Rev Venez Oncol 2016;28(Supl 1):S29-S90

MANEJO DE LA MAMA CONTRALATERAL

DRA. NILYÁN RINCÓN
VENEZUELA

La mama contralateral, es aquella que debe ser modificada en algún tiempo quirúrgico simultáneo o posterior a la reconstrucción primaria de la mama oncológica. Habitualmente se realiza en tiempo posterior a la cirugía reconstructiva, para lograr lo que todas las pacientes piden: "simetría".

¿Cómo lograr la simetrización? Debe aclararse a la paciente que el manejo de la mama contralateral implica:

1. Es una cirugía, conlleva e implica un nuevo riesgo quirúrgico
2. Los procedimientos en esta mama no oncológica, no son perfectos.
3. Puede requerir revisiones de la primera cirugía de simetrización, tanto la oncológica como la contralateral.
4. Si se realiza una mamoplastia reductora o pexia simultánea a la reconstrucción mamaria, aumenta el riesgo de mayor pérdida sanguínea y mayor tiempo operatorio.
5. Es difícil lograr simetría simultánea.
6. Si recibe radioterapia hay mayor riesgo de necrosis grasa.
7. Incisiones en ambas mamas, la mayoría de los casos son diferentes.
8. Las revisiones son frecuentes, no implica mala técnica quirúrgica, sino comportamiento diferente de los tejidos.
9. Las mamas difieren en cuanto a piel, volumen y parénquima.
10. Puede requerir nuevas biopsias cada cirugía.
11. Siempre debe realizarse una evaluación mastológica previa a cualquier procedimiento de simetrización.

La simetría se refiere a forma, volumen y consistencia de las mamas, esto se logra con:

1. Técnicas de reducción mamaria
2. Técnicas de pexia mamaria
3. Aumento con implantes mamarios uní o bilaterales
4. Reconstrucción mamaria bilateral
5. Lipotransferencia o lipofilling
6. Combinación de técnicas

En los casos de técnicas de mamoplastia, pexia e implantes mamarios, se toma en cuenta lo convencional en esas pacientes, con parámetros de laboratorio y evaluación cardiovascular adecuados. En los casos de reconstrucción mamaria bilateral, la selección del paciente implica:

1. Diagnóstico histológico preciso en ambas mamas
2. Uso de hemoderivados
3. Tomar en cuenta tratamiento adyuvante de QT y RT
4. Co-mórbidos: obesidad y enfermedades asociadas limitan estos procedimientos
5. Tabaquismo: se considera de alto riesgo para los procedimientos con colgajos
6. Domicilio lejano y nivel educativo se toman mucho en cuenta para la compresión de las técnicas y el manejo posoperatorio.

Conclusiones:

La combinación de técnicas permite que el manejo de los procedimientos se adecuen a cada una de las mamas, esto implica mayor estudio, entrenamiento y actualización, día a día, en todas las técnicas mamarias, para lograr el objetivo

planteado: simetría.

ONCOLOGÍA MOLECULAR

JOSÉ MANUEL VALENCIA UMAÑA
VENEZUELA

El cáncer es conocido como un tejido que interacciona constantemente con su microambiente que lo rodea, y en su historia natural sufre varias fases en las cuales percibe señales que provienen de distintas fuentes siendo una de ellas del sistema inmunológico y que promueven su evolución; entre las fases se encuentran: crecimiento *in situ*, invasión, extravasación y metástasis. En este contexto el tumor sólido se encuentran infiltrados por diferentes tipos de células inmunológicas como linfocitos, macrófagos y mastocitos, este último relacionado con los factores de inflamación crónica y la progresión tumoral, mientras que otras sub poblaciones como linfocitos T y B, célula natural *Killer* (NK) y células dendríticas (CD) se han relacionado con el control de la enfermedad.

El sistema inmunitario se encuentra íntimamente relacionado con el desarrollo tumoral a través del papel protector ejercido por ciertas poblaciones celulares y otras implicadas en la promoción del tumor. El papel que desarrolla el sistema inmunológico sobre el tejido tumoral fue presentado inicialmente por Thomas y Burnet en el año 1957 donde dan a conocer la teoría de la vigilancia inmunológica, dicha teoría postula que constantemente se están generando en el cuerpo humano células malignas pero que estas son identificadas y destruidas rápidamente por el sistema inmunológico.

Mediante la presencia de glucoproteínas en la membrana citoplasmática de las células del organismo a excepción de los glóbulos rojos denominadas complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), el sistema inmunológico las identifica como propias del individuo, en sus funciones destaca en asistir a las células T en el reconocimiento de antígenos extraños el cual es un paso importante en cualquier respuesta inmunitaria. Existen dos tipos de antígenos del CMH, la clase I que se expresan en las membranas de todas las células, las moléculas del CMH clase II están presentes en la membrana de las células presentadoras de antígenos.

El sistema inmunológico se ve complementado en su acción defensiva mediante la acción de las citoquinas; las cuales son pequeñas hormonas proteicas encargadas de estimular o inhibir las funciones celulares, como el crecimiento y diferenciación. Algunas citoquinas estimulan la proliferación de las células progenitoras presentes en la medula ósea; dependiendo de su función pueden clasificarse en monoquinas las cuales ayudan en la comunicación entre macrófagos o monocitos y otros grupos celulares y linfoquinas que ayudan a la comunicación entre los linfocitos y otros grupos celulares.

Entre las citoquinas involucradas en los mecanismos de defensa se pueden nombrar: Interleucina 1 la cual se produce a partir de los monocitos y macrófagos y promueve la proliferación de las células *Thelper*; interleucina 2 es secretada por las células *helper* es coestimuladora de la proliferación de las células

T, células NK y células B; interleucina 4 es coestimuladora para las células B, promueve el crecimiento de las células T y estimula la secreción de anticuerpos; interferón gamma estimula fuertemente la fagocitosis por parte de los neutrófilos y macrófagos, activa a las células NK y favorece la respuesta inmunológica celular.

Los antígenos presentan dos grandes características: inmunogenicidad y reactividad. Los antígenos son conocidos como todo aquello que el organismo reconoce como no propio o extraño, su gran variedad presentes en el medio ambiente aumenta las probabilidades de desencadenar una respuesta inmunitaria. Es habitual que solo pequeñas porciones de moléculas antigénicas actúen como disparadores de las respuestas inmunitarias, estas porciones son denominadas epítopos. Los tumores expresan sus propios antígenos y están clasificados en antígenos asociados a tumores y antígenos específicos de tumores.

El proceso por el cual los elementos corpusculares sanguíneos se desarrollan se denomina hematopoyesis, la medula ósea es un tejido altamente vascularizado y está presente casi exclusivamente en los huesos del esqueleto axial. Las células madres pluripotenciales tienen la capacidad de diferenciarse en diversos cuerpos celulares.

Un subgrupo de población de células puede ejercer una regulación negativa de la respuesta inmunitaria de los linfocitos, células NK y macrófagos, entre ellas se encuentran las células T reguladoras, los macrófagos asociados a tumores (TAMS), células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs)

TEORÍA DE LA INMUNOEDICIÓN

El sistema inmunológico (SI) puede reconocer y eliminar de manera natural las células tumorales ejerciendo presión selectiva que las células tumorales deben evitar para su proliferación. La teoría propone un proceso de tres frases: eliminación en el cual el SI puede reconocer y deshacerse de las células tumorales recientemente originadas; equilibrio donde el SI puede seleccionar y/o promover variantes de células tumorales que sobrevivan al control inmunológico y escape en el cual el tumor a través de desarrollo de mecanismos de resistencia, pueda evadir la respuesta inmunitaria. Entre los principales mecanismos utilizados por el tumor para evadir el SI se encuentra la inducción de una presentación antigénica inadecuada, presentación de factores inmunosupresores, además las células tumorales pueden promover la expansión, activación y migración de células inmunosupresoras.

Las estrategias terapéuticas destinadas a revertir el estado de inmunosupresión de los portadores de tumor constituyen un área de investigación muy activa. La inmunoterapia es cualquier tratamiento que refuerce o repare el sistema inmunológico para luchar contra enfermedades como el cáncer, también es conocido como cualquier tratamiento que modifique la funcionalidad del sistema inmunológico de un individuo para prevenir la aparición de enfermedades y promover la involución de las mismas. Los tumores emiten señales en su entorno provocando una reacción inflamatoria antiguamente se pensaba que esta reacción inflamatoria por esencial era un proceso antitumoral.

Hoy en día se sabe que puede promover el desarrollo tumoral cuanto más se sabe de la respuesta inflamatoria estamos más cerca de modular su respuesta, por otra parte el cáncer tiene y adquiere capacidad de evitar el sistema inmunológico bien sea por su no reconocimiento o debilitando la acción del mismo, el descubrimiento de estos procesos nos permite plantear nuevas estrategias para esta enfermedad. El uso de inmunoterapia permite la acción más intensa e inteligente de lo que está haciendo añadiendo componentes al sistema inmunológico o bloqueando la acción de moléculas, también es conocido como terapia inmunomoduladora. En las últimas décadas la

inmunoterapia se ha convertido en una estrategia terapéutica para algunos tipos de cáncer como melanoma, cáncer de pulmón, vejiga y riñón. En algunos tipos de cáncer funciona bien como monoterapia y en otros como terapia combinada. Actualmente es un área de intenso interés y en desarrollo muy activo para determinar su impacto en el tratamiento del cáncer.

La clasificación de la inmunoterapia es funcional y las agrupa de acuerdo a su mecanismo de acción

- Anticuerpos terapéuticos
- Terapia inmunológica celular
- Moduladores de los *check point* inmunológicos

Anticuerpos terapéuticos: Un anticuerpo es una proteína que se adhiere a otra proteína llamada antígeno, circulan por el organismo hasta que encuentran con su blanco

Los anticuerpos monoclonales pueden clasificarse en quiméricos, humanizados o humanos en función a la proporción de proteína humana que contenga

Los anticuerpos monoclonales pueden actuar uniéndose a antígenos que se encuentre en la membrana celular, asimismo, pueden unirse a proteínas solubles o ligandos. Cuando un anticuerpo monoclonal reconoce el antígeno y se une a el desencadena la muerte celular por distintas vías:

1. Adcc: es el reconocimiento de la fracción cristalizable FC del anticuerpo por parte de los receptores de las células Nk y subsiguiente fagocitosis
2. Citotoxicidad dependiente del complemento: activación del complemento liberando perforinas y graenzimas que producen la muerte celular.
3. Bloqueo de la señalización celular vinculada a factores de crecimiento ocasionando arresto celular

Existen otros tipos de anticuerpos; Los anticuerpos conjugados son creados mediante la unión química del anticuerpo a una porción de una sustancia toxica la cual puede ser veneno, fármaco de molécula pequeña o un fármaco radioactivo. Una vez que un anticuerpo conjugado se une a una célula de cáncer es absorbida por la célula y la sustancia tóxica destruye a la célula, y estos anticuerpos pueden ser más potentes que los anticuerpos desnudos pero trae consigo más efectos secundarios.

Moduladores de los *checkpoint* inmunológicos: Existen infinidades de moléculas expresadas en las superficie de células inmunes, estas moléculas pueden tener un efecto activador o inhibidor de la actividad de los linfocitos T, y por tanto una capacidad para controlar la intensidad y durabilidad de la respuesta inmune. Se pueden clasificar en dos grandes grupos:

1. Proteínas estimuladores cuya función es la potenciación la respuesta inmunológica
2. Proteínas inhibidoras: es actuar como freno de la estimulación del sistema inmunológico

Existen hoy en día tres inhibidores de los *check point*: Anti PD 1, anti PD-L1 y anti-CTLA4 los cuales intensifican la intensidad y durabilidad de la respuesta inmunológica.

CTLA-4: Es una proteína transmembrana que en condiciones normales no se encuentra en la superficie celular de Los linfocitos T y de memoria, dichos linfocitos expresan en su superficie altos niveles de CD 28 pero no expresan CTLA-4 este se encuentra secuestrado en vesículas intracelulares una vez que se genera la sinapsis inmune las células T activa uniéndose al antígeno mediante la unión entre las proteínas cd28y cd86 de los linfocitos y la proteína B7.1 y B7.2 de la APC. Esta unión promueve la movilización de las vesículas intracelulares y son transportadas a la superficie celular cuanto más señal coestimuladora más CTLA-4 se expresa en la superficie celular. CTLA-4 tiene mayor afinidad por la proteína B7.1 y B7.2 desplazando la unión de CD28 con sus ligandos, es por tanto una proteína que se expresa en las células t activadas, generando una respuesta inhibidora o supresora del sistema inmune inactivando

las células t activadas trayendo como resultado anergia, tolerancia inmunológica e inclusive la apoptosis de los linfocitos T. Ipilimumab es un tratamiento anti-CTLA-4 aprobado, su unión al CTLA-4 evita la interacción de este con las moléculas coestimuladora cd80-cd86 y facilita la interacción competitivas de estas con dc28 como resultado tiene un efecto potenciador de la respuesta inmunológica por parte de los linfocito t activados.

Proteína PD1: La pd1 se encuentra en la superficie de las células linfocitos t activados y sus ligandos son pdl-1 y2. El papel de esta proteína es doble por una parte en fase de presentación entre APC y linfocito t es frenar la hiperestimulación del linfocito t. En la fase efectora o fase de reconocimiento pd1 interacciona con las moléculas pdl1-2 de las células tumorales esta interacción frena la acción contra las células tumorales, la expresión de estas moléculas en las células cancerosas viene dadas por como resultado de vías de activación oncogénicas propias de la evolución tumoral o bien por la acción del interferón gama producido por el microambiente tumoral creando una vía de escape de las células tumorales.

CÁNCER PRIMARIO DE CABEZA Y CUELLO

ALIRIO MIJAREZ BRIÑEZ
VENEZUELA

Cáncer primario de cabeza y cuello está estimado excede los 500 000 casos anuales en el mundo, con una mortalidad en algunos casos que puede llegar al 50 %, un gran porcentaje de estos se originan en la cavidad oral. En Venezuela en el año 2011, las últimas cifras del MPPS, reportan 120 personas murieron por carcinoma de cavidad oral, la mayoría de ellas en hombres. En varios estudios de Latinoamérica y Europa central, condiciones deficientes intra-orales, uso o no de enjuague bucal, deficiente cepillado dental, además de antecedentes de lesiones tipo eritroplasia, hábitos tabáquicos y alcohólicos, presencia creciente del virus de papiloma humano en ciertas regiones, las condiciones socioeconómicas; influyen sobre la prevalencia y mortalidad por este tipo de neoplasia. Así que consideraremos varias situaciones: Es útil el *screening*? ¿Se puede prevenir? Discutiremos los métodos diagnósticos, papel del patólogo en el manejo de los distintos estadios, tratamiento en cáncer precoz, avanzado, recurrente, diferentes métodos utilizados para la reconstrucción, rehabilitación, además del seguimiento y la prevención de recaídas. Tendencias de tratamientos globales.

EL CÁNCER EN VENEZUELA. ESTADÍSTICAS AL DESNUDO

LUIS. G CAPOTE NEGRÍN
VENEZUELA

En las últimas cinco décadas hemos presenciado un avance muy significativo en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, hasta el punto que en los países con ingresos altos y aun en los de mediano ingreso, más de la mitad de los enfermos de cáncer logran curarse y para los que desafortunadamente no es posible controlar la enfermedad, el desarrollo de los cuidados paliativos, ha mejorado notablemente la situación de su etapa final. Sin embargo, esto no se ha traducido en un cambio en la opinión y el sentimiento que manifiesta la población frente a la enfermedad y persiste la idea de un mal incurable, cruel y cada vez más frecuente.

Esta caracterización que hace la sociedad, de una enfermedad indudablemente compleja, ya que bajo el término genérico de cáncer se incluyen bastante más de un centenar de variedades, que implican métodos de diagnóstico y tratamiento costosos y complicados, tanto para las personas que lo padecen, su entorno familiar y los servicios de atención. Seguramente es esta una de las razones por las cuales hay tanto interés en las estadísticas del cáncer, que sin embargo, a veces por su inexistencia y otras, tal vez por fallas en su presentación o interpretación no son bien comprendidas y han contribuido a acentuar esa idea de mal incurable, cruel y cada vez más frecuente.

Es pertinente buscar la forma de hacer las estadísticas de cáncer más transparente y comprensible al pretender constatar si el juicio que da la opinión pública sobre el cáncer, está en acuerdo con la verdad actual o es producto de las concepciones del pasado.

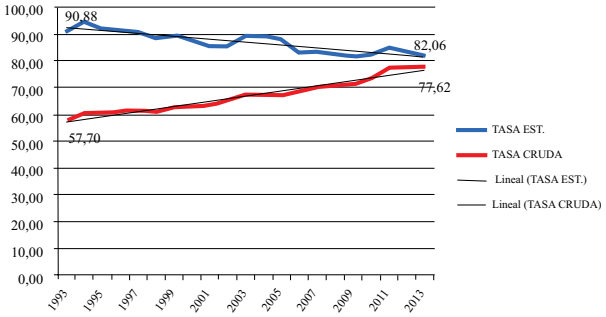
Desnudar las estadísticas de cáncer implica por tanto quitarles el velo que no permite interpretarlas apropiadamente. Analicemos la primera idea: el cáncer es un mal incurable.

Basado en las aseveraciones de la Organización Mundial de la Salud: una tercera parte de las variedades de cáncer es prevenible, otro tercio es curable y el restante es susceptible de cuidados paliativos. Es por tanto valido afirmar que más de la mitad de los casos de cáncer pueden ser prevenidos o curados y esta afirmación está sustentada en innumerables publicaciones avaladas en incuestionables evidencias científicas, que por tanto no ameritan mayor discusión.

La observación de ver el cáncer como una enfermedad que en sus etapas avanzadas afecta a la mayoría de las personas, con serias dolencias, que generan un largo sufrimiento, ha cambiado notablemente gracias a la aplicación cada vez más amplia de los cuidados paliativos, que mitigan el dolor y los síntomas más críticos de la etapa final de aquellos casos que lamentablemente no pueden ser curados.

La tercera idea que presenta al cáncer como una enfermedad cada vez más frecuente, requiere de un análisis mucho más extenso y cuidadoso. Si este se hace a través de la evolución de la magnitud de la mortalidad, evidentemente su simple observación nos muestra que ha crecido en Venezuela, desde 2 046 defunciones en 1950 hasta 23 121 en 2013, pero es también cierto que la población igualmente creció desde 5 034 838 habitantes en 1950, hasta 29 786 263 en 2013; por tanto el indicador más efectivo para el análisis es la evolución de la tasa de mortalidad

estandarizada, que es la tasa que toma en cuenta, no solo la variación en la magnitud total de la población, sino además los cambios en la estructura poblacional, ya que estos impactan significativamente en enfermedades que tienen su mayor frecuencia en grupos de edad avanzada. Tal como puede verse en la Figura 1 respectiva la tasa analizada en los últimos veinte años (1993-2013) muestra un descenso desde 90,8 x 100 000 personas año en 1993 a 82,1 en 2013. Mientras que la tasa cruda muestra un aumento, pero no toma en cuenta el cambio en la estructura poblacional. Es por tanto el crecimiento de la magnitud del cáncer que da la percepción que hoy el cáncer es una enfermedad más frecuente, solo un efecto de población. Esta situación por supuesto no solo se observa en Venezuela, sino en la mayor parte del mundo y esto mismo es aplicable si analizamos la morbilidad.



Fígura 1. Cáncer: Tendencia de la mortalidad según tasas crudas y estandarizadas. Ambos géneros. Venezuela 1993-2013.

ESTADO ACTUAL DEL CÁNCER DE MAMA EN VENEZUELA

LUIS G. CAPOTE NEGRÍN
VENEZUELA

En Venezuela el cáncer de glándula mamaria ocupa la primera posición entre las causas de muerte por cáncer en mujeres desde el año 2009, cuando supero al cáncer de cuello uterino, que por muchos años fue el predominante.

La mayoría de los factores de riesgo conocidos están ligados a la influencia de los estrógenos, tales como la menarquía precoz, la menopausia tardía, ausencia de embarazos, obesidad, o al uso prolongado de anticonceptivos orales o de terapia hormonal sustitutiva. La herencia familiar de cáncer de mama solo se observa entre un 10 % a 15 % de los casos.

La caracterización epidemiológica se presenta a través de las cifras de incidencia y mortalidad para el año 2013, último con datos oficiales. La mortalidad se obtuvo de la información publicada en el Anuario de Mortalidad 2013 y la incidencia es producto de la estimación efectuada por métodos estadísticos que usan los valores de mortalidad y una muestra de aproximadamente 20 % de los casos recopilados de Unidades de Registro de Cáncer en 18 Hospitales Públicos distribuidos en 15 Estados, que asientan el 80 % de la población nacional y cuatro de las Instituciones Privadas más representativas de Caracas.

El Cuadro 1, presenta las 12 primeras causas

de mortalidad en mujeres, que como señalamos es encabezado por glándula mamaria (GM) con 2 063 defunciones y una tasa estandarizada de 13,8 x 100 000 mujeres y representó el 18 % de la mortalidad por cáncer en mujeres.

El año 2013 el número de casos estimados alcanzó a 5 668 tal como se muestra en el Cuadro 2 y la tasa de incidencia estandarizada fue de 38,1 x 100 000 mujeres, lo cual nos posiciona, entre los países de riesgo intermedio.

En la penúltima columna de este Cuadro, se presentan las tasas acumulativas, que miden el riesgo porcentual de tener un diagnóstico de cáncer en Venezuela si una mujer alcanza los 74 años de edad y para el año 2013 fue aproximadamente de un 4,2 % para GM; y que se traduce en una de cada 24 mujeres.

Otra de las variables epidemiológicas importantes para caracterizar una patología, es la observación de la tendencia de la tasa de mortalidad ajustada por edad x 100 000 mujeres. En los últimos 50 años; en Venezuela este indicador muestra un aumento lento pero sostenido, que ha llegado a duplicar la tasa en ese lapso de tiempo, al pasar de 6,5 a 13,8, siendo el crecimiento más acentuado desde la década de los años ochenta.

En lo relativo a edad, se observan patrones de distribución bastante parecidos en casi todas las regiones del mundo. Su ocurrencia es muy rara antes de los 20 años y a partir de los 30 años comienza un ascenso progresivo en la tasa por grupos de edad específicos, hasta poco después de la menopausia cuando comienza a declinar. La edad promedio observada ha ido aumentando moderadamente y pasó de 56 en los años 90 a 59 en la actualidad y en la mortalidad paso de 51 a 54 años.

La distribución porcentual por grupos de edad de los casos estimados por el Registro de Cáncer entre los años 2003 y 2012, como puede apreciarse, casi un 30 % es menor de 45 años, 60 % está entre 45 y 60 años y solo el 11 % es mayor de 70 años. Mientras que al presentar con los mismos datos la distribución promedio por grupos de edad de las tasas especificas por edad, que es el indicador idóneo para medir el riesgo por edad, las mayores tasas están entre los grupos de 50 a 54 con 85 casos x 100 000 mujeres y 91 casos en el grupo de 70 a 74; estas cifras son importantes porque resultan de gran utilidad para considerar los rangos e edad de indicación de mamografía de pesquisa.

La comparación de las curvas de tasas específicas por grupos de edad, para dos series, una de 1993-2002 y otra del 2003 al 2012, muestra curvas similares hasta la clase de los 35-39 años, a partir de la cual hay un aumento moderado en la tasa de incidencia para la serie 2003-2012 que alcanza las mayores diferencias en la clase de 45-49 años

El interés de esta comparación está en demostrar que en Venezuela, no hay un aumento real de la tasa de incidencia en mujeres menores de 30 años, contrariamente a la opinión de algunos especialistas, quienes basados en la observación clínica, pero sin fundamento epidemiológico, manifiestan su preocupación por el aumento del cáncer de mama en mujeres muy jóvenes, lo cual aunque es cierto en cifras absolutas, no implica un aumento del riesgo de tener cáncer de GM en mujeres jóvenes; ya que dicha apreciación es solo un efecto de población, porque ahora tenemos casi el doble de mujeres entre 25 y 35 años, que el que existía hace 20 años.

En la Figura 1 se presenta un análisis quinquenal de las tasas promedio de incidencia estandarizadas para las Entidades Federales del País. Las tasas más altas ocurren en Vargas, Distrito Capital, Aragua, Zulia, Nueva Esparta y Carabobo; que en su mayoría son las regiones de mayor desarrollo comercial o industrial y el menor riesgo corresponde a estados con menor desarrollo y de actividades predominantemente agropecuarias, como Apure, Barinas y Portuguesa.

