Gen Mex. 2006;69:138-43.
4. Smith HO, Qualls CR, Prairie BA, Padilla LA, Rayburn WF, Key CR. Trends in gestational choriocarcinoma: A 27-year perspective. Obstet Gynecol. 2003;102:978-87.
5. Knoeller S, Lim E, Aleta L, Hertwig K, Dudenhausen JW, Arck PC. Distribution of immunocompetent cells in decidua of controlled and uncontrolled (choriocarcinoma/hydatiform mole) trophoblast invasion. Am J Reprod Immunol. 2003;50:41-7.
6. Khuu HM, Crisco CP, Kilgore L, Rodgers WH, Conner MG. Carcinosarcoma of the uterus associated with a nongestational choriocarcinoma. Southem Med J. 2000;93:226-8.
7. Yamada T, Mori H, Kanemura M, Ohmichi M, Shibayama Y. Endometrial carcinoma with choriocarcinomatous differentiation:

- A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2009;111:3291–4.
- 8. Civantos F, Rywlin AM. Carcinomas with trophoblastic differentiation and secretion of chorionic gonadotrophins. *Cancer*. 1972;29:789–98.
  - 9. Savage J, Subby W, Okagaki T. Adenocarcinoma of the endometrium with trophoblastic differentiation and metastases as choriocarcinoma: A case report. *Gynecol Oncol*. 1987;26:257–62.
  - 10. Pesce C, Merino MJ, Chambers JT, Nogales F. Endometrial carcinoma with trophoblastic differentiation. An aggressive form of uterine cancer. *Cancer*. 1991;68:1799–802.
  - 11. Kalir T, Seijo L, Deligdisch L, Cohen C. Endometrial adenocarcinoma with choriocarcinomatous differentiation in an elderly virginal woman. *Int J Gynecol Pathol*. 1995;14:266–9.
  - 12. Black K, Sykes P, Ostor AG. Trophoblastic differentiation in an endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1998;38:472–3.
  - 13. Bradley CS, Benjamin I, Wheeler JE, Rubin SC. Endometrial adenocarcinoma with trophoblastic differentiation. *Gynecol Oncol*. 1998;69:74–7.
  - 14. Tunc M, Simsek T, Trak B, Uner M. Endometrium adenocarcinoma with choriocarcinomatous differentiation: A case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1998;19:489–91.
  - 15. Horn LC, Hanel C, Bartholdt E, Dietel J. Serous carcinoma of the endometrium with choriocarcinomatous differentiation: A case report and review of the literature indicate the existence of 2 prognostically relevant tumor types. *Int J Gynecol Pathol*. 2006;25:247–51.
  - 16. Nguyen CP, Levi AW, Montz FJ, Bristow RE. Coexistent choriocarcinoma and malignant mixed mesodermal tumor of the uterus. *Gynecol Oncol*. 2000;79:499–503.
  - 17. Collins RJ, Wong LC. Adenocarcinoma of the uterine cervix with beta-hCG production: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 1989;33:99–107.
  - 18. Shintaku M, Kariya M, Shime H, Ishikura H. Adenocarcinoma of the uterine cervix with choriocarcinomatous and hepatoid differentiation: Report of a case. *Int J Gynecol Pathol*. 2000;19:174–8.
  - 19. Tsukamoto N, Iwasaka T, Kashimura Y, Uchino H, Kashimura M, Matsuyama T. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more. *Gynecol Oncol*. 1985;20:53–61.
  - 20. O'Neill CJ, Houghton F, Clarke J, McCluggage WG. Uterine gestational choriocarcinoma developing after a long latent period in a postmenopausal woman: The value of DNA polymorphism studies. *Int J Surg Pathol*. 2008;16:226–9.
  - 21. Okamoto T, Nomura S, Nakanishi T, Yamada S, Tomoda Y. A case of uterine choriocarcinoma with spontaneous rupture twenty-three years following the antecedent pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 1997;23:189–95.
  - 22. Cheng L. Establishing a germ cell origin for metastatic tumors using OCT4 immunohistochemistry. *Cancer*. 2004;101:2006–10.
  - 23. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: A selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol*. 2005;18 Suppl 2:S61–79.
  - 24. Baker PM, Oliva E. Immunohistochemistry as a tool in the differential diagnosis of ovarian tumors: An update. *Int J Gynecol Pathol*. 2005;24:39–55.
  - 25. Stiemer B, Graf R, Neudeck H, Hildebrandt R, Hopp H, Weitzel HK. Antibodies to cytokeratins bind to epitopes in human uterine smooth muscle cells in normal and pathological pregnancies. *Histopathology*. 1995;27:407–14.
  - 26. Fisher RA, Savage PM, MacDermott C, et al. The impact of molecular genetic diagnosis on the management of women with hCG-producing malignancies. *Gynecol Oncol*. 2007;107:413–9.
  - 27. Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37:42–51.
  - 28. Hui P, Martel M, Parkash V. Gestational trophoblastic diseases: Recent advances in histopathologic diagnosis and related genetic aspects. *Adv Anat Pathol*. 2005;12:116–25.
  - 29. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77:285–7.
  - 30. Kani KK, Lee JH, Dighe M, Moshiri M, Kolokythas O, Dubinsky T. Gestational trophoblastic disease: Multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2012;41:1–10.
  - 31. Soper JT, Mutch DG, Schink JC, American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53. *Gynecol Oncol*. 2004;93:575–85.
  - 32. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26:111–31.
  - 33. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:S39–50.
  - 34. Ngu SF, Chan KK. Management of chemoresistant and quiescent gestational trophoblastic disease. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2014;3:84–90.
  - 35. Deng L, Zhang J, Wu T, Lawrie TA. Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD005196.
  - 36. Mao Y, Wan X, Lv W, Xie X. Relapsed or refractory gestational trophoblastic neoplasia treated with the etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EP-EMA) regimen. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;98:44–7.



