



Revista Venezolana de

Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

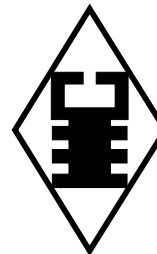
ISSN: 0798-0582

ISSN: E 2343-6239

Vol. 34, No. 3

Julio - Septiembre 2022

Indizada en LILACS, LIVECS,
REVENCYT, LATINDEX,
IMBIOMED, REDALYC



SUMARIO

EDITORIAL

Los Tesoros. Ingrid Nass de Ledo. 123

ARTÍCULOS ORIGINALES

Factores asociados a cáncer de mama Her2 positivo: análisis retrospectivo de un hospital en Perú.
Alejandra Martínez, José M. Vela-Ruiz, Rosa Rivadeneyra-Romero, Jhony A. De La Cruz-Vargas,
Ana Calle-Villavicencio, Carlos Pérez-Ramos, Miguel J. Sotelo. 124

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Caracterización de pacientes con linfoma de Hodgkin en una institución de salud en Medellín, Colombia.
Lina María Martínez S, Lucelly López L, Luis Felipe Álvarez H, Camilo Ruiz M, Juan Diego Villegas Á,
Laura Herrera A, María Antonia Correa S, Yuban S Cuartas A, Ricardo A Cardona Q, Gladys S Mejía P,
Johan Slopera V. 131

William Halsted: su vida, su obra y su legado. A cien años de su muerte. Gonzalo Rafael Barrios Lugo. 141

CASOS CLÍNICOS

Adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento "lepídico". Término a actualizar. A propósito
de un caso. Juan Carlos Araujo-Cuauro, Milagros Sánchez. 152

Microcarcinoma papilar de tiroides: a propósito de un caso. Pablo Montes Arcón, Camilo Pérez Montiel,
Katherine Redondo De Oro. 160

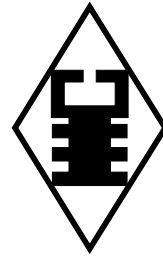
DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Fraude en la investigación médica. Gustavo Gotera González. 165

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 171

Instrucciones generales para los autores V



SUMMARY

EDITORIAL

The Thesaurus. Ingrid Nass de Ledo 123

ORIGINAL ARTICLES

Factors associated with Her2 positive breast cancer: Retrospective analysis of a hospital in Peru.
Alejandra Martinez, Jose M. Vela-Ruiz, Rosa Rivadeneyra-Romero, Jhony A. De La Cruz-Vargas,
Ana Calle-Villavicencio, Carlos Perez-Ramos, Miguel J. Sotelo. 124

REVIEW ARTICLES

Characterization of patients with Hodgkin lymphoma in a health institution in Medellín, Colombia.
Lina Maria Martinez S, Lucelly Lopez L, Luis Felipe Alvarez H, Camilo Ruiz M, Juan Diego Villegas A,
Laura Herrera A, Maria Antonia Correa S, Yuban S Cuartas A, Ricardo A Cardona Q, Gladys S Mejia P,
Johan Slopera V. 131

William Halsted: His life, his work and his legacy. A hundred years after his death. Gonzalo Barrios Lugo. 141

CLINICAL CASES

Mucinous adenocarcinoma with "lepidic" growth pattern. Term to update. About a case. Juan Carlos
Araujo-Cuauro, Milagros Sanchez. 152

Papillary thyroid microcarcinoma: About a case. Pablo Montes Arcon, Camilo Perez Montiel,
Katherine Redondo De Oro. 160

INTEREST IN ONCOLOGY

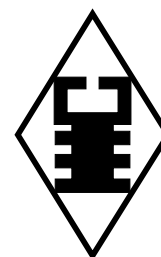
Fraud in medical research. Gustavo Gotera Gonzalez. 165

NEWS

Principal National e International Events 171

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de Oncología



VOL. 34

JULIO- SEPTIEMBRE 2022

Nº 3

EDITORIA:

Dra. Ingrid Nass de Ledo.

EDITORIAASISTENTE:

Dra. Josepmilly Peña Colmenares.

COMITÉ EDITORIAL:

Víctor Acosta Freites.

Ivo Rodríguez González.

Ana Castañeda de Arcia.

Yihad Khalek Méndez.

Carlos F. Pacheco Soler.

EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

ATEPROCA C.A. Tel.: +58 (212) 793-5103

Fax: +58 (212) 781-1737

E-mail: ateproca@gmail.com

<http://www.ateproca.com>

DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

DEPÓSITO LEGAL:

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

ISSN:

0798-0582

E2343-6239

ÍNDICES:

Revista indexada en: LILACS - Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud

(<http://www.bireme.org>). LIVECS - Literatura

Venezolana en Ciencias de la Salud. REVENCYT Índice y Biblioteca Electrónica



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología <http://revencyt.ula.ve>. LATINDEX-Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal <http://www.latindex.org>. IMBIOMED-Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas <http://www.imbiomed.com>. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC) <http://www.redalyc.org/>, Miembro de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME)

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA. 2020 – 2022

PRESIDENTE:

Dra. Aisa Manzo Porras

VICEPRESIDENTE:

Dra. Doris Barboza Dávila

SECRETARIO:

Dr. Juan Carlos Rodríguez Agostini

DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. Cristina García Sebastián

DIRECTOR DE FINANZAS:

Dr. Augusto Pereira González

DIRECTOR DE EDUCACIÓN:

Dr. José Rafael Prince Duno

DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES:

Dr. Alejandro Cordero González

DIRECCIÓN:

Torre del Colegio, piso 2, Of. c- 2, Av. José María Vargas, Santa Fe Norte, Caracas 1080, Venezuela. Tel.: (212) 979-8635 – Fax: (212) 976-4941. E-mail: svotrabajoslibres@gmail.com. svoncologia@gmail.com. Sitio Web: <http://www.oncologia.org.ve>

ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

La Revista Venezolana de Oncología es el órgano oficial de divulgación científica y de información de la Sociedad Venezolana de Oncología, y la cual consta de:

DIRECTORIO: Donde se incluye la información sobre la Directiva de la Sociedad Venezolana de Oncología y del Comité Editorial de la Revista Venezolana de Oncología.

EDITORIAL: En el cual, el editor de la Revista o, por requerimiento de este, algún miembro de la Junta Directiva o demás miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología, emitirá su opinión sobre algún artículo de particular importancia publicado en la Revista, o cualquier otro tópico de importancia relacionado con la oncología o la medicina en nuestro país.

ARTÍCULOS ORIGINALES: Comprenden reportes completos de un trabajo investigativo, ya sea en ciencias básicas o a nivel clínico. Debe contener estudios estadísticos.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN: Comprende reportes de trabajos de revisión clínica o de oncología básica, sin datos estadísticos, pero acompañados de análisis, revisión de la literatura y conclusiones.

CASOS CLÍNICOS: Comprende reportes de casos clínicos, acompañados de análisis y revisión de la literatura.

COMUNICACIONES BREVES: Comprenden reportes cortos sobre casos clínicos o sobre un tópico muy específico en oncología, acompañados de un análisis breve.

DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA: Serán realizados por requerimiento del editor, e incluye revisión de temas de actualidad y de importancia clínica, acompañados de análisis y conclusiones. Deberán ser preparados bajo las mismas normas que los artículos originales.

CARTAS AL EDITOR: Comunicaciones breves, preguntas y controversias basados en el material publicado recientemente en la revista. Máximo 1 hoja y 5 referencias bibliográficas. Se recomienda que esta haga referencia a un trabajo que tenga un tiempo no mayor a dos números anteriores después de publicado el artículo en cuestión.

NOTICIAS: Incluye información sobre eventos científicos, reuniones, congresos, jornadas, etc. Información sobre nuevos miembros de la Sociedad y noticias relacionadas con la oncología. Deben ser enviados con 3 meses de anticipación a la publicación del número correspondiente.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES: Se publicará en todos los números de la Revista, las indicaciones generales para la realización y entrega de manuscritos.

ÍNDICE: Anualmente se publicará un índice de autores y artículos publicados del volumen que finaliza.

La Revista Venezolana de Oncología se distribuye en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología. Es de acceso abierto. Para mayor información comunicarse con la sede de la Sociedad. Es indispensable que actualice su dirección y se mantenga al día con la Sociedad. Realice sus pagos a través de la cuenta N°: 0134-0015-6101-5304-2578 de Banesco, a nombre de la Sociedad Venezolana de Oncología y envíe su comprobante por fax.

Actualice sus datos a través de la página Web de la Sociedad Venezolana de Oncología (www.oncologia.org.ve) o envíelos a la Sede de la Sociedad a través del correo electrónico: (E-mail: svotrabajoslibres@gmail.com)

INSTRUCCIONES GENERALES PARA LOS AUTORES

La REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA, es el órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Oncología (S.V.O.), cuyo objetivo fundamental es la publicación de los trabajos presentados en los congresos nacionales de oncología patrocinados por la Sociedad, o por sociedades científicas afines, ya sean trabajos originales, trabajos de revisión, presentación de casos clínicos, descripción de técnicas o cartas al editor. Asimismo, también publica temas y revisiones de oncología básica o clínica que contribuyan, en forma significativa, en el desarrollo de la oncología.

NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

Se aceptarán artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de la oncología y ciencias afines.

Los manuscritos deben ser enviados a la sede de la Sociedad Venezolana de Oncología, enviando el original y una copia. Asimismo, debe enviar copia del trabajo en CD, identificando, en forma clara, el nombre del archivo (utilizar solamente formato Word 2003 o superior). Los artículos pasarán a ser propiedad intelectual de la Revista, una vez sean publicados.

Debe dirigir una carta solicitando la publicación de dicho manuscrito, la cual debe incluir: aceptación de todas las normas de publicación de la revista. Una declaración de relaciones financieras u otras que pudieran producir un conflicto de intereses. Una declaración que refleje que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores. El nombre, la dirección, el teléfono, fax y la dirección electrónica (E-mail) del autor responsable de comunicarse con los demás autores para las revisiones del trabajo antes de su publicación y llenar la hoja de cesión de derechos de autor que está en nuestra página Web. Se les solicita a los autores sus identificadores (ID) de Redalyc y/o de ORCID. (Research Gate, Google Scholar).

La Revista Venezolana de Oncología se guía por los Requisitos Uniformes para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. [Rev Venez Oncol. 2001;13:(2)][www.icmje.org - www.oncologia.org.ve]. Los manuscritos serán realizados en computadora, preferiblemente en formato Word, en doble espacio, en una sola cara, sobre papel blanco bond base 20, tamaño carta, con márgenes de 2,5 cm a los lados, numeradas. Se recomienda su división en: Resumen, Summary, Introducción, Método, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. La primera página deberá contener exclusivamente el título del

trabajo, nombre completo y dirección del autor(es), la Institución donde se desempeñan. Todas las páginas deben estar numeradas.

Las figuras deberán ser dibujadas profesionalmente y fotografiadas o realizadas en computadora, numerándose de acuerdo a como han sido citadas en el texto. Las fotografías y microfotografías deberán ser reproducciones nítidas, el tamaño no será mayor de 20 cm x 25 cm (8 x 10 pulg.). No deberán montarse, llevarán una etiqueta en la parte posterior en la que se indique el número de la figura, el autor y la parte superior de la misma. Se indicará la magnificación de las microfotografías.

Las fotografías o los gráficos no llevarán leyenda incorporada; esta deberá colocarse aparte, a doble espacio.

Los cuadros se numerarán según sean citados en el texto; llevarán un encabezamiento descriptivo. No se usarán líneas internas horizontales o verticales. Colocar materia explicativa y abreviaturas no estándares en notas al pie.

El ordenamiento general de los manuscritos debe ser el siguiente:

Título: breve, atractivo, preciso, honesto, concordante con la Nomenclatura Internacional de las Enfermedades (O.M.S.), con un máximo de 12-15 palabras.

Autores: nombres y apellidos; el primer lugar corresponderá al redactor del trabajo; el orden de los demás autores corresponderá con su contribución. Deberá incluir la dirección completa del autor principal y su dirección electrónica, especialidad y el nombre de la institución donde se realizó el trabajo y los datos completos de los co-autores. Asimismo, deberá entre los autores tener un especialista en la rama de oncología a la que el manuscrito se refiera.

Resumen: La segunda página debe contener un resumen estructurado, no mayor de 240 palabras; y el cual, debe contener el propósito de la investigación, procedimientos básicos, hallazgos principales y conclusiones principales. El resumen debe ser realizado en español e inglés.

Palabras clave: Debajo del resumen se debe incluir de 3 a 10 palabras clave para ayudar a su indexación. (En español e inglés). Usar los términos de la lista de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) de BIREME (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), si no hay un término adecuado en esa lista, usar un término común.

Introducción: Establecer el propósito del artículo y resumir la justificación del estudio u observación.

Método: Describir claramente como se seleccionaron

los sujetos de investigación, sus características, el cómo y por qué se realizó el estudio en una manera particular. Como se colectaron los datos. Identificar los métodos, aparatos y procedimientos. Identificar y describir brevemente los métodos estadísticos.

Resultados: Presentarlos en una secuencia lógica en el texto, cuadros e ilustraciones.

Discusión: Enfatizar los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones subsiguientes; implicaciones de sus hallazgos y limitaciones. Relacionar sus conclusiones con otros trabajos y con los objetivos del estudio.

Agradecimientos: Enumerar todos los colaboradores que no llenen los criterios de autoría.

Referencias: De acuerdo con las normas del ICMJE (diciembre 2019).

Las referencias bibliográficas deben citarse en el texto, entre paréntesis y en números arábigos sucesivos. Numere los primeros seis autores seguidos de et al. No deben utilizarse más de 60 referencias para los artículos originales, más de 40 referencias para los artículos de revisión, más de 30 referencias para los casos clínicos y comunicaciones breves, más de 5 referencias para las cartas al editor.

Artículos en revistas:

Nass de Ledo I, Marcano D, Quintero AR. Tumores del antro maxilar. Resultados con radioterapia. Rev Venez Oncol. 2000;12(1):9-18.

Libros y monografías:

Veronesi U. Cirugía oncológica. Buenos Aires (Argentina): Editorial Médica Panamericana S.A.; 1991.

Capítulo de un libro:

Bernardello ET, Margossian J, Otero D, Müller G, Bustos J. El modelo de Gail. Hipótesis de riesgo y prevención. En: Hernández G, Bernardello ET, Pinotti JA, Barros AC, editores. Tratamiento Conservador en cáncer de mama. Caracas: McGraw-Hill Interamericana de Venezuela S.A.; 2001. p. 18-24.

Unidades: Se usa el Sistema Internacional (SI) de unidades de medida para las unidades y abreviaturas de unidades. Ejemplos: s para segundo, min para minuto, h para hora, L para litro, m para metro. [www.oncologia.org.ve]

Abreviaturas: Deben evitarse las abreviaturas o usarse lo menos posible. Si se van a usar, deben ser definidas cuando se mencionen por primera vez. No deben aparecer abreviaturas en el título, y si fuera posible, tampoco en el resumen.

La Revista Venezolana de Oncología se publica digitalmente, en forma trimestral en la Editorial Ateproca C.A., en Caracas, Venezuela. La Revista es arbitrada, por lo que los manuscritos enviados, serán revisados por especialistas independientes del Comité Editorial antes de ser publicados. Los manuscritos enviados no serán devueltos. Se les notificará, en forma oportuna, si han sido aceptados para su publicación.

En caso de que el manuscrito fuese publicado por otra revista nacional o internacional, el Comité Editorial notificará a la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), quien tiene previsto como sanción la no publicación de futuros artículos del autor involucrado.

Envíe sus manuscritos a la siguiente dirección:

Revista Venezolana de Oncología

Torre del Colegio, piso 2, Of. C-2,

Av. José María Vargas, Santa Fe Norte,

Caracas 1080, Venezuela.

Tel.: (212) 979-8635 - Fax: (212) 976-4941 - e-mail: svotrabajoslibres@gmail.com

LOS TESAUROS

INGRID NASS DE LEDO

EDITORA

Los tesauros constituyen un conjunto ordenado y estructurado de todos los descriptores o palabras clave que se utilizan en el ámbito biomédico para indexar y clasificar las referencias de los trabajos científicos en las bases de datos bibliográficas que existen. Están organizados de forma jerárquica, de manera que ciertas palabras clave generales son el término principal, y de ellas dependen otras palabras más específicas o términos asociados.

Existen varios tipos de tesauros los más conocidos y de utilidad en nuestro medio son: los términos *MeSH* de PubMed, Emtree de Embase y los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) de Bireme, este último tiene la ventaja que da el mismo término en español, en inglés y en portugués y es un componente que integra la metodología LILACS.

El tesoro no debe confundirse con un diccionario de sinónimos ni con un índice. Su finalidad es ofrecer descriptores que permitan expresar con la mayor exactitud posible una determinada, idea o concepto y facilitar a través de ellos la búsqueda más exacta de la información.