Cuadro 1. Cáncer: mortalidad por las 15 primeras localiz.
Mujeres. Venezuela. Año 2013

Localizaciones	Total	>25	25 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	> 75	t.cr.	t.es	t.ac74	%
Total	11 456	311	410	952	1 851	2 593	2 409	2 930	77,14	75,87	8,29	100,00
Glándula mamaria	2 063	8	67	231	471	546	355	385	13,89	13,82	1,53	18,01
Cuello uterino	1 623	6	136	307	394	346	243	191	10,93	10,79	1,17	14,17
Bronquios y pulmones	1 415	12	8	44	192	372	382	405	9,53	9,51	1,12	12,35
Colon, recto, ano y union rectos.	897	7	14	44	104	184	220	324	6,04	5,84	0,63	7,83
Estómago	709	6	25	39	90	135	156	258	4,77	4,54	0,48	6,19
Ovario	495	13	15	53	104	124	102	84	3,33	3,35	0,38	4,32
Páncreas	486	1	3	9	53	114	136	170	3,27	3,21	0,38	4,24
Hígado	418	8	7	10	40	88	116	149	2,81	2,74	0,31	3,65
Leucemias	396	116	47	30	45	43	54	61	2,66	2,60	0,24	3,45
Encéfalo, meninges y otros SNC.	271	35	19	28	40	55	53	41	1,82	1,83	0,20	2,37
Cuerpo del útero	260	0	1	11	24	59	76	89	1,75	1,74	0,20	2,27
Linfomas no Hodgkin	242	16	12	18	27	49	56	64	1,63	1,61	0,17	2,11
Riñón	176	8	1	8	29	46	38	46	1,19	1,19	0,13	1,54
Vesicula biliar y vías bil. extrahep.	164	1	1	7	20	33	44	58	1,10	1,08	0,12	1,43
Mieloma múltiple	152	0	0	6	16	41	45	44	1,02	1,04	0,12	1,33
Otras localizaciones	1 689	74	54	107	202	358	333	561	11,38	10,96	1,11	14,75

Tasas Cr. : Tasas crudas por 100 000 Hembras. Tasa Est.: Tasas estandarizadas según Pob. Mundial de SegiLGCN
T.Ac74.: Riesgo porcentual de morir por cáncer, si se alcanzan los 74 años de edad, calculado según procedimiento de Day.
Fuente: ANUARIO DE MORTALIDAD M.P.P.S. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2016.
NOTA: a la mortalidad de Cáncer de Cuello Uterino y Cáncer de Cuerpo del Útero se le sumaron proporcionalmente las muertes de Útero No Especificado

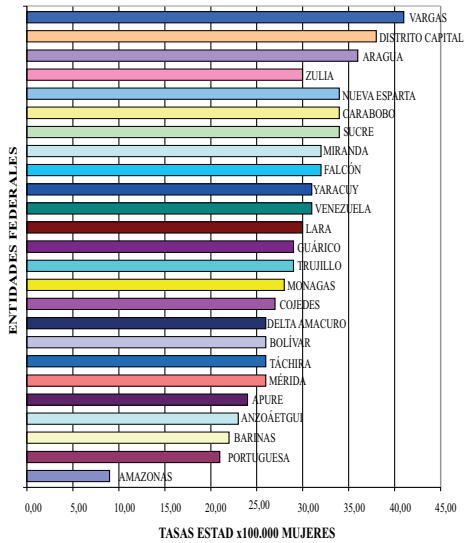


Figura 1. Cáncer de glándula mamaria: Comparación de las tasas estd. de incidencia Ent. Federales. Venezuela. Mujeres. Prom. quinquenio 2008-2012.

Cuadro 2. Cáncer: incidencia por las 15 primeras localiz.
Hembras. Venezuela. Año 2013

Localizaciones	Total	>25	25 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	> 75	t.cr.	t.es	t.ac74	%
Total	22 416	1 161	1 706	3 568	5 409	5 123	3 262	2 187	150,94	150,82	16,30	100,00
Glándula mamaria	5 668	26	292	1 130	1 660	1 473	677	410	38,17	38,10	4,16	25,29
Cuello uterino	3 960	61	539	1 144	1 044	675	343	154	26,66	25,91	2,64	17,67
Colon, recto, ano y unión rectosig.	1 865	35	76	168	392	451	400	343	12,56	12,59	1,45	8,32
Bronquios y pulmones	1 656	0	30	68	451	568	377	162	11,15	11,61	1,47	7,39
Cuerpo del útero	962	3	45	120	244	268	204	78	6,48	6,62	0,79	4,29
Estómago	906	10	63	118	128	234	203	150	6,10	6,13	0,73	4,04
Ovario	783	90	97	110	198	164	90	34	5,27	5,25	0,56	3,49
Leucemias	714	329	81	64	88	28	64	60	4,81	4,96	0,37	3,19
Páncreas	510	0	6	12	126	162	108	96	3,43	3,50	0,42	2,28
Hígado	479	33	22	34	115	69	92	114	3,23	3,16	0,31	2,14
Linfomas no Hodgkin	472	68	43	36	69	105	99	52	3,18	3,26	0,36	2,11
Gl. tiroides	462	43	71	107	113	70	39	19	3,11	3,02	0,30	2,06
Encéfalo, meninges y otros SNC.	389	138	37	33	62	45	45	29	2,62	2,66	0,23	1,74
Riñón	381	48	18	44	98	95	54	24	2,57	2,69	0,28	1,70
Vejiga	356	0	0	33	77	66	60	120	2,40	2,28	0,23	1,59
Otras localizaciones	2 853	277	286	347	544	650	407	342	19,21	19,08	2,00	12,73

Tasas Cr. : Tasas crudas por 100 000 Hembras. Tasa Est.: Tasas estandarizadas según Pob. Mundial de Segi LGCN
T.Ac74.: Riesgo porcentual de morir por cáncer, si se alcanzan los 74 años de edad, calculado según procedimiento de Day.
Nota: Se excluyeron Otras Neoplasias Malignas de Piel, diferentes de Melanomas Cutáneos, porque las estimaciones no son confiables.
Fuente: MPPS. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2016.

RESUMEN DE LA EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN VENEZUELA

LUIS G. CAPOTE NEGRÍN
VENEZUELA

Para el año 2016, de acuerdo a las estimaciones hechas en el Registro Central de Cáncer, se espera que ocurrirán unas 25 200 muertes por cáncer en el país, representando aproximadamente el 16 % de la mortalidad general y las estimaciones de incidencia apuntan a unos 49 300 casos nuevos (excluyendo cánceres de piel diferentes de melanomas, porque las estimaciones de estas variedades no son confiables).

Los últimos datos oficiales de la situación del cáncer en el país corresponden al año 2013, la fuente de información estadística se basa en los registros de mortalidad de Venezuela publicadas en el Anuario Epidemiológico de 2013 (último publicado) y para la morbilidad o incidencia se

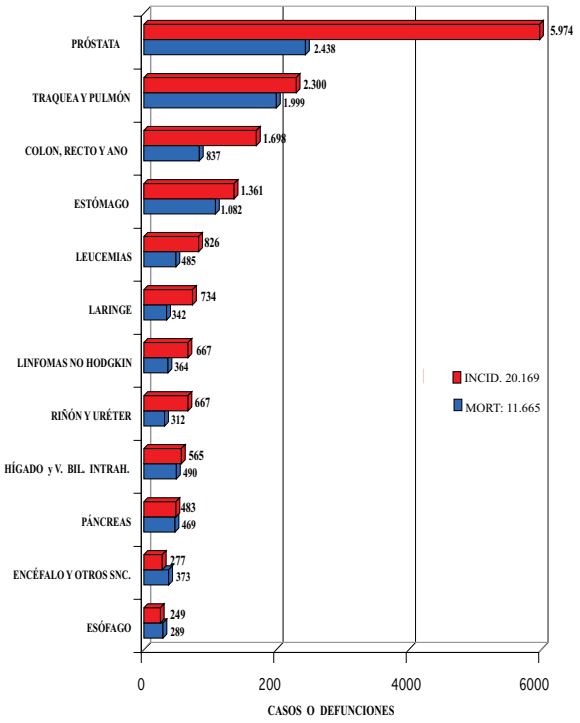


Figura 1. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en varones. Venezuela. 2013.

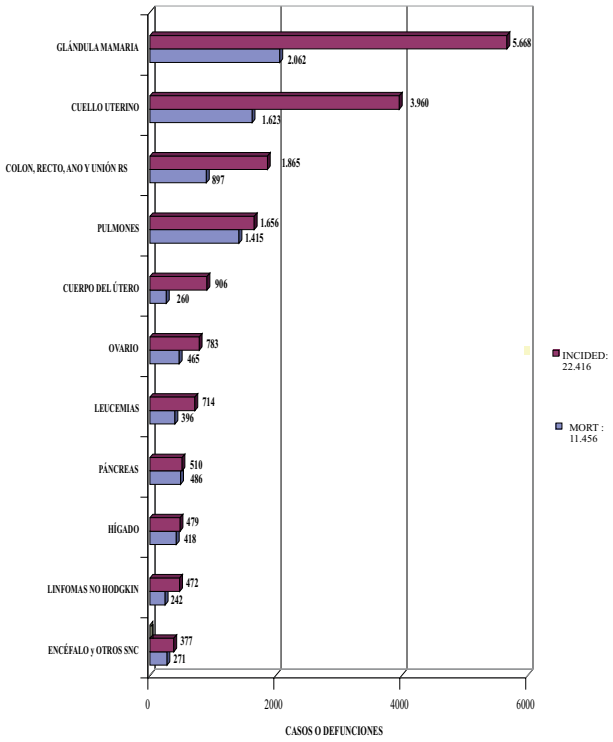


Figura 2. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en mujeres. Venezuela. 2013.

obtiene a través de estimaciones por métodos estadísticos, que toman como base la información la mortalidad y los datos de morbilidad del Registro Central de Cáncer, del Programa de Oncología del MPPS.

En el año 2013 ocurrieron en Venezuela de acuerdo la estimación estadística del sistema de Registro Central de Cáncer, 42 585 casos (excluyendo cáncer de piel).

Las defunciones registradas para el mismo año fueron 23 121 y al desagregar por género y localizaciones, observamos que en varones, (Figura 2) las localizaciones más frecuentes corresponden a: próstata (5 974 casos y 2 438 defunciones), seguido por pulmón (2 300 casos y 1 999 defunciones), colon y recto (1 698 casos y 837 defunciones) y estómago (1 361 casos 1 082 defunciones); estas cuatro localizaciones representan para varones el 56 % de la morbilidad o incidencia y el 54,5 % de la mortalidad anual. En el género femenino, las cuatro localizaciones más frecuentes (Figura 3) son: glándula mamaria (5 668 casos y 2 063 defunciones), cuello uterino (3 960 casos y 1 623 defunciones), colon y recto (1 865 casos y 897 defunciones) y pulmón (1 656 casos y 1 415 defunciones) que representan el 58,7 % de la incidencia y 52,4 % de la mortalidad anual.

Enfrentar los riesgos y consecuencias del cáncer es un reto no solo para la Salud Pública, sino igualmente para las personas que podemos ser afectadas. Las posibilidades de éxito son buenas, si tomamos en cuenta que el arma más efectiva es el conocimiento apropiado del problema y un comportamiento y conductas de vida saludable, congruente con hábitos preventivos. Además de un Sistema de Salud bien estructurado y equipado con los recursos humanos y tecnológicos, que ofrezcan una atención apropiada a quienes padecen la enfermedad.

MANEJO DEL NIÑO Y ADOLESCENTE CON CÁNCER

LIC. MARISOL CROSS
VENEZUELA

En 1900 el cáncer seguido de enfermedades como la fiebre tifoidea, viruela, sarampión, difteria, tuberculosis eran causas de muerte en niños. La mortalidad por cáncer era solo el 0,43 % de todas las causas de muerte en el niño.

Al inicio del siglo 21 en países desarrollados, muchos niños cada año mueren por accidentes prevenibles como accidentes de tránsito, lesiones intencionales, ahogamientos, caídas, fuego y envenenamientos.

Cáncer en niños se ha convertido en un importante problema comparado con otras causas de mortalidad en niños. Cáncer es la causa más frecuente de muerte en niños entre 1 y 14 años de edad en EE.UU después de los accidentes.

Los cánceres más frecuentes en niños son: leucemias y linfomas, tumores cerebrales y del sistema nervioso central; como el neuroblastoma, tumor renal como el tumor de Wilms, sarcomas de partes blandas y hueso. Algunos cánceres son más comunes en grupos de edad específicos. Por ejemplo; neuroblastoma es más común en niños pequeños, tumores de hueso en niños escolares y adolescentes, en recién nacidos los tumores de células germinales como ovario y testículo, y retinoblastoma, hepatoblastoma entre otros.

Los tumores del adulto difieren del cáncer en niños. En comparación con el adulto el cáncer en niños en un evento raro.

La palabra inglesa *"cure"* es derivada del latín cura y del francés antiguo *"cure"* ambos significan *"care"*. La definición aceptada generalmente en medicina para cura es tratamiento médico exitoso. La acción o proceso de sanación a herida, enfermedad, a persona enferma, restauración de la salud.

Para cada niño con cáncer y sus familiares el significado de cura es diferente. Para algunos pacientes es el conocimiento de que la enfermedad se ha ido y no volverá nunca más. Para otros es la afirmación de que hoy estoy bien y quiero mañana también estar bien. Para todos los niños con cáncer y sus familiares ESPERANZA es el denominador común y seguir adelante con la vida es la meta. Con la mejoría de las tasas de curación en determinados cáncer infantil, es evidente que hay que ir más allá de la definición estadística de cura. Cura no es más que la ausencia de enfermedad. El avance en el tratamiento del cáncer infantil en las últimas tres décadas ha sido notable. Este éxito es el resultado de un complejo proceso a cargo de equipo multidisciplinario.

Un grupo coordinado de especialistas con experiencia en la atención clínica de los niños con cáncer y en la investigación básica para dirigir la atención integral del niño y adolescente con cáncer ha sido establecido en base al tipo de cáncer y su tratamiento. El personal asignado para formar el equipo para la atención del niño con cáncer está constituido por: oncólogo pediatra, hematólogo oncólogo, enfermeras entrenadas en trabajo oncológico y demás especialistas involucrados.

La participación de los padres del niño, y otros miembros de significado del grupo familiar, serán parte integral de la estrategia del equipo. Los padres serán informados de manera clara y precisa sobre la enfermedad del niño y adolescente, su tratamiento y sus posibles complicaciones. Los padres se convertirán en cuidadosos observadores

de los signos y síntomas y su informe en los cambios en el bienestar del paciente serán de gran valor para la enfermera oncológica.

El papel de la enfermera en oncología pediátrica se centra en la evaluación del paciente, la educación del paciente, la coordinación de la atención y cuidado directo del paciente, el manejo de síntomas y cuidados de apoyo. Las enfermeras deben entrenarse en la evaluación del estado físico y emocional del niño y adolescente con cáncer, el conocimiento de la enfermedad y su tratamiento con los padres. La enfermera debe revisar el plan de tratamiento con el médico oncólogo y/o hematólogo pediatra, es consciente de los resultados esperados y las posibles complicaciones. Es esencial que se complete una historia de enfermería detallada.

La evaluación de la comprensión de la enfermedad y el tratamiento propuesto por parte de los padres del niño y el adolescente es fundamental en el alivio de la ansiedad y la formulación de un plan de atención. Esta información ayudará a evitar malos entendidos y expectativas confusas. La información debe ser suministrada con un lenguaje claro, nunca mentir y evitar contradicciones.

La enfermera tiene a menudo una mejor oportunidad que cualquier otro miembro del equipo de salud para desarrollar la relación requerida para los esfuerzos educativos eficaces con el paciente con cáncer y su entorno familiar. La educación del paciente y la familia comienza antes de la terapia y continúa durante y después de la terapia. El refuerzo continuo a lo largo del curso de tratamiento ayuda a asegurar el éxito.

La administración de quimioterapia ambulatoria requiere de enfermeras entrenadas en el conocimiento de los posibles efectos secundarios de cada agente antineoplásico y las medidas de cuidado personal para evitar su toxicidad. Los medicamentos antineoplásicos utilizados para el tratamiento del cáncer son mutagénicos, teratogénicos y carcinógenicos, por lo que es evidente que los desechos presentan riesgos potenciales para la seguridad de los usuarios de la unidad de quimioterapia, población en general y ambiente. Los desechos deben ser manejados profesionalmente bajo la observación de la enfermera entrenada en oncología.

La identificación de la secuencia en el tiempo en el que los efectos secundarios de la quimioterapia se producen generalmente puede disipar la ansiedad del niño y el adolescente con cáncer y sus padres y ayudará al personal de enfermería en la selección de las intervenciones apropiadas. Esto puede ayudar a distinguir los efectos secundarios de la quimioterapia de otras posibles causas de síntomas similares. Una responsabilidad importante de las enfermeras que participan en la administración de quimioterapia es asegurar que la dosis y el medicamento correcto se administren por la ruta correcta al paciente correcto, regímenes complejos de fármacos potencialmente letales están siendo empleados en una variedad de configuraciones.

Se han logrado muchos avances en el manejo de los efectos secundarios de la quimioterapia, y las enfermeras han contribuido de manera significativa a este éxito. Por ejemplo, las náuseas y los vómitos son dos de los síntomas más comunes asociados con la quimioterapia. El control de estos síntomas ha sido una prioridad en el manejo de enfermería. Se debe valorar los episodios, la frecuencia y su relación con la toma de medicamentos.

La fatiga es el efecto secundario más preocupante reportado y es un síntoma relacionado con la enfermedad y su tratamiento. Las enfermeras deben informar este síntoma y tomar conciencia de este problema muchas veces pasado por alto.

Las enfermeras igualmente deben ocuparse de informar sobre la importancia de una correcta higiene, sobre todo en la prevención de infecciones. Se debe estar alerta sobre los gustos alimentarios del paciente, orientando sobre la cantidad y el tipo de alimentos a ofrecer durante la administración de quimioterapia. Se debe actuar

sin prisa en los procedimientos como colocación de vías periféricas, centrales, intra-tecales, puesto que así conseguiremos que el niño se encuentre más tranquilo y con seguridad.

Las enfermeras entrenadas en hemato-oncología pediátrica están íntimamente involucradas con numerosos temas de atención de apoyo, dos áreas merecen una atención especial, es decir, la participación de las enfermeras en el manejo del dolor y en la fase terminal de la enfermedad. Debido a que las enfermeras pasan más tiempo con los pacientes que experimentan dolor, es de suma importancia que estén informadas sobre la evaluación del dolor con el fin de proporcionar un buen control.

Atender a un niño con cáncer en su fase terminal es un papel muy difícil para la enfermera. Lo más importante es la compañía y ayuda tanto al paciente como a sus familiares hasta el momento de su fallecimiento. Es importante la comunicación no verbal y evitar hacer comentarios sobre la muerte.

En conclusión, la atención de enfermería en pediatría oncológica supone un gran reto, ya que nos encontramos ante una enfermedad de larga evolución, en la cual el niño pasa una gran estancia con el equipo oncológico y requiere de los cuidados continuos de este tipo de profesionales, además de requerir gran apoyo psicológico y emocional.

CLASIFICACIÓN DE LOS SARCOMAS CLASIFICACIÓN 2013/ BIOLOGÍA MOLECULAR

MARTHELENA ACOSTA MARÍN
VENEZUELA

El cáncer infantil es considerado una enfermedad familiar puesto que afecta a la vida de toda la familia. Para realizar un tratamiento óptimo es preciso disponer de un equipo multidisciplinario que incluya una enfermera entrenada en hemato-oncología pediátrica.

Los sarcomas siempre han representado un particular dilema diagnóstico, tomando en cuenta, entre otras cosas que la patología músculo-esquelética es considerada una de las áreas en anatomía patológica de mayor dificultad diagnóstica e interpretación; por otro lado además de su poca frecuencia, existen más de 50 subtipos histológicos de sarcomas reconocidos actualmente.

Siempre ha sido necesario manejar un mismo idioma entre el equipo multidisciplinario donde se desenvuelven estos paciente y es por eso que la ESMO: *European Society for Medical Oncology* (*ESMO*), sugiere para ello el uso de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) siendo su última publicación la del año 2013. Importantes diferencias se encuentran con respecto a la clasificación anterior (año 2002) que serán desglosadas a continuación.

En el caso de los **tumores de origen lipomatoso**, el liposarcoma de tipo mixto es removido, en el consenso para la nueva clasificación ya que se determinó que este patrón mixto representa mayormente una

desdiferenciación del liposarcoma de tipo lipogénica, motivo por el cual el sinónimo del liposarcoma desdiferenciado como sarcoma no lipogénico es ligeramente modificado.

En los **tumores fibroblásticos/ miofibroblásticos:**

- El **angiofibroma de células gigantes** esa hora denominado **fibroblastoma de células gigantes** y es incluido a la categoría intermedia localmente agresiva.
- El **dermatofibrosarcoma protuberans**, anteriormente incluido en el fascículo de piel de la OMS, ahora es incluido en el grupo de tumores de partes blandas en categoría intermedia, rara vez metastizante.
- La subcategoría de **hemangiopericitoma** es extraída ya que se ha establecido bien que corresponden a variantes celulares de los t**umores fibrosos solitarios (TFS).**
- El **sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio** es renombrado como **tumor fibroblástico mixoinflamatorio**

Con respecto a los t**umores "llamados fibrohistiocíticos":**

- El **tumor de la vaina tendinosa de células gigantes** ahora es **denominado tumor tenosinovial de células gigantes** con sus tres variantes: localizada, difusa y maligna.
- El **fibrohistiocitoma maligno** y todas sus variantes fueron eliminadas de este grupo de tumores, ahora incluidos en una categoría distinta de sarcomas indiferenciados/ inclasificables como s**arcoma pleomórfico indiferenciado**, en caso de no mostrar definitivamente estirpe celular definido por estudios especiales.
- Se remueve el **angioleiomioma** de este grupo y es pasado a los tumores pericíticos.

En los **tumores musculares esqueléticos**, la variante del **rabdomiosarcoma esclerosante y células fusiformes**, es separado del rabdomiosarcoma embrionario. El pronóstico de estos es significativamente peor en adultos que en niños.

En los **tumores vasculares** en la categoría intermedia rara vez metastizante, se incluye el **hemangioendotelioma pseudomiogénico**, el cual muestra predilección por pacientes masculinos, adultos jóvenes, frecuentemente presentados con múltiples nódulos discontinuos en diferentes planos de los miembros. Actualmente por lo nuevo de la entidad la relación entre el estado de los márgenes y las recurrencias no están bien establecidos.

En la categoría de **tumores de diferenciación incierta**:

- Se elimina definitivamente el término PNET y se engloban en el término **Sarcoma de Ewing**, como una familia de tumores, debido a su expresión molecular.
- Por otro lado surge el **tumor fibrolipomatoso hemosiderótico**, categorizado como un tumor localmente agresivo, común en tobillo y muñeca, con una recurrencia local 50 %.
- Otra novedad el **tumor mesenquimal fosfatúrico**, clasificado como categoría intermedia, rara vez metastizante, extremadamente infrecuente pero histológica y clínicamente distintivo, en sus variedades benigna y maligna.

Por otro lado, por primera vez los t**umores del estroma gastrointestinal (GIST)** son incluidos dentro de este volumen, siempre considerados dentro del fascículo de patología gastrointestinal.

En los tumores de los nervios periféricos son incluidas las variantes benignas y malignas, anteriormente el **tumor maligno de la vaina del nervio periférico (TMVNP)** era discutido en el fascículo correspondiente a patología de sistema nervioso.

La clasificación molecular de los sarcomas se resume en tres grupos, en los siguientes cuadros:

1. Sarcomas con translocaciones específicas:

Tumor	TRANSLOCACIÓN	GENES
Sarcoma de ewing	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12) t(2;22)(q33;q12) t(17;22)(q12;q12)	EWSR1-FLI1 EWSR1-ERG EWSR1-ETV1 EWSR1-FEV EWSR1-E1AF
Fibrohistiocitoma angiomatoide	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12) t(12;16)(q13;p11)	EWSR1-ATF1 EWSR1-CREB1 FUS-ATF1
Sarcoma de células claras	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	EWSR1-ATF1 EWSR1-CREB1
Tumor de células redondas desmoplásico	t(11;22)(p13;q12)	EWSR1 -WT1
Condrosarcoma mixoide	t(9;22)(q22;q12)22 t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21) t(3;9)(q11;q22) Rearreglos de 9q	EWSR1-NR4A3 TAF2N-NR4A3 TCF12-NR4A3 TFG-NR4A3 NR4A3
Liposarcoma mixoide/ células redondas	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	FUS -DD1T3 (TLS-CHOP) EWSR1-DD1T3(EWSR1- CHOP)
Rabdomiosarcoma alveolar	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) t(X;2)(q13;q35)	PAX3-FKHR PAX7-FKHR PAX3-AFX
Sarcoma alveolar	der(17)t(X;17)(p11;q25)	ASPSCR1-TFE3
Sarcoma sinovial	t(X;18)(p11;q11)	SS18-SSX1, SSX2, SSX4
Tumor de células redondas azules Indiferenciado	t(4;19)(q35;q13) t(10;19)(q26;q13)	CIC-DUX4
Fascitis nodular	t(17;22)(p13;q13)	MYH9-USP6

2. TUMORES CON MUTACIONES ONCOGÉNICAS

TUMOR	LOCUS	DETECCIÓN	IHC
GIST	KIT, PDGFRA, BRAF	PCR	Kit (CD117), PDGFR-alfa
FIBROMATOSIS	CTNNB1	PCR	BETA-CATENINA
TUMOR RABDOIDE MALIGNO	INI1		PÉRDIDA EXPRESIÓN INI1
LIPOSARCOMA BD/ LIPOSARCOMA DESDIFERENCIADO	12q14-15	FISH	MDM2,CDK4
SARCOMA EPITELIOIDE	INI1		PÉRDIDA EXPRESIÓN INI1
MIXOMA	GNAS	PCR	

3. Sarcomas de **CARIOTIPOS COMPLEJOS**:
Se incluyen leiomiosarcomas, TMVNP, así como sarcomas de patrón pleomórfico: sarcoma pleomórfico indiferenciado, liposarcoma pleomórfico.