## CASO CLÍNICO

### Sinovitis villonodular de la articulación coxofemoral, presentación atípica: reporte de caso y revisión de la literatura



CrossMark

Dorian Yarih García-Ortega<sup>a,\*</sup>, Miguel Ángel Clara-Altamirano<sup>a</sup>, Daniel Montaño-Gómez<sup>b</sup>, Héctor Martínez-Said<sup>a</sup>, Claudia Haydee Sarai Caro-Sánchez<sup>a</sup> y Mario Cuéllar-Hubbe<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Piel y Partes Blandas, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Departamento de Ortopedia Oncológica, Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México, México

Recibido el 17 de mayo de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 11 de octubre de 2016

#### PALABRAS CLAVE

Sinovitis villonodular;  
Hemipelvectomía  
externa;  
Tumor de células  
gigantes extra óseo;  
Articulación  
coxofemoral

#### Resumen

**Introducción:** La sinovitis villonodular pigmentada (SNVP) es una entidad clínica poco frecuente, con una incidencia mayor en las mujeres 3:1, y una edad de presentación entre los 20-40 años de edad. La cadera es un sitio poco común de presentación, estando involucrada en tan solo el 15% de todos los casos.

**Reporte de caso:** Varón de 47 años con cuadro de 10 años de evolución, caracterizado por limitación de arcos de movilidad, dolor asociado a aumento de volumen y acortamiento de miembro pélvico, estudios de imagen con destrucción de articulación coxofemoral y extensión a pelvis, reporte histopatológico de SNVP, manejado con hemipelvectomía externa izquierda.

**Conclusiones:** La presentación de la SNVP difusa en la cadera tiene una incidencia baja y un comportamiento localmente agresivo, es necesario tener en cuenta diagnósticos diferenciales que incluyan neoplasias malignas, el estándar de tratamiento es quirúrgico.

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

\* Autor para correspondencia. Avenida San Fernando #22, Colonia sección XVI, C.P. 14080, Ciudad de México, México; Teléfono: 56280400 y 56554766.

Correo electrónico: [dr\\_doriangarcia@me.com](mailto:dr_doriangarcia@me.com) (D.Y. García-Ortega).

**KEYWORDS**

Villonodular synovitis;  
Outer  
hemipelvectomy;  
Extraosseous giant  
cell tumour;  
Hip joint

**Atypical presentation of pigmented villonodular synovitis of the hip joint: Case report and review of literature****Abstract**

**Introduction:** Pigmented villonodular synovitis is an uncommon clinical condition, with a higher incidence in women of 3:1, and an age of presentation between 20-40 years old. The hip is an uncommon site, being involved in only 15% of all cases.

**Case report:** A 47 year-old male 47 years with a history of 10 years onset, characterised by limited range of movement, pain associated with increased volume and shortening of pelvic limb. Imaging studies showed destruction of hip joint and extension to the pelvis. The histopathology reported pigmented villonodular synovitis. Treatment included a left outer hemipelvectomy.

**Conclusions:** The presentation of a diffuse pigmented villonodular synovitis hip has a low incidence and its locally aggressive behaviour makes it necessary to perform differential diagnoses to include malignancies. The standard treatment is surgical.

© 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 sinovitis villonodular pigmentada (SNVP) es una entidad clínica poco frecuente, presenta una incidencia mundial de 1.8 casos por millón de habitantes<sup>1</sup>. El término SNVP fue acuñado por Jaffe et al. en 1941, que englobaba un grupo de lesiones sinoviales bien localizadas o difusas, cuyo origen era a partir de las vainas tendinosas, en menor frecuencia las articulaciones, y raramente las bursas<sup>2</sup>.

La SNVP tiene un predominio en las mujeres de 3:1, con una incidencia mayor entre los 20-40 años de edad. Afecta a grandes articulaciones como las rodillas y la cadera, siendo la primera de ellas la localización más común, alcanzando una incidencia de hasta el 75% de los casos<sup>3,4</sup>. La cadera tiene una incidencia menor, estando involucrada en tan solo el 15% de todos los casos<sup>5</sup>.

La sintomatología es inespecífica, y el diagnóstico es tardío; estos incluyen dolor local, tumefacción articular, presencia de tumoración palpable, rigidez articular, disminución de la amplitud de los arcos de movimiento e inestabilidad articular<sup>1</sup>. La enfermedad suele ser monoarticular y se considera una entidad benigna, aunque localmente agresiva, macroscópicamente se caracteriza por una hiperplasia sinovial con depósitos pigmentados (hemosiderina)<sup>6</sup>.

La resonancia magnética es el estudio de imagen de elección particularmente útil, nos permite diferenciar las diversas estructuras intraarticulares, y definir las características y la extensión de la lesión hacia los tejidos blandos, y la relación vascular y nerviosa<sup>1</sup>. Estas características son importantes para establecer un adecuado tratamiento y seguimiento del paciente<sup>7</sup>. Pese a todas estas herramientas, el diagnóstico definitivo es histopatológico<sup>1</sup>.

**Reporte de caso**

Presentamos el caso de un paciente varón de 47 años, sin antecedentes de importancia, inicia hace 14 años disminu-

ción progresiva de los arcos de movilidad de la articulación coxofemoral izquierda, asociada a dolor manejado con analgésicos y terapia física sin mejoría; hace 6 meses presenta aumento de volumen y alteraciones severas en la marcha. A la exploración física se observa asimetría de pelvis a expensas de aumento de volumen de cadera y región inguinal izquierda, con presencia de red venosa colateral, acortamiento de miembro pélvico de 8 cm, tumoración de aproximadamente 10 × 8 × 12 cm, de bordes irregulares, lobulada, fija a planos profundos, no móvil, indurada, y sin adenopatías inguinales.

Radiografías AP de la pelvis (fig. 1) muestra una lesión heterogénea predominantemente radiolúcida, que involucra fémur proximal, acetábulo izquierdo, ilíaco e isquion ipsilateral, con afección de las corticales y destrucción parcial



**Figura 1** Radiografía AP de la pelvis y del fémur, destrucción de la porción proximal del fémur y el acetábulo izquierdo.