Las palabras clave son a veces menospreciadas por los autores y no son valoradas al momento de realizar el resumen estructurado, se cae así en un grave error que va en perjuicio de la difusión del trabajo científico, estas deben buscarse en los tesauros antes mencionados y en nuestra Revista solicitamos sean en número mínimo de 3 y máximo de 10 y que sean iguales en español e inglés.

La adecuada forma de utilizar las palabras clave y la búsqueda correcta de los descriptores de salud en los tesauros por nosotros recomendados, es de suma importancia para que el esfuerzo realizado en la elaboración del trabajo científico se vea reflejado en su máxima difusión.

Amigo lector y colaborador con nuestra Revista ante la cercanía de nuestro magno evento el Congreso Venezolano de Oncología, en noviembre de este año, les recomendamos antes de enviarnos su trabajo revisar las normas e instrucciones para los trabajos libres en sus diferentes modalidades disponibles en nuestra página Web, utilizar los descriptores de la salud y las palabras clave adecuadas.

FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE UN HOSPITAL EN PERÚ

ALEJANDRA MARTÍNEZ, JOSÉ M. VELA-RUIZ, ROSA RIVADENEYRA-ROMERO, JHONY A. DE LA CRUZ-VARGAS, ANA CALLE-VILLAVICENCIO, CARLOS PÉREZ-RAMOS, MIGUEL J. SOTELO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN CIENCIAS BIOMÉDICAS UNIVERSIDAD RICARDO PALMA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ONCOLÓGICA HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA, CLÍNICA ONCOLÓGICA ALIADA, LIMA, PERÚ.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar los factores asociados al cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora durante el período 2016-2019. **MÉTODO:** La investigación es observacional, retrospectiva, cuantitativa, analítica y de tipo casos y controles. Con una muestra de 43 mujeres diagnosticadas HER2 (+) y 86 HER2 (-). La evaluación estadística se desarrolló en el programa SPSSv.23, aplicando la prueba Chi cuadrado y el *Odds Ratio*, con nivel de significancia del 5 %. **RESULTADOS:** La edad media fue de 55 años; la asociación entre cáncer de mama HER2 positivo y edad, índice de masa corporal, tamaño del tumor, grado histológico y estadio clínico fueron (OR:0,821; IC 95 % =0,360-1,871; P:0,639), (OR:0,427; IC 95 % =0,146-1,244; P:0,119), (OR:0,487; IC 95 % =0,208-1,139; P:0,097), (OR:1,538; IC 95 % =1,351-1,750; P:0,076), (OR:1,218; IC 95 % =0,391-3,798; P:0,734) respectivamente. **CONCLUSIÓN:** En nuestro estudio retrospectivo existen variables como edad, grado histológico e índice de masa corporal que no se encuentran asociado a cáncer de mama HER2 positivo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, factores asociados, subtipo HER2 positivo.

SUMMARY

OBJECTIVE: Determine factors associated with HER2 positive breast cancer in patients treated at Maria Auxiliadora Hospital during 2016-2019. **METHOD:** The research is observational, retrospective, quantitative, analytical and of case and control type. 43 women diagnosed HER2 (+) 86 HER2 (-). The statistical evaluation was developed in the SPSSv.23 program, applying the Chi square test and the Odds Ratio, with a significance level 5 %. **RESULTS:** The mean age was 55 years; The association between HER2 positive breast cancer, age, body index mass, tumor size, histological grade and clinical stage were (OR: 0.821; 95 % CI = 0.360-1.871; P: 0.639), (OR: 0.427; 95 % CI = 0.146- 1.244; P: 0.119), (OR: 0.487; 95 % CI=0.208-1.139; P: 0.097), (OR: 1.538; 95 % CI = 1.351-1.750; P: 0.076), (OR: 1.218; 95 % CI=0.391 -3.798;P: 0.734) respectively. **CONCLUSION:** In our retrospective study, there are variables such as age, histological grade, body index mass that are not associated with HER2-positive breast cancer.

KEY WORDS: Breast cancer, associated factors, subtype HER2 positive.

Recibido: 02/04/2022 Revisado: 10/05/2022

Aceptado para publicación: 01/06/2022

Correspondencia: Dr. José Manuel Vela Ruiz. Av. Benavides 5440, Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.
E-mail: semaxxvr@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más habitual en las mujeres de países desarrollados y en vías de desarrollo, representando el 16 % de los cánceres en el sexo femenino. En el año 2018 se diagnosticaron aproximadamente más de 2 millones de nuevos casos de cáncer de mama a nivel mundial ⁽¹⁾.

En Latinoamérica, aproximadamente 462 000 mujeres reciben el diagnóstico de cáncer de mama, y más de 100 000 fallecieron a causa de esta patología. Si continúan las tendencias actuales, en el año 2030, se proyecta que el número de diagnósticos de cáncer mamario aumentará en un 34 % en las Américas ⁽²⁾. En América, Europa oriental, Asia occidental y África austral se reportan incidencias moderadas, pero en incremento. La menor incidencia registrada es en la mayoría de los países africanos, sin embargo, con reportes de aumento de casos ⁽²⁾.

En cuanto a las tasas de supervivencia, estas presentan una desigualdad a nivel mundial: más del 80 % para Norteamérica, Suecia y Japón, aproximadamente un 60 % en países con ingresos medios y menos del 40 % para los países con bajos ingresos. Las bajas tasas de supervivencia en los países en vía de desarrollo estarían asociadas principalmente a la falta de programas de diagnóstico precoz ⁽²⁾.

Es conocido que la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se presenta hasta en un 25 %-30 % de los carcinomas mamarios los cuales tienen la denominación de HER2 positivo (+), que se caracteriza por presentar una alta agresividad con metástasis tempranas, altas tasas de recidiva y un menor tiempo de sobrevida. Aproximadamente una de cada cinco mujeres diagnosticadas con cáncer mamario de todo el mundo es HER2 positivo ⁽³⁾.

En la actualidad, cada año, al menos 276 000

mujeres en todo el mundo son recientemente diagnosticadas con cáncer de mama HER2 (+) con proyecciones para el año 2030 de 540 mil casos ⁽³⁾. En países emergentes como Perú, se registraron en el 2018, 6 985 casos nuevos mientras que 1 858 mujeres murieron a causa de esta enfermedad ⁽³⁾. Según el Ministerio de Salud Peruano, el 17 %-30 % de los cánceres de mama son de fenotipo HER2 positivo ⁽⁴⁾.

Algunos factores como edad, índice de masa corporal (IMC), tamaño de la tumoración, grado histológico, estadio clínico han sido asociados como influyentes en el desarrollo del cáncer mamario HER2 positivo; sin embargo, en nuestro medio hay poca investigación que asocien los factores presentados a esta patología ⁽⁴⁻⁶⁾.

Por lo descrito, consideramos importante la investigación de los factores asociados al cáncer de mama HER2 (+) en nuestro ámbito, por lo cual se realizó este estudio a fin de poder analizar los factores asociados a dicho cáncer en nuestro contexto para contribuir con nuevos aportes académicos y de esta forma podrán generarse estrategias preventivas e intervenciones costo efectivas, que permitirán controles y manejos más estrictos, logrando a largo plazo disminuir la incidencia y morbilidad de esta neoplasia.

MÉTODO

Es un estudio cuantitativo, observacional, retrospectivo, analítico y de tipo casos y controles. La población de este estudio fueron mujeres atendidas en el departamento de oncología con diagnóstico de cáncer de mama en el Hospital María Auxiliadora durante el período comprendido entre enero de 2016 a diciembre de 2019.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para el grupo casos: mujeres con diagnóstico de cáncer mamario HER2 positivo por

inmunohistoquímica o FISH; y para el grupo control: mujeres con diagnóstico de cáncer de mama HER2 negativo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Historias clínicas que no contemplen todos los datos de interés para la investigación y mujeres gestantes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo. Según los criterios mencionados se contó con 129 mujeres con cáncer de mama. El muestreo fue aleatorio simple. La muestra fue conformada por 43 pacientes para el grupo caso y 86 para el grupo control. Se obtuvo la muestra aplicando la fórmula para casos y controles, con una potencia de prueba de 80 %, se mantuvo la relación 1 a 2 entre los grupos, es decir, por cada mujer del grupo caso había dos en el grupo control. Las variables independientes consideradas fueron edad, IMC, tamaño del tumor, grado histológico y estadio clínico; la variable dependiente fue cáncer de mama HER2 positivo.

La técnica de recolección de datos consistió en la inspección de historias clínicas, el instrumento para el acopio de datos fue una ficha de recolección de datos la cual se elaboró en base a los objetivos y la operacionalización de variables.

PROCESAMIENTO

La información fue procesada en el programa estadístico IBM *SPSS Statistics* 23. Realizado el ingreso de la información se procedió con el control de calidad de la base de datos mediante técnicas como depuración, consistencia, entre otros, que permitieron la corrección de errores de digitación, observación de datos erróneos o faltantes, reduciendo así cualquier sesgo de selección.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usaron medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar)

para las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Para determinar los factores asociados a cáncer de mama HER2 positivo se aplicó la prueba Chi cuadrado para establecer la asociación entre variables; luego se analizó con el *Odds Ratio (OR)*, y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95 % con un nivel de significancia estadística de 5 % ($P < 0,05$).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú, con código de comité PG-087-2020 el 8 de Diciembre de 2020.

Todos los procedimientos realizados en este estudio preservaron los derechos fundamentales y la integridad de los pacientes que fueron sujetos de investigación, garantizando la confidencialidad de los datos obtenidos.

Este proyecto se desarrolló en el contexto de las VII disertaciones de tesis, según la metodología previamente publicada ⁽⁷⁾ y en base a la tesis “Factores asociados a cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora durante 2016-2019” ⁽⁸⁾.

RESULTADOS

Se estudió un total de 129 pacientes con cáncer de mama (43 casos y 86 controles). La edad media de las pacientes con cáncer mamario HER2 positivo (casos) fue de 55 años, con una desviación estándar de 12; en el grupo de los controles la edad media fue de 54 años con una desviación estándar de 11,9; las pacientes con una edad mayor o igual a 50 años representan el 67,4 % en el grupo de casos y el 66,3 % para el grupo control, además no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la

edad y el cáncer de mama HER2 positivo (OR: 0,821; IC 95 %= 0,360-1,871; P= 0,639).

El 86 % de pacientes del grupo de casos presentaron un IMC elevado (sobrepeso/obesidad), mientras que en el grupo control fue del 76,7 %. No se encontró asociación significativa entre el IMC y este subtipo de cáncer de mama (OR: 0,427; IC 95 %= 0,146-1,244; P=0,119).

En relación con el tamaño tumoral, no se encontraron tumores menores o iguales a 2 cm en el grupo de casos, sin embargo, el 65,1 % presentó un tamaño mayor a 2 cm pero menor o igual a 5 cm y el 34,9 % tenía un tamaño mayor a 5 cm; en tanto el grupo control si presentó casos de tumores menores a 2 cm (4,6 %), se observó además que el 77,3 % eran tumores mayores a

2 cm pero menores o iguales a 5 cm y el 22,1 % midieron más de 5 cm. Nuestro análisis no encontró relación entre el tamaño tumoral y este subtipo de neoplasia (OR: 0,487; IC 0,208 -1,139; P= 0,097).

Ninguna paciente con cáncer de mama HER2 positivo presentaba grado histológico bien diferenciado, el 51,2 % presentó grado histológico moderadamente diferenciado y el 48,8 % fue pobremente diferenciado; en tanto en el grupo control se observó que el 7 % de tumores eran bien diferenciados, el 62,8 % y 30,2 % eran moderadas y pobremente diferenciados respectivamente. En cuanto a la asociación estadística no se pudo obtener el *odds ratio* debido al poco tamaño muestral.

Cuadro 1. Características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo

Variable	HER2 + (n=43) n (%)	HER2- (n=86) n (%)	Valor P
Rango de edad			0,895
Menor de 50 años	14 (32,6)	29 (33,7)	
Mayor o igual a 50 años	29 (67,4)	57 (66,3)	
IMC			0,214
Normal	6 (14)	20 (23,3)	
Elevado (sobrepeso/obesidad)	37 (86)	66 (76,7)	
Tamaño del tumor			0,120
Menor o igual a 2 cm	0 (0)	4 (4,6)	
Mayor a 2 cm y menor o igual a 5 cm	28 (65,1)	63 (77,3)	
Mayor a 5 cm	15 (34,9)	19 (22,1)	
Grado histológico			0,076
Bien diferenciado	0 (0)	6 (7)	
Moderadamente diferenciado	22 (51,2)	54 (62,8)	
Pobremente diferenciado	21 (48,8)	26 (30,2)	
Estadio clínico			0,713
No metastásico	38 (88,4)	74 (86)	
I	0 (0)	6 (7)	
II	14 (32,6)	42 (48,8)	
III	24 (55,8)	26 (30,2)	
Metastásico (IV)	5 (11,6)	12 (14)	

Con respecto al estadio clínico, ninguna paciente con HER2 positivo presentó estadio clínico I, el 88,4 % se encontraba en estadio clínico II o III y el 11,6 % en estadio metastásico; mientras que en el grupo control el 86 % correspondía a estadios I, II o III y el 12 % a un estado metastásico. Además, no se halló

asociación estadística significativa (OR:1,218; IC 95 %=0,391-3,798; P=0,734).

En lo que refiere al análisis multivariado, no se encontró asociación significativa entre las variables estudiadas, como se detalla en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Asociación estadística de los factores asociados a cáncer de mama HER2 positivo

Variable	OR ajustada	IC 95 %	Valor P
Rango de edad	0,821	0,360 - 1,871	0,639
IMC	0,427	0,146 - 1,244	0,119
Tamaño del tumor	0,487	0,208 - 1,139	0,097
Estadio clínico	1,218	0,391 - 3,798	0,734

DISCUSIÓN

El presente estudio fue realizado en el Hospital María Auxiliadora en Lima, Perú, debido a que el cáncer de mama HER2 positivo es una de las neoplasias más frecuentes en mujeres en edad fértil ⁽⁷⁻⁹⁾, por ello es importante realizar este tipo de investigaciones en nuestro medio.

En el análisis de nuestros resultados obtuvimos que la edad promedio de las pacientes con cáncer de mamario HER2 positivo fue de 55 años, lo cual es concordante con lo previamente reportado en otros estudios ^(10,11) como los de Slater y col., y Aman y col. ^(11,12). Aunque esta neoplasia es un subtipo de cáncer de mama frecuente en mujeres más jóvenes en comparación con otros tipos de cáncer mamario como el luminal ^(4,6,14), es probable que no hayamos encontrado una relación estadísticamente significativamente por el pequeño tamaño muestral de las investigaciones.

En lo referente al IMC, es conocido que su elevación influye como factor de riesgo para desarrollar cáncer mamario ⁽¹⁴⁾. En nuestro estudio se obtuvo que la mayoría de pacientes con HER2 positivo presentaba un IMC elevado (86 %), resultado comparable con el reportado por Chunga ⁽¹⁵⁾ que registran un total de 54 % de pacientes con sobrepeso/obesidad en este subtipo de neoplasia. Sin embargo, también hay estudios que registran un IMC elevado asociado a subtipos de neoplasia luminal dentro de su proceso patológico ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

En relación con el tamaño tumoral, diferentes análisis asocian al cáncer de mama HER2 + con tumores mayores a 2 cm. Nuestros resultados describen que la mayoría de las pacientes del grupo de casos presentaron un tamaño tumoral mayor a 2 cm y menor o igual 5 cm (65,1 %), y que ninguna paciente tenía un tamaño tumoral menor a 2 cm; sin embargo, no se encontró una asociación estadística significativa, pero si una

mayor frecuencia; similares hallazgos son los observados en el estudio de Cerna⁽¹⁷⁾ ($P=0,844$). Información que difiere según lo documentado por Meléndez y col.⁽¹⁶⁾ y Quirós y col.⁽¹³⁾ quienes también describen una asociación entre el mayor tamaño y la agresividad de este subtipo.

Además la mayoría de mujeres del grupo de casos presentaron una moderada (51,2 %) o pobre diferenciación histológica (48,8 %), valores que concuerdan con estudios como el de Meléndez R y col.⁽¹⁷⁾, donde el 66 % de pacientes tenían grado histológico alto relacionados con el subtipo HER2 positivo además de una asociación significativa ($P=0,017$); y el observado por Cerna⁽¹⁷⁾ ($P=0,05$) y Ruschoff y col.⁽¹⁸⁾.

En el análisis del estadio clínico, ninguna paciente con neoplasia mamaria HER2 positivo presentó estadio clínico I y la mayor parte se encontraban en estadios no metastásicos (II o III con un 88,4 %), hallazgos similares a los registrados por Chunga⁽¹⁵⁾, quien encontró que un 62 % de mujeres con HER2 + cursaban con estadio clínico avanzado; y por Cerna⁽¹⁷⁾ que no evidenció metástasis en un 94 % de pacientes. La ausencia de pacientes con estadio clínico I puede deberse a la agresividad y alta tasa de replicación que se presenta en este subtipo de cáncer^(13,14).