REFERENCIAS

1. Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler BM, Malawer MM. The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. Cancer. 2000;89(12):2677-2686.
2. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(Suppl 3):iii102-iii112.
3. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(Suppl 3): iii113-iii123.
4. Doyle L. Sarcoma Classification: An Update Based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. Cancer. 2014;120(12):1763-1774.
5. Fletcher C, Unni K, Mertens F. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone (World Health Organization Classification of Tumors). 2002. Disponible en:URL: https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb5/BB5.pdf
6. Fletcher C, Unni K, Mertens F. WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. 2013. Disponible en: URL: https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb5/BB5.pdf
7. McGinity M, Bartanusz V, Dengler B, Birnbaum L, Henry J. Pseudomyogenic hemangioendothelioma (epithelioid sarcoma-like hemangioendothelioma, fibroma-like variant of epithelioid sarcoma) of the thoracic spine. Eur Spine J. 2013; 22(Suppl 3):S506-511.
8. Moretti VM, Brooks JS, Ogilvie CM. Case report: Hemosiderotic fibrohistiocytic lipomatous lesion: A clinicopathologic characterization. Clin Orthop Relat Res. 2010;468:2808-2813.
9. Jain S, Xu R, Prieto VG, Lee P. Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications. Int J Clin Exp Pathol. 2010;3(4):416-429.
10. Bridge RS, Rajaram V, Dehner LP, Pfeifer JD, Perry A. Molecular diagnosis of Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor in routinely processed tissue: A comparison of two FISH strategies and RT-PCR in malignant round cell tumors. Mod Pathol. 2006;19:1-8.
11. Motoi T, Kumagai A, Tsuji K, Imamura T, Fukusato T. Diagnostic utility of dual-color break-apart chromogenic in situ hybridization for the detection of rearranged *SS18* in formalin-fixed, paraffin-embedded synovial sarcoma. Hum Pathol. 2010;41(10):1397-1404.

CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO

MARIBEL DA CUNHA C.
VENEZUELA

El término carcinoma de cabeza y cuello describe un amplio rango de tumores originados en esta región. Es el 5º cáncer más frecuente a nivel mundial y supone entre 5 % y 6 % de todas las neoplasias malignas humanas.

El cáncer de cabeza y cuello se clasifica a su vez, de acuerdo a la zona en la cual se origina. Estas son:

Cavidad oral: incluye labios, lengua oral o móvil, reborde alveolar, mucosa bucal, piso de boca, paladar duro y trígono retromolar.

Faringe: tiene tres porciones, la nasofaringe (por detrás de las fosas nasales), orofaringe (incluye paladar blando, base de la lengua, pared posterior y amígdalas) e hipofaringe (la parte inferior de la faringe que incluye senos

piriformes, pared posterior y área postcricoidea).

Laringe: contiene las cuerdas vocales y epiglotis. Se divide en tres regiones anatómicas: laringe supraglótica, glótica (cuerdas vocales verdaderas, comisura anterior y posterior) y subglótica.

Cavidad nasal y senos paranasales: incluye senos maxilar, etmoidal, esfenoidal y frontal.

Glándulas salivales: incluye glándulas salivales mayores (parótidas, submaxilares y sublinguales) y menores (en la mucosa de la cavidad oral y vía aerodigestiva superior)

La región de cabeza y cuello contiene una amplia variedad de estructuras y tipos celulares que incluyen: epitelio escamoso de las mucosas, epitelio glandular, hueso, cartílago, músculo, nervios, vasos y tejido linfoide. La mayoría de los cánceres se originan de la mucosa del tracto aerodigestivo superior y son predominantemente de origen escamoso.

Se registran más de 550 000 casos anuales de cáncer de cabeza y cuello alrededor del mundo. Su incidencia es 2 a 4 veces mayor en el sexo masculino y suele aparecer después de los 50 años. La gran variabilidad geográfica en su incidencia refleja la prevalencia de sus factores de riesgo. Por ejemplo, el cáncer de cavidad oral es el tipo predominante en la India, el de nasofaringe en Hong Kong y el de laringe y orofaringe en las demás zonas geográficas.

El factor predisponente más importante para el carcinoma escamoso de cabeza y cuello es el tabaco, cuyo efecto carcinogénico es potenciado por el alcohol. La exposición repetida de la mucosa del tracto aerodigestivo a los efectos carcinogénicos del tabaco y el alcohol es responsable de su daño generalizado, un fenómeno denominado campo de cancerización, que justifica la alta incidencia de segundos primarios en estos pacientes la cual se estima en 20 %.

Más recientemente se ha demostrado la asociación con el virus de papiloma humano (VPH), sobre todo subtipos 16 y 18, lo cual ha dado cuenta del reciente incremento en la incidencia de cáncer en pacientes jóvenes, en especial a nivel de la orofaringe. Por su parte el cáncer de rinofaringe tiene una fuerte asociación con el virus de Epstein-Barr.

Otros factores de riesgo incluyen el consumo de nuez de betel, deficiencias vitamínicas, enfermedad periodontal, traumatismos repetidos y exposiciones ocupacionales.

Los síntomas de presentación del cáncer de cabeza y cuello varían según el sitio en el que aparezca. Síntomas comunes son: úlceras que no curan, masa cervical, otalgia referida, problemas de deglución (disfagia), fonación (disfonía) y en casos de fosas nasales y senos paranasales obstrucción nasal y epistaxis.

La presencia de estos síntomas debe conducir a exploración física detallada. El examen físico debe incluir la evaluación cuidadosa de la cavidad nasal, oral y orofaringe mediante su inspección y palpación. La visualización de otras estructuras se logra mediante laringoscopia indirecta y nasofibrolaringoscopia la cual permite visualizar la mucosa de la rinofaringe, orofaringe y laringe.

Dos errores frecuentes conducen a una demora en el diagnóstico y tratamiento. En primer lugar una exploración incompleta. El segundo error frecuente es someter a un paciente que se presenta con masa cervical a largos ciclos de antibioticoterapia retrasando su derivación para eventual biopsia.

La biopsia de las lesiones sospechosas permite el diagnóstico definitivo de la enfermedad así como identificar el tipo histológico y debe realizarse siempre ante la sospecha de cáncer.

Por su parte la punción aspiración con aguja fina en pacientes con masa cervical es un excelente estudio inicial pues permite orientar el diagnóstico así como la toma de decisiones sobre pasos posteriores en el estudio del paciente.

Una vez diagnosticado el cáncer de cabeza y cuello, los estudios de imagen entre los cuales

contamos con TAC, RMN y PET, permiten determinar el grado de invasión local, afección linfática regional y presencia de metástasis a distancia.

La cirugía, radioterapia o ambas son el tratamiento convencional del cáncer de cabeza y cuello. La resección quirúrgica por lo general representa la mejor oportunidad de curar el tumor. La morbilidad en estos casos es mínima cuando el tumor es pequeño y accesible, sin embargo la resección de una lesión voluminosa da lugar a importantes déficits funcionales y estéticos que pueden reducirse con apropiadas técnicas de cirugía reconstructiva. Por su parte la radioterapia, una modalidad eficaz para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, tiene la ventaja de preservar las estructuras anatómicas, consiguiéndose además un adecuado control local. Sin embargo, no está exenta de eventos adversos como mucositis, xerostomía, fibrosis de la piel y tejidos blandos. Recientemente se ha sumado la quimioterapia a los esquemas tradicionales de tratamiento, logrando muchas veces la preservación del órgano afecto y mejoría de la sobrevida en casos de enfermedad localmente avanzada.

RADIOTERAPIA METABÓLICA. ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

MARINA ARNAL BANDRES
VENEZUELA

El uso de fármacos radiactivos en los pacientes con cáncer ha sido utilizado como método alternativo para la paliación del dolor, sobre todo en aquellos que cursan con estadios avanzados donde los tratamientos convencionales han dejado de ser una opción, sobre todo en mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

La patología ósea metastásica es más frecuente en aquellos pacientes que padecen cáncer de mama, próstata y pulmón, siendo aún más incapacitante por que el 80 % de las metástasis se localizan en el esqueleto axial. La relación entre las metástasis óseas y el dolor se debe a que se liberan del hueso destruido sustancias como prostaglandinas, bradicinina, sustancia P, histamina que estimulan las terminaciones nerviosas causando dolor, siendo este el principal síntoma, afectando la calidad de vida y causando disminución en las actividades diarias, inmovilidad, ansiedad, depresión y adicionando un importante factor que es el aumento en los costos de los tratamientos de estos pacientes.

Es por eso que a través del tiempo se han intentado desarrollar tratamientos en el área de la medicina nuclear con un principio básico: "Que la dosis absorbida por el tumor sea lo suficientemente alta para producir un efecto clínico y que la dosis al órgano crítico (en este caso la médula ósea), sea baja para evitar la producción de efectos adversos.

Las indicaciones de terapia paliativa del dolor óseo están dadas por la presencia de dolor recurrente refractario a terapia habitual, o en el que esté aumentada la necesidad de analgesia. El dolor debe provenir de metástasis óseas osteoblásticas, en general multifocales o que ya no se presten a terapia con radiación externa, y el paciente debe presentar una evidente falta de respuesta a las terapias convencionales

Los diferentes fármacos que se han utilizado en el tratamiento paliativo del dolor se resumen en la tabla a continuación, mostrando sus características físicas.

Fármaco	Tipo de radiación	Vida media (días)	TLE (MeV)	Rango en los tejidos (cm)
Fosforo (32P)	Emisor B	14,2		0,3 – 0,8
Estroncio (89Sr)	Emisor B	50,5	0,58	0,7
Samario(153Sm)	Emisor B	1,9	0,32	0,33
Renio (186 Re)	Emisor B	3,78		0,5
Radio (223Ra)	Emisor α	11,4	27,4	100 μm

Cada uno de estos fármacos han sido utilizados con beneficios y desventajas, en relación con esto, por ejemplo el Fósforo[32] causa importante mielosupresión con pancitopenia por la alta dosis que recibe la medula ósea. El Renio[186] y el [89]Estroncio, igual producen este efecto aunque de forma más transitoria y la respuesta evidenciada es tardía. A su vez el Samario[153] tiene un efecto clínico máximo al mes de su administración y tiene una gran ventaja, que es la posibilidad de realizar imagen en la gamma cámara debido a la producción de radiación gamma en su decaimiento.

Inicialmente se estudiaron algunas terapias cuyo principal objetivo estuvo limitado al alivio del dolor y a postergar eventos óseos dolorosos. En la búsqueda del radiofármaco ideal y ya aceptado por la FDA, el Ra^{223} ha tomado parte del nuevo arsenal terapéutico para aquellos pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración con un amplia expectativa hacia el posible uso en otros tipos lesiones óseas metastásicas provenientes de cáncer como mama y pulmón aun en investigación.

Este radiofármaco recientemente aprobado y ya con estudios de tipo fase III (aleatorizados, doble ciego). Tiene un parámetro que ha revolucionado la gamma terapéutica en estos pacientes que es la modificación en la sobrevida global, la cual no ha sido evaluada en otro tipo de terapias blanco en medicina nuclear.

El mecanismo de acción del Ra^{223} es que es un emisor alfa que selectivamente está vinculado a áreas de incremento de recambio óseo (zonas metastásicas), por su importante afinidad con el calcio, localizándose en el microambiente de las lesiones de tipo osteoblásticas. La radiación de alta energía de la partícula alfa induce daños en la cadena de ADN causando un potente efecto citotóxico en la célula enferma con un mínimo de toxicidad al hueso sano.

El estudio fase 3 realizado por Parker, Nilsson y col., publicado en el año 2013 sustentó con grandes bases esta propuesta terapéutica, el Ra^{223} en comparación con el grupo placebo estuvo asociado con un 30 % de reducción de riesgo de muerte (mejoría de la sobrevida global, siendo este una de los principales factores que sustentan el uso del mismo), no mostro toxicidad importante (limitado a un 5 % de los pacientes evaluados), prolonga significativamente el tiempo de los primeros síntomas óseos, el tiempo en incrementar los valores de fosfatasa alcalina y el nivel de antígeno prostático específico se prolongaron e incluso se determinó una disminución de dichos parámetros.

Es por esto que el Ra^{223} está considerado actualmente uno de los pilares en el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración que padecen metástasis óseas sintomáticas sin enfermedad visceral solo o en adyuvancia con otras modalidades terapéuticas de mayor trayectoria como radioterapia externa, uso de quimioterapia, bifosfonatos, entre otras.

En Venezuela, a pesar de ya estar aprobado por la FDA y estar reconocido mundialmente como una excelente herramienta terapéutica, nos encontramos en los trámites de permisología para su uso y distribución en este grupo de pacientes.

MANEJO DEL DOLOR: MITOS Y REALIDADES

LIC. MARICELINA GARCÍA L
VENEZUELA

El cuidado en la profesión de enfermería en cualquiera de los ámbitos donde se desenvuelva se realiza basado en el conocimiento en pro de mejorar o preservar la salud del paciente, quien demanda de atención donde cuidar es la base del accionar del profesional de enfermería, es un llamado a un compromiso ético-científico, filosófico y moral, buscando la protección de la dignidad humana y la conservación de la vida. Por tal razón, al atender a un paciente al que se le ha diagnosticado cáncer debe tenerse en consideración que será sometido a largos y complejos tratamientos que requieren del apoyo de su familia como un binomio que debe permanecer consolidado para facilitar su recuperación, en tal sentido, el profesional encargado del cuidado de estos pacientes debe facilitar información acerca del proceso de su patología de base y tratamiento, por lo que debe estar en constante capacitación, con el objeto de contar con las mejores herramientas, para proporcionar orientación, cuidados o atender la demanda de asistencia física y emocional.

No obstante, la autonomía de las acciones están designadas al cuidado basado en competencias en el que el profesional de enfermería tiene conocimiento científico que engloban saberes prácticos y teóricos sobre los signos, síntomas, efectos secundarios y complicaciones propias de la enfermedad, al mismo tiempo, está capacitada para entender, al adulto que cursa con neoplasia, y brindar apoyo emocional ante el impacto psicológico que genera la enfermedad [1]. En consecuencia, el profesional de enfermería encargado de los cuidados paliativos, debe estar capacitado con saberes prácticos, teóricos y mantener actitud de disposición para conocer al paciente, sus patrones de respuesta, reconocer al enfermo como persona y como una unidad bio-psico-social que requiere, atención que va más allá de la satisfacción de necesidades terapéuticas tomando en consideración sus necesidades psicológicas, de tal manera que se ofrezca cuidados integrales, dando la misma importancia a los psicológicos como los físicos y sociales, esperando los mejores resultados en la persona con el diagnóstico de cáncer.

Dolor. El diagnóstico de cáncer genera en el ser humano, en su entorno un sinnúmero de sentimientos negativos que repercuten en el ámbito personal, social y laboral. El dolor es uno de los síntomas más frecuentes en el curso de la enfermedad tumoral. Además tiene gran impacto emocional en el enfermo y su familia. Entre el 20 % y el 40 % de los pacientes con cáncer presentan dolor al momento del diagnóstico, y entre un 70 % y 80 % en la enfermedad avanzada.

En los pacientes con cáncer avanzado el dolor es de origen multicausal y de naturaleza compleja. Es crónico, y su característica patognomónica no es solo el tiempo de duración, sino la presencia

de alteraciones psicológicas, impotencia, desesperanza, entre otras que condicionan a la conducta dolorosa. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) lo define como "una desagradable experiencia sensorial y emocional que se asocia a una lesión actual o potencial de los tejidos o que se describe en función de dicha lesión" [2].

Como el dolor es el síntoma principal en gran número de pacientes oncológicos, en cuidados paliativos, es considerado como prioritario en el tratamiento. Es por ello que, para un abordaje terapéutico efectivo del mismo es necesario conocer su origen, temporalidad, localización e intensidad.

MITO

Todos los pacientes con cáncer viven con dolor.

REALIDAD

El dolor por cáncer puede ser tratado.

La analgesia será pautada, anticipándose a la aparición del dolor. La prevención del dolor requiere menos tratamiento que cuando éste aparece, por lo que se recomienda la administración de analgésicos siguiendo la escalera analgésica, un horario fijo y pautar las dosis de rescate para el control de los dolores episódicos. La vía de elección es la oral. El mantenimiento continuo de la analgesia en el dolor crónico se realizará por vía oral o transdérmica. La vía subcutánea se reservará ante la imposibilidad de usar las vías anteriores.

Por tal razón, el actual abordaje terapéutico del dolor tiene su origen en la guía clínica diseñada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1986, [3] y aún tiene vigencia aunque con ciertas modificaciones que surgieron a partir de la evolución de los cuidados paliativos. En esta guía se estableció una escalera de tres peldaños que indicaban distintos gradientes de analgesia, relacionados con la intensidad individual del dolor y no con su etiología. Con el paso del tiempo la escalera analgésica inicial ha ido sufriendo modificaciones y actualmente algunos autores contemplan una escalera para el dolor nociceptivo y otra para el dolor neuropático.

MITO
El dolor significa que el cáncer está empeorando.

REALIDAD
El dolor es multi-causal.

MITO
Si los pacientes se quejan de dolor no recibirán tratamiento oncológico.

REALIDAD
Puede retrasar el tratamiento ya que un paciente con dolor no puede ser examinado correctamente.

Identificar el origen del dolor. Esta consideración es importante porque el 80 % de los pacientes presentan más de una localización dolorosa y con diversas intensidades que pueden requerir distinto tratamiento. Suelen aparecer dolores no relacionados con la enfermedad oncológica de base: artritis, cefalea, cólicos, dolor por estreñimiento. Los más frecuentes son los producidos por mialgias de origen postura.

Por tanto, el dolor es una de las principales causas de consternación y que perturba la calidad de vida en el paciente, la mayoría de los seres

humanos lo consideran el peor aspecto de la enfermedad, sobre todo el dolor que procede del tratamiento médico y de los procedimientos diagnósticos; por tal razón, los objetivos del cuidado son: controlar el dolor, conseguir el bienestar, concientizar al paciente de que si sufre dolor debe manifestarlo y nunca padecerlo en silencio.

MITO
Los pacientes oncológicos se vuelven adictos a los analgésicos.

REALIDAD
El paciente oncológico tiene un riesgo muy bajo de adicción.

MITO
Los analgésicos pierden su eficacia.

REALIDAD
El cuerpo humano hace tolerancia a los medicamentos y esto es una reacción normal.

En el paciente con enfermedad crónica como lo es cáncer, existen múltiples factores que pueden conllevar a estado adaptativo de tolerancia, en el cual la exposición al medicamento cambios que resultan en la disminución de uno o más efectos del medicamento en el tiempo. Suelen presentarse casos de pseudo-adicción cuando el dolor no es tratado adecuadamente. Sólo podremos hablar de dependencia a los opioides si y sólo si el paciente oncológico presenta signos y síntomas del síndrome de abstinencia.

La tolerancia se caracteriza por la disminución de la respuesta a un opioide agonista y todo profesional de enfermería debe reconocer que la misma se va a manifestar por la necesidad de incrementar la dosis para alcanzar el mismo nivel de alivio del dolor observado inicialmente.

MITO
Los analgésicos tienen efectos secundarios incontrolables.

REALIDAD
Existen terapias para tratar los efectos secundarios de los analgésicos.

Es una realidad que toda terapia para el manejo del dolor producen efectos adversos que pueden hacer pensar al paciente que si los comunican son causal de omisión de la analgesia, es por ello que al iniciar el tratamiento el profesional de enfermería debe hacer énfasis en cuáles son los signos y síntomas que pueden aparecer como reacción adversa y los más importante es hacer saber al paciente que todas tienen tratamiento.

CONCLUSIÓN

Los cuidados paliativos en su eje central, comprenden una actividad total y holística dirigida al paciente que sufre una enfermedad crónica desde el momento del diagnóstico hasta la terminalidad de la vida de manera de paliar la enfermedad donde la mayoría de los casos no hay posibilidad de dar respuestas curativas, aun con los aportes de la medicina. Por ello enfermería dentro del equipo multidisciplinario de cuidados paliativos tiene un rol importante por las características de su trabajo, esto quiere decir, que realizar cuidado paliativo le permite ser cuidador y se posiciona con los conocimientos relacionados con las acciones a cumplir, la persona a cuidar, el tipo de enfermedad, la cultura y la familia. Por lo que debe tener disposición, compromiso, solidaridad y comprensión afectiva, en el acompañamiento que la persona requiere

para vivir su última etapa con calidad y muerte lo más humanamente posible.

REFERENCIAS

1. Marriner T A, Raile A M. Modelos y teorías en enfermería. 6ª edición. España: Elsevier; 2007.
2. Bonilla P,De Lima L. Uso de Opioides en Tratamiento del Dolor: Manual para Latinoamérica. Caracas; 2011.
3. Organización Mundial de la Salud. ¿Aumenta o disminuye el número de casos de cáncer en el mundo]. Pregunte a los expertos 91 de abril 2008. Disponible en: URL: http://www.who.int./features/qa/15/es/

PATOLOGÍA E HISTOLOGÍA DEL NEUROBLASTOMA FACTORES PRONÓSTICOS E HISTOPATOLÓGICOS

EDWIN ROSS
VENEZUELA

Los tumores neuroblásticos periféricos incluyendo el neuroblastoma, el ganglioneuroblastoma y el ganglioneuroma están entre los tumores sólidos más frecuentes en la niñez. El neuroblastoma es un tumor maligno derivado de las células primordiales de la cresta neural. Estas células migran desde la médula espinal hasta la médula adrenal y los ganglios simpáticos. Tiene una incidencia de aproximadamente 1 caso en 10 000 niños en EE.UU. Es la tercera causa más común de tumores malignos en niños, siendo el tumor solido extra-craneal más frecuente en la niñez y continua teniendo un pronóstico pobre en los niños mayores de 2 años de edad con una sobrevida de solo el 38 %. Usualmente se presenta en forma esporádica sin embargo, se han descrito casos familiares con herencia autosómica dominante (relacionados con mutaciones del PHOX2B). El 50 % se diagnostica a los 2 años de edad y el 90 % a los 5 años y ¼ son congénitos, algunos detectados prenatalmente por ultrasonido. Predomina levemente en el sexo masculino. Se localiza más frecuentemente en los ganglios simpáticos (línea paravertebral desde la base del cráneo a la pelvis, abdomen y retroperitoneo), médula adrenal, ganglios de las raíces dorsales y metástasis en hueso, ganglios linfáticos, hígado y piel. La presentación clínica depende de la edad del paciente, la localización del tumor y los síndromes clínicos asociados. La mayoría cursan con síntomas inespecíficos tales como fiebre, pérdida de peso, diarrea, anemia, hipertensión, masa palpable (50 % casos) y metástasis en 2/3 partes de los casos. Masas cutáneas azul-rojizas en los infantes *(blueberry muffin baby)*, síndrome de mioclonus, otros síndromes asociados como miastenia gravis, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Cushing, neurofibromatosis, síndrome fetal de hidantoina y enfermedad de Hirshprung. Entre 1 %-2 % regresan espontáneamente la mayoría de los cuales son niños menores de 1 año de edad. Las metástasis se producen vía sanguínea y linfática. El neuroblastoma exhibe una amplia cantidad de re-arreglos con características biológicas relacionadas a su comportamiento los cuales son importantes como factores pronósticos. Avances recientes en estas áreas han ayudado a su entendimiento con la finalidad de establecer grupos de riesgo de pacientes según sus factores pronósticos (estadio clínico, edad al momento

del diagnóstico, características histológicas y propiedades moleculares /biológicas) tales como los relacionados con la proliferación celular en donde están involucrados los factores de transcripción (N-Myc, factor kappa de cadena liviana mejorador de la activación de las células B, homeobox 2 b (PHOX2B) y P 53), quinasas (cascada RAS, RAF, MEK, ERK), reguladores del ciclo celular (p53, RB), índice de ADN y pérdida de heterogeneidad (LOH) y 11q LOH,

Clasificación patológica del comité internacional de neuroblastoma

Clasificación de Shimada	NB indiferenciado	NB poco diferenciado	NB EN diferenciacion	GNB nodular	GNB entremezclado
Diferenciación a células ganglionares	No	Menos 5 % de las células	Más del 5 % de las células	Macro: nódulos NB	
Neuropilo	No	Si (+)	Si (++)	Clara delimitación entre (+ Y -)	Nidos Micro de NB dentro de estroma Schwaniano
Estroma Schwanniano	No o Mínimo	No o Mínimo	Si (Menos del 50 %)	Si (Más del 50 %)	Si (Más del 50 %)
IH	Si	No	No	No	No

Tumores neuroblásticos de histología favorable vs. desfavorable

Tumor	Diferenciación	MKI	Edad	Clasificación histol
NB	Indiferenciado	Cualquiera	Cualquiera	H. Desfavorable
NB	Poco diferenciado	Alto	Cualquiera	H. Desfavorable
NB	Poco diferenciado	Bajo o intermedio	Mayor de 1,5 años (18 m)	H. Desfavorable
NB	Poco diferenciado	Bajo o intermedio	Menor de 1,5 años	H. Favorable
NB	En diferenciación	Alto	Cualquiera	H. Desfavorable
NB	En diferenciación	Intermedio	Más de 1,5 años	H. Desfavorable
NB	En diferenciación	Intermedio	Menos de 1,5 años	H. Favorable
NB	En diferenciación	Bajo	Más de 5 años (60 m)	H. Desfavorable
NB	En diferenciación	Bajo	Menos de 5 años	H. Favorable
GNB	Nodular			Favorable o desfavorable
GNB	Entremezclado	N/A	Cualquiera	H. Favorable
GN	Maduro o en maduración	N/A	Cualquiera	H. Favorable

el conocimiento de los cuales es esencial para el desarrollo de una vasta gama de potenciales agentes terapéuticos target muchos de las cuales están actualmente en estudio y transformaran el tratamiento de los neuroblastomas en el futuro.