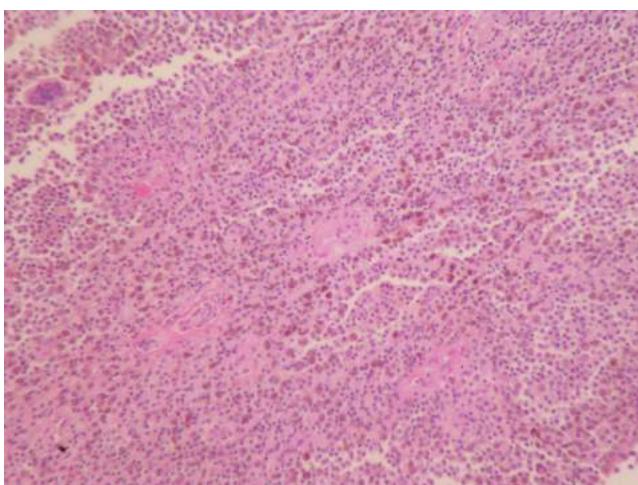


**Figura 2** TAC pelvis. Neo formación de tejidos blandos con infiltración de cabeza femoral y hueso ilíaco izquierdo.

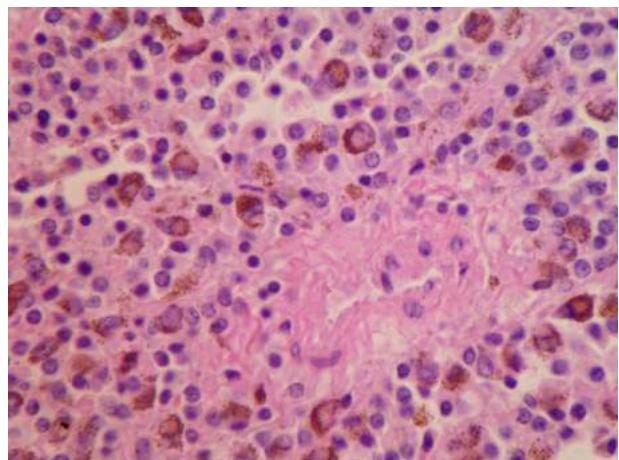


**Figura 3** TAC pelvis. Neo formación dependiente de tejidos blandos con compromiso intra y extra pelvic con desplazamiento medial de recto y próstata.

de dichas estructuras. La tomografía axial computarizada muestra lesión a nivel del fémur proximal izquierdo, ausencia de cabeza de fémur y acetábulo, afección hacia lámina interna de la pelvis, con desplazamiento medial de estructuras intrapelvicas (Figuras 2 Y 3).



**Figura 4** Microfotografía. elementos de aspectos mononucleados de aspecto histiocitoide y células gigantes multinucleadas.



**Figura 5** Micro fotografía con presencia de células gigantes dispersas, hemosiderina y células espumosas.



**Figura 6** Fotografía macroscópica donde se identifica distorsión anatómica con destrucción ósea y tejidos blandos.

Se realiza biopsia con aguja de corte, con reporte histopatológico de neoplasia mesenquimatosa de células poligonales, con presencia de células gigantes dispersas, hemosiderina y células espumosas compatible con SNVP variante difusa (Figuras 4 y 5).

Es llevado a tratamiento quirúrgico hemipelvectomía externa izquierda con reporte definitivo de afección SNVP variante difusa de  $24 \times 15 \times 12$  cm, que afecta al tercio proximal del fémur, de la articulación coxofemoral, y se extiende al hueso ilíaco e isquion, con destrucción difusa del tejido óseo; se extiende a tejidos blandos adyacentes con permeación linfovascular, sin invasión perineural, con bordes negativos en hueso y tejidos blandos (fig. 6).

Paciente actualmente con seguimiento posquirúrgico de 18 meses de evolución, sin datos de actividad tumoral local o a distancia.

## Discusión

La SNVP es una entidad poco común que afecta el tejido sinovial y a las vainas tendinosas en los adultos jóvenes. Esta entidad, usualmente benigna, afecta a articulaciones

de mayor tamaño, y suele ser intraarticular e infiltrativa<sup>9</sup>. En el caso aquí presentado, debido a los hallazgos por imagen y el patrón de destrucción tan poco común es necesario tener en mente algunos otros diagnósticos diferenciales, entre los que se incluían neoplasias malignas como son el sarcoma indiferenciado pleomorfo y condrosarcomas, entre otros.

El estudio radiográfico de la articulación involucrada es habitualmente normal, presentando alteraciones en apenas el 15% de los casos<sup>8</sup>. De entre estas, destacan las lesiones quísticas radiolúcidas, o el aumento de la densidad de la membrana sinovial, y en tercer lugar las erosiones óseas. En la SNVP de la articulación coxofemoral se encuentran erosiones óseas en aproximadamente el 95% de los casos. Tal situación es el resultado de la presencia de una fuerte cápsula articular y de potentes ligamentos asociados al aumento de la presión intraarticular (relacionado con la proliferación sinovial), lo que conduce dichas erosiones. Las alteraciones degenerativas, tales como la disminución del espacio articular, ocurre entre el 70-75% de los casos de SNVP de la articulación coxofemoral, generalmente asociado en estadios avanzados de la enfermedad<sup>1</sup>. En el caso que presentamos, las lesiones óseas van desde las erosiones hasta la lisis, casi en la totalidad del techo acetabular.

## Conclusiones

La presentación de la SNVP difusa en la cadera tiene una incidencia baja y un comportamiento localmente agresivo, con destrucción ósea e infiltración a partes blandas; a pesar de que se logre una resección completa de la tumoración con márgenes negativos, presenta un riesgo alto de recurrencia de la enfermedad, tanto local como a distancia, por lo que se debe dar un seguimiento estrecho al paciente con estudios auxiliares diagnósticos pertinentes.

## Financiación

No se ha recibido ninguna financiación para la realización de este trabajo.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Coutinho M, Laranjo A, Casanova J. Sinovite villonodular pigmentada: um desafio diagnóstico. Revisão de 28 casos. *Acta Reumatol Port.* 2012;37:335-41.
2. Jaffe HL, Lichtenstein L, Sutro CJ. Pigmented villonodular synovitis, bursitis and tenosynovitis. *Arch Pathol.* 1941;31:731-65.
3. Bravo SM, Winalski CS, Weissman BN. Pigmented villonodular synovitis. *Radiol Clin North Am.* 1996;34:311-26.
4. Xie GP, Jiang N, Liang CX, Zeng JC, Chen ZY, Xu Q, et al. Pigmented villonodular synovitis: A retrospective multicenter study of 237 cases. *PLoS One.* 2015;10:e0121451.
5. Vastel L, Lambert P, de Pinieux G, Charrois O, Kerboull M, Courpied JP. Surgical treatment of pigmented villonodular synovitis of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:1019-24.
6. Ma X, Shi G, Xia C, Liu H, He J, Jin W. Pigmented villonodular synovitis: A retrospective study of seventy five cases (eighty one joints). *Int Orthop.* 2013;37:1165-70.
7. Schwartz HS, Unni KK, Pritchard DJ. Pigmented villonodular synovitis. A retrospective review of affected large joints. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;247:243-55.
8. Byers PD, Cotton RE, Deacon OW, Lowy M, Newman PH, Sissons HA, et al. The diagnosis and treatment of pigmented villonodular synovitis. *J Bone Joint Surg Br.* 1968;50:290-305.
9. Mankin H, Trahan C, Hornecek F. Pigmented villonodular synovitis of joints. *J Surg Oncol.* 2011;103:386-9.