Si bien en nuestro trabajo se evidenció un alto porcentaje de pacientes con HER2 + con IMC elevado (86 %), tamaño tumoral > 2 cm (100 %), grado histológico moderado (51,2 %) y pobremente diferenciado (48,8 %) con estadio clínico no metastásico (88,4 %), no se encontró relación estadísticamente significativa entre estos factores y este subtipo neoplásico, lo cual puede deberse a las características propias de la población y a la data de pacientes obtenidas, sin embargo, la frecuencia elevada de estas características nos llama la atención por la agresividad y forma de presentación tanto clínica como histológica.

Según la Sociedad Estadounidense del

Cáncer, las neoplasias mamarias positivas para HER2 tienen muchas más probabilidades de responder a los medicamentos que se dirigen a la proteína HER2, a pesar de que pueden crecer y propagarse rápidamente. Es por ello que es importante saber qué aspectos pueden estar asociados para mejorar el manejo de este subtipo de cáncer⁽⁸⁾.

Se encontró una mayor frecuencia de estadios tumorales avanzados y grado histológico pobremente diferenciado en las pacientes HER2 positivas, sin asociación significativa. No se encontraron variables asociadas al cáncer de mama HER2 positivo en este estudio, se sugiere nuevas investigaciones de tipo prospectivo o retrospectivo en otros hospitales y trabajos multicéntricos para poder buscar asociaciones según el país o contexto por la importancia de este subtipo de cáncer.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Instituto Ciencias Biomédicas de la Universidad Ricardo Palma, al equipo y jefe de servicio de admisión, Miguel Chutas, del Hospital María Auxiliadora y a la unidad de investigación del departamento de Oncología del Hospital María Auxiliadora.

REFERENCIAS

1. Pronóstico del cáncer de mama: mortalidad y esperanza de vida [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: URL: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/mas-informacion/evolucion-cancer-mama>
2. OMS, cáncer de mama: prevención y control [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: URL: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>
3. Datos epidemiológicos. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: URL: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>

4. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017;389(10074):1134-1150. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8. PMID: 27865536.
5. De La Cruz-Vargas JA, Correa-Lopez LE, Alatrasta-Gutierrez de Bambaren M, Sanchez Carlessi HH, Promoviendo la investigación en estudiantes de medicina y elevando la producción científica en las universidades: experiencia del curso taller de titulación por tesis. *Educ Médica*. 2019;20(4):199-205. <http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v20i2.2906>
6. Qin T, Yuan Z-Y, Peng R-J, Bai B, Zeng Y-D, Shi Y-X, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors for HER2-positive patients with metastatic breast cancer in southern China. *Arch Med Sci AMS*. 2015;11(3):544. doi: 10.5114/aoms.2015.52356
7. Martínez Solórzano A. Factores asociados a cáncer de mama HER2 positivo en las pacientes atendidas en el Hospital María Auxiliadora 2016-2019. Repositorio institucional - URP [Internet]. 2021 [citado el 23 de octubre de 2021]; Disponible en: URL: <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/3791>
8. HER2 Breast Cancer: What is it, treatment, and more [Internet]. [citado 6 de enero de 2021]. Disponible en: URL: <https://www.healthline.com/health/breast-cancer/her2-positive-survival-rates-statistics#what-it-is>
9. Duvergel Calderín D, de Armas Fernández MC, Salvent Tames A, Olivera Fonseca EM, Romero Viamonte K. Caracterización histopatológica del cáncer de mama infiltrante HER2 positivo en el Hospital Hermanos Ameijeiras. *Rev Cuba Obstet Ginecol* [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020];45(4). Disponible en: URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0138-600X2019000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Castillo García M. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima - Perú) 2014. Repos Tesis - UNMSM [Internet]. 2016 [citado 16 de octubre de 2020]; Disponible en: URL: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/6912>
11. Slater H. Factors associated with lymph node involvement in T1 cT1N0 HER2-positive breast cancer [Internet]. Cancer Network. [citado 23 de octubre de 2021]. Disponible en: URL: <https://www.cancernetwork.com/view/factors-associated-lymph-node-involvement-t1-ct1n0-her2-positive-breast-cancer>
12. Aman NA, Doukoure B, Koffi KD, Kouli BS, Traore ZC, Kouyate M, et al. HER2 overexpression and correlation with other significant clinicopathologic parameters in Ivorian breast cancer women. *BMC Clin Pathol*. 2019;19(1):1. doi: <https://doi.org/10.1186/s12907-018-0081-4>
13. Quirós-Alpizar JL, Arce-Jiménez I, Torrealba-Acosta G, Jiménez-Montero E, Barrientos-Cordero R. Detección del receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2/Neu): inmunohistoquímica en carcinomas de mama. *Acta Médica Costarric*. marzo de 2015;57(1):23-8. Disponible en: URL: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022015000100004&lng=en.
14. Cáncer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica© 2019 [Internet]. [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: URL: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=2>
15. Chunga Patiño BL. Perfil clínico epidemiológico de pacientes con cáncer de mama Her-2 positivo en el Hospital-III EsSalud José Cayetano Heredia-Piura 2013-2017. Universidad Privada Antenor Orrego [Internet]. 2020 [citado el 23 de octubre de 2021]; Disponible en: URL: <https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/6051>
16. Meléndez Guevara RA, Asencio Aguedo AY. Factores clínico-patológicos asociados a la amplificación del gen HER2/Neu en pacientes con cáncer de mama HER2 2+. *An Fac Med*. 2017;78(4):381-385. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v78i4.14257>
17. Cerna YA. Perfil Epidemiológico de cáncer de mama HER-2 positivo en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre Junio de 2012 a Junio de 2015. Univ Ricardo Palma [Internet]. 2016 [citado 16 de octubre de 2020]; Disponible en: URL: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/urp/492>
18. Ruschoff J, Lebeau A, Kreipe H, Sinn P, Gerharz CD, Koch W, et al. Assessing HER2 testing quality in breast cancer: Variables that influence HER2 positivity rate from a large, multicenter, observational study in Germany | *Modern Pathology* [Internet]. [citado 23 de octubre del 2021]. Disponible en: URL: <https://www.nature.com/articles/modpathol2016164>

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN EN UNA INSTITUCIÓN DE SALUD EN MEDELLÍN, COLOMBIA

LINA MARÍA MARTÍNEZ S, LUCELLY LÓPEZ L, LUIS FELIPE ÁLVAREZ H, CAMILO RUIZ M, JUAN DIEGO VILLEGAS Á, LAURA HERRERA A, MARÍA ANTONIA CORREA S, YUBAN S CUARTAS A, RICARDO A CARDONA Q, GLADYS S MEJÍA P, JOHAN SLOPERA V

UNIVERSIDAD PONTIFICIA BOLIVARIANA, ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD, FACULTAD DE MEDICINA, HOSPITAL PABLO TOBÓN URIBE. UNIVERSIDAD DE ANTIOQUÍA MEDELLÍN, COLOMBIA.

RESUMEN

OBJETIVO: Caracterizar los pacientes con linfoma de Hodgkin en un centro de salud de alta complejidad del área metropolitana de Medellín, Colombia. **MÉTODO:** Estudio de cohorte retrospectivo, que incluyó pacientes con linfoma de Hodgkin. La recolección de información fue por revisión de historias clínicas. Los datos obtenidos fueron consignados en Microsoft Excel y analizados en IBM SPSS versión 22. **RESULTADOS:** Se recolectaron 117 pacientes, el 51 % era de sexo femenino. Del total de pacientes, el 42 % tuvo diagnóstico de linfoma clásico y un 29 % se encontraba en estadio II. El estudio imagenológico más usado fue la tomografía computarizada en un 86 %. El 77 % de la población tuvo seguimiento ambulatorio mientras se encontró una mortalidad del 9 %. **CONCLUSIÓN:** La caracterización de la población con esta patología concuerda con lo reportado en la bibliografía, se presenta sin predisposición por sexo, el linfoma más frecuente el clásico con estadio II; la ayuda diagnóstica que prevaleció fue un estudio con buen rendimiento diagnóstico como la tomografía computarizada, lo que denota un buen abordaje diagnóstico y seguimiento a los pacientes. La mortalidad encontrada en la población manejada en esta institución fue de un 9 %, el cual no es considerado despreciable.

PALABRAS CLAVE: Linfoma, enfermedad de Hodgkin, hematología, linfocitos.

SUMMARY

OBJECTIVE: To characterize patients diagnosed with Hodgkin's lymphoma in a highly complex health institution in the metropolitan area of Medellín, Colombia. **METHOD:** Retrospective cohort study, which included patients with Hodgkin's lymphoma. Information gathering was done by review of medical stories. The data obtained were recorded on Microsoft Excel and analyzed in the IBM SPSS version 22 program. **RESULTS:** 117 patients were collected, 51 % were female. Of the total of patients, 42 % had a diagnosis of classic lymphoma and 29 % were diagnosed in stage II. Regarding imaging studies, the most commonly used diagnostic method was the computed tomography in 86 % of patients. 77 % of the population had ambulatory follow-up while a mortality of 9 % was found. **CONCLUSION:** The characterization of the population with this pathology in Medellín, Colombia, according to the found in the literature, is presented without predisposition by sex, the most frequent type of lymphoma is the classic with stage II; the diagnostic helps that prevailed was a study with good diagnostic performance such as computed tomography, which denotes a good diagnostic approach and patient follow-up. Mortality found in the population managed in this institution was 9%, a value that is not considered negligible.

KEY WORDS: Lymphoma, Hodgkin disease, hematology, lymphocytes.

Recibido: 14/03/2022 Revisado: 17/05/2022

Aceptado para publicación: 12/06/2022

Correspondencia: Yuban S Cuartas A. Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78 B N 72 a 109. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina. Colombia Tel: +57(4) 4488388.

E-mail: yuban.cuartas@upb.edu.co

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Hodgkin (HL) es un cáncer primario del sistema inmune que se presenta a cualquier edad, aunque con una mayor incidencia entre la tercera y la cuarta década de vida ⁽¹⁻³⁾. El HL es un cáncer clínico-patológicamente único, que se origina en las células B del centro germinal y tiene una incidencia anual de 2-3 por 100 000; lo que representa el 0,5 % de todas las malignidades nuevas diagnosticadas en EE.UU. ^(2,5). La supervivencia general del HL recién diagnosticado es aproximadamente del 80 % al 90 % ^(1,4). La tasa de recaída con radioterapia varía entre 20 % y 40 %; por otro lado, la radioterapia de campo extendido y la irradiación linfoide total se asociaron con la aparición de tumores sólidos secundarios entre 5 y 10 años después del tratamiento, el riesgo relativo de un cáncer sólido secundario es significativamente mayor entre los sobrevivientes de HL respecto a la población general, además de persistir durante al menos 25 años ^(6,7).

De acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el HL se clasifica en linfoma de Hodgkin clásico (CHL) o con predominio linfocítico nodular (NLPHL) ⁽⁷⁾. El HL clásico incluye cuatro variantes: esclerosis nodular (70 %), celularidad mixta (20 % a 25 %), rica en linfocitos (5 %) y empobrecida en linfocitos (menos del 1 %) ⁽⁸⁾. La mayoría de los pacientes son asintomáticos o tienen una linfadenopatía indolora; aproximadamente el 75 % de pacientes cursan con linfadenopatía cervical y/o supraclavicular, con presencia de masa mediastínica en un 60 % de los pacientes con HL tipo esclerosis nodular ⁽⁹⁾. Los hallazgos hematológicos incluyen leucocitosis, linfopenia, eosinofilia, anemia, fosfatasa alcalina elevada, velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada y Proteína C Reactiva (PCR) elevada ⁽⁹⁾.

La importancia de los estudios imagenológicos en los protocolos actuales para pacientes con HL es preponderante, pues determina la estadificación de la enfermedad; estos incluyen la radiografía de tórax, Tomografía Computarizada (TC) contrastada de cuello, tórax, abdomen y pelvis, y exploración con *PET CT* (tomografía por emisión de positrones – por sus siglas en inglés); la resonancia magnética suele usarse para una evaluación más detallada, particularmente de huesos y tejidos blandos, sin embargo, a menudo es utilizada como el primer estudio de imagen por la *European Network for Pediatric Hodgkin Lymphoma (EuroNet-PHL)* ^(2,10).

A pesar de su gran relevancia clínica y de que el uso de ayudas diagnósticas de imagen es parte del pilar de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HL, pocos son los estudios que caractericen los hallazgos imagenológicos en la población Latinoamericana. El objetivo del presente estudio fue caracterizar los pacientes con diagnóstico de HL y sus características imagenológicas en una institución de salud de alta complejidad del área metropolitana de Medellín. Colombia.

MÉTODO

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, la población de estudio fueron pacientes con diagnóstico histológico confirmado de HL quienes se hubieran realizado estudios radiológicos durante todas las atenciones en una institución de salud de alta complejidad del área metropolitana de Medellín. No se realizó cálculo muestral, puesto que se incluyeron todos los pacientes dentro del período establecido.

Técnica e instrumentos de recolección

La fuente de la información fue secundaria, a través de las historias clínicas, de los pacientes

con diagnóstico de HL. Para la recolección de la información se diseñó un formulario por parte del grupo de investigación, donde se recopilaron las variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas.

Procesamiento de la información y plan de análisis

La información recolectada fue digitada en una base de datos, las variables allí ingresadas se validaron con el fin de disminuir los posibles errores en digitación. El análisis se llevó a cabo a través del programa IBM SPSS Versión 22, se usaron frecuencias absolutas y relativas para describir las variables cualitativas, y mediana con rangos intercuartílicos para la edad.

Consideraciones éticas

La presente investigación se clasificó sin riesgo según la resolución 0008430 del Ministerio de Salud de Colombia, y contó con la aprobación del Comité de Ética de las instituciones participantes.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 117 pacientes, donde el 50,4 % (59) eran de sexo femenino. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 32 años, con un percentil 25 (P25) de 24 años y percentil 75 (P75) de 54 años. El 57,8 % (63) pertenecían al régimen de seguridad social contributivo, y 32,1 % (35) pertenecían al subsidiado.

En relación con los antecedentes patológicos personales, ningún paciente tenía antecedente de leucemia ni de infección por virus del Epstein Barr, pero el 31,6 % de ellos (37) no tenían registro en la historia clínica de esta variable. Respecto a la historia familiar, se encontró que únicamente el 2,56 % (3) de pacientes tenían registro de linfoma no Hodgkin, y 1,7 % (2) de

leucemia; el 63,2 % (74) no tenía reporte de esta información (Cuadro 1).

Cuadro 1. Antecedentes personales de los pacientes

Antecedente*	n (%)
Linfoma de Hodgkin	67 (57,8)
Linfoma no Hodgkin	8 (6,9)
VIH	6 (5,2)
Infección con linfocitosis	5 (4,3)
Trombocitopenia	4 (3,4)
Otras neoplasias	4 (3,4)
Anemia aplásica	2 (1,7)
Tuberculosis	2 (1,7)

* No son excluyentes.

En relación con la presentación clínica, las características más frecuentes fueron la linfadenopatía asintomática y los síntomas B, los cuales fueron presentados por el 60,6 % (71) y 32,4 % (38) de pacientes (Cuadro 2).

Cuadro 2. Presentación clínica de los pacientes

Característica clínica*	n (%)
Linfadenopatía asintomática	71 (60,6)
Síntomas B**	38 (32,4)
Hepatoesplenomegalia	27 (23,0)
Masa mediastinal en rayos X	13 (11,1)
Edema en esclavina	3 (2,5)
Prurito para neoplásico	2 (1,7)

* No son excluyentes

** Diaforesis nocturna, fiebre y/o pérdida objetiva de peso.

De acuerdo con la caracterización del linfoma, la principal clasificación histológica fue la clásica con 53,8 % (63), y el subtipo más frecuente el de

esclerosis nodular con el 47,8 % (56) pacientes, por su parte, el estadio más frecuente fue el II con 29 % (34).

Cuadro 3. Caracterización del linfoma de Hodgkin en los pacientes

Característica		n (%)
Clasificación histológica*	Clásica	63 (53,8)
	Esclerosis nodular	56 (47,8)
	Celularidad mixta	25 (21,3)
	Para-granuloma nodular	3 (2,5)
	Depleción de linfocitos	2 (1,7)
	Rico en linfocitos	2 (1,7)
Estadio	ND	21 (17,9)
	I	8 (6,8)
	II	34 (29,0)
	III	30 (25,6)
	IV	27 (23,0)
Recurrencia	ND	18 (15,3)
	Si	12 (10,2)
	No	86 (73,5)
	ND	19 (16,2)

* No son excluyentes.

En cuanto a las imágenes diagnósticas, la más utilizadas fueron la TC, la cual se realizó en el 87,8 % (101) de pacientes y la ecocardiografía en

el 58,9 % (69) de ellos, aunque también destaca el *PET-CT* con el 47 % (55) (Cuadro 4).