Características histológicas

Neuroblastos, psudorosetas de Homer Wright, diferenciación glanglioglionica (células ganglionares), neuropilo, índice mitosis-cariorrexis (contaje de 5 000 células con cálculo del porcentaje que presentan mitosis o cariorrexis siendo catalogado como bajo: menos de 100 células de 5 000, intermedio: 100-200 células de 5 000 y alto: más de 200 células en 5 000.

Esta clasificación debe ser utilizada para la neoplasia primaria o para enfermedad metastásica si la biopsia o resección es previa al tratamiento, sin embargo, no debe ser utilizada en resecciones postratamiento siendo en este último caso diagnosticado como "Neuroblastoma con efecto postratamiento".

Métodos auxiliares de diagnóstico

Inmunohistoquímica: enolasa neuronal específica (es la que tiene mayor sensibilidad pero menor especificidad), siendo hallada al menos focalmente en los neuroblastomas indiferenciados, PS100 positiva en el estroma schwanniano, otros: cromogranina, sinaptofisina, PGP 9.5, CD56.

Citogenética

N-Myc: fosfoproteína de los factores de transcripción codificada por el oncogén MYCN. Su amplificación en más de 10 copias está asociada a peor pronóstico (incremento de la proliferación celular) y es usualmente encontrada en enfermedad avanzada (20 % de los neuroblastomas).

Ploidia de ADN: La diploidia o tetraploidia está asociada a peor pronóstico. La hiperdiploidia está asociada a mejor pronóstico.

Perdida de heterozigocidad de 1p o 11 q o ambos está asociada a peor pronóstico.

TrkA: (factor de alta afinidad del receptor del crecimiento nervioso): el incremento en la expresión está asociada a un mejor pronóstico. Demuestra la relación existente entre la edad y los efectos pronósticos de los diferentes grados de diferenciación neuroblástica.

Microscopia electrónica

Presenta amplio rango de diferenciación citológica como sin gránulos neuro-secretores electrondensos hallados en las prolongaciones celulares. Miden 100 nm de diámetro y están rodeados de halos claros y delgadas membranas externas.

PRONÓSTICO BASADO EN LA HISTOLÓGICA Y AMPLIFICACIÓN DEL N-MYC

	Histología favorable	Histología desfavorable
N-Myc no amplificado	Pronóstico excelente	Pronóstico pobre
N-Myc amplificado	Raro	Pronóstico extremadamente pobre

- Para la evaluación morfológica del neuroblastoma es prioritario la fijación del tejido fijado en formol.
- Los estudios especiales como el análisis de la ploidia, hibridizacion *in situ* por fluorescencia requieren al menor 100 mg de neoplasia viable.
- Se deben evitar las áreas necróticas y utilizar las viables con mayor celularidad para el cálculo del índice mitosis-cariorrexis.
- Las figuras mitóticas deben ser bipolares o multipolares.
- Las células con cariorrexis deben tener fragmentación nuclear y citoplasma

fuertemente eosinofílico con cambios degenerativos.

REFERENCIAS

1. Wang LL, Suganuma R, Ikegaki N, Tang X, Naranjo A, McGrady P, et al. Neuroblastoma. Undifferentiated subtipe, pronostic significance of prominent nucleolar formation and MYC/MYCCN protein expression: A report from the Children´s Oncology Group. Cancer. 2013;15:119(20):3718-3726.
2. Teshiba R, Kawano S, Wang LL, He L, Naranjo A, London WB, et al. Age-dependent prognostic effect by mitosis-karyorrhexis index in neuroblastoma: A report from the children oncology group. Pediatr Dev Pathol. 2014;17(6):441-449.
3. Stafman L, Beierle E. Cell proliferation in neuroblastoma. Cancers (Basel). 2016;8(1). pii: E13.
4. Nakazawa A, Haga C, Ohira M, Okita H1, Kamijo T, Nakagawara A. Correlation between the international neuroblastoma pathology classification and genomic signature in neuroblastoma. Cancer Sci. 2015;106(6):766-771.
5. Nicolai S, Pieraccioli M, Peschiaroli A, Melino G, Raschellà G. Neuroblastoma: Oncogenic mechanisms and therapeutic exploitation of necroptosis. Cell Death and Disease. 2015;6:e2010
6. Garner E, Beierle E. Cancer stem cell and their interaction with the tumor microenvironment in neuroblastoma. Cancers (Basel). 2015;8(1).pii: E5
7. Protocol for examination of specimens from patients with neuroblastoma. College of American Pathologist. 2012. Disponible en: URL: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Neuroblastoma_12.pdf.

CIRUGÍA DE INTERVENCIÓN DE RIESGO EN CÁNCER GINECOLÓGICO

JORGE ALBERTO CASTILLO ROMERO

VENEZUELA

La cirugía de intervención de riesgo se define como aquel procedimiento quirúrgico planificado para la extirpación total o parcial de un órgano con la finalidad de disminuir la probabilidad de padecer una enfermedad determinada, en este caso, disminuir el riesgo de un cáncer determinado.

Los procedimientos de intervención de riesgo están indicados en pacientes que poseen un riesgo aumentado en comparación con la población general y solo cuando la cirugía realmente ofrece una disminución significativa en la aparición de la enfermedad en cuestión. Por décadas se ha considerado la ooforectomía en mujeres mayores de 40 años en las cuales se realiza histerectomía por patología benigna, dicha conducta no ha mostrado una mejoría en la expectativa de vida en la población general sino un deterioro debido a la aparición de patologías que dependen de la supresión ovárica como la osteoporosis, enfermedad cardiovascular, alteraciones cognitivas, enfermedad de Parkinson, disfunción sexual y el inicio abrupto de síntomas menopáusicos.

Cada vez tenemos mayor información de la génesis de los tumores de ovario. Estudios recientes definen que un grupo de carcinomas de ovario avanzado proviene de la malignización de la luz de la trompa uterina con la posterior exfoliación y siembra de células tumorales en el resto de la cavidad, esto nos explica dos aspectos: primero, el por qué los estudios de pesquisa son poco útiles en diagnosticar cáncer de ovario en etapas preclínicas y segundo, la recomendación

formal de realizar salpingectomías en cirugías ginecológicas donde se preservan los ovarios.

La determinación de una alteración genética que conlleva a un riesgo para una enfermedad puede tener implicaciones bioéticas y psicológicas importantes, los estudios genéticos pueden salvar vidas pero también puede transformar la vida de una persona sana. Estos estudios se recomiendan solo en grupos familiares que están dispuestos a tomar las recomendaciones emanadas de un diagnóstico y no debe realizarse por curiosidad. Las recomendaciones en cuanto a pesquisa, quimio-prevención o la indicación de intervenciones de riesgo están dadas no solo para la paciente que atendemos sino al resto del grupo familiar y de aquí la importancia de reconocer estos síndromes.

¿COMO SE CONFIRMA EL CÁNCER? ANATOMÍA PATOLÓGICA

ANTONIETA RENNOLA A
VENEZUELA

La anatomía patológica es una rama de la medicina que se encarga del estudio macro y microscópico de los tejidos enfermos, teniendo un papel relevante en el diagnóstico del cáncer, estudio sin el cual no es posible plantear las pautas terapéuticas, en sus tres brazos, cirugía, quimioterapia y radioterapia.

La anatomía patológica fundamenta su estudio en:

1. La citología
2. La biopsia

1. La citología, es el estudio individual de las células, a fin de detectar anormalidades.

TIPOS DE CITOLOGÍAS

1. Exfoliativa
2. Impronta y raspronta
3. Punción con aguja fina
4. Bloque celular

La citología exfoliativa se utiliza, fundamentalmente, como método de pesquisa del cáncer de cuello uterino, porque es un método sencillo, de bajo costo, no invasivo ni doloroso, que se puede realizar a grandes masas y tiene una sensibilidad de 85 %-90 %. Con la tinción de Papanicolaou se puede obtener información del estatus hormonal de la paciente, presencia de microorganismos y detección de células neoplásicas.

La impronta es cuando se coloca la lámina portaobjetos sobre el tejido del cual queremos obtener las células, comprimiéndolo y la raspronta es cuando obtenemos material raspando con el bisturí sobre el tejido, se usan particularmente en las biopsias transoperatorias o cortes congelados.

La punción con aguja fina se utiliza en aquellas lesiones que se encuentran en órganos sólidos, mama, hígado, tiroides, etc., por este método obtenemos material que se extiende sobre láminas portaobjetos en delgadas capas y/o micro-fragmentos que pueden ser incluidos en parafina y es lo que se conoce con el nombre de bloque celular.

2. La biopsia es el procedimiento realizado para obtener fragmentos de tejido que serán sometidos a un procesamiento que incluye la ***fijación*** en formol, ***deshidratación*** usando alcoholes en grado creciente de concentración, ***aclaramiento*** con xilol, ***impregnación e***

inclusión en parafina líquida que luego de solidificarse en bloques se realizarán secciones de 4 micras que se colocarán sobre láminas portaobjetos para luego ser coloreadas con la coloración de Hematoxilina-Eosina y así poder ser evaluadas al microscopio por el patólogo.

TIPOS DE BIOPSIAS

1. Endoscópica
2. Insicional
3. Excisional
4. Con aguja gruesa
5. Peroperatoria (corte congelado)

La biopsia endoscópica, como su nombre lo dice, es la que se obtiene a través de procedimientos realizados por el gastroenterólogo, el urólogo entre otros.

La biopsia incisional es aquella donde se toma la lesión acompañada de tejido sano.

La biopsia excisional permite resecar una lesión en su totalidad y si se trata de una neoplasia, usualmente se hace con márgenes quirúrgicos establecidos. Es importante señalar que en este caso es indispensable usar referencias que le permitan al patólogo orientar la pieza y evaluar adecuadamente los bordes de resección.

La biopsia con aguja gruesa es aquella donde se utiliza una aguja 14-16, que permite generar cilindros de tejido que puedan ser evaluados.

La biopsia peroperatoria, transoperatoria o mejor conocida como corte congelado es la que se realiza durante el acto operatorio para determinar diagnóstico (benigno o maligno) para decidir conducta, evaluar si los márgenes quirúrgicos son adecuados y la calidad y cantidad de la muestra (no necrosis).

Dentro de la patología existe una rama que se conoce con el nombre de patología quirúrgica que es el estudio de los tejidos extirpados durante una cirugía y que ayudará en el diagnóstico y el estadiaje de una enfermedad y determinara el plan de tratamiento.

También existen reacciones histoquímicas basados en coloraciones que permiten determinar distintos elementos en los tejidos, las más usadas son el PAS para determinar mucina y glucógeno, el Grocott para identificar estructuras micóticas, el Zhiel Nilsen para bacilos ácido-alcohol resistentes (TBC).

Los estudios de inmunohistoquímica, en el estudio de tumores tienen una importancia fundamental porque permite establecer ***diagnóstico*** de certeza cuando su histología es poco diferenciada o indiferenciada, mediante reacciones de antígeno-anticuerpo y determinar ***factores pronósticos*** para establecer un mejor seguimiento.

La biología molecular cada día se incorpora más en el estudio de los tumores porque permite estimar pronóstico y establecer terapias blanco, con anticuerpos monoclonales dirigidas a un tipo determinado de tumor cuando presentan los genes mutados o no, actualmente con gran relevancia en los pacientes con melanoma y adenocarcinoma de colon y pulmón.

¿CÓMO TRATARLO I? PAPEL DE LA CIRUGÍA

MARCOS A. GUERRA COGORNO
VENEZUELA

Históricamente, el desarrollo de la cirugía oncológica y el tratamiento del cáncer en general, ha estado ligado al desarrollo y evolución, y por supuesto, la inevitable modernización de la cirugía general. Posterior a la implementación del método *halstediano* de la enseñanza quirúrgica implementado en el *Hospital John Hopkins* de Baltimore, EE.UU; por el profesor de cirugía de la Escuela de Medicina William Stewart Halsted (1852-1922); nace de esta manera la cirugía moderna con rigor y carácter científico, alejándose del empirismo e informalidad que caracterizaba al acto quirúrgico, que era ejecutada en la mayoría de las ocasiones por personas sin conocimiento científico de la medicina.

A la par de la modernización de la cirugía, con su nueva filosofía científica y nueva metodología de enseñanza de la misma, se inicia la especialización del tratamiento del cáncer, con la creación en EE.UU del primer hospital exclusivo para el tratamiento del cáncer, con la fundación en 1884 del *New York Cancer Hospital*, hoy conocido como *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*. La estructura organizativa de dicho hospital, donde el tratamiento del cáncer es ejecutada por servicios quirúrgicos súper especializados en el manejo de la patología oncológica según su sitio de aparición: cabeza y cuello, mamas, ginecología oncológica, sarcomas, etc., se logró diseminar en el resto de EE.UU con la aparición de nuevos centros especializados; esta filosofía también permeó en nuestro país con la formación en 1936 del Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti", en la ciudad de Caracas, copiando la misma estructura organizativa antes descrita gracias a la formación de cirujanos venezolanos egresados del Memorial Hospital de Nueva York. En paralelo a la cirugía se desarrollan las subespecialidades que brindan apoyo al tratamiento quirúrgico del cáncer, la oncología médica y la radioterapia, todas complementarias para el éxito de un tratamiento oncológico adecuado.

De aquí se desprende, el papel ejecutor primario del cirujano oncólogo como líder del tratamiento oncológico, donde se involucra en prácticamente todas las etapas del tratamiento de un paciente con patología oncológica. Esto quiere decir que el cirujano oncólogo, como líder de este proceso complejo del tratamiento oncológico, estará involucrado en el despistaje y prevención del cáncer, diagnóstico, estadificación, tratamiento, tratamiento paliativo, reparación de daños causados por cualquiera de las formas de tratamiento oncológico aplicados, y en el apoyo o soporte de las otras terapias oncológicas, o de funciones vitales que se vean comprometidas durante el proceso de tratamiento oncológico.

En el despistaje o prevención del cáncer está involucrado en diversos procesos diagnósticos, con o sin el apoyo de otras especialidades (imaginología, p.ej.) donde el cáncer es detectado en una forma temprana o antes de que se desarrolle algún tipo de cáncer. También puede prevenir la aparición del cáncer en algunos pacientes con riesgo aumentado de desarrollarlo, con la remoción del órgano en riesgo (p.ej. ovarios, mamas, tiroides); o bien durante el seguimiento del paciente con cáncer una vez concluido su tratamiento.

El diagnóstico en muchas ocasiones se realiza mediante un procedimiento quirúrgico llamado biopsia, que puede ser realizado bajo cirugía mayor o mediante un procedimiento menor en el mismo consultorio. Este procedimiento puede a su vez conllevar la estadificación del cáncer, donde se realiza una cirugía que involucra la toma de biopsias múltiples o la inspección por parte del quirúrgico de los órganos en riesgo de padecer la diseminación directa del cáncer a otros órganos (p.ej. peritoneo, hígado, ganglios linfáticos).

En el tratamiento del cáncer la cirugía puede ser radical, cuando se reseca el tumor con parte del tejido sano que lo circunda y/o su drenaje linfático correspondiente; puede ser citorreductora cuando no se puede resecar el

tumor en su totalidad, ya sea porque este invada estructuras vitales o incremente el riesgo para la vida del paciente el resecarlo en su totalidad; y finalmente puede ser paliativo cuando solamente se realiza un procedimiento quirúrgico para aliviar los síntomas y así de esta manera mejorar la calidad de vida del enfermo.

En ocasiones, los tratamientos oncológicos pueden producir daños reparables mediante la cirugía (por ejemplo liberar una obstrucción de un órgano, reparar una comunicación anormal entre varios órganos, detener un sangrado, etc.).

Finalmente, el cirujano debe dar apoyo a otras terapias oncológicas, mediante la colocación de catéteres venosos para administración de quimioterápicos, transfusiones sanguíneas o nutrición parenteral. El paciente también puede requerir el apoyo del cirujano oncólogo para completar su tratamiento, como soporte de funciones vitales en ocasiones comprometidas por la enfermedad o los tratamientos, como son la colocación de una traqueotomía para poder respirar o gastrostomía para poder alimentarse.

En conclusión, el cirujano oncólogo juega un rol, si se quiere, primario, en el tratamiento de los pacientes oncológicos, donde debe involucrarse en todas las etapas del mismo, partiendo desde el diagnóstico, pasando por el tratamiento radical y de apoyo a otras especialidades involucradas en la compleja terapia del cáncer, y finalizando con la paliación para mejorar la calidad de vida de los enfermos; o en el escenario más deseable que es el seguimiento de las enfermos que han concluido exitosamente su tratamiento.

BIOLOGÍA MOLECULAR DEL MELANOMA

CARMEN LÓPEZ A.
VENEZUELA

Introducción. El melanoma es una neoplasia que ha focalizado múltiples estudios interdisciplinarios en años recientes. A pesar de que su incidencia es diez veces menor que la de otros cánceres de piel, debido a su capacidad para producir metástasis tempranamente y a su prevalencia en pacientes jóvenes, es el que representa mayor índices de mortalidad en las últimas décadas. Los factores patogenéticos para su desarrollo, predisposición genética, factores endógenos y ambientales han sido bien documentados. **Melanogénesis.** Los melanocitos se originan de la cresta neural de células pluripotenciales y gradualmente se convierten en células de un linaje específico. Las principales señales moleculares implicadas han sido descritas ampliamente, pero las más conocidas son las que explican su desarrollo desde su origen embriológico. Después de la inducción de la cresta neural, que en parte depende de la señalización normal de la proteína morfogenética ósea "*bone morphogenic protein" (BMP),* los citoblastos de la cresta neural sufren una transición de células epiteliales a *mesenquimales (epithelial to mesenchymal transition, EMT)*, con pérdida de la adhesión a las células vecinas, luego de lo cual pueden migrar a otros tejidos. En este proceso, se reprime la expresión de la E-caderina y después, las células se desprenden y migran. El proceso de los citoblastos pluripotenciales de la cresta neural para convertirse en melanoblastos y finalmente, en melanocitos maduros, implica la señalización por *WNT ("wingless")* y el producto de un gen

relacionado, denominado INT-1 en modelos experimentales de ratones, el cual cambia el destino de los melanocitos de estirpe glial hacia la melanogénesis mediante la expresión de la señalización de la vía ß-catenina. Se han identificado varios genes, y uno de los más descritos es el denominado *MITF (Microphthalmia Transcription Factor),* un factor de transcripción asociado a microftalmía, y el KIT, los cuales son importantes en el desarrollo de los melanocitos. El *MITF* es un gen específico del linaje de los melanocitos. Su falta de función resulta en una pérdida casi completa de los melanocitos en los ratones. El mecanismo de la supervivencia celular implica la regulación positiva de la transcripción del gen anti-apoptótico BCL2 por el *MITF* y por la activación de genes productores de pigmento, incluyendo la dopacromo-tautomerasa (DCT) y la tirosinasa. Otros genes señalados son el KIT o c-KIT el cual es un receptor de tipo tirosinacinasa III, del cual dependen el desarrollo, la función, la migración y la supervivencia del melanocito. **Principales señales genéticas implicadas en el melanoma.** En artículos claves como el de Bastian y col., en el año 2005, se demostró la existencia de distintas vías moleculares de malignización en el melanoma, cada una de ellas con una relación diferente con la exposición a la luz ultravioleta y, por tanto, con el tipo de daño solar. Este estudio dio un soporte conceptual para la identificación de una serie de posibles dianas terapéuticas, y permitió el desarrollo de moléculas con una actividad frente a esta neoplasia debido a los escasos avances terapéuticos convencionales evaluados en los años precedentes. Durante las últimas décadas, en numerosos estudios se han relevado las vías de señalización claves alteradas genéticamente en la patogénesis del melanoma. En la mayoría de las investigaciones actuales siempre se señala el papel clave determinante de la actividad de la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos *(Mitogen Activated Protein Kinase, MAPK)*. Esta compleja vía representa un factor crítico en el inicio y la progresión de esta neoplasia. La vía de señalización de la *MAPK* es una cascada que transmite señales desde la superficie celular al núcleo, a través de una serie de proteínas citoplasmáticas intermedias. La activación de la vía afecta la proliferación, la diferenciación, la senescencia y la apoptosis. La cascada de señalización se inicia por un receptor tirosina-cinasa trans-membrana *(Receptor Tyrosine Kinases*, *RTK)*, que transmite la señal de la membrana celular al núcleo. Después de la unión del ligando, se produce dimerización del receptor y activación por auto-fosforilación de los residuos de tirosina en el dominio intracelular del receptor. Los residuos forforilados de tirosina actúan como sitios de unión para las proteínas adaptadoras como dominios SH2, como GRB2. Estas proteínas atraen al factor intercambiador de nucleótidos conocidos como SOS y, cuando estos tres componentes están asociados, el SOS cambia a un estado activado que, a su vez, se une a una proteína RAS-GDP (H-RAS, N-RAS, K-RAS) y promueve el cambio a su forma activa RAS-GTP. En su forma activa, RAS actúa sobre diversas vías de señalización celular, siendo la más importante la *MAPK* (cascada RAF-MEK-ERK), de la cual la principal efectora es RAF, una serina-treonina cinasa la cual tiene tres isoformas conocidas como A-RAF, B-RAF, C-RAF. La isoforma B-RAF es la que actúa predominantemente en los melanocitos. La B-RAF fosforila y activa la cinasa *MEK* (*Mitogen-Activated Protein Kinase)* y, finalmente, la *MEK* activa la cinasa *ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase)*. La cinasa *ERK* es el último efector de la vía y actúa sobre moléculas citosólicas y nucleares, como factores de trascripción, proteínas de membrana y proteincinasas. *ERK* fosforilada se trasloca al núcleo y activa la ciclina D1 (CCND1) que, a su vez, une la cinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6). El complejo de la ciclina D1-CDK4/6 fosforila el complejo de la proteína del retinoblastoma (RB1). El RB1 en estado inactivo se encuentra unido al factor de transcripción E2F