## CASO CLÍNICO

### Hemorragia de tubo digestivo secundaria a tumor del estroma gastrointestinal localizado en yeyuno. Reporte de un caso



CrossMark

Fernando Navarro-Tovar<sup>a,\*</sup>, Edgar Hernández-Pérez<sup>a</sup>,  
Héctor Alejandro Carzolio-Trujillo<sup>a</sup>, José Manuel Aguilar-Priego<sup>b</sup>,  
Iván Arturo Hernández-Martínez<sup>c</sup> y Jorge Miguel García-Salazar<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía General, Hospital General de Zona Norte Bicentenario de la Independencia, Secretaría de Salud Puebla, Puebla, México

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Oncológica, Hospital General de Zona Norte Bicentenario de la Independencia, Secretaría de Salud Puebla, Puebla, México

<sup>c</sup> Servicio de Radiología e Imagen, Hospital General de Zona Norte Bicentenario de la Independencia, Secretaría de Salud Puebla, Puebla, México

<sup>d</sup> Servicio de Patología, Clínica de Especialidades del Hospital Betania, Puebla, México

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

Disponible en Internet el 8 de octubre de 2016

#### PALABRAS CLAVE

Tumor del estroma gastrointestinal;  
Tumor del estroma gastrointestinal  
yeyuno;  
Hemorragia  
gastrointestinal

#### Resumen

**Antecedentes:** Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son poco comunes, localizándose alrededor del 20% en el intestino delgado; la presentación clínica más común es la hemorragia gastrointestinal, produciéndose debido a la necrosis por presión y ulceración de la mucosa digestiva con laceración de los vasos subyacentes.

**Caso clínico:** Hombre de 37 años de edad, con cuadro clínico de hemorragia de tubo digestivo de origen obscuro, con endoscopia y colonoscopia sin anomalías, y tomografía abdominopélvica que describe asa de intestino delgado con lesión tumoral probable GIST; por persistencia de la hemorragia digestiva se realiza laparotomía exploratoria con hallazgo de tumor en yeyuno, realizándose resección intestinal y enteroentero anastomosis terminoterminal. Con una adecuada evolución postoperatoria, se egresa al quinto día, con reporte de histopatología de tumor de células fusiforme positivo para CD117, compatible con tumor estromal.

**Discusión:** Los GIST son neoplasias derivadas de células de Cajal y se caracterizan por mutaciones del gen c-KIT; representan menos del 1% de todos los tumores digestivos y se localizan con mayor frecuencia en el estómago, seguido del intestino delgado. Su presentación clínica más frecuente es la hemorragia digestiva, representando el 5-10% de las causas cuando el origen es

\* Autor para correspondencia. Servicio de Cirugía General, Hospital General de Zona Norte Bicentenario de la Independencia, SSA Puebla, Primer Andador 88 poniente # 222, Col. Infonavit San Pedro, C.P. 72230, Puebla, México. Teléfono: +(222) 3679257 o 39, ext. 1176/Celular: (222) 517 21 59.

Correo electrónico: [fercho\\_md09@hotmail.com](mailto:fercho_md09@hotmail.com) (F. Navarro-Tovar).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.09.012>

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/>).

oscuro. Parte de las recomendaciones quirúrgicas en el tratamiento curativo del GIST son la resección completa con su seudocápsula y bordes quirúrgicos negativos (R0).

**Conclusiones:** Los GIST son causa de hemorragia gastrointestinal de origen oscuro; la resección quirúrgica completa es la única opción curativa.

© 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

Gastrointestinal stromal tumour;  
Jejunum gastrointestinal stromal tumour;  
Gastrointestinal bleeding

## Gastrointestinal bleeding due to a gastrointestinal stromal tumour located in the jejunum. Case report

### Abstract

**Background:** Gastrointestinal stromal tumours (GIST) are rare, with around 20% being located in the small intestine. The most common clinical presentation is gastrointestinal bleeding, resulting from pressure necrosis and ulceration of the gastrointestinal mucosa, with laceration of the underlying vessels.

**Clinical case:** A 37-year old male, with clinical symptoms of obscure gastrointestinal bleeding. The endoscopy and colonoscopy showed no abnormalities, and an abdominal-pelvic tomography demonstrated a small bowel loop with a possible GIST being likely, due to the persistent gastrointestinal bleeding. An exploratory laparotomy it is performed, finding a tumour in the jejunum. An intestinal resection and end-to-end intestinal anastomosis was performed. With normal post-operative course, the patient was discharged on the fifth day, with histopathology reporting fusiform tumour cells and positive CD117, compatible with a stromal tumour.

**Discussion:** GISTs are derived from Cajal cells, and are characterised by mutations of c-KIT gene. They represent less than 1% of all digestive tract tumours, and occur most often in the stomach, followed by the small intestine. Its most common clinical presentation is gastrointestinal bleeding, representing 5-10% of cases when the origin is obscure. Part of surgical recommendations in the curative treatment of GIST are complete resection with negative surgical margins and pseudo-capsule (R0).

**Conclusions:** GISTs are a cause of gastrointestinal bleeding of obscure origin, with complete surgical resection being the only curative option.

© 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/>).

## Antecedentes

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST por sus siglas en inglés: gastrointestinal stromal tumors) son poco comunes, representando el 1% de todas las neoplasias del tracto gastrointestinal. Dos tercios de los GIST están localizados en el estómago, mientras que un cuarto se localiza en el intestino delgado; generalmente son asintomáticos, aunque la presentación clínica más común es la hemorragia gastrointestinal (aproximadamente en el 50% de los casos)<sup>1</sup>. Hasta un 5% de las hemorragias gastrointestinales son de origen oscuro, siendo el GIST una de las causas descritas<sup>2</sup>. La hemorragia digestiva se produce por la necrosis por presión y ulceración de la mucosa digestiva con laceración de los vasos subyacentes. La tomografía contrastada es el estudio diagnóstico de imagen por elección, ya que caracteriza la masa abdominal y evalúa su extensión y la presencia o no de abscesos o metástasis<sup>3</sup>.