Cuadro 4. Imágenes diagnósticas utilizadas

Ayuda diagnóstica*	n (%)
Rayos X de tórax	57 (48,7)
Tomografía computarizada	101 (87,8)
Resonancia nuclear magnética	17 (14,5)
Tomografía por emisión de positrones	55 (47,0)
Gammagrafía ósea	1 (0,9)
Ecocardiografía	69 (58,9)
Ecografía doppler de miembros inferiores	4 (3,4)
Otros rayos X	3 (2,5)
Otras ecografías	13 (11,1)

* No son excluyentes

Respecto a los hallazgos radiológicos, se encontró que las adenopatías tanto en mediastino y cabeza y cuello fueron las más frecuentes para la TC con un 66 % (66) y 60 % (60) respectivamente, mientras que, en la tomografía por emisión de

positrones, el 49,1 % (27) presentó adenopatías en cabeza y cuello y 56,3 % (31) mediastinales. Los hallazgos mediastinales fueron los más frecuentes en la radiografía de tórax, presentándose en 38,6 % (22) de los pacientes (Cuadro 5).

Cuadro 5. Hallazgos radiológicos de los pacientes

Hallazgos en ayudas diagnósticas**	n (%)*
TC	Adenopatías
	Adenopatías en cabeza y cuello 60 (60,0)
	Adenopatías axilares 25 (25,0)
	Adenopatías inguinales 11 (11,0)
	Adenopatías pélvicas 4 (4,0)
	Adenopatías mediastinales 66 (66,0)
	Adenopatías intra-abdominales 40 (39,6)
	Adenopatías en extremidades 1 (1,0)
	Hallazgos extra-nodales
	Pulmonares 31 (31,0)
	Cardíacas 8 (8,0)
	Músculo-esqueléticas 9 (8,9)
	Abdominales 35 (34,7)
	Sistema nervioso central 1 (1,0)
	Órgano abdominal comprometido
	Hígado 20 (19,8)
	Bazo 18 (17,8)
	Aparato gastrointestinal 9 (8,9)
	Otros 5 (4,9)
Ecocardiografía	FEVI reducida (< 40 %) 2 (2,9)
	FEVI en rango medio (40 %-50 %) 2 (2,9)
	FEVI conservada (> 50 %) 63 (91,3)
	Derrame pericárdico 10 (14,5)
	Anormalidad valvular 7 (10,1)
Rayos X de tórax	Opacidades alveolares 9 (15,8)
	Opacidades intersticiales 15 (26,3)
	Nódulo-masa pulmonar y/o ensanchamiento mediastinal 22 (38,6)
	Derrame pleural 20 (35,1)
Tomografía por emisión de positrones	Adenopatías
	Adenopatías en cabeza y cuello 31 (56,3)
	Adenopatías axilares 8 (14,5)

Continúa en la pág. 136...

...continuación de Cuadro 5.

Hallazgos en ayudas diagnósticas**	n (%)*
Adenopatías inguinales	5 (9,1)
Adenopatías pélvicas	1 (1,8)
Adenopatías mediastinales	27 (49,1)
Adenopatías intra-abdominales	6 (10,9)
Hallazgos extra-nodales	
Pulmonares	12 (21,8)
Músculo-esqueléticas	5 (9,1)
Abdominales	12 (21,8)
Sistema nervioso central	2 (3,6)
Órgano abdominal comprometido	
Hígado y vía biliar	7 (12,7)
Bazo	4 (7,2)
Ovario	2 (3,6)
Otros	2 (3,6)
Resonancia nuclear magnética	
Adenopatías	
Adenopatías en cabeza y cuello	4 (23,5)
Adenopatías axilares	2 (11,8)
Adenopatías inguinales	2 (11,8)
Adenopatías mediastinales	4 (23,5)
Adenopatías intra abdominales	2 (11,8)
Hallazgos extra-nodales	
Músculo-esqueléticas	5 (29,4)
Abdominales	2 (11,8)
Órgano abdominal comprometido	
Colon	1 (5,9)
Páncreas	1 (5,9)

* No son excluyentes

**El 100 % de cada método diagnóstico está basado en los valores del Cuadro 4.

DISCUSIÓN

En relación con el desenlace de los pacientes, el 88,8 % (103) fueron dados de alta, de estos, el 88,3 % (91) requirió seguimiento ambulatorio. La mortalidad de estos pacientes fue del 9,6 % (11). No se encontró registrada en la historia clínica la información de 3 pacientes.

El estudio realizado por Lue y col. ⁽¹¹⁾, en 42 pacientes con diagnóstico de HL reportaron que el sexo predominante fue el femenino con una frecuencia del 52,4 % (22), dato que también se correlaciona con lo reportado por Weiller-Sagie y col. ⁽¹²⁾, donde el 49,9 % (236) de pacientes

fueron de sexo femenino; ambos datos similares a los de este estudio con 50,4 % (59) de mujeres.

En el mismo estudio realizado en China por Lue y col. ⁽¹¹⁾ se reportó que el 47,6 % (20) y 52,3 % (22) pacientes se encontraban en estadios tempranos (I y II) y tardíos (III y IV) de la enfermedad respectivamente; en este trabajo se evidenció un comportamiento similar en cuanto a la estadificación de la patología pues se encontró que el 35,8 % (42) de los pacientes estaba entre los estadios I y II, mientras el 48,7 % (57) se encontraba en III y IV; de Guevara y col. ⁽³⁾ encontraron que el 50 % (15) estaban en estadios tempranos y la otra mitad en estadios tardíos.

En lo que a clasificación histológica respecta, Lue y col. ⁽¹¹⁾ documentaron que el 42,8 % (18) presentó un subtipo esclerosis nodular, 23,8 % (10) celularidad mixta, 11,9 % (5) rico en linfocitos y 7,14 % (3) depleción linfocítica; en comparación con el presente estudio donde también el subtipo más frecuente fue el subtipo de esclerosis nodular con 47,8 % (56), 21,3 % (25) celularidad mixta, 1,7 % (2) depleción linfocítica y 1,7 % (2) rico en linfocitos. Por su parte, de Guevara y col. ⁽³⁾ encontraron el mismo orden de frecuencia, pues reportaron que 43,3 % (13) presentaban un subtipo de esclerosis nodular, 30 % (9) celularidad mixta, seguidos del subtipo de rico en linfocitos y depleción linfocítica, ambos con 3,3 % (1). En el estudio realizado por Weiler-Sagie y col. ⁽¹²⁾, en Israel, las dos clasificaciones histológicas más frecuentes fueron la esclerosis nodular y la celularidad mixta (15 %) con un 64 % (303) y 15 % (72) respectivamente.

Por otro lado, en lo referente a la presentación clínica, Lue y col. ⁽¹¹⁾ describieron que el 28,5 % (12) de pacientes manifestaron síntomas B, similar al 32,4 % (38) que los presentó en el presente estudio.

La radiografía de tórax suele ser el estudio imagenológico inicial en estos pacientes y proporciona información preliminar sobre

el compromiso mediastinal y pulmonar; esta imagen fue solicitada en el 48,7 % (57) de los pacientes del presente estudio ⁽¹³⁾.

La TC es más precisa que la radiografía de tórax y ayuda a detectar otras áreas de compromiso ganglionar que no son evidentes en las radiografías, además, es particularmente útil para determinar las cadenas ganglionares comprometidas y para el planeamiento terapéutico y definir campos de irradiación ⁽¹³⁾, esta ayuda diagnóstica fue la modalidad de imagen más utilizada en cerca de 9 de cada 10 (87,8 %) pacientes de este estudio. En el estudio realizado por Bustos y col. ⁽²⁾, en los hallazgos por TC encontraron compromiso del mediastino y pulmón en 58,9 % (33) y 7,1 % (4) de los pacientes respectivamente, mientras en el presente estudio se encontró compromiso mediastinal en el 66 % (66) y afección pulmonar en el 31 % (31) de los pacientes que fueron estudiados con TC.

La resonancia magnética es particularmente importante debido a que evita la exposición a la radiación ionizante de modalidades diagnósticas como la TC y *PET CT*, además, el uso de una mayor intensidad de campo magnético mejora la capacidad de detección de lesiones en pacientes con HL; adicionalmente, la resonancia magnética también es útil en la evaluación de la enfermedad intracraneal y de la médula espinal debido a una mejor resolución de los tejidos blandos ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. En este estudio, la resonancia fue ordenada en sólo el 14,5 % de los pacientes, la cual permitió la caracterización de compromiso del sistema músculo-esquelético en el 29,4 % de estos.

Según la *National Comprehensive Cancer Network*, la *PET CT* es la piedra angular para la estadificación inicial y la evaluación de la respuesta al tratamiento en HL; su positividad al finalizar el tratamiento es un factor pronóstico adverso para la supervivencia libre de enfermedad ^(3,18,19); en este orden de ideas, la *PET CT* fue el cuarto examen imagenológico

más solicitado, evidenciado en el 47 % (55) de los pacientes incluidos en el estudio. En cuanto al compromiso extra-nodal encontrado en esta ayuda imagenológica, de Guevara y col. (3) reportaron compromiso de la médula ósea en el 66,7 % (6), seguido de la afectación pulmonar en 22,2% (2) y músculo-esquelética y hepática en 11,1 % (1) cada una, mientras los sistemas más frecuentemente comprometidos en el presente estudio fueron el pulmonar y abdominal con 21,8 % (12) cada uno, seguido del hepático en 12,7 % (7) y músculo-esquelético en 9,1 % (5). Barrington y col. ⁽²⁰⁾, por su parte, hallaron compromiso pulmonar en el 9,32 % (11) y hepático en el 1,7 % (2) de pacientes.

El HL generalmente se limita al compromiso linfático, siendo los ganglios cervicales, mediastinales y en general los supra-diafragmáticos los sitios más comunes de afección, lo que comprende también su principal manifestación clínica ^(10,21). En el presente estudio, en el 66 % (66) de las TC se evidenció adenopatías mediastinales, seguido por adenopatías en cabeza y cuello en el 60 % (60) de pacientes.

Recientemente se descubrió que el derrame pleural constituye un factor pronóstico pobre para la respuesta terapéutica, hallazgo documentado en el 35,1 % (20) de los pacientes de este estudio a través de radiografía de tórax ⁽¹⁰⁾. La afectación hepática, por su parte, es muy poco prevalente y cuando está presente, se asocia con frecuencia con compromiso esplénico (22). Como se detalla en el Cuadro 5, hígado y bazo se vieron comprometidos en los estudios de TC en el 19,8 % (20) y 17,8 % (18), respectivamente.

La afectación renal suele ser rara, al igual que la afectación del páncreas y del tracto gastrointestinal ^(10,22); de manera concordante, menos del 10 % de los pacientes presentaron compromiso renal, de páncreas o tracto gastrointestinal documentado en los diferentes tipos de estudios imagenológicos en el presente trabajo. El compromiso del sistema nervioso

central en el HL es muy raro, con una incidencia global reportada de 0,2 % a 0,5 % ⁽²³⁾. En este estudio únicamente 2 pacientes presentaron dicho compromiso evidenciado a través de *PET CT*.

Podemos concluir en: la mortalidad en el presente estudio fue del 9,4 % (11), mientras que en el estudio realizado por Lue y col. ⁽¹¹⁾ fallecieron 21,4 % (9).

Los hallazgos del presente estudio, son similares a lo reportado en la literatura: El HL en la ciudad de Medellín no tiene diferencias en cuanto a la presentación por sexo; el tipo histológico más encontrado fue el clásico en estadio II. Es una patología que presenta hallazgos radiológicos significativos, lo que se evidencia en el uso frecuente de ayudas imagenológicas, en este estudio, la más utilizada fue la TC, en la cual los hallazgos más prevalentes fueron las adenopatías, siendo las mediastinales y las de cabeza y cuello las ubicaciones más relevantes; asimismo, el sistema más comprometido fue el pulmonar, lo que también concuerda con la presentación de los pacientes en los trabajos reportados internacionalmente. La *PET CT* puede mejorar el abordaje en estos pacientes en la medida en que éstos puedan acceder a esta imagen diagnóstica. Por tratarse de un trabajo de investigación de carácter retrospectivo y depender como fuente de información de las historias clínicas, se encuentran limitaciones para profundizar en la caracterización de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ningún conflicto

REFERENCIAS

1. Wali R, Saeed H, Patrus N, Javed S, Khan SJ. Outcomes of refractory and relapsed Hodgkin Lymphoma with autologous stem-cell transplantation: A single

- Institution experience. *J Glob Oncol.* 2019;5:1-6. doi: 10.1200/JGO.19.00051.
2. Bustos A, Corredoira J, Ferreirós J, Cabeza B, Jorquera M, Pedrosa I, et al. Afectación torácica inicial en el linfoma: estadificación con radiografía simple y TC en 281 pacientes. *Radiología.* 2002;44(5):179-185.
 3. de Guevara D, Briceño RG, Cid HS, Durán VF, Itriago GL, Álvarez ZM. Compromiso nodal y extranodal detectado con PET/CT en linfoma en etapa inicial. *Rev Chil Radiol.* 2017;23(3):91-97.
 4. Bates JE, Flampouri S, Hoppe RT, Li Z, Mendenhall NP, Hoppe BS. Tomayto, tomahto: Prescription dose and mean heart dose in evaluating the cardiac impact of involved-field radiation therapy for Hodgkin lymphoma survivors. *Acta Oncol.* 2019;58(12):1783-1785. doi: 10.1080/0284186X.2019.1657943.
 5. Boo YL, Ting HSY, Yap DFS, Toh SG, Lim SM. Clinical features and treatment outcomes of Hodgkin lymphoma: A retrospective review in a Malaysian tertiary hospital. *Blood Res.* 2019;54(3):210-217. doi: 10.5045/br.2019.54.3.210.
 6. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2010;363:640-652.
 7. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2499-511. doi: 10.1056/NEJMoa1505949.
 8. Facheris P, Valenti M, Pavia G, Grizzi F, Narcisi A, Costanzo A, et al. Specific infiltrate of Hodgkin lymphoma at site of cellulitis mimicking secondary cutaneous involvement. *J Cutan Pathol.* 2020;47(5):462-465.
 9. Nagai H. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: II. Lymphoma-10. Hodgkin lymphoma (HL). *Int J Hematol.* 2019. 2020;111(2):166-179.
 10. McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol.* 2019;49(11):1545-1564. doi:10.1007/s00247-019-04529-8.
 11. Lue KH, Wu YF, Liu SH, Tsung-Cheng Hsieh T, Keh-Shih Chuang K, Hon Lin, et al. Prognostic value of pretreatment radiomic features of 18F-FDG PET in patients with Hodgkin Lymphoma. *Clin Nucl Med.* 2019;44(10):e559-e565. doi:10.1097/RLU.0000000000002732
 12. Weiler-Sagie M, Kagna O, Dann EJ, Ben-Barak A, Israel O. Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(6):1133-1140. doi:10.1007/s00259-014-2706-x
 13. Keraliya AR, Tirumani SH, Shinagare AB, Ramaiya NH. Beyond PET/CT in Hodgkin lymphoma: A comprehensive review of the role of imaging at initial presentation, during follow-up and for assessment of treatment-related complications. *Insights Imaging.* 2015;6(3):381-392. doi:10.1007/s13244-015-0407-z
 14. Mayerhoefer ME, Karanikas G, Kletter K, Prosch H, Kiesewetter B, Skrabas C, et al. Evaluation of diffusion-weighted MRI for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: Results of a prospective study in 140 patients. *Clin Cancer Res.* 2014;20(11):2984-2993. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3355.
 15. Stéphane V, Samuel B, Vincent D, Joelle G, Remy P, Francois GG, et al. Comparison of PET-CT and magnetic resonance diffusion weighted imaging with body suppression (DWIBS) for initial staging of malignant lymphomas. *Eur J Radiol.* 2013;82(11):2011-2017. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.05.042.
 16. Mayerhoefer ME, Karanikas G, Kletter K, Prosch H, Kiesewetter B, Skrabas C, et al. Evaluation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for follow-up and treatment response assessment of Lymphoma: Results of an 18F-FDG-PET/CT- controlled prospective study in 64 Patients. *Clin Cancer Res.* 2015;21(11):2506-2513. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2454.
 17. Carter BW, Wu CC, Khorashadi L, Godoy MC, de Groot PM, Abbott GF, et al. Multimodality imaging of cardiothoracic lymphoma. *Eur J Radiol.* 2014;83(8):1470-1482. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.05.018.
 18. de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2001;12:29-37. doi: 10.1023/A:1008357126404
 19. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(6):755-781. doi: 10.6004/jnccn.2020.0026.
 20. Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, Fulham MJ, Roberts TH, Almquist H, et al. PET-CT for staging and early response: Results from the response-adapted therapy in advanced Hodgkin

- Lymphoma study. *Blood*. 2016;127(12):1531-1538. doi:10.1182/blood-2015-11-679407
21. Gossmann A, Eich HT, Engert A, Josting A, et Müller RP, Diehl V, et al. CT and MR imaging in Hodgkin's disease--present and future. *Eur J Haematol Suppl*. 2005;(66):83-89. doi:10.1111/j.1600-0609.2005.00460.x
22. Guermazi A, Brice P, de Kerviler E, Fer-mé C, Hennequin C, Meignin V, et al. Extranodal Hodgkin disease: Spectrum of disease. *Radiographics*. 2001;21(1):161-179. doi: 10.1148/radiographics.21.1.g01ja02161.
23. Hirmiz K, Foyle A, Wilke D, Burrell S, Brownstone R, Ago C, et al. Intracranial presentation of systemic Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(8):1667-1671. doi: 10.1080/10428190410001673409.