y lo inactiva. La fosforilación de RB1 conduce a la disociación del complejo de E2F. El E2F libre actúa como factor de transcripción para una serie de genes que, entre otras cosas, son responsables de la proliferación y el metabolismo de la célula. El *ERK* enlaza diversas cascadas de señalización y activa el factor de transcripción asociado de microftalmía (MITF), el cual es importante para los melanocitos y para la activación de la vía de señalización de la *PI3K* (Phosphatidyl-Inositol 3-Kinase). La vía de señalización de la *PI3K* también es vital en estos mecanismos ya que regula la supervivencia, la proliferación y el crecimiento celular del melanoma. La *PI3K* se activa también por el receptor tirosina-cinasas y la proteína NRAS. La *PI3K* fosforila el fosfatidil-inositol convirtiéndolo en fosfatidil-inositol trifosfato que, después, activa la proteína cinasa B o Akt. La AKT fosforilada actúa como antiapoptótica mediante la fosforilación de la molécula BAD, aumenta la supervivencia de la célula mediante la activación del factor de transcripción FOXO1 y de la transcripción de genes de supervivencia, activa el ciclo celular mediante la inhibición de la síntesis de glucógeno cinasa 3 (GSK-3), y acelera el crecimiento celular e inhibe la apoptosis mediante las cinasas mTOR y S6K, y el factor de transcripción NF-kB. El desarrollo del melanoma puede ser el resultado de mutaciones somáticas en cualquiera de estas dos vías; la mayoría de las mutaciones se han identificado en la vía de la *MAPK*, donde se han identificado o ambas en los genes KIT, NRAS o, con mayor frecuencia, el BRAF. A continuación se resumen los mecanismos moleculares de los genes KIT, BRAF y NRAS. **Gen KIT.** El gen KIT (CD117) codifica un receptor tirosina-cinasa para el factor de células madre que estimula las vías de la proteína cinasa activada por mitógenos (*MAPK*) y de la 3-fosfatidil-inositol cinasa, desempeñando un papel clave en el desarrollo de los melanocitos, lo cual evidencia por la falta de migración y desaparición de los melanoblastos con deficiencia de KIT. Desde hace más de 20 años se ha encontrado que las mutaciones en el dominio de la cinasa de c-KIT, podían trasformar melanocitos hacia un fenotipo maligno, lo cual sugiere que c-KIT podría tener un papel como objetivo terapéutico en esta enfermedad. Se han encontrado mutaciones en el KIT en melanomas 'acrales' y de mucosas, y en menor proporción, en melanomas en la piel dañada crónicamente por el sol. Los melanomas que aparecen en estas áreas anatómicas poco expuestas a luz ultravioleta, como los acrales de y mucosas, donde no se piensa que la etiología esté relacionada con la exposición al sol, a menudo presentan mutaciones o amplificación del KIT. Las mutaciones puntuales fueron lo más común y se observó aumento del número de copias de KIT en más de un cuarto de los melanomas acrales y de mucosas. Las mutaciones en KIT afectan más frecuentemente el dominio transmembrana del receptor, codificado por el exón 11, lo cual lleva a su dimerización y activación constitutiva en ausencia del factor de células madre. Aunque también se han hallado mutaciones en otros dominios, como en el exón 13 que, además, se han encontrado en tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En la última década se han realizado múltiples estudios en los cuales se observó disminución en el tamaño del tumor en subgrupos de pacientes con melanomas que albergan mutaciones de c-KIT, con el uso de otros inhibidores de cKIT, como el dasatinib, así como con PDGFR y cinasas Src. El cKIT constituye hoy en día un objetivo terapéutico en un subconjunto de melanomas metastásicos, principalmente en pacientes con mutaciones en los exones 11 y 13. La expresión de la proteína cKIT no parece estar relacionada con la sensibilidad a los inhibidores de cKIT, mientras que la presencia de mutaciones activadoras de cKIT si se correlaciona. **Familia de NRAS.** La familia de proteínas RAS incluye N-RAS, K-RAS y H-RAS, que unen trifosfato y difosfato de guanosina (GTP/GDP) y tienen actividad GTPasa. La familia RAS tiene varios objetivos intermedios, incluidos RAF y PI3K,

que finalmente llevan a la proliferación celular. Las mutaciones en HRAS y KRAS con frecuencia se encuentran en diversos tipos de cáncer, pero raramente en melanoma. De los genes RAS, NRAS es el que más comúnmente aparece mutado en melanoma. Se han reportado mutaciones de NRAS en los exones 2 y 3, y la mutación más común ocurre en el codón 61 del exón 3 (Q61K), la cual resulta en el reemplazo del residuo de glutamina por lisina o, en algunos casos, por arginina (Q61R). Esta sustitución activa irreversiblemente la proteína NRAS, llevando a inhabilidad para hidrolizar GTP. Hay que destacar que las mutaciones en NRAS en el melanoma, provocan un cambio de señalización en la vía de la *MAPK,* iniciando con CRAF en lugar de BRAF, alterando las señales del cAMP, que permite a CRAF señalizar para la vía de la MEK. Las mutaciones en BRAF y NRAS casi siempre son mutuamente excluyentes, es decir, que cuando una está presente la otra no lo está. Además, las mutaciones en NRAS por sí solas pueden activar la señalización mediante las vías de la *MAPK*, así como de las vías de la *PI3K4*. Desde 1984, Padua, y col., encontraron mutaciones de NRAS en 15 % a 20 % de los casos de melanoma cutáneo. En 2002, Omholt y col., publicaron una investigación donde determinaron la mutación de NRAS en el codón 61, en 74 tumores primarios y 88 metástasis originadas de estos, y encontraron el alelo mutado en 28 % y 37,5 % de los casos, respectivamente. El análisis de secuencia de nucleótidos del ADN, confirmó la presencia de mutaciones y reveló que todas ellas estaban localizadas en el codón 61 del gen NRAS52. Históricamente, los tratamientos dirigidos a NRAS mutantes han sido un reto, en parte debido a la dinámica del ciclo de RAS que lleva a la sobreexpresión de vías heterogéneas, haciendo que el desarrollo de medicamentos sea más difícil. Sheen y col., realizaron un estudio de 119 melanomas, incluyendo melanomas de diferentes subtipos, entre ellos melanoma lentiginoso acral, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular y melanoma sobre léntigo-maligno, a los cuales se les determinó la presencia de mutaciones en los exones 1 y 2 del gen NRAS; encontraron mutaciones en 12 de los 119 melanomas evaluados y, de estos, la mutación fue más frecuente en el melanoma sobre léntigo maligno, en el que se encontró la mutación de NRAS en uno de los tres casos con este subtipo clínico, lo que corresponde a 33 % de los casos evaluados. Actualmente, la focalización en RAS ha demostrado ser muy difícil en el melanoma y otros tipos de tumores, y los inhibidores de BRAF y MEK son ineficaces. Se cree que esto se debe a la dependencia de una señalización mediante CRAF (sin pasar por BRAF) y una señalización a través de la vía PI3K-AKT activada por RAS (sin pasar por MEK). **Gen BRAF.** El gen BRAF codifica una cinasa citoplasmática, serina/ treonina, la cual es un efector clave de la vía de las proteínas *MAPK*. Las mutaciones en BRAF se producen en su mayoría en el exón 15, que codifica el dominio catalítico de la proteína. Las sustituciones de valina en la posición 600 (V600), representan el 95 % de las mutaciones puntuales reportadas en el melanoma; la más común es la sustitución de valina por ácido glutámico, V600E (75 %), seguida por la sustitución por lisina, V600K (20 %). Estas mutaciones resultan en una cinasa BRAF constitutivamente activada, que incrementa su actividad de 130 a más de 700 veces y sobre estimula la vía de la *MAPK*. Esta mutación promueve el crecimiento tumoral mediante la proliferación celular y el aumento de la angiogénesis, por un aumento del factor de crecimiento del endotelio vascular y citocinas inhibidoras de macrófagos. También, regula al alza la interleucina 8 (IL-8), la cual promueve la adhesión de melanocitos al endotelio y, así, facilita la aparición de metástasis. En diferentes estudios se ha estimado que la tasa global de mutaciones de BRAF en los pacientes con melanoma, varía de 50 % a 70 %. Aunque este porcentaje se encuentra en los melanomas cutáneos comunes de áreas con exposición

intermitente al sol, la tasa de mutaciones de BRAF es menor en los acrales y de mucosas con menor daño por el sol y están esencialmente ausentes en los uveales. En su estudio de 119 melanomas, Shenn y col., también evaluaron el porcentaje de mutaciones en los exones 11 y 15 del gen BRAF y encontraron mutaciones en 17 de los 119, las cuales fueron más frecuentes en los melanomas de extensión superficial y en los melanomas sobre lentigo maligno. En contraste con lo anterior, también se observan mutaciones de BRAF en nevus melanocíticos típicos y atípicos. En los nevus, las mutaciones de BRAF inicialmente desencadenan el crecimiento de las lesiones, el cual se detendrá con el tiempo y permanecerá benigno lo que teóricamente ocurre en 82 % de los nevus melanocíticos que tienen mutaciones de BRAF. Esto sugiere que las mutaciones de BRAF son un evento temprano en el desarrollo del melanoma y se requieren defectos moleculares adicionales para la transformación maligna como una segunda mutación que cause la pérdida de un gen supresor de tumores o la ganancia de una segunda mutación. Desde hace más de diez años se han identificado mutaciones en el BRAF en alrededor de la mitad de los melanomas cutáneos, por lo que se han hecho intensos esfuerzos para desarrollar agentes farmacológicos que inhiban dicho gen para tratar el melanoma metastásico. El primero de estos inhibidores fue el sorafenib, pero este medicamento mostró poca eficacia en el grupo con mutaciones de BRAF. Ahora se piensa que probablemente la actividad vista en pacientes con melanoma es independiente de su efecto sobre el BRAF y podría reflejar su efecto inhibitorio sobre otras cinasas como las del KIT o el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR).

CONCLUSIONES. En los últimos años se han logrado grandes descubrimientos en los aspectos moleculares y genéticos implicados en el inicio y la progresión del melanoma. Se han identificado numerosas mutaciones en las vías de señalización citoplasmática y nuclear de los melanocitos, de las cuales las más frecuentes en la actualidad son las que afectan los genes KIT, NRAS y especialmente BRAF; los tres están implicados en la activación de la vía *MAPK*, la cual promueve el crecimiento, la proliferación y la migración de los melanocitos, y de esta manera, favorece el inicio y la progresión del melanoma. Gracias a la identificación de estas mutaciones, se han hecho muchos esfuerzos para desarrollar fármacos dirigidos contra estos objetivos moleculares, algunos de los cuales han demostrado tener efectos beneficiosos en ensayos clínicos de fase I y II, como disminución en el tamaño tumoral y aumento en la supervivencia de los pacientes con melanomas metastásicos que albergan estas mutaciones y ya se encuentran en estudios fase III, con la esperanza de obtener resultados alentadores. Sin embargo, no se ha logrado diseñar agentes efectivos dirigidos a la población con mutaciones de NRAS (15 % a 20 % de los melanomas metastásicos), dado que las vías de señalización peculiares que desencadenan este tipo de mutación, hacen difícil el desarrollo de fármacos específicos; por esto, se encuentran en estudio estrategias que bloquen de forma combinada las vías mediadas por *PI3K* y *MEK*, para poder ofrecer una opción terapéutica a este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Albino AP, Le Strange R, Oliff AI, Furth ME, Old LJ.Transforming ras genes from human melanoma: A manifestation of tumor heterogeneity? Nature. 1984;308(5954):69-72.
2. Ball NJ, Yohn JJ, Morelli JG, Norris DA, Golitz LE, Hoeffler JP. Ras mutations in human melanoma: A marker of malignant progression. J Invest Dermatol. 1994;102(3):285-290.
3. Platz A, Ringborg U, Brahme EM, Lagerlöf B. Melanoma metastases from patients with hereditary cutaneous malignant melanoma contains a high frequency of N-ras activating mutations. Melanoma Res. 1994;4(3):169-177.
4. Bardeesy N, Kim M, Xu J, Kim RS, Shen Q, Bosenberg

MW, et al. Role of epidermal growth factor receptor signaling in RAS-driven melanoma. Mol Cell Biol. 2005;25:4176-4188.

5. Furge KA, Kiewlich D, Le P, Vo MN, Faure M, Howlett AR, et al. Suppression of RAS-mediated tumorigenicity and metastasis through inhibition of the Met receptor tyrosine kinase. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(19):10722-10727.
6. Monsel G, Ortonne N, Bagot M, Bensussan A, Dumaz N. C-Kit mutants require hypoxia-inducible factor 1alpha to transform melanocytes. Oncogene. 2010:29(2):227-236.
7. Beeram M, Patnaik A, Rowinsky EK. RAF: A strategic target for therapeutic development against cancer. J Clin Oncol. 2005;23(27):6771-6790.
8. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002;417:949-954.
9. Fischer A, Hekman M, Kuhlmann J, Rubio I, Wiese S, Rapp UR. B- and C-RAF display essential differences in their binding to Ras: The isotype-specific N terminus of B-RAF facilitates Ras binding. J Biol Chem. 2007;282:26503-26516.
10. Garnett MJ, Rana S, Paterson H, Barford D, Marais R. Wild-type and mutant B-RAF activate C-RAF through distinct mechanisms involving heterodimerization. Mol Cell. 2005;20:963-969.
11. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. Nat Genet. 2003;33:19-20.
12. Poynter JN, Elder JT, Fullen DR, Nair RP, Soengas MS, Johnson TM, et al. BRAF and NRAS mutations in melanoma and melanocytic nevi. Melanoma Res. 2006;16(4):267-273.

CUIDADOS PALIATIVOS, UNA NECESIDAD

PATRICIA BONILLA

VENEZUELA

En los últimos años, el desarrollo de la tecnología médica, la industrialización y los cambios en los estilos de vida han permitido tener una mejor expectativa de vida, además del descenso de la natalidad y la mortalidad condiciona el envejecimiento de la población y un aumento de las enfermedades crónicas [(1)], incluyendo una creciente incidencia del cáncer. En América Latina (AL) y el Caribe, para el 2030, se estima se diagnosticarán 1,7 millones de casos de cáncer y cada año se esperan más de 1 millón de muertes por cáncer. La incidencia general de cáncer en América Latina es menor que en Europa y EE.UU pero la mortalidad es mucho mayor, diagnosticándose los pacientes en etapas más avanzadas [(2)], debido a la baja cobertura de seguridad social, alta incidencia de pobreza, persistente y aguda inequidad y escaso desarrollo institucional, de ahí la importancia de hacer profundas transformaciones en los sistemas de salud pública, donde los recursos se distribuyan en las áreas más descuidadas como son la prevención y la fase avanzada de la enfermedad, por lo que se hace necesario la inclusión de programas de cuidados paliativos, como lo recomienda la Organización Mundial de la salud (OMS) [(1)].

Los pacientes con enfermedades avanzadas tienen múltiples síntomas y trastornos psicológicos, sociales y existenciales, productores de sufrimiento, además sus familias están expuestas y padecen la angustia por la situación del paciente, por lo que ambos grupos tienen necesidades de atención y tratamiento.

Los cuidados paliativos son la respuesta a

esta situación. Reconociendo la importancia del tratamiento curativo y también del control del sufrimiento.

Según la OMS (2002) "es un modelo asistencial que mejora la calidad de vida de los pacientes con enfermedades potencialmente letales y la de sus familias. Se basa en la prevención y el control del sufrimiento con identificación precoz, evaluación y tratamiento adecuados del dolor y otros problemas físicos, psicosociales y existenciales".

A pesar del trabajo realizado por la OMS en la difusión de la importancia de los cuidados paliativos, en la actualidad, lamentablemente existe una gran proporción de la población que aún esta desasistida por varias razones, entre ellas: falta de programas nacionales de cuidados paliativos, escasa interacción entre los responsables políticos y profesionales, limitado número de especialistas, insuficientes servicios, miedo al uso de opioides, escasa disponibilidad y accesibilidad a los opioides, legislaciones restrictivas para el uso de opioides, escasa o nula educación en pregrado y posgrado y limitada investigación. Otros factores negativos son la falta de promoción, normas y estándares de calidad [3].

Cada vez más se insta a los gobiernos a integrar servicios de cuidados paliativos equitativos, costo-efectivos y basados en la evidencia en todos los niveles de atención como parte de la cobertura universal de salud. La OMS aprobó en el 2014 la resolución: "fortalecimiento de los cuidados paliativos como un componente del tratamiento integrado dentro de la continuidad de la atención", a fin de reducir el sufrimiento de los pacientes con enfermedades que amenazan su vida. La resolución sugiere adoptar las medidas necesarias para asegurar el adecuado suministro de medicamentos para el tratamiento del dolor, mejorar el acceso, además de mejorar la formación de los recursos humanos [4].

La introducción de los cuidados paliativos poco después de un diagnóstico de cáncer, es decir precoz, concurrente con la atención oncológica está avalado actualmente por la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, porque existen evidencias de que esta asociación mejora la calidad de atención, el control de los síntomas e incluso puede mejorar la supervivencia [5], además según Areej El-Jawahri y col., mejora la calidad de vida y existen un número menor de síntomas depresivos en los cuidadores familiares [6].

Los cuidados paliativos proporcionan alivio del dolor y otros síntomas, afirman la vida y consideran la muerte como un proceso normal no intentan acelerar ni retrasar la muerte, integran los aspectos espirituales y psicológicos del paciente, ayudan a la familia , mejoran la calidad de vida [1].

La *International Association for Hospice and Palliative Care IAHPC* diseñó una lista de prácticas esenciales en cuidado paliativo, integrada por 23 prácticas con diferentes niveles de intervención, bajo los siguientes dominios: físico; psicológico-emocional-espiritual; planificación y coordinación del cuidado y comunicación, a fin de aumentar la calidad de atención [7].

Las necesidades de los pacientes con cáncer avanzado son muchas y complejas para ser atendidos por una sola persona, por lo que el oncólogo debe trabajar con un equipo multidisciplinario a fin de brindar al paciente y su familia, la atención individualizada según sus necesidades, independiente de la fase de enfermedad en que se encuentre el paciente, asegurando así, la continuidad de atención y la mejora de la calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Bonilla P. Conceptos de cuidados paliativos. En: Bonilla P, Hidalgo M, Kamel M, editores. Manual de cuidados paliativos para el primer nivel de atención. 2012. Caracas: Editorial Intenso Offset Litografía y Tipografía C.A; 2012.p.20-24.
2. The Lancet Oncology Comisión. La Planificación del control del cáncer en América Latina y el Caribe. Disponible en: URL: http://bit.ly/2aK9K05

3. Pastrana T, Centeno C, De Lima L. Palliative Care in Latin America from the Professional Perspective: A SWOT Analysis. J Palliat Med. 2015;18(5):429-437.

4. 67ª Asamblea Mundial de la Salud. 2014 WHA67.19. Fortalecimiento de los cuidados paliativos como parte del tratamiento integral a lo largo de la vida. Disponible en: URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R19-sp.pdf

5. Cheng MJ, King LM, Alesi ER, Smith TJ. Doing Palliative Care in the Oncology Office. J Oncol Pract. 2013;9(2):84-88.

6. El-Jawahri A, Jackson V, Greer J, Pirl W, Park E, Backet A, et al. Early integrated palliative care to improve family caregivers (FC) outcomes for patients with gastrointestinal and lung cancer. J Clin Oncol. 2016;34(Suppl;abstr 10131)

7. De Lima L. Asegurando el acceso al cuidado en nivel primario: Lista de medicamentos y de prácticas esenciales en cuidado paliativo de la IAHPC En: Bonilla P, Hidalgo M, Kamel M, editores. Manual de cuidados paliativos para el primer nivel de atención. Caracas: Editorial Intenso Offset Litografía y Tipografía C.A; 2012.p.25-29

PRINCIPIOS DE HORMONOTERAPIA

ELIECER PAYARES VALLES

VENEZUELA

El crecimiento y la diferenciación celular de algunos órganos y tejidos están regulados por hormonas, lo que hace que tumores originados en estas localizaciones puedan ser sensibles a los tratamientos hormonales, consiguiéndose un freno o una reducción del crecimiento celular. La hormonoterapia, además de actuar interfiriendo la acción inductora del crecimiento tumoral al cambiar el microambiente celular, en algunos casos actúa modificando el nivel de factores de crecimiento autocrino como el factor de crecimiento transformante alfa, el factor de crecimiento insulínico 1 o el factor de crecimiento transformante beta, lo que se traduce en otro efecto antitumoral añadido [(1)]. La terapia hormonal la podemos dividir en tres grupos, de acuerdo a su acción biológica:

Ablativo: supresión o disminución de los niveles de hormonales mediante un abordaje quirúrgico, radioterapéutico o farmacológico.

Aditivo: administración de fármacos con acción hormonal positivo.

Competitivo: administración de fármacos que compiten por el receptor hormonal, produciendo una acción hormonal negativa [(1)].

El aumento progresivo y constante en la incidencia de los tumores relacionados al medio ambiente endocrino, ha hecho que en la actualidad en la mayoría de los países desarrollados o en vías de desarrollo estas neoplasias ocupen los primeros lugares en incidencia global y por sexo; incrementándose en forma casi exponencial a partir de los 50 años, tal y como se ha observado en los estudios de autopsias para cáncer de la próstata pasando de 15 % a 30 % en los hombres de 50 años, a aproximadamente 60 %-70 % en los de 80 años y en la mujer menopáusica el mayor riesgo para cáncer de mama, ovario y endometrio [(2)].

La hormonoterapia es un recurso terapéutico excelente descrito inicialmente por Beatson en 1896. De Courmelles describió en 1905, que la radiación de los ovarios sirve como un recurso para el bloqueo de la función ovárica y disminuir la producción de estrógenos en mujeres pre-menopáusicas. También se ha

utilizado la adrenalectomía e hipofisectomía para realizar bloqueo estrogénico total con rangos de respuestas del 30 % al 40 %. En la actualidad se dispone de nuevos fármacos que permiten un bloqueo con mayor eficacia y menor morbilidad, permitiendo el desarrollo de un extenso campo de estudio en la manipulación hormonal [3].

De todas las terapias existentes para el tratamiento del cáncer de mamas, la más fascinante es la hormonoterapia, no solo por las bases biológicas que implica; sino porque además se busca afectar el mismo terreno donde probablemente se inicia la enfermedad, el medio hormonal. El éxito de esta terapia radica en dos pilares biológicos: el primero se asocia al conocimiento del sistema hormonal femenino, como el del eje: hipotálamo-hipófisis-ovario y la producción de estrógenos por las glándulas suprarrenales. El segundo es el conocimiento ya consolidado de los receptores hormonales, el estrogénico (RE) como el de progesterona (RP) e igualmente los subtipos del primero como son: el alfa (RE ALFA) y el beta (RE BETA) los cuales han permitido la racionalización del tratamiento y el desarrollo de sustancias cada vez más selectivas y efectivas [4].

En el manejo del cáncer de mama la hormonoterapia puede utilizarse en los escenarios: neo adyuvante, adyuvante, en enfermedad metastásica, como quimio prevención. Para seleccionar bien el fármaco se debe precisar el estado menopáusico de la mujer, así como determinar la expresión de los receptores hormonales. En general en el manejo del cáncer de mama de acuerdo a las guías internacionales de tratamiento, NCCN *Guidelines*, consenso de expertos de *Saint Gallen* marzo de 2015; la hormonoterapia tiene un papel claramente establecido en la adyuvancia y en la enfermedad metastásica [5].

Los mecanismos de acción y los tipos de fármacos utilizados en las terapias antiestrogénicas en el cáncer de mama se mencionan a continuación:

1. Bloqueo de la acción estrogénica: son los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs) tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno y otros. Degradador selectivo de los receptores de estrógenos; Fulvestrano.
2. Bloqueo de la síntesis de estrógenos: ablación ovárica: quirúrgica, radiante o por medio de fármacos. (Análogos LH-RH; acetato de goserelin, acetato de leuprolide, triptolerina)
3. Inhibición o inactivación de aromatasa. Se clasifican en inhibidores de aromatasa esteroideos y no esteroideos. Los esteroideos: se unen al sustrato del sitio de unión de la aromatasa, la unión a la enzima es de forma irreversible. El fármaco más utilizado es el exemestano. Los no esteroideos como el anastrazol y el letrozol se unen a la parte heme de la aromatasa y esta unión a la enzima es reversible.
4. Otros mecanismos: progestágenos/ andrógenos/estrógenos [6].

La adyuvancia con hormonoterapia es la indicación más probada y se la brinda a todas las pacientes que expresen receptores hormonales positivos, posterior a concluir el tratamiento primario. Con excepción de las pacientes con muy bajo riesgo de recurrencia por tumores menores de 1 cm, sin compromiso de ganglios y con grado de diferenciación bajo. Además hay que tomar en cuenta las características de cada paciente, sus comorbilidades y la tolerabilidad al tratamiento. En el escenario adyuvante el tamoxifeno continúa siendo el medicamento de elección en mujeres pre-menopáusicas y los inhibidores de aromatasa para las pacientes posmenopáusicas.