El tratamiento es quirúrgico y consiste, idealmente, en la resección completa con márgenes negativos (R0), dependiendo esta de la localización, el tamaño y el compromiso de estructuras vecinas, no recomendándose la linfadenectomía<sup>4</sup>.

Se reporta el caso de un paciente con hemorragia de tubo digestivo de origen oscuro, con hallazgo de tumor localizado en yeyuno compatible con GIST, realizándose manejo quirúrgico con resección intestinal y enteroentero anastomosis, sin complicaciones, por parte del Servicio de Cirugía General en el Hospital General de Zona Norte, SSA Puebla.

## Caso clínico

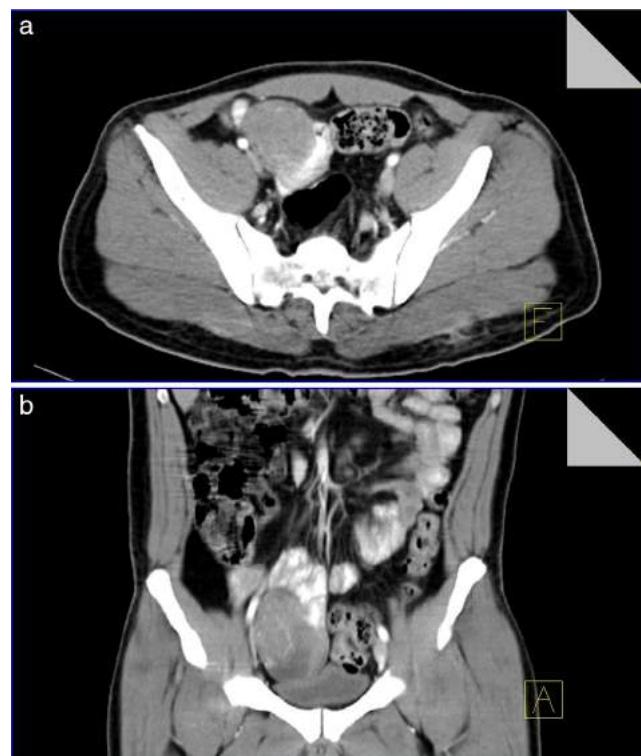
Se trata de un hombre de 37 años de edad, originario y residente de Puebla, con antecedente de hemorragia de tubo digestivo alto en junio de 2015 y reporte de endoscopia como gastritis crónica, corroborado por histopatología (gastritis crónica superficial, metaplasia intestinal incompleta sin displasia), requiriendo transfusión de paquetes globulares en dicho internamiento (2 paquetes); consumo de alcohol de manera crónica (cerveza y tequila). Inicia su padecimiento el 31 de enero de 2016, al presentar dolor en epigastrio, tipo ardoroso, intensidad 7/10 en la escala visual analógica, intermitente y sin irradiaciones, acompañándose de evacuaciones melénicas, así como disnea y sensación de palpitaciones, por lo que acude al Servicio de Urgencias, encontrándose con datos clínicos de bajo gasto cardíaco y en

la exploración física con los siguientes signos vitales: tensión arterial 95/60 mmHg, frecuencia cardiaca 116 lpm, frecuencia respiratoria 24 rpm, temperatura 36 °C, Glasgow 15, palidez de tegumentos, conjuntivas hipocrómicas, mucosa oral húmeda, campos pulmonares con adecuada transmisión de murmullo vesicular, ruidos cardiacos ritmicos, taquicardia, sin presencia de soplos, abdomen plano, depresible, con dolor leve a palpación profunda de epigastrio, sin resistencia muscular involuntaria, peristalsis presente, llenado capilar 4 s.

Se toman análisis de laboratorio a su ingreso, con hemoglobina 6.4 g/dl, hematocrito 21.4%, VCM 82 fL, HCM 24.5 pg, leucocitos 9.97, neutrófilos 77.5%, plaquetas 176,000, glucosa 120 mg/dl, creatinina 0.5 mg/dl, urea 64 mg/dl, sodio 138 mEq/l, potasio 3.9 mEq/l y cloro 109 mEq/l.

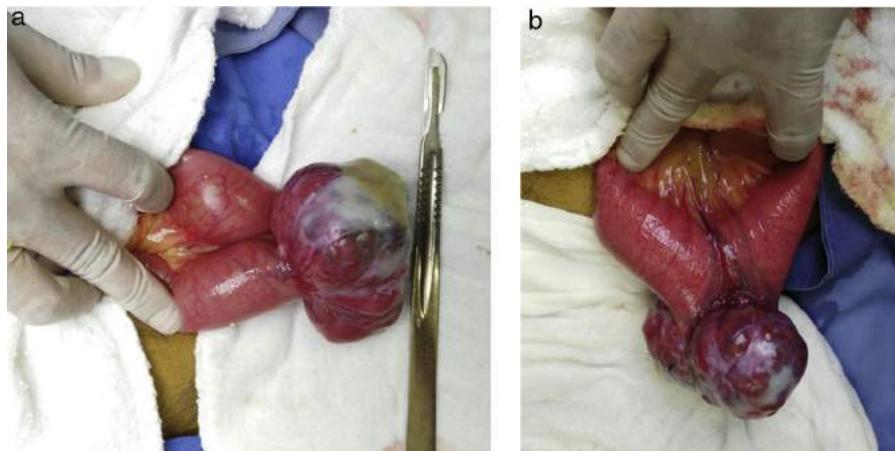
Con diagnóstico de choque hipovolémico grado II secundario a hemorragia de tubo digestivo alto ingresa a sala de choque iniciando manejo con cristaloïdes y transfusión de 3 paquetes globulares, así como infusión de inhibidor de bomba de protones; a las 24 h presenta mejoría clínica y sin datos de hemorragia activa, con control de hemoglobina 8.3 g/dl, hematocrito 26.4% y plaquetas 125,000; se decide nueva transfusión de paquete globular y realizar panendoscopia con hallazgo de gastritis sin datos de hemorragia. Al sexto día, se presentan episodios de melena y descenso de la hemoglobina a 5.6 g/dl con un hematocrito de 18.2%, por lo que se inicia transfusión de 3 paquetes globulares y preparación del colon para colonoscopia, con sospecha de probable hemorragia de tubo digestivo bajo, la cual se realiza sin evidencia de anomalías; se solicita tomografía simple y contrastada abdominopélvica, con reporte de asa de intestino delgado con lesión tumoral de morfología ovoidea y bordes regulares adyacente a íleon que muestra realce importante durante fases contrastadas, con dimensiones de 76 × 48 × 51 mm (fig. 1); el resto de las estructuras tienen características normales, concluyendo con el diagnóstico de tumor dependiente de intestino delgado.