WILLIAM HALSTED: SU VIDA, SU OBRA Y SU LEGADO. A CIEN AÑOS DE SU MUERTE

GONZALO RAFAEL BARRIOS LUGO

INDIVIDUO DE NÚMERO SILLÓN XIX SOCIEDAD DE HISTORIA DE LA MEDICINA. CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

William Stewart Halsted es probablemente el personaje más influyente, desde el punto de vista quirúrgico, desde finales del siglo XIX hasta casi finales del siglo XX. Su controversial vida y sus grandes aportes a la Medicina Moderna lo han llevado a ser considerado como el Padre de la Cirugía Actual. Se hace una descripción de su infancia, la influencia de su padre, sus estudios de Medicina en la Universidad de Columbia, su entrenamiento quirúrgico, su viaje a Europa, de donde retorna con los últimos adelantos de la Cirugía Europea. Su trabajo inicial, como cirujano en Nueva York. El desarrollo de su adicción a la cocaína, después de experimentar con la anestesia local y la forma como pudo superar esta adicción. Se describe también su traslado a Baltimore, donde junto con William Osler, William Welch y Howard Kelly fundan en el Johns Hopkins Hospital, una prestigiosa Escuela de Medicina. Se enumeran sus aportes a la Cirugía y el entrenamiento quirúrgico que implementó en Baltimore y los distinguidos nombres de las personas que entrenó. Finalmente analizamos su enfermedad, que lo llevó a vivir casi dos años con fuertes dolores y la forma en que fallece, un 07 de septiembre de 1922.

PALABRAS CLAVE: Cirugía, mastectomía. mama, cirujano.

SUMMARY

William Stewart Halsted is probably the most influential person, from the surgical point of view, from the late nineteenth century to almost the end of the twentieth century. His controversial life and great contributions to modern medicine have led him to consider as the father of current surgery. A description is made of his childhood, the influence of his father, his studies of Medicine at Columbia University, his surgical training, his trip to Europe, from where he returns with the latest advances in the European Surgery. His initial work, as a surgeon in New York. The development of his cocaine addiction, after experimenting local anesthesia and he was able to overcome this addiction. His move to Baltimore, where together with William Osler, William Welch and Howard Kelly they founded at Johns Hopkins Hospital, a prestigious School of Medicine. His contributions to Surgery and surgical training that he implemented in Baltimore, the influence of his father, his studies of Medicine at Columbia University, his surgical training, and the distinguished name of the people who trained. Finally, we analyzed his illness, which led him to live almost two years with great pain and the way he dies on September 07, 1922.

KEY WORDS: Surgery, mastectomy, breast, surgeon.

Recibido: 12/03/2022 Revisado: 15/04/2022

Aceptado para publicación: 19/05/2022

Correspondencia: Dr. Gonzalo Barrios L. Clínica
Venezuela. La Candelaria, Caracas. Tel: 04166253802

E-mail: gonzalobarrios54@gmail.com

Esta obra está bajo una *Licencia Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0
International License*

William Stewart Halsted nació en la ciudad de Nueva York, el 23 de abril de 1852; proveniente de una acaudalada familia, pues los Halsted, se habían establecido desde 1657 en la zona y su padre al momento de su nacimiento regentaba la compañía *Halsted and Haines Company* que importaba y exportaba mercancías, principalmente telas y bebidas alcohólicas. William Mills Halsted, su padre, adquirió una vivienda entre la 5ª Avenida y la Calle 14 y allí vivió con su esposa Mary Louise Haines y sus hijos.

A mediados de 1800, la familia Halsted, descendientes de ingleses, se traslada desde *Long Island* y es en esta ciudad, donde William Mills Halsted, funda junto a *R.T. Haines* la compañía *Halsted y Haines*, que se convierte en una próspera sociedad mercantil y en benefactores de la Iglesia Presbiteriana y el Hospital de Nueva York. El padre de Halsted y su esposa criaron a sus hijos con gran fervor religioso ⁽¹⁾.

William Stewart Halsted recibió educación en un colegio privado presbiteriano y al finalizar la escuela, ingresa a la Universidad de Yale, donde al inicio destacó en varios deportes como: béisbol, remo y boxeo.

El joven Halsted, le dijo a su padre, que no estaba interesado en trabajar en los negocios de la familia y que le gustaría estudiar Medicina. Pasa a la Facultad de Medicina en la Universidad de Columbia y en 1877 culmina sus estudios ⁽²⁾.

Es en esta época, a mediados de siglo, se inician los descubrimientos de la anestesia con Morton y dan conocer los trabajos de Lister y Pasteur que recomendaban la esterilización de instrumentos, gasas, curas e incluso el agua que se utilizaría en la cirugía. En 1865 Lister introduce las ideas de asepsia y antisepsia, usando el ácido carbólico en soluciones diluidas, que eran toleradas por el tejido humano y publica su trabajo en la revista *The Lancet*, demostrando así la disminución en las infecciones quirúrgicas ⁽³⁾.

Para 1886 los conceptos de Lister y Koch para combatir la infección ya son aceptados en Alemania, Inglaterra, Escocia y EE.UU, y se inicia así, la era de la cirugía antiséptica ⁽⁴⁾.

ENTRENAMIENTO QUIRÚRGICO

En 1874, William Halsted, es uno de los 550 jóvenes aspirantes del Colegio de Investigadores y Cirujanos, afiliada a la prestigiosa Universidad de Columbia, que iniciaban un curso de 3 años, donde no existía laboratorio ni trabajo clínico. Muchos de estos estudiantes recibían lecciones tutoriales privadas, que eran algo costosas. Halsted fue entrenado por el Dr. Henry Sand, cirujano y profesor de anatomía y aprendió con él la disección de cadáveres en el laboratorio ^(1,5,6) (Figura 1).



Figura 1. William Halsted 1880.

Para 1876 finaliza su entrenamiento e inicia su preparación para ingresar al *Bellevue Hospital* de Nueva York y en octubre de 1876 comienza su entrenamiento quirúrgico con el Dr. Thomas Sabine y el Dr. Stephen Smith, a mediados de mayo de 1877 culmina con honores

su entrenamiento quirúrgico y su examen, versó acerca de las arterias del cuello.

Ingresa como cirujano al *New York Hospital*, donde continúa su relación con muchos de sus profesores ⁽⁶⁾ (Figura 2).



Figura 2. William Halsted 1889.

En 1878 y financiado por su padre, viaja a París junto a su compañero de residencia quirúrgica Samuel Van Der Poel, desde allí se trasladan a Alemania, donde entra en contacto con los Drs. Emil Zucker y Theodor Meynert, e inicia su amistad con Anton Wolfh, Johaness Von Mikulitz y con el Profesor Theodor Billroth, para esa época el cirujano más famoso de Europa y quien tuvo sobre Halsted una gran influencia.

En el año 1879, se encuentra en Viena con Richard Von Wolkman, Johaness Friederich y Karl Thiersch, inventor este último del injerto dermoepidérmico. Retorna a Nueva York en 1880, a los 28 años ^(1,6).

REGRESO A NUEVA YORK

Luego de su regreso a Nueva York, en 1880, se transforma rápidamente en el cirujano joven más prestigioso y solicitado de la ciudad. Apenas llegado de Europa, el Dr. Henry Sand, su antiguo mentor, lo invita a ser su asociado en el *Roosvelt Hospital* y en 1881 es nombrado médico visitante en el *Charity Hospital* de la isla de *Blackwell* y en 1883, asume como cirujano consultante en el *New York Emigrants Hospital* de la isla de *Word*. También en 1883, se incorpora al plantel de cirujanos del *Presbyterian Hospital* y finalmente, ya para 1884, es incorporado al plantel de cirujanos del *Chambers Street Hospital*. En el año 1884, fue nombrado cirujano del *Bellevue Hospital*, donde años antes había realizado su entrenamiento ⁽⁶⁾.

Además de su actividad hospitalaria, tenía una consulta privada muy solicitada, que atendía en la Calle 24, entre las Avenidas 4 y *Madison*, que compartía con el internista Thomas Mac Bride. Fue nombrado instructor del *College of Physicians and Surgeons*.

Asistía regularmente al Laboratorio de Fisiología y Patología Experimental de su amigo y compañero del *Bellevue Hospital*, Dr. William Welch, y ahí dictaba clases de Bacteriología y Patología. Concurría también a las sesiones de la *New York Surgical Society* y se dice que entre 1880 y 1886, presentó alrededor de 21 trabajos científicos ^(1,7).

En estos años, entre 1880 y 1886, trabajaba con energía y resistencia sobrehumana; asistía en las mañanas al *Roosevelt Hospital* y a otros cinco hospitales, demandando sus servicios en guardias y salas de operaciones a cualquier hora. Con horas regulares de clases en las salas de disección y en el *College*, con sus sesiones de preguntas y respuestas, ante 75 estudiantes, según narra el Dr. MacCallum ⁽⁸⁾.

INVESTIGACIÓN SOBRE ANESTESIA LOCAL Y REGIONAL CON COCAÍNA

Para 1884, William Halsted conoció la observación de Koller con la cocaína ⁽⁹⁾, y en noviembre del mismo año inicia su investigación sobre el tema, en conjunto con su equipo de médicos del Departamento de Pacientes Externos del *Roosevelt Hospital*, estableciendo que la cocaína adormece las fibras nerviosas y que la solución diluida al 5 % inyectadas en el tejido subcutáneo provocan insensibilidad prolongada y que este efecto podría prolongarse al reducir la circulación en la zona a adormecer. Publica su observación sobre el tema en el *New York Medical Journal* y establece la diferencia entre la aplicación subcutánea y la infiltración en troncos de nervios periféricos, iniciando así el bloqueo troncular que él designó como "anestesia de conducción", este hallazgo antecedió el uso de la anestesia regional, la espinal, la paravertebral, la para sacra, la caudal y la esplácnica.

Pero, no fue Halsted, el primero en describir la anestesia regional, ya que en 1884 el ruso Vassille Konstantinovich, describía su uso para bloquear el dolor en un paciente con pleuritis aguda y publicó su observación en la Revista *Vrach*, en Rusia.

El uso indiscriminado de estas soluciones anestésicas, llevaron a Halsted a la dependencia y algunos de sus colaboradores como el Dr. Richard Hall y el Dr. Mac Bride murieron en circunstancias sospechosas ⁽¹⁰⁾.

Para 1886 publicaba su experiencia en más de mil operaciones quirúrgicas menores ⁽¹¹⁾. Ya en abril de 1886, su amigo el Dr. William Welch, lo convence para que sea internado en el *Butler Psychiatric Hospital de Providence, Rhode Island* y esta hospitalización se llevó a cabo desde mayo hasta noviembre de ese año. Una vez dado de alta, regresa a Nueva York y según sus amigos y allegados, quienes notaron que su comportamiento se había modificado. Estos hechos, aunado a la quiebra comercial de

la compañía de su familia (*Halsted and Haines Company*), que cayó en un ilícito financiero, hacen que el Dr. William Halsted pierda su extensa clientela y lo llevan a una profunda depresión ^(1,11).

DEPENDENCIA Y TRAGEDIA ENTRE 1885 Y 1887

Halsted había observado, al iniciar sus trabajos con las inyecciones de cocaína, que sus colaboradores se volvían locuaces, además de imprudentes e irresponsables con respecto a su horario de trabajo. Richard Hall abandona Nueva York y se dirige a trabajar a California y el Dr. Mac Bride, muere en circunstancias extrañas. Incluso el mismo Halsted, comienza a presentar trastornos de conducta, excitación y hablaba constantemente y es por esto por lo que su amigo el Dr. William Welch, lo embarca en un viaje a Las Antillas, que era considerado terapéutico, este viaje lo realiza entre febrero y marzo de 1886 y se consideró un verdadero fracaso, pues Halsted en su maletín llevó la droga que él consideró necesaria para el viaje. Regresa a Nueva York, pero en vista de las circunstancias su padre, William Mills Halsted, quien era un presbiteriano muy estricto, lo convence para ser internado en el *Butler Psychiatric Hospital de Rhode Island* y en esta reclusión los médicos de la época inician el abandono gradual de la dependencia a la cocaína, sustituyéndola por morfina, tal y como, se realizaba en ese entonces. Regresa a Nueva York y cae en una severa depresión ⁽¹²⁾.

MUDANZA A BALTIMORE

En 1884, su amigo y compañero del *Bellevue Hospital*, el Dr. William Welch, es nombrado profesor de Fisiología, Patología Experimental y Bacteriología de la novel Escuela de Medicina de la *John Hopkins University* en Baltimore, y este le propone a William Halsted, mudarse a esa ciudad y trabajar con él, en el laboratorio de

Patología, Halsted acepta la propuesta y en 1886 se traslada a la ciudad de Baltimore a trabajar con Welch. Pero un año después es ingresado nuevamente en el *Butler Psychiatric Hospital* hasta finales del mismo año, cuando al egresar, regresa a Baltimore y reinicia su trabajo en el laboratorio.

La muerte de su compañero el Dr. Mac Bride, por supuestos problemas renales, su adicción a la cocaína y la depresión causada por el aislamiento de la comunidad médica, hacen que Halsted se aleje de Nueva York y viaje a Baltimore a iniciar una nueva vida, a sus 34 años.

Inicia en el laboratorio de Welch sus trabajos sobre cirugía intestinal en perros, con énfasis en la irrigación y la función intestinal, develando así el secreto de las suturas intestinales dando importancia al cierre de la submucosa con suturas finas que mantenían el normal tránsito ⁽¹³⁾.

Desde 1887, Halsted retorna a su vida normal y no hay más referencias sobre nuevas recaídas o nuevos ingresos por su adicción.

Halsted también dedica su atención a la cirugía de la glándula tiroides e inicia sus trabajos en perros sobre ese complicado órgano, localizado en el cuello ⁽¹⁾.

En mayo de 1889, se inaugura el *Hospital John Hopkins* y Halsted se integra al equipo quirúrgico del hospital como cirujano asociado, bajo la dirección de Sir William Macewen, celebre cirujano inglés, contratado para iniciar las labores del Servicio de Cirugía. En marzo de 1890 Halsted es nombrado Profesor Asociado de la Universidad y Cirujano Jefe en el Hospital, con el apoyo de los Drs. Welch y Osler.

Además, en el mismo año, hace el diseño de los programas residencia quirúrgica *John Hopkins Hospital* ⁽¹⁴⁾.

Desde sus inicios en Nueva York y tal como aprendió en Europa, Halsted seguía los principios de Lister ^(3,4) en sus operaciones. Los instrumentos eran desinfectados con ácido carbólico o fenol, el lavado de manos de los cirujanos era muy

cuidadoso, usando soluciones de permanganato y merthiolate, que causaban frecuentemente dermatitis en el personal médico y de enfermería que asistían sus operaciones. Su enfermera y futura esposa, Carolina Hampton (Figura 3), presentó una de esta dermatitis muy severa y por esta razón en 1889, encarga a la *Goodyears Rubber Company*, la creación de unos finos guantes de goma, que no interfirieran en la sensación táctil y que pudieran ser esterilizados para ser reusados. Esto hizo que William Halsted realizara un gran aporte a la cirugía y a la historia de las técnicas estériles en el quirófano ^(1,15).



Figura 3. Caroline Hampton 1889.

OPERACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

A mediados de junio de 1889, se realiza la primera cirugía para cáncer de mama en *John Hopkins Hospital*. Esta operación consistía en la extirpación de la mama, los músculos pectorales mayor y menor, el contenido de la axila, dejando desnudas la arteria y la vena axilar, en ese momento retiraba la pieza y la enviaba al Laboratorio de Patología de Welch. Esta operación la había ideado y realizado en Nueva

York, basándose en los conceptos de Volkmann y Billroth.

Estudió las piezas operatorias en conjunto con el Dr. Welch y concluyeron que, removiendo quirúrgicamente la mama, la piel alrededor del tumor, los músculos pectorales y los nódulos linfáticos de la axila, en un solo bloque, se disminuía la recurrencia y la mortalidad por esta enfermedad (Figura 4).



Figura 4. Incisión de mastectomía en trabajo original de Halsted.

Halsted recomendaba a los cirujanos, que sacrificaran la velocidad y fueran escrupulosos en la hemostasis de la intervención y en mantener la integridad anatómica ^(1,12).

Pronto la fama de Halsted se extendió y aumentaba el número de sus operaciones por cáncer de mama, creciendo también el prestigio de los Drs. William Welch y William Osler.