La primera indicación clara de la hormonoterapia fue para el manejo del cáncer de mama metastásico. En presencia de enfermedad metastásica todos los tratamientos se dan con intención paliativa; el tratamiento va a variar dependiendo de que la paciente sea pre o posmenopáusica. Es necesario de que las

pacientes tengan receptores hormonales positivos por las técnicas de inmunohistoquímica actuales (Consenso de *Saint Gallen* 2005) positivos los RE y RP ambos o uno de los dos. Cuando se maneja pacientes con cáncer de mamas metastásico hay varios factores que ayudan a definir la estrategia terapéutica como son: expresión de los receptores hormonales, extensión y localización de las metástasis, intervalo libre de enfermedad, edad, tipo de respuesta al tratamiento hormonal previo, grado histológico, estado menopáusico, expresión del HER-2-NEU Y DEL KI-67 [6].

Finalmente, podemos concluir que existen importante antecedente del papel de los agentes hormonales tanto en la promoción del proceso neoplásico como en su prevención. La hormonoterapia constituye un recurso terapéutico viejo, que por años se mantuvo inmutable y que en la actualidad hay un aumento en el desarrollo de moléculas nuevas, sin embargo, todavía existen grandes interrogantes para el mejor empleo de esta arma terapéutica.

REFERENCIAS

1. Goldhirsch A. Endocrine therapy of breast cancer. Semin Oncol. 1996;4:494-505.
2. Palacios LE. Tratamiento hormonal en cáncer. Manual de quimioterapia antineoplásica. Caracas, Fundación Badan. 1995.
3. Pritchard Ki. Endocrine therapy for breast cancer. Oncology (Williston Park). 2000;14(4):483-492.
4. Ayes DF, Robertson JFR, editores. Endocrine therapy of breast cancer. Martin Donitzed: Londres; 2002.
5. Coates A, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart M, et al. Annals of Oncology Advance. Disponible en:URL: http://www.consensocancermamario.com/guias/San_Gallen_2015.pdf
6. Gnant M. Moderm therapeutic concepts of early breast cancer. Breast Care Basel. 2014;9(2):85-86.

TUMORES RAROS EN PARTES BLANDAS

CARMEN A. LUCES MALAVÉ
VENEZUELA

La Organización Mundial de la Salud ha definido como tumores raros a todas aquellas lesiones con una incidencia de 5 por 100 000 habitantes/año. En este caso vamos a revisar dos entidades que cumplen con esta condición, por lo que su manejo es controversial y está basado principalmente en series de casos debido a su baja frecuencia.

Carcinoma de células de Merkel

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor neuroendocrino cutáneo raro y agresivo que combina las tasas de recurrencia local de un cáncer de piel no melanoma con las metástasis regionales y a distancia de un melanoma. Las recurrencias locales pueden alcanzar un 30 %, las regionales un 59 % y a distancia un 36 %; con tasas de mortalidad superiores a las de un melanoma.

Dentro de los factores de riesgo más importantes se encuentran, una historia de exposición solar acentuada, especialmente en el área de cabeza y cuello seguido de las extremidades y el

tronco, y en pacientes inmunosuprimidos como trasplantados de órganos sólidos, con síndromes linfoproliferativos e infecciones por VIH.

En 2008 se notificó por primera vez de un nuevo poliomavirus (poliomavirus de células de Merkel, MCPyV) encontrado en las células tumorales de CCM con expresión de ADN y antígenos virales, que pueden justificar una vía alternativa para el desarrollo de esta entidad.

El diagnóstico clínico es rara vez sospechado ya que carece de características distintivas propias. Se debe iniciar con examen general de la piel y de las áreas de drenaje seguido de biopsia. La evaluación por hematoxilina-eosina puede ser todo un reto para el patólogo ya que el CCM histológicamente es similar a otros tumores de células redondas pequeñas y azules, especialmente el carcinoma metastásico de células pequeñas del pulmón.

El diagnóstico debe ser confirmado por inmunohistoquímica con un panel que incluya citoqueratina 20 (CK-20) siendo este positivo y factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) que excluye el carcinoma de células pequeñas del pulmón. Se pueden incluir otros marcadores tales como cromogranina A, sinaptofisina, enolasa neuroespecífica, proteína de neurofilamento y CD56.

En pacientes asintomáticos con CCM, la biopsia de ganglio centinela es considerada el estudio más sensible para detectar las metástasis ganglionares.

Los estudios de imágenes tipo TAC, RM y PET-CT son útiles para detectar la enfermedad metastásica a distancia, alcanzando este último una sensibilidad y especificidad del 90 % y 98 % respectivamente.

La cirugía es la modalidad primaria de tratamiento para el CCM clínicamente localizado. Debido a las altas tasas de recurrencia local se debe enfatizar en la extirpación completa del tumor con márgenes negativos. La resección local amplia con márgenes de 1 cm-2 cm involucrando la fascia es considerada la técnica estándar, acompañado de la realización de biopsia de ganglio centinela; el cual en caso de resultar positivo tendría indicación de disección ganglionar y/o radioterapia de la cuenca afectada.

El uso de radioterapia local adyuvante después de una escisión completa en el CCM disminuye el riesgo de recurrencia local y regional.

La quimioterapia solo está indicada en casos de enfermedad metastásica y en algunos casos seleccionados de macrometástasis ganglionares. Los esquemas más usados incluyen medicamento como cisplatino o carboplatino y etopósido, sin beneficios en la supervivencia global o libre de recurrencia de acuerdo a la data existente.

Fibromatosis agresiva o tumor desmoide

Los tumores desmoides son lesiones raras, benignas, pero frecuentemente agresivas de origen mesenquimal, formando un grupo heterogéneo de entidades patológicas resultado de la proliferación de fibroblastos bien diferenciados. En 1923 Nichols y col., de la Clínica Mayo mostraron la asociación de la poliposis adenomatosa familiar (PAF) con los tumores desmoides. Hoy en día es bien conocido que la mayoría de los tumores desmoides son esporádicos, pero el 5 % aparecen en asociación a la PAF, y en estos pacientes se encuentran comúnmente en la pared abdominal o en la cavidad. Otras posibles localizaciones son en trono y extremidades.

Dependiendo de su localización, los tumores desmoides pueden ser clasificados como extra abdominales y abdominales. La enfermedad extra abdominal es más frecuentemente observada en el cíngulo pélvico, hombros, pared del tórax y cuello. El tipo abdominal es el más común y puede ser sub clasificado en superficial (de los músculos de la pared abdominal) e intra-abdominal (del tejido conectivo del mesenterio o retroperitoneo).

Los tumores desmoides son más frecuentes en mujeres en edad reproductiva, y esta observación

soporta la hipótesis de que los estrógenos estimulan su crecimiento. Su diámetro varía de 5 cm a 20 cm. El tamaño del tumor es importante para su pronóstico y respuesta al tratamiento. Frecuentemente estos tumores infiltran los tejidos circundantes, pero no tienen la habilidad de metastizar. En algunos pacientes, la enfermedad progresa rápida y agresivamente, mientras que en otros es más indolente y puede permanecer estable sin problemas subsecuentes. La regresión espontánea ha sido reportada y en mujeres en relación con la menopausia y a ooforectomía.

Los signos y síntomas dependen de la localización del tumor desmoide y van desde pequeñas lesiones incidentales hasta grandes masas que pueden causar la muerte en años o incluso meses.

La inmunohistoquímica es positiva para marcadores tales como vimentina, actina de músculo liso y desmina.

Los métodos de imágenes modernos como TAC y RM son usados para el diagnóstico y permiten delimitar la relación del tumor e infiltración de este a estructuras y órganos adyacentes.

El manejo y tratamiento de estos pacientes sigue siendo controversial en relación con su diagnóstico precoz, momento y tipo de cirugía y el valor de terapias no quirúrgicas, todo esto de la mano de un equipo multidisciplinario.

La simple observación es una opción en pacientes asintomáticos con tumores pequeños, sin embargo, el rápido crecimiento del tumor o la presencia de síntomas son indicativos de una intervención terapéutica.

El objetivo de la terapia sistémica es inducir la remisión, prevenir las complicaciones y la recurrencia. Los anti inflamatorios no esteroideos como el sulindac e indometacina y anti estrógenos como el tamoxifeno están considerados como terapias de primera línea, así como los inhibidores de COX2 tipo celecoxib. Pueden utilizarse antes de la cirugía o en el posoperatorio como terapia adyuvante. En tumores inoperables se ha usado el interferón alfa y la quimioterapia (metotrexate, vinblastina, doxorubicina y dacarbazina) en casos de falla de la terapia no citotóxica.

La cirugía tiene el rol principal en el tratamiento de estas lesiones incluyendo resecciones amplias con márgenes negativos. Los márgenes positivos están asociados con un riesgo aumentado de recurrencia en comparación con los márgenes negativos (54 % vs. 27 % a los 10 años).

La radioterapia se ha usado principalmente para los tumores extra abdominales mejorando el control local y disminuyendo las tasas de recurrencia.

ATENCIÓN PALIATIVA E INTEGRADA EN CÁNCER DE MAMA

PATRICIA BONILLA

VENEZUELA

El cáncer de mama es la neoplasia más común entre las mujeres, en los países desarrollados, a pesar de los nuevos tratamientos, más del 20 % de las pacientes diagnosticadas con enfermedad regional realizaran enfermedad metastásica. La gran cantidad de opciones de tratamiento, han contribuido a mejorar el pronóstico de la enfermedad, maximizando la calidad de

vida, prolongando la supervivencia además de prevenir y paliar los síntomas. [1] Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, las pacientes pueden presentarse como enfermedad avanzada metastásica, presentando múltiples síntomas físicos y trastornos psicológicos, sociales y existenciales [2].

Los síntomas físicos que pueden estar presentes son muchos, los más frecuentes son:

El dolor

Es uno de los síntomas predominantes, presente hasta en el 64 % con enfermedad metastásica. Son muchas las causas productoras de dolor, entre ellas las metástasis óseas, compresión medular, compresión de plexo, edema linfático, obstrucción intestinal, edema cerebral o complicaciones de piel.

El abordaje del dolor debe tener un enfoque multimodal, donde el pilar fundamental es el uso de opioides para el control del dolor de moderado a severo.

Constipación

Es un problema frecuente en los pacientes oncológicos, siendo este multifactorial y el uso de opioides agrava el problema. Se recomienda, inmediatamente se inicia la terapia opioide, iniciar tratamiento para la constipación, comenzando con ablandador de las heces como el decusato o combinarlo con laxantes tipo lactulosa o estimulantes como bisacodilo [3].

Metástasis óseas

Presente del 70 % al 80 % en enfermedad avanzada, produciendo múltiples síntomas como son dolor, hipercalcemia, fracturas patológicas, infiltración de médula ósea, compresión medular. El tratamiento incluye tratamiento analgésico farmacológico más radioterapia, bifosfonatos, denosumab, quimioterapia [2].

Disnea

Es un síntoma debilitante y angustiante, el cual puede tener muchas causas como progresión de enfermedad pulmonar, neumonitis por radioterapia o quimioterapia. Los opioides son eficaces para mejorar síntoma, sin embargo, son infrautilizados por el miedo a provocar depresión respiratoria [3].

Fatiga

Es un síntoma frecuente, poco investigado y la mayoría de las veces no es tratado, la mayoría de las veces el diagnóstico es desconocido. El tratamiento farmacológico es muy variado con poca efectividad, el ejercicio diario se asocia a mejora significativa [4].

Linfedema

Puede desarrollarse en el miembro superior, en el tronco o en ambas, siendo incapacitante en muchas oportunidades, se puede asociar a procesos infecciosos o recurrencia local. Las pacientes manifiestan sensación de peso, en ocasiones muy doloroso, con manifestaciones de dolor nociceptivo y dolor neuropático.

Trastornos psicológicos

Son muchos los problemas psicológicos experimentados por la paciente con cáncer de mama, tales como depresión, ansiedad, dificultad para el afrontamiento y aislamiento social. Se recomienda el tratamiento farmacológico, además de las intervenciones psicosociales [1].

Necesidades espirituales

La espiritualidad es una necesidad sobre todo al final de la vida. Definirla no es fácil y comprenderla es tal vez más complicado, sin embargo, es el significado de la propia vida, el cual es personal y cada quien le da su propio significado y los motivos de paz interior son personales. Lo importante es que el grupo médico debe tener las herramientas necesarias para poder abordar temas no médicos pero que impactan de manera especial el desarrollo de los últimos días [5].

En conclusión, son muchos los síntomas presentes en las pacientes con cáncer de mama avanzado, los cuales deterioran la calidad de vida. Las intervenciones paliativas tempranas mejoran el control de síntomas y permiten aliviar no solo los síntomas físicos sino además los trastornos

emocionales y existenciales.

REFERENCIAS

1. Beslija S, Bonneterre J, Burstein H, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. The Consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2009;20:1771-1785.
2. Cleary J ,Ddungu H, Distelhorst S, Ripamonti C, Rodin G, Bushnaq M, et al. Supportive and palliative care for metastatic breast cancer: Resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statement. The Breast. 2013;22:616-627.
3. Irvin W, Muss M, Mayer D. Symptom Management in Metastatic Breast Cancer. The Oncologist. 2011;16:1203-1214.
4. Bower J. Behavioral Symptoms in Patients With Breast Cancer and Survivors J Clin Oncol. 2008;26:768-777.
5. Méndez B. Y Bonilla P. Necesidades espirituales del enfermo bajo cuidados paliativos. En: Bonilla P, Hidalgo M, Kamel, editores. Manual de Cuidados Paliativos para el Primer Nivel de Atención: Sociedad Venezolana de Medicina Paliativa; 2012.p.64-67

TUMOR DE WILM´S: GENÉTICA

YAZMÍN MILLÁN M
VENEZUELA

El tumor de Wilm's o nefroblastoma es la neoplasia renal maligna primaria más frecuente en la infancia. Constituye el 6 % de todos los cánceres infantiles y el 87 % de las masas renales en niños. Es un tumor predominantemente de la infancia, el 90 % de los casos se producen antes de los 6 años de edad; inusual en los primeros 6 meses de vida, se presenta esporádicamente en adultos; en la mayoría de los casos, el tumor se detecta hacia el tercer año de vida [1,2].

En los últimos años los avances de la tecnología han permitido valorar nuevos aspectos en el tumor de Wilm's. Se ha logrado un mejor conocimiento del desarrollo embrionario renal, de su maduración y de los factores implicados en ella, así como un conocimiento de la genética que ha permitido valorar la predisposición de ciertas familias y grupos sindrómicos de riesgo de padecer este tumor.

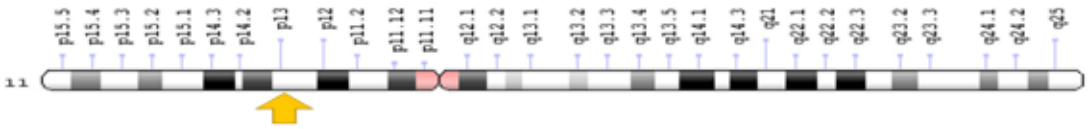
La asociación del tumor de Wilm's a diversos síndromes como el Denys-Drash, Beckwith-Wiedemann, Perlman, Bloom, WARG, aniridia e hemihipertrofia, ha sido de gran utilidad en la investigación genética del tumor [3-5].

El 95 % de los tumores de Wilm's son esporádicos no se deben a alteraciones genéticas heredadas, sino más bien a mutaciones en desarrollo como resultado de alteraciones genéticas. Para aquellos con enfermedad esporádica (unilateral) el riesgo de tumor de Wilm's entre su descendencia es baja: en una serie de 179 niños de 96 sobrevivientes no se había desarrollado la enfermedad (superior al 95 % IC: 2 %). Los niños con síndrome de WAGR, el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el síndrome de Perlman síndrome de Denys-Drash tienen un mayor riesgo de tumor de Wilm's.

El gen WT1 situado en 11p13 fue identificado en 1989, sin embargo, solo alrededor de un tercio de los pacientes llevan estas mutaciones detectables. Así, el desarrollo del tumor de Wilm's es complejo y es probable que la participación de varios otros loci genéticos. Un número de otros genes en el cromosoma 11p también han sido

implicados en el tumor de Wilm's, incluyendo el gen putativo WT2 (11p15). Loci en 1p, 7p, 16q, 17p, 19q.

Cytogenetic Location: 11p13, *which is the short* (p) *arm of chromosome 11* at position 13 *Molecular Location: base pairs 32,387,775 to 32,435,535 on chromosome 11 (Homo sapiens Annotation Release 108, GRCh38.p7) (NCBI)* [6]



Los esfuerzos de ahora y para el futuro se centran en el uso de biomarcadores para mejorar la estratificación del riesgo y la introducción de nuevas terapias dirigidas molecularmente que minimicen la toxicidad y mejorar los resultados para los pacientes con histología desfavorable y la enfermedad recurrente.

Los avances en las pruebas genéticas y moleculares han permitido mejorar el pronóstico en el tumor de Wilm's y síndromes genéticos que conducen a una predisposición al desarrollo de tumores de Wilm's, mientras que representan el 10 %-15 % de los casos, son otra área de avance en la comprensión. Los niños con estos síndromes están en riesgo de tumores tempranos y multifocales (tanto sincrónicas y metacrónicas). Los síndromes más comunes (de Beckwith-Wiedemann, de Denys-Drash y WAGR) están asociados con mutaciones en el brazo corto del cromosoma 11, y han llevado a una mayor comprensión de las causas genéticas de esta enfermedad. Esto ha ayudado a la investigación genómica enfoque en el aislamiento de los loci de genes específicos asociados con tumores de Wilm's, tanto en los casos de síndromes y esporádicas. Por ejemplo, recientemente se ha encontrado la presencia de una mutación en el gen WT1 en el cromosoma 11p13 y la pérdida de heterocigosidad (LOH) del cromosoma 11p15 es predictivo de recaída en pacientes con riesgo muy bajo que no recibieron quimioterapia adyuvante. Quizá de mayor impacto, el estudio NWTS-5 demostró que una LOH para los genes en los cromosomas 1p o 16q se asocia con un peor pronóstico en histología favorable para tumores de Wilm's y fue un factor de riesgo independiente para la recaída y muerte. Un riesgo relativo de recurrencia de 1,56 y 1,49, respectivamente, y un riesgo relativo de muerte de 1,84 y 1,44, respectivamente, se encontró, que producen cambios en el protocolo / COG NWTSG para la terapia adyuvante, intensificando el régimen de quimioterapia para ayudar a reducir estos riesgos. Los continuos avances en la comprensión de la composición molecular de estos tumores serán importantes para ayudar a avanzar la terapia directa, la intensificación en el mayor riesgo y minimizar en los grupos de menor riesgo.

Los avances en la quimioterapia parecen estar en el horizonte, así, como para los tumores de Wilm's refractarios y recurrentes que siguen siendo una causa principal de mortalidad y son reconocidamente difícil de tratar. El grupo de oncología infantil ha reportado éxito en ensayos clínicos con el tratamiento de tumores sólidos recurrentes en niños con topotecan, con y sin terapia de combinación con ciclofosfamida, y los estudios sugieren que el tratamiento con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular puede comenzar a jugar un papel en el manejo de esta enfermedad. La mayoría de los informes sugieren una supervivencia global después del retorno de solo el 25 %. Con los avances en las terapias de rescate, el grupo de *St Jude* informó una supervivencia global a los 5 años de más del 60 % en los pacientes tratados

después de 1984, que se atribuye principalmente al tratamiento con una combinación de oxazophosphorines, fármacos de platino y etopósido, así como una gran proporción de ellos que reciben terapia de radiación en el momento de la recidiva. Además, un ensayo en fase temprana de la terapia de combinación con irinotecan, vincristina, bevacizumab y temozolomida ha mostrado resultados prometedores en Wilm's y otros tumores sólidos en recaída en niños [7].

En síntesis los avances en el conocimiento genético y molecular del tumor de Wilm's tienen repercusión sobre el pronóstico, las estrategias terapéuticas y de consejo preventivo familiar; pues ya no solamente la histología orienta y los esquemas tradicionales de quimioterapia (protocolos) son y no serán los mismos; mientras se siga entendiendo el problema de lo que hoy pudiera parecernos complejo pero que en realidad está allí tan diminuto y simple, esperando solo que podamos observarlos tendremos más respuestas y más cambios favorables.

REFERENCIAS

1. KO EY, Ritchey ML. Current Management of Wilms Tumor in children. J Pediatr Urol. 2009;5:56-65.
2. Siegel MJ, Chung EM. Wilms' tumor and other pediatric renal masses. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2008;16(3):479-497.
3. Green DM, D'Angio GJ, Beckwith JB, Breslow NE, Grundy PE, Ritchey ML, et al. Wilm´s Tumor. CA Cancer J Clin. 1996;46:46-63.
4. Craft AW, Parker L, Stiller C, Cole M. Screening for Wilms tumor in patients with aniridia, Beckwith Syndrome or hemihypertrophy. Med Pediatr Oncol. 1995;24:231-234.
5. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Norkool P. Screening of Children with Hemihypertrophy, Aniridia, and Beckwith-Wiedemann syndrome in Patients with Wilms' tumor: A report from the National Wilm´s tumor study. Med Pediatr Oncol. 1993; 21:188-192.
6. Wilm´s tumor, WT1. Disponible en: URL: http://bit.ly/2aKJLEt
7. Gleason J, Lorenzo AJ, Bowlin PR, Koyle MA. Innovations in the management of Wilms' tumor. Ther Adv Urol. 2014;6(4):165-176.

LINFADENECTOMÍA EN CÁNCER DE ENDOMETRIO. FACTORES A FAVOR

LEORAN SANTOYA GONZÁLEZ

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. LUIS RAZETTI" VENEZUELA

Hasta que el cambio en la estadificación FIGO en cáncer de endometrio fue dada a conocer había datos estadísticos que apoyaban el empleo de la linfadenectomía pélvica y/o para-aórtica en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de endometrio en estadios tempranos.

Creasman y col., en 1987 encontraron en 621 mujeres con el diagnóstico de carcinoma de endometrio estadio I que el 22 % tenían enfermedad extrauterina (metástasis ganglionar, enfermedad anexial, diseminación peritoneal o lavado peritoneal positivo), por lo que recomendaron que ciertas pacientes que tuvieran un riesgo significativo de metástasis ganglionar y que debía garantizarse su evaluación histológica [1].

Estos entre otros hallazgos, conllevaron a la modificación del sistema de estadificación FIGO

en 1988 que reemplazó un sistema ineficiente de estadificación clínica a una evaluación quirúrgica que luego en 2009 subdividió el estadio I en base a la invasión miometrial mientras que el compromiso ganglionar fue ubicado en el estadio IIIc [2].

Chi y col., revisaron la incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos basados en el grado tumoral e invasión miometrial según la nueva clasificación FIGO y demostraron que en las mujeres tratadas en un solo centro en un período de 12 años (1993-2005), una de cada cinco en estadios I tuvieron migración a un estadio superior basado en los hallazgos quirúrgico-patológicos [3].

A pesar de este significativo cambio de paradigma en el tratamiento del carcinoma endometrial este permanece aún incierto ya que continúa variando de acuerdo al criterio del cirujano, institución, país o continente. Esto quiere decir que, el abordaje quirúrgico puede ir desde histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral sola hasta la adición de la linfadenectomía pélvica y/o para-aórtica basada en el criterio del cirujano de acuerdo al riesgo de metástasis ganglionar determinado desde la muestra preoperatoria o a los hallazgos intraoperatorios [2].

Utilizar el grado histológico tumoral basado en la biopsia preoperatoria y evaluar la profundidad de la invasión miometrial en el intraoperatorio no son herramientas suficientemente efectivas para decidir si debe completarse la cirugía estadificadora con la linfadenectomía pélvica, para-aórtica, ya que se ha demostrado que su correlación con la evaluación patológica final no ha sido eficaz. Dado a estas premisas, se obtiene que aquellas categorizadas como grado histológico FIGO 1 en el preoperatorio obtengan un ascenso en su clasificación en un 25 %, que en su mayoría serán grado 2 y un 3 % grado 3. Con respecto a la subestimación de la evaluación de la profundidad de invasión miometrial intraoperatoria alcanzará el 35 % [2].

Una linfadenectomía completa permitiría una correcta y efectiva evaluación de la extensión de la enfermedad adicionalmente orientaría al clínico a decidir la pertinencia del tratamiento adyuvante, minimizando la posibilidad de subestimar la enfermedad y sobredimensionar el tratamiento.

Sumado a este hecho, la linfadenectomía ha sido encontrada como terapéutica en pacientes con factores de alto riesgo tanto con ganglios positivos como negativos. Por el contrario, pareciera que para aquellas de bajo riesgo no tiene el mismo beneficio.

En el estudio SEPAL, demostraron que la linfadenectomía pélvica y para-aórtica combinada era superior a la pélvica sola en lo que respecta a la mejoría de la supervivencia global para las mujeres con riesgo intermedio y alto. Sin embargo, no se observó el mismo comportamiento en las de bajo riesgo. Aunque pareciera que un subgrupo de pacientes no se favorece de la linfadenectomía éste sólo se puede determinar después de la evaluación patológica definitiva [4].