Debido a la persistencia de la hemorragia digestiva y a los hallazgos tomográficos, se decide realizar laparotomía exploratoria con diagnóstico prequirúrgico de hemorragia de tubo digestivo bajo secundaria a tumor de intestino delgado (íleon), teniendo como hallazgo: tumor dependiente



**Figura 1** Tomografía simple y contrastada de abdomen en corte axial y con reconstrucción coronal. a) Corte axial donde se identifica un tumor bien definido, redondo, dependiente de la pared del yeyuno, con marcada afinidad por medio de contraste, sin infiltración a tejidos adyacentes. b) Corte coronal donde se confirma dependencia del tumor a pared de asa yeyunal, condicionando moldeamiento del techo vesical sin pérdida de interfase que evidencie infiltración.

de intestino delgado a 110 cm del ligamento de Treitz y 220 cm de la válvula ileocecal, en el borde antimesentérico, con unas dimensiones de 7 × 5 × 5 cm, muy vascularizado y de bordes regulares (fig. 2), por lo que se decide realizar resección intestinal, abarcando 10 cm proximal y 10 cm



**Figura 2** a y b. Tumor dependiente de intestino delgado (yeyuno) en borde antimesentérico, con dimensiones de 7 × 5 × 5 cm, vascularizado y de bordes regulares.

distal al tumor, con enteroentero anastomosis terminoterminal manual en un plano, sin complicaciones.

Durante el postoperatorio se transfunden paquetes globulares, teniendo hemoglobina de control en 10.2 g/dl, y permanece en ayuno durante 72 h; posteriormente se inicia vía oral con líquidos y se progresó sin complicaciones o incidentes. Al quinto día de postoperatorio, hemodinámicamente estable, con herida quirúrgica sin complicaciones, tolerando vía oral y sin datos de SRIS, se decide su egreso para seguimiento por consulta externa.

Se obtiene reporte de histopatología con hallazgo de tumor de células fusiformes, con índice mitótico escaso 2/50 HPF y positivo para CD117, compatible con tumor estromal, con bordes macro y microscópicos negativos (fig. 3). Se continúa seguimiento por consulta externa de Cirugía Oncológica, sin indicación de adyuvancia con imatinib.

## Discusión

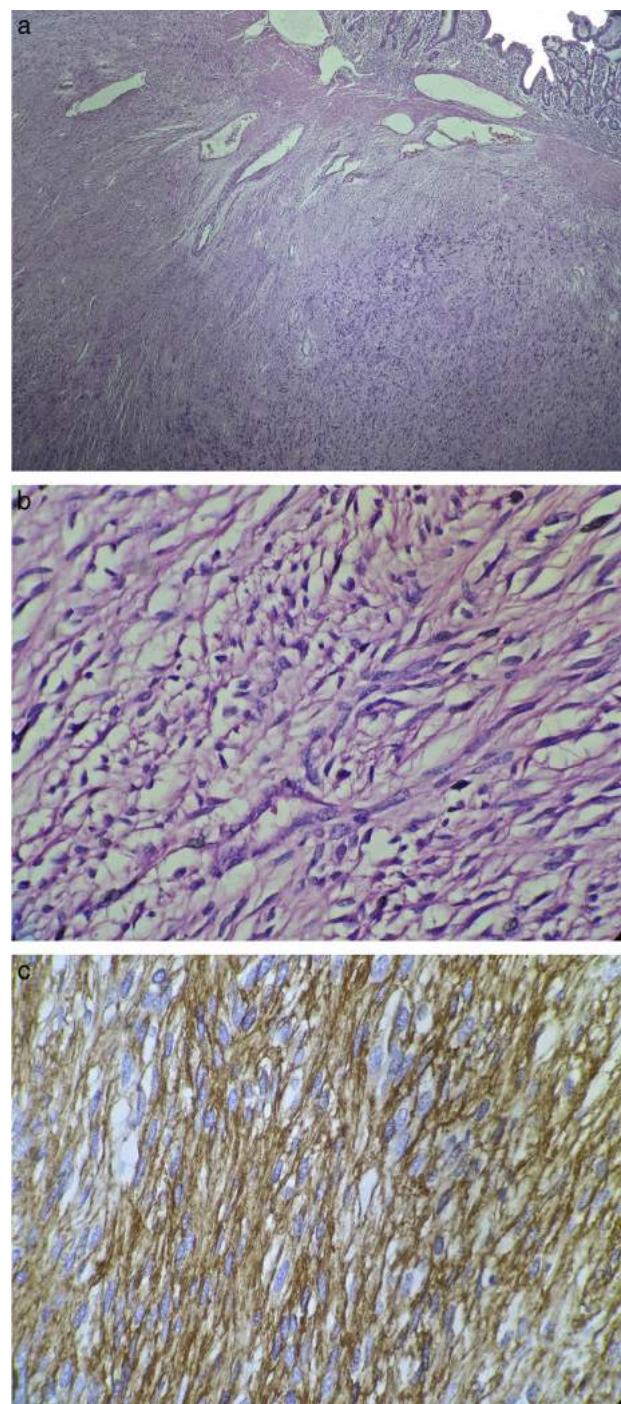
Los GIST comprenden neoplasias derivadas de las células de Cajal del tubo digestivo, encargadas de regular como marcapasos el movimiento del mismo, pudiendo encontrarse estos tumores en cualquier parte del tracto digestivo, epiplón o mesenterio; se caracterizan por mutaciones del gen c-KIT o del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas<sup>5</sup>.

Hay algunos síndromes relacionados con GIST: a) síndrome de Carney, deficiencia en la subunidad B de la succinato deshidrogenasa, que se presenta con una triada de GIST gástrico, paraganglioma y condromas pulmonares; b) síndrome de Carney-Stratakis, mutaciones en línea germinal de subunidades A, B, C, y D de la succinato deshidrogenasa, con diada de GIST y paraganglioma, y c) neurofibromatosis tipo I, relacionada con GIST multicéntrico, predominantemente localizado en el intestino delgado<sup>6</sup>.