En 1894 presenta ante la Sociedad Clínica de Maryland, un trabajo sobre sus primeros 50 casos, reportando solo 3 recurrencias, cifra que contrastaba con lo reportado por otros autores, donde la recurrencia alcanzaba un 50 %. Esto

convirtió a la cirugía ideada por Halsted en el modelo a seguir (*gold standart*) hasta la primera mitad del siglo XX ⁽¹⁶⁾.

Muchos de estos conceptos aún se mantienen y algunos fueron modificados con el advenimiento de la mamografía, que permite diagnósticos precoces, el uso de la radioterapia, que ayudó a disminuir el número de recidivas locales y más recientemente el uso de la quimioterapia que aumento la supervivencia de los pacientes.

MATRIMONIO DE HALSTED

Caroline Hampton y William Stewart Halsted se casaron el 04 de junio de 1890 en una Iglesia en Columbia, cerca de la propiedad de la familia Hampton. Caroline Hampton era una joven adinerada, huérfana y que se formó en la Escuela de Enfermería del Hospital Mount Sinaí y que luego de trabajar en dicho hospital, acepta la oferta de iniciar e integrar el Departamento de Enfermería del novel *John Hopkins Hospital*. De su familia heredó unas propiedades en Carolina del Sur, donde la siembra y el cuido del ganado, eran las actividades que predominaban en estas tierras.

Desde su matrimonio, la pareja se acostumbró a viajar frecuentemente a Carolina del Sur y estos viajes ayudaron a cambiar el carácter de William Halsted, quien se encargó de muchos asuntos de sus tierras, incluso la siembra de flores. Aprendió a montar a caballo y mantuvo una excelente relación con sus vecinos y con la Iglesia Presbiteriana de Carolina del Norte ⁽¹⁾.

Con el tiempo, adquirió nuevas tierras, ampliando así su propiedad; se dedicó a cultivar maíz, patatas y cultivó un jardín de dalias que le permitió comercializar estas flores en comercios cercanos a la propiedad. Cuando visitaban Carolina del Sur, los Halsted Hampton se convertían en verdaderos granjeros, y la venta de maíz, patatas, flores e incluso de cerdos le permitían mantener los gastos de su granja y el pago de los empleados de esta ⁽¹²⁾.

LOS CUATRO GRANDES

Para inicios del siglo XX, el prestigio del *Johns Hopkins Hospital* era enorme, los estudios médicos ya establecidos y la fama de la institución hospitalaria debida a estos cuatro personajes que brillaban por sus aportes médicos: Halsted con sus trabajos sobre reparación de hernias, tratamiento del cáncer de mamas, sus técnicas en cirugía tiroidea, el uso de los guantes de goma y el cuidado en las normas de asepsia y antisepsia según los principios de Lister mantenían una alta demanda del Servicio de Cirugía del hospital ^(1,2,6).

William Welch con su excelente Servicio de Patología y Bacteriología, había ya fundado el *Journal of Experimental Medicine* y a sus reuniones periódicas asistían renombrados médicos del este del país y del extranjero (Figura 5). William Osler había editado su Libro "*The Principles and Practice of Medicine*" dedicado a estudiantes y su departamento hospitalario era cada vez más demandado por médicos que deseaban formarse en él ⁽¹⁷⁾ (Figura 6).



Figura 5. William Welch.



Figura 6. William Osler 1904.

Howard Kelly había escrito sus dos volúmenes del texto "*Operative Gynecology*" y junto con Hunter Robb, atendían la constante demanda de su prestigioso Servicio (Figura 7).



Figura 7. Dr. Howard Kelly.

Así pues, el trabajo de estos prestigiosos médicos: Welch, Osler, Halsted y Kelly, llevó al *Johns Hopkins Hospital* de Baltimore a ser la institución más buscada para preparar médicos de posgrado del país y a su escuela de Medicina a ser la preferida de los estudiantes (Figura 8).



Figura 8. Los cuatro doctores de John Singer Sargent 1906, en el cuadro Welch, Halsted (de pie), Osler y Kelly.

A principios de siglo XX, el prestigio de la Universidad, alcanzó renombre internacional y era frecuente la visita de investigadores y médicos extranjeros, que se interesaban por los avances clínicos y de laboratorio y además acudían a las Salas de Operaciones y a las reuniones clínicas de la institución. Los libros de Welch, Osler, Kelly y las monografías de Halsted, eran lecturas obligatorias de todas las personas que ejercían la Medicina, a nivel mundial. Una década después Mall, Halsted, Mac Callum y Cushing mantenían el óptimo funcionamiento y el prestigio de la Escuela de Baltimore (Figura 9).

A partir de 1914, William Halsted suspendió sus viajes a Europa por el inicio de la Primera Guerra Mundial y su comunicación, antes constante, con sus amigos e investigadores europeos fue casi imposible.



Figura 9. William Halsted (al centro) en una intervención quirúrgica.

APORTES DE HALSTED

- A. A su llegada de Europa, en Nueva York, adopta inmediatamente las técnicas de asepsia y antisepsia, utilizando inicialmente el ácido carbólico.
- B. Practica la primera colecistectomía en los EE.UU y esta se la realizó a su madre en su propia residencia en Nueva York, al poco tiempo de su regreso de Europa ⁽¹⁾.
- C. Describe el uso de la cocaína como anestésico, e inicia los conceptos de anestesia conductiva y anestesia troncular ^(1,6,12).
- D. Desarrolla sus conceptos sobre la cirugía del cáncer de mama, con una técnica que recomienda la extirpación en bloque de la mama, los músculos pectorales y los ganglios linfáticos axilares. Aumentando la sobrevida de 13 % a 40 %, todo un logro para la época ⁽¹⁶⁾.
- E. Cura de la hernia inguinal, con una técnica parecida a la descrita por Bassini, que previno la alta recidiva que existía, para ese tiempo, en esa patología ^(1,6,12).

- F. El uso de guantes quirúrgicos, encargando su diseño a *Goodyears Rubbers Company*, para evitar la dermatitis de Caroline Hampton, quien fuera su instrumentista y luego su esposa; luego se diseminó su uso para todo el equipo quirúrgico ^(1,15).
- G. La cirugía tiroidea en enfermedad de Graves, con un abordaje quirúrgico apropiado y resaltando la importancia de conservar las glándulas paratiroides ^(1,6).
- H. La sutura intestinal, con la importancia de la submucosa en el cierre y realizó un trabajo que fue presentado en Boston, en 1887 ⁽¹⁾.
- I. El diseño de las residencias quirúrgicas, estipulando que la cirugía es una ciencia independiente, con un sólido fundamento científico basado en: la clínica, el laboratorio, la sala de operaciones y la biblioteca. Establece un programa de dedicación exclusiva destinado a formar especialistas capaces ^(1,14).
- J. Tratamiento de los aneurismas, rodeando las arterias con bandas metálicas, previo a su resección ^(1,6).

En su última publicación en 1921, advertía acerca del linfedema que se presentaba en el miembro superior homolateral en los pacientes operados por cáncer de mama y comentaba la forma de evitar esta desagradable complicación ⁽¹⁷⁾.

ENTRENAMIENTO A RESIDENTES

De los 17 médicos residentes que Halsted, entrenó en el *Jonhs Hopkins Hospital*, doce fueron profesores de cirugía de destacadas Universidades, profesores asociados o profesores asistentes. Estos a su vez, entrenaron entre 46 a 55 residentes asistentes que obtuvieron títulos académicos en prestigiosas instituciones de EE.UU. Es así, que directa o indirectamente, los profesores de: *Jonhs Hopkins University*,

Harvard, Yale, Corner, Virginia, Columbia, Cincinatti, George Washington, Stanford y California descienden de las enseñanzas a la manera de Williams Halsted, preservando los principios que este enseñó: técnica, aséptica, trato cuidadoso y gentil de los tejidos, hemostasia escrupulosa, tejidos sin tensión y cierre anatómico ⁽¹⁾ (Figura 10).



Figura 10. Halsted (al centro) con sus colegas y residentes 1914.

Estos fueron algunos de los médicos entrenados por Halsted en Baltimore: Finney Jhon, Bloodgood Joseph, Mitchell James, Phippen Hardy, Cushing Harvey (Padre de la Neurocirugía americana), Blummer George, Brodie Marx, Mac Clure Roy, Young Hugh (distinguido urólogo), Follis Richard, Miller Robert, Chuchman Jhon, Heuers George. Boetger Henry (distinguido radiólogo), Rienhoff William, Gatch Willis, Blacook Albert, Crowe Sam, Dandy Walter y Mall Franklin ⁽¹⁴⁾ (Figura 11).



Figura 11. Sala de operaciones del Johns Hopkins Hospital 1904.

LA ENFERMEDAD DE HALSTED

A partir de 1919, Halsted pasaba mucho tiempo en su casa, quejándose de dolores en el pecho y abdomen, que él atribuía a una “angina de pecho” y que nunca fue definitivamente diagnosticada. En el invierno de este año, 1919, se confinó en su domicilio por cerca de dos meses, por una severa bronquitis acentuada por sus hábitos tabáquicos, hábito que nunca abandonó. Consultó al Dr. Thomas Boggs por sus síntomas y este, además determinó que padecía de una litiasis biliar, mismo padecimiento que sufriera su madre y que ameritó que William Halsted, su hijo, la operara en su propio hogar. Los dolores biliares, se hacían cada vez más intensos y para el mes de septiembre, fue admitido en el *Johns Hopkins Hospital*, donde fue intervenido por el Dr. Richard Follis, ya que el Dr. Finney se encontraba de vacaciones. El posoperatorio fue complicado, presentándose una fístula biliar y en el mes de octubre pudo abandonar el hospital, después de dos meses de estadía, con un franco deterioro de su salud y una marcada pérdida de peso. Para diciembre del mismo año, presenta

un cuadro de gastritis severa y probablemente una pancreatitis, que cedieron al tratamiento indicado. A partir de ahí, eran frecuentes los episodios de náuseas y dolor abdominal ⁽¹⁾.

En agosto de 1922 el dolor y la ictericia se hicieron intensos; apareció la fiebre y escalofríos y por esta razón fue nuevamente ingresado al hospital, el día 25 es nuevamente intervenido por su alumno, el Dr. George Heuers. A inicios de septiembre se presenta un cuadro de hemorragia digestiva superior y una neumonía, que apagan su vida el 07 de septiembre de 1922.

Su autopsia reveló que las suturas de las vías biliares se encontraban indemnes, con gran cantidad de sangre en estómago e intestino delgado y la evidencia de una neumonía derecha con un importante derrame pleural. Además, se describe una severa arterioesclerosis, especialmente en las arterias coronarias ⁽¹⁴⁾.

Su cuerpo fue cremado en Baltimore y sus cenizas transportadas al *Greenwood Cemetery* en Brooklyn, Nueva York.

Caroline Hampton, su esposa, presentó una severa depresión y dos meses después, el 27 de noviembre de 1922, murió a causa de una neumonía izquierda ⁽⁶⁾.

COMENTARIO FINAL

Esto es, pues, un resumen de la vida de este personaje, que tanto influyó en la evolución de la cirugía, hasta el punto de ser considerado el padre de la cirugía moderna y este año conmemoramos los 100 años de su muerte. Tratamos de evitar juicios a su adicción o no, si se mantuvo a través de los años o no; estos comentarios ya han sido hechos por muchos biógrafos del Dr. Halsted. Tratamos de evitar también los comentarios sobre su carácter y su trato personal y familiar, pues creemos que estos datos, no interfieren en los grandes aportes que nos brindó William Halsted (Figura 12).



Figura 12. William Halsted 1922.

REFERENCIAS

1. Imber G. Genius on the Edge. The bizarre double life of Dr. William Stewart Halsted. *J Clin Invest.* 2010;10(120)7:2253.
2. García C, Sanabria D. Personalidades históricas de la Cirugía Oncológica. *Med.* 2021;(43)132:18-27.
3. Conrady A. The unpublished papers of J. J. Lister. *Journal Royal Microscopical Society.* 1913;(29):28-39. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2818.1913.tb01007.x>
4. Pilcher R. Lister Medical School. *Br Med Surg.* 1967;54:420-427.
5. Herrera G. Perspectiva actual de la Cirugía Oncológica. *Medicina.* 2021;43(132):208-213.
6. Cameron J. William Stewart Halsted: Our surgical heritage. *Ann Surg.* 1997;225:445-458.
7. Villanueva M. William Halsted 1852-1922 pionero de la cirugía moderna. Disponible en: URL: <https://www.galenusrevista.com/?William-S-Halsted>.
8. Mac Callum W. Biographical Memoir of William Halsted 1852-1922. Academy of Sciences of the United States of America. Biographical Memories. Disponible en: URL: <http://nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/halsted-w-s.pdf>
9. Qlch P. William Halsted and local anesthesia. *Anesthesiology.* 1975;42(4):479-486
10. Nunn D. Dr. Halsted Addiction. *Medicine.* 2006;6(3):106-108.
11. Halsted W. Practical Comments on the use and abuse of cocaine suggested by the invariability successful employment in more than a thousand minor surgical operations. *N.y. Med J* 1885;13:294-295.
12. Crestanello F. La enfermedad de Halsted ¿Una dependencia a las drogas que culminó en el nacimiento de la cirugía moderna? *Acad Med Urug.* 2013;3:84-102.
13. Mitchell J. Memories of Dr. Halsted. *Surgery.* 1952;32(3):451-460.
14. Slama E, Silbergleit A. William Stewart Halsted: The father of the models for our surgical training programs. Disponible en: URL: https://www.facs.org/-/media/files/archives/shg-poster/2016/14_halsted.ashx
15. Barrios G. De Halsted a nuestros días. *Rev Ven Hist Med.* 2008;57(1-2)59-64.
16. Halsted W. The results of operation for the cure of the cancer breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Ann Surg.* 1894;20(5):497-555.
doi: 10.1097/00000658-189407000-00075
17. Halsted W. The swelling of the arm after operation of cancer of the breast. Elephantiasis Chirurgic. Its cause and prevention. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1921;32:309-313.
18. Iglesias A. Sir William Osler. *Acta Med Colomb.* 2009;34(25):282-290.

ADENOCARCINOMA MUCINOSO CON PATRÓN DE CRECIMIENTO “LEPÍDICO”. TÉRMINO A ACTUALIZAR. A PROPÓSITO DE UN CASO

JUAN CARLOS ARAUJO-CUAURO, MILAGROS SÁNCHEZ

CENTRO CLÍNICO PEDIÁTRICO ZULIA, UNIVERSIDAD DEL ZULIA, MARACAIBO, VENEZUELA.

RESUMEN

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentes alrededor del mundo. Hay dos tipos principales de cáncer de pulmón: cáncer de células pequeñas y cáncer de células no pequeñas, este último representa el 80 % de todos los cánceres el adenocarcinoma es el más frecuente.

OBJETIVO: Presentar un subtipo de neoplasia rara con incidencia variable, con buen pronóstico como lo es el adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento “lepídico; anteriormente conocido como carcinoma bronquiolo alveolar mucinoso, un término hoy actualizar.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 75 años con una lesión en pulmón izquierdo, los estudios de imagen revelaron enfermedad localizada, con reporte histopatológico que mostró neoplasia pulmonar de células no pequeñas. Se realizó el diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento “lepídico. **DISCUSIÓN:** El adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento “lepídico”, es el más frecuente de los adenocarcinomas, es multicéntrico, más extensivo, se puede presentar como imagen pseudoneumónica y que puede comprometer a todo un lóbulo pulmonar como en nuestro caso. **CONCLUSIÓN:** Los nuevos desafíos en el diagnóstico del cáncer de pulmón, sobre todo cuando se trate del denominado adenocarcinoma bronquiolo alveolar mucinoso. Es hoy un término a actualizar como un gran desafío diagnóstico, que permita, a través de los estudios imágenes de alta resolución o de estudios moleculares a métodos de detección temprana, para así desarrollar nuevas herramientas de estrategias terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, pulmón, adenocarcinoma, lepídico, bronquiolo alveolar, carcinoma, mucinoso.

SUMMARY

The lung cancer is one of the most frequent neoplasms around the world. There are two main types of the lung cancer: The small cell cancer and the non-small cell cancer, the latter represents 80 % of all cancers, and the adenocarcinoma is the most common. **OBJECTIVE:** To present a rare neoplasm subtype with variable incidence, but with a good prognosis such as the mucinous adenocarcinoma with a “lepidic growth pattern; formerly known as mucinous alveolar bronchiole carcinoma. A term today update.

CLINICAL CASE: A 75 year old male patient with an injury to the left lung, the imaging studies revealed localized disease, with a histopathological report showing non-small cell lung neoplasia. Based on these findings, the diagnosis of mucinous adenocarcinoma with a “lepidic growth pattern” was made. **DISCUSSION:** The mucinous adenocarcinoma with a “lepidic” growth pattern is the most frequently of the adenocarcinomas, it is multicenter, more extensive, it can present as a pseudo-pneumonic image and it can compromise an entire pulmonary lobe as in our case. **CONCLUSION:** The new challenges in the diagnosis of the lung cancer, especially when it comes to the so-called mucinous alveolar bronchiole adenocarcinoma. Today it is a term to update as a great diagnostic challenge, which allows, through high resolution imaging or the molecular studies to early detection methods, in order to develop new tools for the therapeutic strategies.