En un estudio italiano conducido por Benedetti Panici, aleatorizados 514 mujeres para realizarles o no linfadenectomía pélvica/para-aórtica, observaron que este procedimiento mejoró la estadificación quirúrgica de manera estadísticamente significativa pero sin lograr mayor impacto en la supervivencia global y libre de enfermedad, haciendo importante resaltar que el grupo de no linfadenectomía tuvieron resección de ganglios linfáticos palpables mayores de 1 cm y que el 25 % recibieron radioterapia adyuvante comparado con el 16 % de las que se les realizó linfadenectomía [5].

Por otra parte en el estudio ASTEC, aleatorizados 1 408 pacientes para llevar a cabo cirugía estándar con linfadenectomía o no, para controlar el tratamiento posoperatorio fueron nuevamente aleatorizadas aquellas con riesgo intermedio y alto de recurrencia. En este ensayo tampoco se obtuvo mejoría en la supervivencia

global ni libre de enfermedad [5]. Al parecer los resultados de ambos estudios sugieren que la linfadenectomía no tendría efecto terapéutico pero no ponen en duda el beneficio en lo que respecta a la toma de decisión de la terapia adyuvante [2].

Debido a que el riesgo de metástasis ganglionar es significativamente alto en todos los subgrupos de pacientes con carcinoma endometrial la linfadenectomía es un procedimiento necesario [2]. La meta principal del tratamiento de esta entidad debe ser sin lugar a dudas determinar los factores de riesgo peri-operatorios y diseñar el plan terapéutico adyuvante sin afectar los resultados oncológicos.

REFERENCIAS

1. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer. 1987;60(8 Suppl):S2035-2041.
2. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioide histology. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(2):269-273.
3. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): A retrospective cohort analysis. Lancet. 2010;375(9721):1165-1172.
4. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer: Randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008;100(23):1707-1716.
5. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Effect of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomized study. Lancet. 2009;373(9658):125-136.

PAPEL DE LA PESQUISA EN CÁNCER DE MAMA

JOSÉ R. PRINCE DUNO
VENEZUELA

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer. Si bien los agentes causales directos del cáncer de mama siguen siendo en gran parte desconocidos, las estrategias para reducir la carga del cáncer de mama son la concientización, la detección temprana, el diagnóstico certero, el tratamiento oportuno y la atención de apoyo.

En América Latina y el Caribe cada año se diagnostica la enfermedad a aproximadamente 152 000 mujeres y 43 000 mueren por cáncer de mama. En Venezuela, según cifras oficiales del Programa de Oncología del Registro Central de Cáncer del Ministerio del Poder Popular para la Salud, para el año 2013, se registraron un total de 22 416 casos nuevos de cáncer en mujeres, correspondiendo el primer lugar al cáncer de mama con 5 668 casos.

Pero, lo más alarmante aún, es que en nuestro medio, solo el 9,25 % de los casos se diagnostica en estadios localizados.

Hoy en día podemos afirmar con total certeza, que el tamizaje y el diagnóstico temprano, unidos a los avances en el tratamiento, han

permitido obtener mejores resultados y aumentar la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama. De hecho, la supervivencia del cáncer de mama a los cinco años en estadio localizado es de alrededor del 98 %.

¿Por qué la mamografía?

La mamografía no es más que la producción de imágenes radiológicas detalladas de las estructuras internas de la mama

Se dispone de suficiente evidencia que respalda el uso de la mamografía con fines de detección sistemática, a fin de reducir la mortalidad por cáncer de mama. La mamografía es un instrumento eficaz para detectar el cáncer de mama en sus estadios más tempranos y tratables cuyo advenimiento ha logrado un 63 % de reducción de muertes por cáncer de mama en mujeres evaluadas con mamografías anuales.

La mamografía es capaz de detectar lesiones del orden de fracciones de milímetros con una sensibilidad de 68 %-88 % y especificidad 82 %-98 %. Por otra parte, a diferencia de otros métodos de diagnóstico imaginológico mamario (ecografía, resonancia magnética) , es el único que permite la caracterización de microcalcificaciones; lesiones cuya detección y categorización es de vital importancia en el diagnóstico precoz.

La mamografía puede ser clasificada en dos modalidades de acuerdo a su objetivo: mamografía de pesquisa (pacientes asintomáticas) y mamografía diagnóstica (pacientes sintomáticas).

En Venezuela, se admite según la Sociedad Venezolana de Mastología, que el inicio de la pesquisa mamaria con mamografía debe ser a los 35 años, sobre la base epidemiológica de la incidencia del cáncer en Venezuela.

Se deben realizar dos proyecciones por cada mama: cráneo caudal (CC) y medio lateral oblicua (MLO). Es importante aclarar que la mamografía con una sola proyección puede dar lugar a un 5 % a 20 % de fallos en la detección de cánceres de mama.

Entre las distintos tipos de lesiones a evaluar en una mamografía tenemos: nódulos, asimetrías, espículas, distorsiones de arquitectura, calcificaciones, etc. De acuerdo a las características de estas lesiones, podremos categorizar a las pacientes según el nivel de sospecha.

Para garantizar una comunicación normalizada, el Colegio Americano de Radiología creó un sistema para la información e interpretación de las imágenes mamográficas, el *Breast Imaging-Reporting and Data System (BIRADS®)*, que es el internacionalmente aceptado y cuyo uso se ha generalizado. De acuerdo con el sistema *BIRADS®* los resultados de las mamografías se dividen en diferentes categorías:

BIRADS 0: Insuficiente. Se necesita evaluación adicional con otro estudio o comparación con mamografías anteriores.

BIRADS 1: negativa

BIRADS 2: benigna

BIRADS 3: probablemente benigna

BIRADS 4: sospechosa

BIRADS 5: altamente sugestiva de malignidad

BIRADS 6: malignidad comprobada por biopsia

A pesar de que la mamografía ha permitido un diagnóstico más temprano y la reducción de la mortalidad por cáncer de mama, muchos países de América Latina y el Caribe tienen dificultades para establecer y mantener servicios de mamografía de alta calidad, porque la mamografía no solo exige equipos exclusivamente dedicados a este fin y bien mantenidos, sino también profesionales adecuadamente capacitados que sean capaces de obtener imágenes de alta calidad y realizar un diagnóstico oportuno y certero.

La calidad de la mamografía es un factor clave para su eficacia. Cuando ciertas normas mínimas de calidad no se cumplen, su exactitud se reduce extraordinariamente, lo que aumenta los perjuicios y disminuye los beneficios tanto para

las pacientes como para los sistemas de salud.

Para obtener estudios mamográficos de calidad se requieren:

- Sistema de salud con recursos financieros suficientes para sostener los servicios de mamografía y garantizar el diagnóstico y tratamiento.
- Adquisición y mantenimientos de los equipos apropiados según el nivel de recursos, junto con la infraestructura necesaria, los suministros, el personal de salud calificado (técnicos/ tecnólogo en mamografía, radiólogos y físicos médicos) y el programa de garantía de calidad.
- Campañas de comunicación y educación de la población y los prestadores, con información culturalmente apropiada, equilibrada y objetiva sobre las ventajas y los inconvenientes de la mamografía.

El objetivo de un programa de garantía de calidad es obtener una imagen exacta, con la dosis de radiación adecuada, para permitir la interpretación de alta calidad y la comunicación puntual y estandarizada de los resultados. Para esto es necesario contar con personal bien adiestrado, incluido el personal clínico y de apoyo, y equipos bien mantenidos y dedicados exclusivamente a este fin.

La tendencia actual es sustituir los equipos analógicos por digitales, debido a la disponibilidad del producto y los adelantos tecnológicos.

Los mamógrafos analógicos o basados en películas son aquellos en los cuales, el receptor de imagen de pantalla- película utiliza películas que se deben revelar en un procesador ubicado en un cuarto oscuro. La placa luego se ve en un negatoscopio exclusivo para mamografías. Este tipo de mamógrafo requiere materiales fungibles como películas, sustancias químicas, dispositivos para desechos etc.

En los mamógrafos digitales, la película-pantalla y el procesador de películas son reemplazados por una placa de fósforo y un lector o por una placa de fósforo o por un detector y un sistema electrónico, que generan una imagen digital que es enviada a un terminal informático; por tanto, ya no se necesitan procesadores de película ni cuarto oscuro. La imagen se muestra en un monitor que se usa exclusivamente para mamografías con una resolución espacial apropiada y un programa para poder visualizarla. El equipo también permite imprimir, archivar o transmitir la imagen.

Para un programa de mamografías de tamizaje, el número sugerido por la OMS de unidades necesarias para el tamizaje de una población dada, es aproximadamente un mamógrafo cada 100 000 habitantes, o aproximadamente un mamógrafo cada 5 000 pruebas de tamizajes por año.

En conclusión, podemos afirmar que realización periódica de la mamografía constituye el único método de cribado, que ha resultado eficaz hasta la actualidad en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. Documento de posición de la OMS sobre el tamizaje por mamografía: Resumen de Recomendaciones 2014. Disponible en:URL: file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/SP-Mammography-Factsheet.pdf
2. BIRADS 5ª edición: American College of Radiology. Disponible en:URL: http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/BIRADS
3. Mammography Quality Control Manual 1999: American College of Radiology. Disponible en: URL http://www.acraccreditation.org/modalities/mammography
4. Programa Nacional de Cáncer. República Bolivariana de Venezuela. MPPS 2016. Disponible en: URL:www.mpps.gob.ve
5. Sociedad Venezolana de Mastología. Reunión de Consenso. Pesquisa en Cáncer de Mama. Caracas: SVM; 2016.

ASPECTOS BIOÉTICOS DE LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE CON CÁNCER

ENRIQUETA SILEO

BIOÉTICA. ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA. VENEZUELA

La bioética como rama de la ética, aspira a proveer los principios orientadores de la conducta humana en el campo de la biomedicina y su espectro de acción abarca muchos ámbitos, entre ellos la relación médico paciente. Tiene sus variantes dependiendo de la etapa del curso de la vida en el cual se encuentre la persona y la condición que esté determinando su situación de salud. Con el paciente afectado de cáncer se produce una interacción en varios escenarios; el del paciente, su entorno familiar, el equipo de salud y el sistema sanitario, en cada uno de estos puede producirse un desequilibrio sin la armonía necesaria para la salud del enfermo.

A pesar de los avances terapéuticos en el pronóstico de los enfermos con cáncer, estos perciben su estado como una sentencia de muerte, por lo que están angustiados, temerosos, asustados, deprimidos y otros sentimientos, al verse amenazado un valor fundamental como es la vida. Por otra parte, el médico puede sentir la muerte como un fracaso de su proceder profesional. Este escenario es fecundo para plantease muchas interrogantes con respuestas inciertas y con una carga emocional que puede interferir en el comportamiento tanto del paciente como del médico y que influirá en esa relación. Es así que la bioética junto a los postulados de la declaración de los Derechos Humanos, los códigos de ética profesional y los tratados jurídicos aportan herramientas para la relación médico paciente, sin embargo, la figura del médico con su trato humanizado juega un rol privilegiado en dicha relación. Se enfocará los aportes de la bioética a la relación médico paciente en particular al paciente oncológico.

Beauchamp y Childress [1] señalan la necesidad de un encuentro entre los avances de la ciencia y el humanismo y proponen los principios fundamentales:

No maleficencia: "*primun non nocere*", es decir, primero no hacer daño, se debe actuar con profesionalismo, en consecuencia obliga a ponderar los riesgos y beneficios al aplicar el tratamiento.

Beneficencia: es hacer el bien al paciente según los criterios de bien del posible beneficiado. La obligación moral del médico es ayudar a que el paciente sobrelleve su enfermedad y reducir el impacto de la misma.

Autonomía: que es la capacidad que tienen las personas con competencias de decidir su actuación sin coerción interna o externa, al tener conocimiento oportuno, comprensible de la información recibida y ejercer su derecho para aceptar, rechazar o delegar su decisión a alguien que actué en su nombre cuando él no lo pueda hacer.

Justicia: que obliga a proporcionar a todos los enfermos las mismas oportunidades en el orden social, sin discriminación, segregación o marginación y a la correcta administración de los recursos sanitarios en su mayoría públicos.

Los principios de la ética-beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia- pudiesen no ajustarse a una determinada situación real o a la razón, esto hace que todo principio moral tenga su excepción por lo cual se tiene que combinar con la ética de la responsabilidad en el que hay que ponderar los principio racionales por una parte, y por la otra, las consecuencias previsibles.

Gracia D. [2] considera que "la ética clínica no consiste en la aplicación directa de unos principios: por lo tanto, no es filosofía o teología aplicada, sino una labor original que nos obliga en todas las situaciones a buscar la decisión correcta, es decir que nos obliga a un ejercicio continuo de responsabilidad." El cuidado del enfermo de acuerdo a su realidad peculiar y el respeto por ella, no obstante, puede llevar a decisiones que no siempre podemos mostrar que sean consistentes con los principios éticos generalmente aceptados o con las decisiones tomadas previamente en situaciones similares, por lo que Couceiro A., [3] propone una "ética de la convicción responsable", principios, sí, pero confrontados con las consecuencias, por las personas responsables de los resultados derivados de la aplicación de sus convicciones o principios. Para Camps [4] la ética de la responsabilidad siempre es más incómoda que la de los principios absolutos entendidos de una forma rígida. Estos nos dan respuestas claras, mientras la perspectiva de la responsabilidad nos obliga a adecuar la respuesta a cada situación concreta. Este proceso de ponderación ambivalente es lo característico de las éticas de la responsabilidad. El único principio moral absoluto es el respeto de los seres humanos. Por otra parte, los pacientes son seres vivos que tienen valores y sus opuestos (bienestar/malestar, salud/enfermedad, vida/muerte), y son determinantes para la toma de decisiones y que deben ser considerados y respetados.

Gracia [5] refiere que la relación clínica es la que tiene lugar entre alguien que considera que su salud está amenazada y un profesional de la salud y que es conocida como relación médico paciente. En esa relación intervienen el médico y el paciente además de "terceras partes" como la familia, los amigos y los allegados y la propia sociedad que en casos que lo ameriten se hará presente por medio del juez (rechazo un tratamiento que resguarde su vida o atente contra su autodeterminación u otros)

La relación médico paciente ha evolucionado de un modelo simétrico, vertical, autoritario paternalista al modelo "autonomista" basada en el principio ético de autonomía, de manera que la decisión final es compartida en la cual cuenta la opinión del paciente con sus deseos y valores, además del médico, las dos partes son activas, por eso se dice que ahora la estructura se ha horizontalizado, son beligerantes en el proceso de toma de decisiones. Sin embargo, esta horizontalidad no puede ser nunca total en virtud que el médico se encuentra siempre en una relación de poder y privilegio.

En el modelo autonomista se privilegia el derecho al consentimiento informado en el cual el paciente o el usuario del sistema de salud tienen el derecho a que el profesional suministre la información necesaria y suficiente para que él tenga una idea clara y correcta de su estado de salud y sea capaz de decidir al respecto.

Si bien es cierto que el derecho al consentimiento informado es la expresión máxima de la autonomía, está rodeado de muchas interrogantes y condiciones que tienen que ver con la capacidad o competencia del paciente para decidir, de manera voluntaria, con información suficiente, clara, comprensible, explicar los riesgos y beneficios esperados, las alternativas. Respecto a este aspecto existe discusión a cuánta información debe ser revelada, existen posiciones como dejar a criterio y prudencia del médico o la que se conoce como de la persona razonable, el cual afirma que un médico tiene la obligación de contar a sus pacientes aquello que hipotéticamente una persona razonable desearía conocer si se encontrara en la misma situación del enfermo [6].

No es lo mismo la relación médico paciente con enfermedades agudas las cuales terminan en resolución y las crónicas por disolución (enfermedades crónicas, críticas, terminales) en la cual las estrategias de la medicina curativa no son aplicables y deben estar dirigida al control de síntomas y el apoyo emocional del paciente y entra a jugar un rol importante la medicina

paliativa poniendo énfasis el "cuidado" en el proceso de disolución de su enfermedad y su vida, humaniza el proceso de morir y evita el sobre tratamiento (encarnización terapéutica) del paciente y abandona la estrategia de "curación" típica de las enfermedades resolutivas.

¿Qué pasa con el paciente oncológico dentro de este esquema? ¿Con las circunstancias que lo rodean? ¿Su esperanza?, expectativas…

El paciente oncológico *per se*, es una persona muy vulnerable y que en las condiciones actuales/país de asistencia sanitaria es precaria sometiendo al enfermo a una situación de vulneración de sus derechos. Aun sin conocer cuál tipo de cáncer tiene, la sola palabra cáncer es paralizante, genera angustia, miedo, incertidumbre en los costos no solo económicos sino también en los procedimientos diagnósticos, en las terapias, someterse a dolor todo ello acarrea sufrimiento durante un proceso que será largo aun en remisión o que conducirá finalmente a la muerte, toda esta situación hace que al recibir la noticia de su condición puede manifestar: choque, negación, ira, rabia, impotencia, depresión, negociación, aceptación todas pueden fluctuar de un estado a otro, según se proporcione la información, lo cual lo coloca en desventaja para decidir en torno a su enfermedad. Aunque no todos los enfermos oncológicos tienen el mismo final (remisión, curación, muerte) especialmente con los avances diagnósticos y terapéuticos, el cáncer sigue siendo y será de gran impacto para el paciente y su entorno existe un antes y después. El desempeño del médico y el equipo de salud son fundamentales para hacer soportable el sufrimiento del enfermo oncológico. En el paciente oncológico se presentan dilemas como: los relacionados con el derecho a la verdad, la autonomía, alivio del sufrimiento y el doble efecto, la fase terminal de la enfermedad [7]. La Bioética y los tratados sobre el derecho de los enfermos proporcionan herramientas que no deben ser desestimadas para la conducción del proceso que afecta a ese paciente. El médico debe comprender que las metas y el accionar del médico benefactor tienden a ser redefinidas en su rol [8]. El médico debe no solo gerenciar eficientemente su conocimiento sino lo que la medicina tiene de arte y humanización: asumir al paciente con un enfoque integral afectado por una amenaza, el cáncer/su enfermedad no solo en su componente biológico sino en lo psicoemocional, espiritual y social. En esa relación muchas veces sobrarán las palabras, pueden ser sustituidas por un silencio que tiene su propio lenguaje, como lo señala Muci, R. [9] "El arte de callar es una paradójica faceta del arte de hablar: el arte de ese silencio que tiene un significado que expresa, que comunica, que toca muy de cerca al otro". Tener presente que el acompañamiento del médico es significativo, poder descubrir lo que el paciente desea hacer, estimular proyectos que ilusionen a esa persona que merece respeto y un trato digno. No permitir que la compasión desaparezca en dicha relación y reconocer los límites de dicha relación.

REFERENCIAS

1. Beauchamp TL, Childress JF. Principios de ética médica. 4ª edición. Barcelona: Editorial Masson.SA; 1994.
2. Gracia D. Ética de los Cuidados Paliativos. De la convicción a la responsabilidad. En: Ética en Cuidados Paliativos. A. Couceiro Triacastela: San Sebastián; 2004. p.363-393.
3. Couceiro A. El enfermo terminal y las decisiones en torno al final de la vida. En: Ética en Cuidados Paliativos. A. Couceiro, Tria-castela: San Sebastián; 2004. p. 263-304.
4. Camps V. La perspectiva ética. En Ética y sedación al final de la vida. Fundación Grífolsi Lucas: Barcelona; 2003. p.111-114.
5. Gracia D. Bioética clínica. Santa Fe de Bogotá: Editorial el Buho; 1998
6. Lorda S. El consentimiento informado y la participación del enfermo en las relaciones sanitaria. En: Bioética para clínicos. Editado por Azucena Couceiro. Editorial Triacastela: Madrid; 1999.p.133-144.

7. Forel G, Malpica G. Reflexiones ante dilemas bioéticos que surgen en la interacción cirujano paciente quirúrgico oncológico. Rev Venez Oncol. 2016;28(1):68-75.

8. The goals of Medicine: Setting new priorities. The Hastings Center report. 1996.

9. Muci R. Elogio del callar. Disponible en: URL: www.frentepatriotico.com/inicio/

EL MÉDICO Y EL PSICOTERAPEUTA: DEL CASO A LA PERSONA

MERCEDES MANRIQUE

VENEZUELA

En el área y en el tratamiento del paciente oncológico es un hecho el considerar esencial la conformación de un equipo interdisciplinario para atender la realidad de los pacientes como personas y la relación médico-paciente. El trabajo que presentamos informa sobre la experiencia de participar como miembro del equipo de Patología Mamaria de la Clínica El Ávila en la atención psicológica de una paciente tratada por los profesionales médicos de este equipo en conjunto con el grupo médico del Centro Integral de Oncología. Se realizó un abordaje interdisciplinario del caso lo cual permitió la integración del caso clínico con los aspectos psicológicos y emocionales de la paciente desde el momento del diagnóstico hasta su fallecimiento.

El caso de esta manera fue considerado desde el aspecto de la persona: desde lo que la enfermedad, el tratamiento de la misma e inclusive el pronóstico al cual se enfrentaba representó para la vida y en la vida de la paciente y en sus familiares más cercanos. La intervención psicológica, al brindar atención y alivio al agobio emocional, facilitó la comunicación triángulo familia-paciente-médico a lo largo de todo el proceso.

Esta perspectiva permitió a los médicos tratantes establecer una relación con la paciente y sus familiares vistas las consideraciones específicas del caso el cual presentamos a continuación:

EL CASO

Se trata de una paciente de 37 años de edad, casada, madre de dos hijos, en condición pre-menopáusica, con antecedentes familiares: dos tías maternas fallecidas (cáncer de mama). Al momento de la consulta refiere haber sentido tres meses antes la inflamación y aumento de volumen en mama derecha. El ginecólogo recomienda estudio.

El caso se presenta en un gráfico donde se muestran los momentos de diagnóstico, el período libre de enfermedad, el momento de la recidiva y el fallecimiento y los tratamientos que se llevaron a cabo durante 21 meses. Igualmente se indican en el gráfico los profesionales que intervinieron: radiólogos, mastólogo cirujano, oncólogo médico, psiquiatra, psicólogo, radioterapeuta, fisiatra y médico paliativista.

Diagnósticos: examen físico, primera evaluación: aumento significativo de volumen de la mama derecha, endurecida, piel de naranja, ganglios linfáticos aumentados de tamaño, axilares cervicales, supra e infra-claviculares.

Examen radiológico y biopsias: carcinoma ductal infiltrante, poco diferenciado, citología positiva para células neoplásicas en ganglio axilar

y supraclavicular derecho. Inmunohistoquímica: receptores hormonales, oncogén Her2 negativos triple negativo. **Estadiaje**: T4b N3MO IIIC.

Tratamientos: quimioterapia neoadyuvante de 8 ciclos durante 6 meses. Resultado: respuesta clínica de un 100 %, imágenes mayor al 85 %, no se palpan ganglios.

Cirugía: mastectomía radical modificada derecha. Vaciamiento axilar homolateral. Reconstrucción inmediata (recto anterior). Respuesta clínica: evaluación satisfactoria Anatomía patológica: 2 focos de carcinoma ductal infiltrante (0,5 cm y 0,7 cm.) 3 de 10 ganglios disecados. Inmunohistoquímica: triple negativo.

Radioterapia en pared costal y supraclavicular derecha, drenaje linfático durante dos meses.

Evaluación psicológica: ansiedad marcada y persistente, miedo intenso ante el presente y futuro cercano, gran impacto por la magnitud de la lesión, espíritu de lucha como respuesta de afrontamiento acompañado de sentimientos de tristeza y derrota. Condición de riesgo y vulnerabilidad.

Tratamiento: se llevó a cabo terapia psicológica adyuvante: 42 sesiones con la paciente, 23 sesiones con la familia. Ansiolíticos y antidepresivos.

Objetivos: alivio al agobio emocional, promover y facilitar respuesta adaptativas de reajuste individual ante el medio familiar, social y el destino vital.

Luego del tratamiento de radioterapia transcurren 3 meses libres de enfermedad

Recaída: Se presenta al mes catorce después del diagnóstico. Síntomas: engrosamiento pleural con derrame pleural, engrosamiento de la piel y partes blandas con linfedema, adenopatías supraclaviculares, cervicales y axilares. Diagnóstico: recaída debido a enfermedad a nivel ganglionar, pleural, piel y partes blandas tórax y mama izquierda.

Tratamiento: quimioterapia sistémica contentiva de 3 ciclos durante 3 meses. **Resultado:** condición de progresión de enfermedad: reaparece el dolor, nueva masa inflamatoria y nódulos tórax y cuello de crecimiento progresivo. Vista esta situación se mantiene el tratamiento de rescate contentivo y se mantiene la condición de progresión de enfermedad.

Se solicita la intervención de la médico paliativista:

Diagnóstico: situación de insomnio, necesidad de estar acompañada, gran miedo a dejar a los hijos y al esposo, tristeza y ansiedad, dolor mixto severo y sufrimiento total. Familia en negación.