Los GIST son las neoplasias mesenquimales más frecuentes del tracto digestivo, comprendiendo el 80% de ellas<sup>4</sup>, pero representan menos del 1% de todos los tumores digestivos; su incidencia es de 10-20/1,000,000 habitantes, sin diferencias en género o raza<sup>7</sup>, con una mediana de edad de 60-65 años, aunque con un amplio rango, siendo la aparición en pacientes pediátricos muy rara, representando un subconjunto distinto marcado por el predominio femenino, ausencia de mutaciones en c-KIT/receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, localización gástrica multicéntrica y posibilidad de metástasis a nódulos linfáticos<sup>6</sup>.

La localización más frecuente de los GIST es el estómago (60-70%), seguida del intestino delgado (20-30%), particularmente duodeno, colon y recto (<5%), esófago (<2%) y, con menor frecuencia, en peritoneo, mesenterio y epiplón<sup>5,7</sup>. En nuestro paciente su localización fue en el yeyuno, donde la literatura reporta una incidencia del 0.1-3% de todos los tumores gastrointestinales y el 47% de los GIST localizados en el intestino delgado<sup>1,2</sup>.

Aunque un 10-30% de los pacientes con GIST son asintomáticos<sup>8,9</sup>, los síntomas iniciales tienden a la cronicidad y a ser inespecíficos, con dolor abdominal e incomodidad, lo que dificulta el diagnóstico precoz<sup>9,10</sup>. Su presentación clínica es muy variable dependiendo del tamaño, la localización y/o la presencia de ulceración



**Figura 3** Cortes de histopatología. a) Vista panorámica de la neoplasia que se encuentra por debajo de la mucosa. b) Acercamiento de la neoplasia, visualizando células fusiformes sin atipia celular. c) Reactividad de las células neoplásicas para CD117.

de la mucosa<sup>11</sup>; algunas formas de presentación, aunque muy raras, pueden ser obstrucción intestinal e intussuscepción (debido a la tendencia en su crecimiento extraluminal)<sup>11</sup>, hemoperitoneo por rotura del GIST<sup>8</sup> y perforación intestinal<sup>9</sup>, ocasionando cuadros clínicos de abdomen agudo. Sin embargo, la presentación más frecuente es la hemorragia digestiva (70%)<sup>10</sup>, y existen varios factores que

contribuyen con la hemorragia con los GIST de localización en yeyuno: a) la localización en intestino delgado se asocia con la mayor incidencia de hemorragia ( $> 64\%$ ), mientras que en estómago, colon y recto es de menos del 50%; b) los GIST pueden ulcerarse a través de la mucosa adyacente causando hemorragia intraluminal, a pesar de su origen extraluminal, y c) el colágeno estromal es mínimo en la mayoría de los GIST, consecuente con prominencia en vasos de paredes delgadas y finas<sup>12</sup>. Nuestro caso se presentó con hemorragia de tubo digestivo y su localización fue en yeyuno, lo que concuerda con lo reportado en la literatura, iniciándose estudio con panendoscopia y colonoscopia, las cuales resultaron ser negativas, clasificándose como hemorragia de tubo digestivo obscuro. La hemorragia gastrointestinal obscura se define como la hemorragia recurrente en la que no se logra identificar la fuente de origen posterior a una panendoscopia y colonoscopia, siendo el lugar de origen con mayor frecuencia el intestino delgado<sup>13,14</sup>, representando un 5-10% de las causas después de las angiodisplasias<sup>15</sup>.

Debido a la ausencia de cápsula endoscópica, arteriografía y/o eritrocitos marcados, se decidió realizar una tomografía computarizada, la cual es parte del protocolo de estudio para hemorragia gastrointestinal obscura por la posibilidad de lesiones intramurales en el intestino delgado<sup>14,16</sup>, pero siendo el estudio diagnóstico de imagen por elección, ya que caracteriza el tumor abdominal, evalúa su extensión y la presencia o no de abscesos o metástasis<sup>3,6</sup>. La apariencia usual de un tumor estromal en la tomografía es la de una masa sólida de contorno suave que refuerza con el contraste intravenoso; los tumores muy grandes ( $> 15\text{ cm}$ ) pueden parecer más complejos debido a la necrosis, la hemorragia o a los cambios degenerativos que presentan<sup>3</sup>. El tamaño de estos tumores es variable (3-35 cm de diámetro mayor), suelen ser circunscritos y algunos, multinodulares; la mucosa suprayacente puede estar intacta o ulcerada<sup>5</sup>.

El diagnóstico diferencial con otras neoplasias primarias malignas puede ser hecho con base en los siguientes hallazgos específicos por tomografía: a) los linfomas tienden a causar engrosamiento mural circunferencial con refuerzo por contraste homogéneo y adenomegalias; b) los carcinoides se encuentran principalmente en íleon terminal y causan una reacción desmoplásica local sin infiltración local, y c) las metástasis intestinales son normalmente multifocales y vienen con una historia de enfermedad maligna primaria<sup>3</sup>.

El diagnóstico definitivo es por histopatología y con inmunohistoquímica<sup>3</sup>. Los GIST exhiben 3 patrones histológicos fundamentales: fusiforme (70%), epitelioide (20%) y mixto (10%); los GIST epitelioides se confunden con linfomas, melanomas o carcinomas (particularmente en biopsias endoscópicas), y los GIST con células fusiformes se pueden confundir con sarcomas, por lo que es necesario la inmunohistoquímica<sup>5</sup>. Los GIST son positivos para CD117 (95%), CD34 (70%), actina de músculo liso (40%), proteína S-100 (5%) y desmina (2%)<sup>5</sup>. Alrededor del 5% es negativo para CD117; de estos, el 2% carece de mutaciones del gen c-KIT, por lo que se utiliza un marcador especial en estos tumores (DOG-1)<sup>5,18</sup>. El reporte de histopatología e inmunohistoquímica en nuestro caso mostró un patrón fusiforme positivo para CD117, confirmando la sospecha de GIST.