KEY WORDS: Cancer, lung, adenocarcinoma, lepid, alveolar bronchiole, mucinous.

Recibido: 31/07/2021 Revisado:22/12/2021

Aceptado para publicación:15/02/2022

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Araujo-Cuauro. Dr. Adolfo Pons IVSS. Av. Paul Moreno antigua Av. Fuerzas Armadas Sector Canchancha. Maracaibo, Venezuela. Tel: 0414 6119640.

E-mail: jcaraujoc_65@hotmail.com. Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6559-5370>

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón se origina en el epitelio de la vía respiratoria, que cuenta con una población celular compuesta por células ciliadas, intermedias, secretorias (células *globet* en la vía aérea principal y células claras en la pequeña vía aérea), células basales y células neuroendocrinas; algunas de ellas se han propuesto como el origen de los diferentes subtipos del cáncer de pulmón, basándose en la morfología y características específicas de cada variedad ⁽¹⁾.

Algunos tipos tumorales parecen desarrollarse a través de cambios morfológicos progresivos que se correlacionan con alteraciones moleculares, pero otros parecen surgir en un epitelio histológicamente normal; esas diferencias reflejan los distintos compartimentos anatómicos y funcionales del tracto respiratorio.

Existen las lesiones pre-invasoras que incluyen la metaplasia escamosa con displasia y carcinoma *in situ*, la hiperplasia adenomatosa atípica y la hiperplasia idiopática pulmonar difusa de células neuroendocrinas ⁽²⁾.

Sin embargo, no existe una génesis o un patrón precursor único para los diferentes tipos tumorales, es por ello que la carcinogénesis de campo juega un papel muy importante en el desarrollo del cáncer e incluye la diseminación de clones pre-invasivos a lo largo del epitelio respiratorio o el desarrollo de múltiples y separados focos de lesiones pre-invasoras como la displasia escamosa o el carcinoma *in situ*. Además de la bien conocida y caracterizada progresión del carcinoma epidermoide y de algunos adenocarcinoma como el bronquiolo alveolar ⁽²⁾.

En el carcinoma broncogénico la inflamación juega un papel importante, el cual al menos está relacionado con la exposición al humo del tabaco, es un factor importante que contribuye

al desarrollo y progresión del cáncer.

El proceso inflamatorio crónico coadyuva a la progresión de los cambios pre-invasivos metaplásicos hacia el proceso invasor, asimismo, promueve la angiogénesis de las células dentro de los tumores invasores. También existen entre otros cambios, la activación de la ciclooxigenasa COX-2, la cual cataliza la síntesis de prostaglandinas pro-inflamatorias.

Los adenocarcinoma pulmonares pueden desarrollarse de diferentes células epiteliales del árbol respiratorio. De acuerdo con esto podemos clasificarlos en dos tipos fundamentales: 1. Los originados en la vía aérea distal (unidad respiratoria terminal) 2. Los tumores glandulares, que se originan en el epitelio bronquial (células de revestimiento o glándulas bronquiales).

El adenocarcinoma bronquiolo alveolar se origina en la unidad respiratoria terminal ^(1,2). El carcinoma bronquiolo alveolar (CBA) es un subtipo de adenocarcinoma poco frecuente, representando alrededor de un 4 % de todos los cánceres de células no pequeñas, siempre ha tenido una historia de controversia en cuanto a su diagnóstico, se presenta en individuos adultos con igual distribución de género. Está relacionado con el hábito tabáquico como la principal causa para desarrollar cáncer al igual que el resto de los carcinomas de pulmón, sin embargo, esta neoplasia suele presentarse en pacientes que nunca se han expuesto al humo del tabaco y con ligero predominio en sexo femenino ⁽²⁾.

En el CBA, histológicamente se pueden distinguir dos tipos:

1. Mucinoso (tipo I) 2. No mucinoso (tipo II). Radiológicamente se lo puede ver de tres maneras: 1. Forma símil neumonía. 2. Masa solitaria periférica. 3. Múltiples opacidades redondeadas en uno o más campos pulmonares.

El CBA es un adenocarcinoma con crecimiento exclusivo que reviste espacios alveolares preexistentes (crecimiento lepidico); eso lo transforma en un carcinoma *in situ* porque

conceptualmente no puede invadir el estroma ni la pleura y no puede dar metástasis. Por lo que se identifican dos tipos de CBA: a. No mucinoso, originado en células de clara o en neumonocitos tipo II. b. Mucinoso, constituido por células cilíndricas altas llenas de mucina, originado en células caliciformes ^(4,5).

El CBA no mucinoso o tipo II se asocia a la mutación de EGFR, con inmunohistoquímica es positivo con CK7 y TTF1, negativo con CK20; suele originarse en un foco de hiperplasia adenomatosa atípica y da imagen en vidrio esmerilado en la tomografía computada (TC). El CBA mucinoso o tipo I es más frecuentemente multicéntrico, más extensivo, puede presentar imagen pseudoneumónica con compromiso de todo un lóbulo; está relacionado con la mutación del gen K-Ras, no con mutación de EGFR, con inmunohistoquímica es positivo con CK20 y puede no ser positivo con CK7 y TTF1, no se relaciona con la hiperplasia adenomatosa atípica y en la TC presenta imagen de consolidación ⁽⁴⁾.

El término CBA, tradicionalmente se había empleado para definir los adenocarcinomas pulmonares que presentan crecimiento lepídico en la muestra de anatomía patológica. El crecimiento lepídico consiste en la proliferación de células neoplásicas que revisten las superficies de las paredes alveolares preservando la arquitectura pulmonar.

Debido a las múltiples controversias, y que no todos los involucrados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón han tomado claramente estos actuales conceptos; se ha propuesto una nueva clasificación del adenocarcinoma, si bien el concepto de CBA debe estar restringido a aquellos tumores que solo tienen crecimiento de tipo “lepídico”, ya se torna de una forma imprecisa al englobar aquellos tumores con comportamientos clínicos muy diferentes.

Con respecto al hallazgo de diagnósticos de CBA en tumores con focos de invasión, o en

publicaciones acerca de CBA con metástasis ganglionares o infiltración pleural; recientemente ha sido publicada en el año 2011, una propuesta con una nueva clasificación de adenocarcinoma realizada por un equipo de especialistas en conjunto de la *European Respiratory Society (ERS)*, la *American Thoracic Society (ATS)* y la *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)* estas dictan la más reciente clasificación del adenocarcinoma pulmonar en donde se hace la sugerencia de dejar a un lado el término CBA.

En esta nueva clasificación del adenocarcinoma pulmonar se contemplan nuevas categorías que con anterioridad se englobaban bajo el concepto de CBA:

1. Lesiones pre invasivas: adenocarcinoma *in situ* (antiguamente adenocarcinoma bronquiolo alveolar) no mucinoso, mucinoso, mixto mucinoso/no mucinoso.
2. Adenocarcinoma mínimamente invasivo, (tumor de crecimiento lepídico predominante con ≤ 5 mm de invasión) no mucinoso, mucinoso, mixto mucinoso/no mucinoso.
3. Adenocarcinoma invasor: predominantemente decrecimiento “lepídico”. Predominantemente acinar, predominantemente papilar, predominantemente micropapilar, predominantemente sólido.
4. Variantes: adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento “lepídico” (anteriormente adenocarcinoma bronquiolo alveolar mucinoso). Cistoadenocarcinoma mucinoso coloide ^(4,5).

Esta nueva clasificación del adenocarcinoma categoriza tanto la hiperplasia adenomatosa atípica y al CBA como lesiones pre-invasivas, reemplazando el confuso término CBA por el de adenocarcinoma *in situ* con lo que se refuerza el concepto de ausencia de invasión. Con respecto a los dos tipos de CBA expuestos con anterioridad, están en discusión la persistencia

de la categoría CBA mucinoso dado que, en general, corresponde a lesiones extensas en las que es imposible asegurar que no haya focos de invasión. Se propone clasificarlo como adenocarcinoma mucinoso siempre, si bien persiste el tipo adenocarcinoma mucinoso *in situ* (ex CBA) que sería aplicable solo en lesiones pequeñas en las que se demuestre crecimiento lepidico exclusivo.

Aparece la categoría de adenocarcinoma micro-invasor y establece el criterio para aplicar este concepto, considerando como tal todo tumor menor de 3 cm con componente de crecimiento lepidico predominante y área de invasión de menos de 5 mm.

De los tumores invasores se elimina el tipo histológico adenocarcinoma mixto, porque se considera que más del 90 % de los adenocarcinoma son mixtos, con lo cual se pierden características tumorales que tienen significado pronóstico diferente.

La nueva clasificación propone clasificar el adenocarcinoma por el tipo histológico predominante (el que constituya el mayor porcentaje de la lesión) ⁽⁴⁻⁶⁾.

Dado que el adenocarcinoma bronquiolo alveolar, trata de una estirpe de carcinoma broncogénico de presentación, evolución y pronóstico no habitual, se reporta a continuación el caso de un paciente masculino con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento “lepidico” (anteriormente adenocarcinoma bronquiolo alveolar mucinoso).

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 75 años de edad, sin antecedentes de hábitos tabáquicos, ni patológicos de importancia, quien consulta por presentar tos persistente de tres meses de evolución sin secreción que no responde al tratamiento, sin otra sintomatología (dolor y/o dificultad para respirar), motivo por cual consulta a facultativo quien indica estudios de

imágenes: radiografía de tórax en proyección anteroposterior y lateral en donde aprecia imagen que ocupa todo el tercio inferior del hemitórax izquierdo (Figura 1 A y 1B).



Figura 1. (A y B) Radiografía de tórax en vista anteroposterior y lateral. Se observa una imagen densa heterogénea en el pulmón izquierdo que ocupa todo el tercio inferior del hemitórax (línea punteada amarillas).

A la exploración física lo positivo en la esfera respiratoria encontramos a la percusión torácica matidez y a la auscultación murmullo vesicular abolido en el tercio inferior del hemitórax izquierdo. El resto del examen físico estaba dentro de lo normal. Los exámenes complementarios realizados mostraron resultados normales. Se solicita TC de tórax que reporta lesión de tejido blando redonda ovalada de contorno definidos con contacto pleural, que mide 19,8 cm x 15,5 cm, con desplazamiento de las estructuras cardio-mediastinales engrosamiento intersticial difuso con bandas atelectásicas en el lóbulo inferior izquierdo (Figura 2). Se programa el caso para cirugía, pero previamente se solicita estudio de funcionalismo funcional (espirometría) la

cual reporta los siguientes valores: capacidad vital forzada (CVF) 75 % volumen espiratorio forzado en el 1° seg 70 % (FEV1), relación CVF y FEV1 75 % por lo que se interpreta un patrón espirométrico mixto debido a que se detectó obstrucción + restricción.

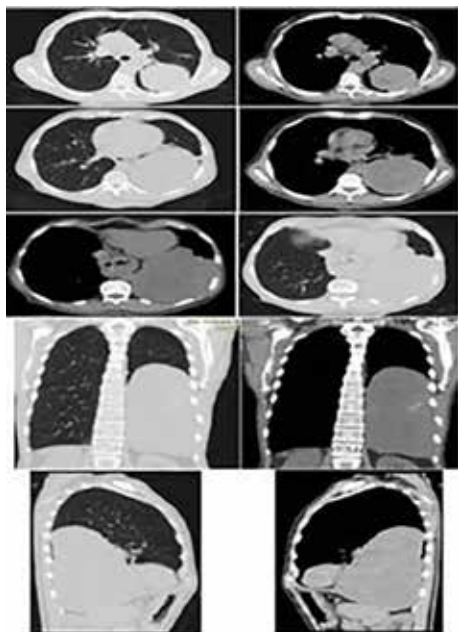


Figura 2. TC, se observa lesión de tejido blando ovalada de contornos parcialmente definidos con contacto pleural.

El paciente es intervenido quirúrgicamente mediante toracotomía posterolateral izquierda, a la apertura de la cavidad torácica se encuentra una tumoración gigante de color fucsia blanquecino amarillento, que a su extirpación tiene un peso de 250 g, con una medida 15 cm x 12 cm de diámetro, aproximadamente, a la apertura de la pieza quirúrgica se aprecia un aspecto mixoide blanco amarillento nacarado (Figura 3).

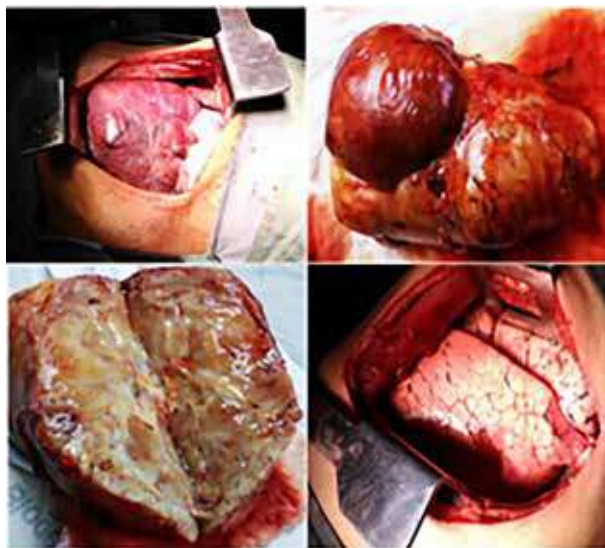


Figura 3. Pieza quirúrgica con un peso de 250 g, correspondiente a lesión tumoral adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento "lepídico", extirpado del segmento lingular del lóbulo superior izquierdo. Lecho quirúrgico después de resecado el tumor.

Descripción macroscópica: se recibe segmento lingular (pulmón izquierdo) de 14 cm x 8 cm x 8 cm, superficie externa lisa de color pardo oscuro evidenciándose tumoración de 16 cm x 12 cm x 12 cm, amarillento blando con múltiples trayectos vasculares de bordes bien definido con material de aspecto mixoide ocupando el 90 % de la superficie. Estudio histopatológico: secciones de biopsias de parénquima pulmonar en cuyo espesor se evidencia neoplasia maligna de origen epitelial formada por estructura túbulo glandulares con células cúbicas con núcleos grandes, hipercromáticos y atípicos con zonas de secreción mucinosa, cuyo crecimiento tumoral se extiende a lo largo de las paredes alveolares, cuyo revestimiento habitual está sustituido por células cúbicas altas, con núcleos ligeramente pleomórficos e hipercromáticos,

de localización basal, sin evidencia de figuras mitóticas atípicas rodeados de citoplasma anfofílico. Los tabiques interalveolares se evidencian ligeramente engrosados con fibrosis, sin evidencia de invasión vascular, linfática o necrosis. El tejido pulmonar no neoplásico exhibe áreas de atelectasia y enfisema. Hallazgos histopatológicos compatibles con el diagnóstico de adenocarcinoma bronquiolo alveolar mucinoso. Conocido en la actualidad como adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento “lepídico”.

El paciente con evolución satisfactoria en el posoperatorio inmediato, es dado de alta a las 72 h.

DISCUSIÓN

El adenocarcinoma bronquiolo alveolar (ABA) es un subtipo de adenocarcinoma pulmonar cuya incidencia es incierta; en EE.UU, se estima que su prevalencia varía entre el 5 % y el 24 % según las series⁽⁸⁾. Este tipo de neoplasia pulmonar tiene muchas particularidades que lo diferencian del resto del cáncer de pulmón.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2004 publicó la vigente clasificación de las neoplasias de pulmón según el tipo histológico, los cambios que se suscitaron en mayor proporción tuvieron que ver fundamentalmente en relación con el adenocarcinoma.

Son varias las razones expuestas que predominan para dichos cambios como: 1. El adenocarcinoma ha tenido un crecimiento proporcionalmente en frecuencia sobre los otros tipos de carcinoma y constituyéndose en la actualidad como el carcinoma pulmonar más frecuente. 2. Algunas investigaciones de adenocarcinoma en lesiones pequeñas (< 2 cm - 3 cm) en donde se correlacionó la estrecha relación entre las características histológicas en diferentes tipos de adenocarcinoma, y las características provenientes de los estudios de imágenes como

la TC de alta resolución y su relación con el pronóstico en dichos pacientes. 3. Por último el adenocarcinoma en los estudios de biología molecular mostraron diferencias significativas entre los distintos tipos de dicha neoplasia⁽⁴⁻⁶⁾.

El ABA, es una neoplasia de crecimiento exclusivo que reviste los espacios alveolares preexistentes (crecimiento lepídico), lo que lo transforma en un carcinoma *in situ* porque no puede invadir el estroma ni la pleura y no puede dar metástasis⁽⁴⁾.