Tratamiento: medicación. Apoyo afectivo.

LA PERSONA

En la primera consulta observamos cómo el impacto a nivel familiar sentaba un precedente en la necesidad que tenía esta paciente de mantener una independencia con relación a lo que para la familia debía ser la manera de enfrentar la enfermedad. Esta necesidad de reafirmarse como persona frente a su familia, como persona que decide, como persona que siente, como persona que sabe lo que en ese momento le puede hacer bien, fue una constante hasta su fallecimiento.

La orientación familiar fue bien recibida, sin embargo, los logros fueron momentáneos y siempre prevaleció la necesidad del control sobre las decisiones de la paciente. La situación familiar fue un evento que marcó a esta paciente en su intento por rescatar la libertad de decidir cómo y qué hacer inclusive en la vida cotidiana. Su espíritu de lucha y sus respuestas de afrontamiento activo se enfrentaban con el temor familiar de sentir que no iba a proceder como se debía para recuperarse. La intervención psicoterapéutica le confirmó su capacidad de reflexión y la importancia de sus intentos de lograr autonomía frente a la enfermedad y las limitaciones que esta le ocasionaba, favoreció los cambios en el auto percepción y la percepción de los demás permitiéndole reafirmarse como sujeto frente al juicio crítico y constante por

parte de sus familiares.

Al presentarse la recaída y frente a la progresión de la enfermedad el rechazo a reconocer la realidad que tanto temían se mantuvo por parte de la familia hasta el último momento, al punto de solicitar al equipo que no se le informase a la paciente sobre su condición. Este distanciamiento emocional del sufrimiento se sostenía evitando todo "pensamiento negativo" ante la posibilidad de no poder "ganarle la batalla a la enfermedad" así fuese gracias a un milagro. La paciente se enfrentó al deterioro vital tratando de mantener a toda costa su espíritu de lucha. El sufrimiento y dolor en la dimensión psicológica y emocional requería que se le confirmase sobre lo que acontecía, sin embargo, y a pesar de habérsele así expresado a la familia, la decisión fue de mantenerla en sedación. En su última conversación antes de fallecer su queja ante lo que estaba viviendo la resumió en estas palabras: "Es que nadie me entiende."

EL EQUIPO

El equipo intervino de manera coordinada atendiendo de modo integral las necesidades de la paciente. Resumimos su función en tres momentos críticos:

Diagnóstico inicial: se trató la urgencia del caso desde el punto de vista físico y psicológico.

Recaída: El deseo que manifestó la paciente de llevar este tratamiento con otro médico del mismo centro donde fue atendida, luego de conocer su necesidad de poder manejar la situación de manera más serena frente a la sensación de inmediatez del desenlace, fue posible gracias al trabajo conjunto del psicoterapeuta en ambos equipos.

Final de la vida: se brindó la medicación y el apoyo afectivo necesario frente a la situación de sufrimiento total.

CONCLUSIÓN

Consideramos que la posibilidad de haber trabajado este caso en coordinación con el grupo y equipo médico que trató a la paciente le permitió vivir esta situación en tan breve tiempo de una manera más organizada en cuanto a lo que estaba sucediendo y poder llevar en medio de la mayor posibilidad de conciencia lo que verdaderamente podía hacer para encontrar una mejor disposición a la vida, como persona, esposa y madre, con las limitaciones que se le presentaban aún en los momentos de mayor sufrimiento.

La intervención psicoterapéutica desde el mismo momento del diagnóstico permitió reducir la intensidad de la ansiedad para hacerla más operativa y manejable, evitar la depresión y reacciones emocionales desadaptativas en la paciente como consecuencia del impacto de la enfermedad vistas sus condiciones de riesgo y vulnerabilidad.

Para finalizar, queremos transmitir nuestra satisfacción al presentar parte de nuestra experiencia. Esperamos seguirnos planteando nuevos focos de investigación tanto teórica como clínica en el campo de la psicología y así poder brindar un bienestar cada vez mayor a nuestros pacientes.

ASPECTOS PSICOSOCIALES ASOCIADOS A LA ONCOLOGÍA Y DROGODEPENDENCIAS

ALEXANDER ALFREDO SAAVEDRA M
VENEZUELA

En el tratamiento de pacientes pediátricos, y más en enfermedades de larga transición como lo pueden ser el cáncer y la drogodependencia coexisten variables que trascienden el componente biológico, más aún, se conjugan tanto en su porvenir como en su desarrollo y/o evolución, de manera tal, que su consideración en el tratamiento resulta de gran importancia por parte de los profesionales de la salud.

Es en las edades tempranas niñez y adolescencia, donde se adquieren y consolidan elementos comportamentales que resultan vitales para la persona, las cuales devienen de su relación con el mundo, enmarcados por las relaciones sociales, la funcionalidad familiar, y las creencias y/o cogniciones que se forman a partir de ellas, entre otros elementos. De esta manera, se va co-construyendo las bases comportamentales de aproximación y/o vehiculación de la persona para con su entorno, Escalona y col. [1]. Por tanto, al momento de afrontar dichas enfermedades, no se debe pretender el abordaje único del paciente como individuo en quien reside la enfermedad, sino que, su atención trasciende al paciente hasta los elementos ambientales que lo rodean: familia, amigos, profesores, personal de salud, entre otros.

En consonancia con los planteamientos anteriores, y principalmente en el tratamiento pediátrico de la oncología, la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) establece que [2].

Se hace cada vez más necesario un enfoque interdisciplinario de los cuidados, que incluya acciones de soporte psicosocial desde el momento del diagnóstico para asegurar la mejor calidad de vida posible. El adecuado manejo de la información así como el desarrollo de actividades de soporte permitirá a estos niños un crecimiento y desarrollo adecuados para entrar en la vida adulta y desplegar al máximo sus potencialidades. Para acorde a lo establecido, y específicamente lo que corresponde al paciente oncológico, se hace necesario en primera instancia en consideración del momento evolutivo del mismo, la evaluación de las preconcepciones que se tienen acerca de la enfermedad, de manera tal, que se brinde a los profesionales encargados, las líneas de tratamiento conforme a lo que se espera en miras de la evolución del propio paciente, en este sentido, el acompañamiento psicológico se hace imprescindible para la validación de dichas creencias, así como también el tratamiento de aquellas que interfieran tanto en la asunción de la enfermedad y su evolución clínica, y además la psico-educación en cuanto al conocimiento preciso que permita un desarrollo próspero en miras al tratamiento y desarrollo de la salud física y mental del paciente.

En lo que respecta a uno de los elementos de mayor influencia psicosocial la familia se hace necesaria para su evaluación e incorporación en el tratamiento dado a que como indica Pierri [3] ella funciona como un sistema en el que el lugar de un integrante de la misma se explica por el lugar que ocupan los otros miembros. Es por ello que autores como Sáenz [4] describe que la familia es la principal instancia encargada del proceso de humanización de las personas. En ella no solo se verifica la subsistencia en cuanto proceso biológico sino que, además, se construyen las bases de la personalidad y de las modalidades de interacción social. Como grupo primario por excelencia, dota al infante de afecto y se constituye en la vía que le permite metabolizar sus emociones; siendo así, el contexto desde el cual se asume la realidad social.

Teniendo en cuenta el papel socializante de la familia para el desarrollo de la persona, resulta pues necesaria su incorporación en los ambientes por los cuales alguno de sus miembros transite, en este sentido, algunos autores describen [1,5] que a lo largo de las últimas décadas ha comenzado a hacerse especial énfasis en los beneficios obtenidos de la consideración del sistema familiar como objeto de intervención en situaciones tales como la existencia de una enfermedad física crónica en uno de los miembros, familias con pacientes terminales, familias con enfermos

mentales, familias de alcohólicos y ahora ha resultado de importancia la inclusión de la familia en pacientes drogodependientes.

Específicamente, la SIOP [2] establece que "toda la familia debería ser ayudada a entender la enfermedad, cada uno según su propio nivel de desarrollo, y deberían ser acompañados a aceptar la necesidad de un tratamiento activo y seguimiento prolongado" ello permitirá al personal de salud realizar las intervenciones pertinentes en caso tal de que devenga del diagnóstico realizado algún tipo de crisis en la dinámica familiar.

Una de las herramientas de las cuales puede valerse el profesional de la salud para la evaluación de la influencia de la familia en dichas enfermedades, se deriva de la consideración de la funcionalidad familiar la cual ha sido definida por McCubbin y col., Caqueo y col., como "el resultado de los esfuerzos familiares para conseguir un nivel de equilibrio, armonía y coherencia ante una situación de crisis familiar" [6,7]. En este sentido autores como Escalona y col. [1] han encontrado que dicho constructo resulta de gran importancia debido a que permite conocer la dinámica familiar del paciente acorde a sus percepciones, además de describir cómo influyen en el tratamiento y mantenimiento de la salud física y mental; de allí que resulte necesaria su incorporación en el manejo de la enfermedad.

Otra de las variables para el manejo de la enfermedad a nivel psicosocial deviene del apoyo social, en este sentido algunos autores [7,8] refieren que dicho constructo es significativo pues permite el mantenimiento de la integridad psicológica y física de la persona a lo largo del tiempo y que sus funciones primarias son aumentar las capacidades personales de sus miembros y promover el logro de sus metas vitales. La relevancia de dicho constructo estriba en que su incorporación permite conocer las interrelaciones del paciente para con su entorno, incluyendo en este sentido, sus amigos y/o compañeros hasta el personal de salud que se encuentra inmerso en su tratamiento [1].

REFERENCIAS

1. Escalona y Saavedra. Funcionalidad familiar y apoyo social en drogo dependientes. Caracas, Venezuela. 2016.
2. Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (Recomendaciones sobre aspectos psicosociales de oncología pediátrica. Disponible en; URL:file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/Recomendaciones-de-la-SIOP.pdf
3. Pierri G. Familia y drogodependencia. Disponible en:URL: http://www.sup.org.uy/Clinicas_del_Sur/web/pdf/clinicas%20del%20sur_01_8.pdf
4. Sáenz Rojas M A. Aportes sobre la familia del farmacodependiente. Revista de Ciencias Sociales. Disponible en: URL: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=15309903.
5. Fuertes M, Maya M. Atención a la familia: La atención familiar en situaciones concreta. Disponible en: URL: http://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/viewFile/5901/4756
6. McCubbin H, Thompson A, McCubbin M. Funcionalidad familiar Disponible en: URL: http://www.uv.es/lisis/instrumentos/Funcionamiento-FamiliaR.pdf
7. Caqueo A, Lemos S. Calidad de vida y funcionamiento familiar de pacientes con esquizofrenia en una comunidad latinoamericana. Psicothema. 2008;20(4):577-582.
8. González D, Vega O. Apoyo Social: elemento clave en el afrontamiento de la enfermedad crónica. Disponible en: URL: http://scielo.isciii.es/pdf/eg/n16/revision2.pdf

SEDACIÓN EN PEDIATRÍA ONCOLÓGICA AL FINAL DE LA VIDA

LOURDES MARTINA PEÑA SEVILLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

El diagnóstico de cáncer en un niño es una situación devastadora tanto para el paciente como para toda la familia, la cual sufre el impacto de la noticia y se enfrentan a partir de ese momento a un cambio total en la esfera biopsico-económica y social. En Venezuela, según los datos epidemiológicos del año 2012 [1], se detectan 1 500 casos nuevos por año en menores de 15 años, con una mortalidad aproximada del 30 % representando la segunda causa de muerte en esta población. De lo anterior se denota que una importante parte de la misma morirá por progresión de enfermedad y otras complicaciones secundarias al grado de afectación de otros órganos y sistemas.

Al establecer el diagnóstico y estadificación del paciente, se evidencian para la mayorías de las neoplasias, factores pronósticos desfavorables, importantes a la hora de determinar cuál pauta de tratamiento es la indicada tomando en cuenta la mayor eficacia con menores riesgos de efectos adversos a corto, mediano y largo plazo. Desde este inicio, tanto la oncología como los cuidados paliativos toman papel preponderante en las conductas a seguir.

Los cuidados paliativos pediátricos son definidos, Según la Organización Mundial de la Salud (1998) como el cuidado total y activo del cuerpo, mente y espíritu, del niño con enfermedad que amenaza y / o limita la vida así como apoyo a su familia. Comienza cuando se diagnostica la enfermedad y conjuntamente con el tratamiento curativo, si este existe; incluye todos los cuidados de confort hacia el paciente. La medicina paliativa afirma la vida y acepta la muerte como un proceso natural. No acorta ni alarga la vida, proporciona alivio al dolor y otros síntomas estresantes, integra los aspectos psicológicos y espirituales en el cuidado, ofrece un sistema de apoyo para ayudar a los pacientes a vivir tan activamente como sea posible hasta el fallecimiento y apoya a las familias tanto durante la enfermedad como en la etapa de duelo [2].

Los niños y adolescentes constituyen una población por definición, muy especial por la variación del desarrollo cognitivo a diferentes edades, pero no se debe subestimar y mucho menos olvidar que saben mucho más de lo que creemos pues captan su entorno, escuchan, perciben los cambios de actitud y emoción de los padres, así como el lenguaje no verbal, aun cuando parezca distraído.

Una gamma de síntomas puede manifestarse desde el inicio de enfermedad, algunos de ellos constituirán síntomas difíciles, es decir, síntomas que requieren intensificación de medidas terapéuticas y/o interconsulta con otras especialidades [3], y que al controlarse se logra proseguir con el plan de tratamiento. Sin embargo, un grupo de estos pacientes evolucionará a enfermedad progresiva, con vía a la terminalidad. Se define estado terminal aquella condición catalogada como irreversible reciba o no tratamiento y que muy probablemente fallecerá en un período de tres a 6 meses [4]. Los elementos fundamentales para cumplir esta definición incluyen: presencia de una enfermedad avanzada, falta de posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico, presencia de numerosos problemas, síntomas intensos, múltiples multifactoriales y cambiantes y gran impacto emocional en el paciente, familia y

equipo terapéutico, muy relacionado con la presencia, explicita o no, de la muerte [5]. Este diagnóstico debe ser realizado por el equipo médico tratante, planteando la conducta a seguir en base a criterios bioéticos, modelo conocido como principialismo, y que son: beneficencia, autonomía, justicia y no maleficencia los cuales en resumen promulgan que todas las acciones médicas tenderán al beneficio de los pacientes, con una información adecuada para los padres, quienes en su calidad de tutores legales, deben optar por las mejores decisiones para su hijo; que los niños recibirán los mejores tratamientos existentes para el momento, considerando lo bueno, lo propio y lo justo para el niño, pensando solamente en los mejores intereses para el pequeño y evitarle el sufrimiento innecesario. La autonomía es ejercida por los padres pero la participación de los niños es importante pues algunos alcanzan suficiente madurez para incluso tomar decisiones en cuanto a su salud [4].

En la fase terminal se pueden distinguir 2 momentos:

Fase preagónica, debida a la falla de una o más de las funciones vitales y la evolución a la fase agónica y la muerte en ausencia de reanimación.

Fase agónica, es el momento mismo de morir. Este estado es irreversible y marca la aparición de los primeros signos de descerebración y la alteración de las funciones neurovegetativas. Su duración es variable, pude ser de horas o días [6].

Durante la fase terminal se presentan síntomas difíciles y síntomas refractarios siendo de suma importancia su definición. Síntoma refractario es aquel que no puede ser adecuadamente controlado a pesar de los esfuerzos para hallar un tratamiento tolerable, es decir, se agotan todas las posibilidades de intervención.

La sedación es la administración de fármacos apropiados para disminuir el nivel de conciencia. Se puede clasificar según su objetivo, temporalidad e intensidad [5].

La sedación paliativa es una maniobra terapéutica dirigida a aliviar el sufrimiento del niño y no el dolor, o angustia de la familia o del equipo sanitario. Se define como la administración deliberada de fármacos, en dosis y combinaciones requeridas para reducir la conciencia de un paciente con enfermedad avanzada o terminal, tanto como sea preciso para aliviar adecuadamente uno o más síntomas refractarios y con consentimiento explícito o de sus tutores. La sedación en la agonía es un caso particular de la sedación paliativa que consiste en la administración deliberada de fármacos para lograr el alivio, inalcanzable por otras medidas, de un sufrimiento físico o psicológico, mediante la disminución suficientemente profunda y previsible de la conciencia en un paciente cuya muerte se prevé muy próxima [7].

Es importante, dentro del ámbito de la sedación paliativa, que se cumplan los principios éticos de la inviolabilidad de la vida humana, de la proporcionalidad terapéutica entre los medios empleados y el resultado previsible evitando intervenciones desproporcionadas y el encarnizamiento terapéutico, la veracidad de la información a padres y los niños o adolescentes dependientes de su nivel de maduración cognitiva, y sobre todo el principio del doble efecto en el manejo del dolor y la supresión de la conciencia el cual tiene como objetivo específico el control del síntoma o sufrimiento refractario, en conocimiento de otros efectos no buscados como la sedación o depresión respiratoria [8].

La aplicación de la sedación paliativa en muchas ocasiones se ve retardada por parte de muchos equipos debido a falta de consenso en temas de índole moral, ética, cultural y la sensación de acelerar la muerte [9]. Se entiende por eutanasia toda actuación cuyo objeto es causar la muerte a un ser humano para evitarle sufrimiento, bien a petición de este o bien por considerar que su vida carece de la calidad mínima para que merezca el calificativo de digna. Por lo tanto la diferencia con la sedación paliativa es clara:

Una vez se establezca el consenso en el grupo médico, y comunicada la situación del

	Sedación paliativa	Eutanasia
Intencionalidad	Aliviar el sufrimiento del paciente frente a síntomas refractarios.	Muerte para liberarle de sufrimiento
Proceso	Uso de fármacos a dosis terapéutica	Uso de fármacos a dosis letal
Resultado	Sedación y alivio del síntoma refractario.	El parámetro de respuesta es la muerte

paciente, objetivo de la sedación, métodos de la sedación, efectos sobre el nivel de conciencia y los resultados esperados de no recibir la sedación paliativa, se debe firmar consentimiento informado en la historia clínica y se procede a la administración de los fármacos en dosis y combinaciones adecuadas para obtener el nivel de sedación deseado para controlar el síntoma refractario.

La administración de la sedación debe ser guiada por la reducción de la conciencia requerida para controlar el síntoma con la dosis mínima necesaria [10].

Manejo farmacológico

Midazolam: es el fármaco de elección en caso de cualquier síntoma refractario a excepción del delirium, donde la primera elección es la levomepromazina [3]. Es una benzodiacepina hidrosoluble, con tiempo de vida media corto, de 2- 5 h.

Dosis de inducción: menores 40 kg: 0,05 - 0,1 mg/kg/dosis (Max 5 mg/dosis), mayores de 40 kg: 2,5-5 mg/dosis. Mantenimiento: dosis de inducción por h.

Si el paciente recibía previamente benzodiacepinas: aumentar la dosis en un 30 %-50 % hasta encontrar la dosis óptima.

Levomepromazina: fenotiazina con acción antipsicótica, antiemética y sedante. Vida media 15 - 30 horas. Fármaco de primera elección en delirium refractario o en caso de fallo al midazolam. Si ocurriese así, debe reducirse 50 % del midazolam en las primeras 24 h para evitar deprivación. Se puede administrar VO, VEV o VSC. Dosis: en pacientes menores de 40 kg: 0,25 -1 mg/kg/día cada 6 h vía oral. Mayores de 40 kg 12,5-25 mg vía subcutánea.

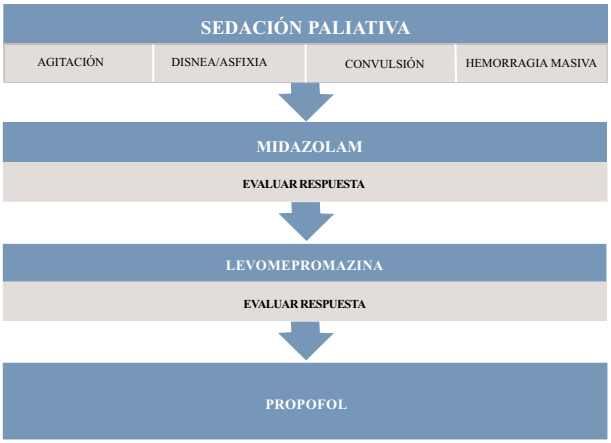
Propofol: anestésico de acción ultracorta, de uso exclusivo intravenoso, que se emplea cuando fallan o hay alergia al midazolam y levomepromazina. Su acción inicia en 30 s y dura 5 min, no se debe mezclar con otros fármacos, antes de usarlo es preciso disminuir al 50 % la dosis de benzodiacepinas, neurolépticos y opioides. Dosis de carga 2-3 mg/kg VEV lento. Mantenimiento 0,5- 4 mg/kg/hora, ajustándolo a la respuesta.

Otros fármacos:

Haloperidol: recomendado en delirium no refractario y como antiemético. Se puede mantener en caso de que el paciente requiera sedación por otro síntoma

Butilbromuro de hioscina: anticolinérgico empleado como antisecretor en caso de hipersecreción bronquial. Dosis 0,2 mg/kg/ dosis cada 8 h.

La morfina no se indica para sedación paliativa, se mantiene solo por su acción analgésica en pacientes que lo reciben previamente.



Posterior a la sedación debe evaluarse la respuesta con instrumentos como la Escala de Sedación de Ramsay, expresiones faciales, movimientos, postura dejando constancia escrita de los mismos en la historia clínica.

Posibles efectos adversos de la sedación son la hipotensión, y apnea, así como dependiendo de la duración de la del proceso, lesiones, cornéales, escaras, sobreinfección de mucosa oral. Por lo cual deben implementarse, cuidados generales como hidratación y limpieza de la cavidad oral, masajes, cambios de posición y todos los cuidados necesarios para optimizar el confort del pequeño.

Aunque la sedación paliativa ha ganado interés en la investigación y se acepta como una terapia importante y necesaria en los cuidados paliativos, las guías solo existen para adultos. En cambio se conoce poco sobre el impacto de la sedación paliativa en niños [6].

La convención sobre los derechos del niño, seguidas de otras promulgaciones como la carta Europea de los niños hospitalizados 1986, y de la Sociedad Argentina de Pediatría, incluyen dentro de sus derechos: derecho a que se le calme su dolor, derecho a que sus padres participen activa e informadamente en sus cuidados, derecho a recibir todos los cuidados y recursos terapéuticos disponibles que permitan su curación o rehabilitación. Derecho a tener información sobre el pronóstico de su enfermedad y derecho a una muerte digna en compañía de su familia [11].

REFERENCIAS

1. Capote NL. Resumen de las estadísticas de cáncer en año 2012. Registro Central de Cáncer. Programa de Oncología del MPPS. Rev Venez Oncol. 2015;27(4):256-268.
2. Bermada M, DallÓrso P, González E, Le Pera V, Carrerou R, Bellora R, et al. Cuidados paliativos pediátricos. Arch Pediatr Urug. 2012;83(3):203-210.
3. Alvarez A, Santana V, Rus M, Alarcon J. Cuidados paliativos y sedación paliativa en Pediatría. Oncopedia. Disponible en: URL: www.cure4kids.org/ums/oncopedia/case_detail/chapter/?id=48 .
4. Garduño A, Ham MO, Cruz CA, Díaz GE, Reyes LC. Decisiones médicas al final de la vida de los niños. Bol Med Hosp Infant Mex. 2010;67:281-292.
5. Guía de sedación paliativa. Organización Médica Colegial. Sociedad Española de Cuidados Paliativos. (SECPAL). Disponible en: URL: http://www.secpal.com
6. González-Ronquillo M, Velazco G, Garduño. Sedación y analgesia en la fase terminal en pediatría. Informe de dos casos y revisión de la literatura. Acta Pediatr Mex. 2013;34(1):21-27.
7. Comité Ético de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Aspectos éticos de la sedación en cuidados paliativos. Boletín Oncológico. 2003;21(2):1-7.
8. Taboada P. Principios Éticos Relevantes en Medicina Paliativa. Cuidados Paliativos. Guías Para el Manejo Clínico. PAHOWHO. Disponibleen: URL: http://www.paho.org/hq/index.php?gid=18717&option=com_docman&task=doc_download
9. Bonilla P. Terapia de sedación paliativa. Cuándo y cómo? Rev Venez Oncol. 2016;28 (1):31-36.
10. Kirk T, Mahon M, Palliative sedation Task Force of the National Hospice and Palliative Care Organization Ethics Committee. National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO). Position statement and commentary on the use of palliative sedation in imminently dying terminally Ill patients. J Pain Symptom Management. 2010;39(5):914-923.
11. Serradas M. Los derechos de los niños hospitalizados: Un compromiso ineludible. Arch Venez Puer Ped. 2008;71(Supl 2):S27-30.