Los factores pronósticos más importantes para definir el riesgo de comportamiento maligno de un tumor estromal

son el tamaño tumoral y el índice mitótico en 50 campos de gran aumento; con base en estos pueden clasificarse en 4 categorías: a) muy bajo riesgo (tamaño  $< 2\text{ cm}$  y menos de 5 figuras mitóticas); b) bajo riesgo (tamaño de 2-5 cm y menos de 5 figuras mitóticas); c) riesgo intermedio (tamaño  $< 5\text{ cm}$  y 6-10 figuras mitóticas), y d) alto riesgo (tamaño  $> 5\text{ cm}$  y más de 5 figuras mitóticas o tamaño  $> 10\text{ cm}$  y cualquier número de figuras mitóticas o cualquier tamaño tumoral y más de 10 figuras mitóticas)<sup>3,17</sup>. Los tumores de riesgo alto presentan recidivas en más de un 50% de los casos, y los de riesgo bajo, una supervivencia similar a la de la población normal una vez realizada una resección completa<sup>3</sup>.

Los tumores GIST pueden presentarse clínicamente en 5 escenarios clínicos: 1) micro-GIST (tumor menor de 10 mm); 2) GIST primario, localizado en un órgano (sin metástasis); 3) GIST primario, localizado, pero con invasión a órganos adyacentes; 4) GIST con metástasis a distancia, y 5) GIST recurrente<sup>5</sup>. La única modalidad terapéutica con potencial curativo para GIST primario y localizado es la resección quirúrgica completa<sup>3,5,6</sup>; en caso de que el tumor no pueda resecarse debido a que la resección quirúrgica represente una morbilidad elevada, la biopsia es fundamental antes de iniciar el tratamiento neoadyuvante<sup>5,6</sup>.

Algunas recomendaciones quirúrgicas en el tratamiento curativo de GIST son: resección completa, incluyendo suseudocápsula, siendo esta una característica compartida con todos los sarcomas, y se llama así porque se trata de un tumor que crece desplazando las estructuras, sin infiltrar, por lo cual parece estar encapsulado; los GIST son estructuras frágiles con riesgo de rotura, presentando hemorragia y diseminación transcelómica, con alto riesgo de recurrencia; se debe explorar hígado y superficies peritoneales, ya que son sitios donde con mayor frecuencia se presentan metástasis; en GIST primario y localizado de tamaño menor a 5 cm se debe considerar el abordaje laparoscópico (aplicando los principios quirúrgicos mencionados); la linfadenectomía radical es innecesaria, la frecuencia de metástasis ganglionares regionales es menor del 5%; realizar una resección quirúrgica con bordes macroscópicos negativos (R0)<sup>5,6</sup>.

El tratamiento sistémico con imatinib es adecuado en caso de: tumor primario irresecable o *borderline*, tumor potencialmente resecable que requiere una disruptión orgánica extensa, recurrencia local de enfermedad localmente avanzada o cantidad limitada de lesiones metastásicas potencialmente extirpables por cirugía. El tratamiento del GIST persistente, recurrente o metastásico es fundamentalmente sistémico<sup>3,5</sup>. Valorado por Oncología Quirúrgica, con reporte histopatológico de índice mitótico bajo, con márgenes negativos, tumor localizado, sin metástasis, no se requirió el uso de imatinib.

## Conclusiones

Es importante reconocer a los GIST como una causa posible en la hemorragia gastrointestinal de origen obscuro; el estudio diagnóstico por imagen es la tomografía contrastada, pero el confirmatorio es por histopatología e inmunohistoquímica (CD117 positivo). La resección quirúrgica completa es la única opción curativa.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Referencias

1. Mujawar P, Nikumbh D, Suryawanshi K, Pagare P, Thakur R. Malignant gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the jejunum: The mysterious complex presentation. *Int J Med Sci Public Health.* 2015;4:1168–71.
2. Dhull A, Kaushal V, Dhankhar R, Atri R, Singh H, Marwah N. The inside mystery of jejunal gastrointestinal stromal tumor: A rare case report and review of the literature. *Case Rep Oncol Med.* 2011;2011:985242.
3. Alanis J, Castro AR, Bravo F, Arroyo G, Klug M. Tumores del estroma gastrointestinal; a propósito de un caso en el yeyuno. *An Radiol Mex.* 2015;14:108–16.
4. Tapia O, Roa JC. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): características clínico-morfológicas y perfil inmunohistoquímico. *Int J Morphol.* 2011;29:244–51.
5. Escudero PM, Luevano E, Quiroz O, et al. Lineamientos actualizados en el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en México. *Gac Mex Oncol.* 2011;10:1–16.
6. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25:iii21–6.
7. Acín D, Pereira F, Castaño A, Durán M, Antequera A, Miliani C. Tumores estromales gástricos: diagnóstico y tratamiento. *Cir Cir.* 2012;80:44–51.
8. Attaallah W, Coşkun S, Ozden G, Mollamemişoğlu H, Yeğen C. Spontaneous rupture of extraluminal jejunal gastrointestinal stromal tumor causing acute abdomen and hemoperitoneum. *Ulus Cerrahi Derg.* 2015;31:99–101.
9. Memmi N, Cipe G, Bektaşoglu H, et al. Perforated gastrointestinal stromal tumor in the jejunum: A rare cause of acute abdomen. *Oncol Lett.* 2012;4:1244–6.
10. Bannura G, Cornejo V. Hemorragia digestiva baja recurrente secundaria a GIST de yeyuno. *Rev Chil Cir.* 2011;63:631–4.
11. Giestas S, Almeida N, Martins R, et al. Small bowel GIST: Clinical presentation as intussusception and obscure bleeding. *GE Port J Gastroenterol.* 2016;23:279–81.
12. Thanapal M, Hussein H, Ariffin Z. Bleeding jejunal GIST: An uncommon cause of gastrointestinal bleeding. *Med J Malaysia.* 2015;70:31–2.
13. Gerson L, Fidler J, Cave D, Leighton J. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1265–87.
14. Kim B, Li B, Engel A, et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5:467–78.
15. Moujahid M, Ennafae I, Ghari M, Chekoura K, Issaoui Y, Tahiri M. Jejunal stromal tumor revealed by a digestive hemorrhage. *Int J Clin Med.* 2013;4:485–7.
16. Yuval J, Almogy G, Doviner V, Bala M. Diagnostic and therapeutic approach to obscure gastrointestinal bleeding in a patient with a jejunal gastrointestinal stromal tumor: A case report. *BMC Res Notes.* 2014;7:695.
17. Pérez H, Sánchez G, Dautant M, Zuramay C, González E. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) en yeyuno. A propósito de un caso. *Gen.* 2013;67:233–5.
18. Lopes L, West R, Bacchi L, van de Rijn M, Bacchi C. DOG1 for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): Comparison between 2 different antibodies. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2010;18:333–7.