Desde hace mucho tiempo para los médicos patólogos, el carcinoma de pulmón representaba un gran desafío diagnóstico, debido al tratar de determinar si es un carcinoma de células pequeñas o no pequeñas, factor muy importante para la determinación de la conducta terapéutica. Es por esto que el médico patólogo debe emplear todos los criterios morfológicos y citológicos que tiene en sus manos, para que le permita o lo ayuden hacer una discriminación entre un adenocarcinoma y un carcinoma escamoso, por lo que deberá implementar técnicas de histoquímica (mucicarmin y Pas diastasa) y de inmunohistoquímica para poder llegar a esa diferenciación cuando las características morfológicas no alcancen, e incluso deberá preservar parte de él material de biopsia para probables estudios moleculares⁽⁶⁾.

La nueva clasificación sobre el adenocarcinoma de pulmón desarrollada en la primera década del siglo XXI, expuesta con anterioridad a través de una serie de divisiones basadas en los tejidos resecados del parénquima pulmonar de los pacientes con lesiones neoplásicas haciendo una distinción entre lesiones pre-invasivas, mínimamente invasivas e invasivas.

Por lo que siempre habrá nuevos desafíos ante el diagnóstico de cáncer de pulmón y sobre todo cuando se trate del tipo de los adenocarcinoma. En la actualidad se describen nuevas categorías que constituyen un espectro de tumores entre las que se incluyen términos como hiperplasia

adenomatosa atípica, adenocarcinoma *in situ* (AIS) y adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA) así como el término adenocarcinoma invasivo y sus diferentes variantes. El adenocarcinoma *in situ* se definirá como un adenocarcinoma solitario $\leq$ a 3 cm con crecimiento netamente lepídico. Donde este grupo puede ser sub-clasificado como mucinoso, no mucinoso o mixto. Los denominados MIA presentan un pequeño tamaño $\leq$ de 3 cm con componente fundamentalmente lepídico y con un foco de invasión $\leq$ de 5 mm. Adenocarcinoma de patrón predominantemente lepídico (LPA)^(6,7), quedando excluido de este grupo todos aquellos que invadan linfáticos, vasos, pleura o que se presenten con necrosis tumoral.

Los adenocarcinomas invasivos también se suelen subdividir en aquellos con predominio lepídico, acinar, papilar o micropapilar. Asimismo, a este grupo se incorporan, los que tengan un predominio sólido con producción de mucina. Finalmente, esta clasificación se completa con el grupo de las diferentes variantes, como el adenocarcinoma mucinoso invasivo, coloide, fetal de alto bajo grado y entérico⁽⁸⁾.

Por lo que siempre habrá nuevos desafíos ante el diagnóstico de cáncer de pulmón y sobre todo cuando se trate del tipo de los adenocarcinoma que, primeramente, se denominaron antiguamente CBA, en la actualidad constituyen un espectro de tumores denominados AIS, MIA y LPA.

Estos tumores son una entidad infrecuente, presentándose en pacientes la 5^a década de la vida, tienden a ser multifocales y además con unas características clínicas especiales: predominan en mujeres, de ascendencia asiática y no fumadoras^(8,9).

Entre las características histopatológicas del adenocarcinoma se destacan dos: la primera que tienen una citología bien diferenciada y la segunda es que su tendencia a crecer respetando los septos alveolares con preservación de la arquitectura pulmonar subyacente.

El adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento “lepídico”, es el más frecuente de los adenocarcinomas, es multicéntrico más extensivo, se puede presentar como imagen pseudoneumónica y puede comprometer a todo un lóbulo pulmonar como en nuestro caso⁽⁸⁾.

Este tipo de neoplasia está relacionada con mutación genética de gen K-Ras, no con mutación de EGFR, y el estudio inmunohistoquímico es positivo con CK20 y puede no ser positivo con CK7 y TTF1, no se relaciona con la hiperplasia adenomatosa atípica y en los estudios de imágenes como la TC de pulmón se presenta como una imagen en patrón de consolidación, como en el caso que reportamos⁽⁸⁾.

Con referencia a los dos tipos de ABA, persiste y está en discusión la subsistencia de la categoría de ABA mucinoso dado que, en general, corresponde a lesiones extensas en las que es imposible asegurar que no haya focos de invasión.

En este caso, se considera necesario resaltar y traer a colación que no todos los especialistas involucrados (neumólogos, cirujanos de tórax, oncólogos, entre otros) en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón han adoptado de una manera clara y precisa este concepto. Si bien es cierto que el concepto de ABA debe estar limitado a aquellas lesiones tumorales que solo tienen crecimiento de tipo “lepídico”^(10,11).

El carcinoma de pulmón, sigue siendo la lesión neoplásica de mayor morbimortalidad a nivel mundial, debido a que su prevalencia sigue en vertiginoso ascenso, es por esto que las investigaciones realizadas en las últimas décadas han permitido obtener una mejor comprensión de todos aquellos factores que participan en el desarrollo de estas neoplasias y en la evolución de los diferentes tipos histológicos. Como es el caso del adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento “lepídico”. Un término a actualizar como un gran desafío diagnóstico, que nos permita, a través de estudios por imágenes de alta

resolución o de estudios moleculares a métodos de detección temprana, para así desarrollar nuevas herramientas de estrategias terapéuticas.

Una vez que se aplique de una manera más amplia esta nueva clasificación del adenocarcinoma mucinoso, con el reconocimiento del crecimiento predominantemente lepidico como de carcinoma *in situ*, surgirán investigaciones nuevas y se sumarán a las ya expuestas, y originen cambios en la clasificación del sistema de estadiaje de la *AJCC* y la *International Union Against Cancer (UICC)* *AJCC-TNM* o también en el llamado sistema de estadificación TNM; es por esto que en un futuro se produzca un cambio en el concepto del T en estos tumores, midiéndose el T solo en el componente infiltrante de los adenocarcinomas.

Finalmente, el resultado de toda esta investigación nos permite llegar a la conclusión de que el término CBA no debe volver a ser empleado por el especialista que tiene bajo su responsabilidad el manejo de pacientes con cáncer de pulmón, sobre todo el subtipo ABA mucinoso con patrón de crecimiento predominantemente lepidico.

REFERENCIAS

1. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian A, Murthy S. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd edition: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl 5):e278S-e313S.
2. Ishizumi T, McWilliams A, MacAulay C, Gazdar A, Lam S. Natural history of bronchial preinvasive lesions. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29(1):5-14.
3. Klebe S, Henderson DW. Facts and fiction: Premalignant lesions of lung tissues. *Pathology*. 2013;45:305-315.
4. Dalurzo ML. Actualización en carcinoma de pulmón *Rev. Hosp Ital B. Aires*. 2011;3(12):63-67. Disponible en: URL: https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/10692_pag%2063-67 %20 %20HI%202-5_Dalurzo.pdf
5. Sanz-Santos J, Andreo F, Ruiz-Manzano J. Carcinoma bronco alveolar: un término a actualizar. 2014;50(4):129-158. Disponible en: URL: <https://www.archbronconeumol.org/es-linkresolver-carcinoma-broncoalveolar-un-termino-actualizar-S0300289613002226>
6. Noguchi M. Stepwise progression of pulmonary adenocarcinoma-clinical and molecular implications. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29(1):15-21.
7. Olaiz Navarro B, Antunes V, Quílez Ruiz-Rico N, Bravo JL, Montoro Zulueta F, Hoyos Vázquez N, et al. Adenocarcinoma. *Rev Patol Respir*. 2014;17(3):94-97.
8. Read WL, Page NC, Tierney RM, Piocirillo JF, Govindan R. The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: Analysis of SEER database. *Lung Cancer*. 2004;45:137-142.
9. López A, Pozi F, Martín JL, Villena V, Sayas J, Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (GCEB-S). Carcinoma bronquioloalveolar en España. Un cáncer de pulmón infrecuente y diferente. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(8):399-403.
10. Breathnach OS, Kwiatkowski DJ, Finkelstein DM, Godleski J, Sugarbaker DJ, Jonson BE. Bronchioloalveolar carcinoma of the lung: Recurrences and survival in patients with stage I disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:42-47.
11. Laskin JJ. Bronchoalveolar carcinoma: Current treatment and future trends. *Clin Lung Cancer*. 2004;6(Suppl 2):S75-79.

MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES: A PROPÓSITO DE UN CASO

PABLO MONTES ARCÓN, CAMILO PÉREZ MONTIEL, KATHERINE REDONDO DE ORO

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA, CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA.

RESUMEN

El microcarcinoma papilar de tiroides es una variante histológica del cáncer papilar de tiroides y se caracteriza porque su tamaño es menor o igual a 1 cm. La prevalencia oscila entre el 30 % al 40 % de todos los cánceres papilares de tiroides. El tratamiento es similar a los carcinomas tiroideos mayores a 1 cm y dependerá del estado de los ganglios linfáticos y de otros elementos clínicos. Presentamos el caso de una mujer de 35 años de edad, con antecedentes de hipertiroidismo, bocio difuso y agenesia renal derecha. Acude al servicio de urgencias en el contexto de insuficiencia cardíaca y tirotoxicosis. La paciente es hospitalizada, se le realiza tiroidectomía total, con diagnóstico de microcarcinoma papilar de tiroides. Este tipo de tumores tiene un comportamiento biológico indolente, es importante documentarlos para realizar un seguimiento a largo plazo y así poder estudiar mejor su naturaleza biológica y comportamiento.

PALABRAS CLAVE: Glándula tiroides, tiroidectomía, cáncer de tiroides, hipertiroidismo.

SUMMARY

The Papillary thyroid microcarcinoma is a histological variant of papillary thyroid cancer and is characterized by its size being less than or equal to 1 cm. The prevalence ranges from 30 % to 40 % of all papillary thyroid cancer. The treatment is similar to that of thyroid carcinomas larger than 1 cm and will depend on the state of the lymph nodes and other clinical elements. We present the case of a 35 year old woman with a history of hyperthyroidism, diffuse goiter, and right renal agenesis. She went to the emergency department in the context of heart failure and thyrotoxicosis. The patient is hospitalized, a total thyroidectomy is performed, with a diagnosis of papillary thyroid microcarcinoma. This type of tumor has an indolent biological behavior, it is important to document them for long-term follow-up and thus be able to better study their biological nature and behavior.

KEY WORDS: Thyroid gland, thyroidectomy, thyroid cancer, hyperthyroidism.

Recibido: 14 /02/2022 Revisado: 10 /04/2022

Aceptado para publicación: 22 /05/2022

Correspondencia: Camilo A Pérez M. Laboratorio de Patología, tercer piso. Hospital Universitario del Caribe, barrio Zaragocilla. Cartagena de Indias, Colombia. Tel: + 57 3165781537, E-mail: capm2908@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* License

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides (CT) es la neoplasia maligna más común del sistema endocrino; sin embargo, las neoplasias de tiroides representan solo el 1 % de la carga global por cáncer ⁽¹⁾. El CT fue el octavo cáncer diagnosticado con más frecuencia en las mujeres de todo el mundo, representando el 3,5 % de todos los cánceres recién diagnosticados, mientras que en los hombres representa menos del 1 %. En América Central y del Sur, el CT fue el sexto cáncer más frecuente en las mujeres ⁽²⁾.

Las tasas de incidencia estandarizadas por edad del CT más altas en mujeres y hombres se registraron en Ecuador (16 % y 3,5 %, respectivamente), Brasil (14,4 % y 3,4 %), Costa Rica (12,6 % y 2,1 %) y Colombia (10,7 % y 2,5 %). Las tasas de mortalidad estandarizadas por edad más altas fueron en Ecuador, Colombia, México, Perú y Panamá. El carcinoma papilar de tiroides (CPT) fue el subtipo histológico más comúnmente diagnosticado. En las mujeres argentinas, brasileñas, chilenas y costarricenses, la incidencia de CT aumentó entre un 2,2 % y un 17,9 % anual. El CPT aumentó del 9,1 % al 15 % anual, mientras que las tendencias de CT fueron estables en hombres ⁽²⁾.

El microcarcinoma papilar de tiroides (MPT) es una variante histológica del CPT, en el cual el tamaño tumoral es ≤ 1 cm de diámetro. A esta variante también se le ha conocido como carcinoma esclerosante, carcinoma papilar oculto, micro tumor papilar y tumor esclerosante no encapsulado. Debido a su pequeño tamaño, muchas neoplasias de este tipo son pasadas por alto al momento de examinar macroscópicamente las glándulas tiroides que llegan al laboratorio de patología por cualquier otra causa ⁽³⁾.

Microscópicamente el MPT puede tener múltiples patrones arquitectónicos asociado a las características nucleares típicas del CPT.

Usualmente tienen una configuración estrellada o en forma de cicatriz, puede ser encapsulado o no encapsulado y puede tener un borde esclerótico. El patrón de crecimiento es papilar, folicular o una mezcla de ambos. Las células son cúbicas y los núcleos tienen superposición, contornos irregulares, pseudo-inclusiones y aclaramiento de la cromatina. En menor proporción se pueden observar otros patrones como el de células altas ⁽³⁾.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 35 años de edad con antecedente de hipertiroidismo, bocio difuso y agenesia renal derecha. Consulta a urgencias por cuadro clínico de 1 mes de evolución caracterizado por edema en miembros inferiores. Al examen físico se evidenció una frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 25 respiraciones por minuto y presión arterial de 125/70 mm/Hg. En el cuello tenía ingurgitación yugular. La tiroides era palpable y no dolorosa. La auscultación cardíaca reveló soplo sistólico II/IV en ápex; los pulmones no presentaron alteraciones. La maniobra de reflejo hepato-yugular fue positiva. El abdomen estaba distendido por ascitis, sin otros hallazgos positivos. Las extremidades tenían edema grado III. La valoración neurológica no mostró anomalías y los paraclínicos reportaron leucocitos, 5 200; neutrófilos, 38 %; linfocitos, 62 %; hemoglobina, 7,3 g/dL; plaquetas, 430 000; creatinina: 0,8 mg/dL y uro-análisis sin anomalías.

Los anticuerpos antiperoxidasa fueron de 278 UI/mL, anticuerpos contra tiroglobulina < 20, albúmina 1,9 g/dL, proteínas totales de 7,0 g/dL, TSH < 0,004 mUI/L y T3 libre > 6 ng/dL. El ecocardiograma transtorácico reveló que la función de ambos ventrículos estaba conservada, con una FEVI del 65 %. La ecografía de cuello evidenció glándula tiroides aumentada de tamaño, ecogénica, de contornos lisos y bien definidos, sin lesiones sólidas y/o quísticas en

sus lóbulos. La vasculatura al doppler color fue aumentada.

Con base en lo anterior, la paciente se diagnostica con síndrome edematoso, falla cardíaca aguda y tirotoxicosis con baja probabilidad de tormenta tiroidea según escala de Burch y Wartofsky (10 puntos), bocio difuso hipervascular, anemia e hipoalbuminemia. La paciente recibió manejo intrahospitalario para sus comorbilidades y evolucionó satisfactoriamente. Es valorada por endocrinología y cirugía de cabeza y cuello, quienes consideraron realizar tiroidectomía total.

A la valoración patológica, la pieza quirúrgica estaba constituida por glándula tiroides que pesó 80 g, el lóbulo derecho midió 7 cm x 5 cm x 3 cm, el istmo midió 4 cm x 2 cm x 1 cm y el lóbulo izquierdo midió 5 cm x 4 cm x 2,5 cm. Macroscópicamente el lóbulo derecho e istmo no presentaron anomalías. En el lóbulo izquierdo, hacia el polo inferior, se visualizó un nódulo bien circunscrito que midió 0,5 cm x 0,3 cm, de color blanquecino (Figura 1).



Figura 1. Pieza quirúrgica, en donde se visualiza el lóbulo tiroideo izquierdo con una lesión nodular, bien circunscrita, de color pardo claro y de aspecto sólido (flecha roja). La lesión está cerca a la cápsula del lóbulo. El parénquima tiroideo adyacente es de aspecto gelatinoso y no presenta tumoraciones (flecha amarilla).

El examen histológico de la lesión nodular del lóbulo izquierdo reveló una neoplasia maligna de linaje epitelial constituida por células cúbicas con núcleos que exhibían aumento del tamaño, superposición, aclaramiento de la cromatina, contornos nucleares irregulares y pseudoinclusiones. Las células se organizaban en papilas y folículos. El tumor distó 0,1 cm del margen de resección y no presentó angioinvasión, tampoco invasión linfática ni perineural. El lóbulo derecho e istmo fueron histológicamente benignos. Con base en lo anterior, se realiza el diagnóstico de MPT (Figura 2 y 3).

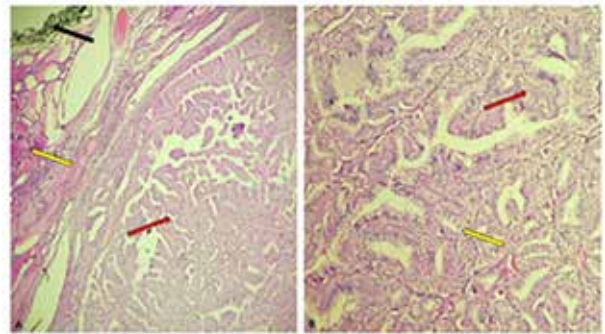


Figura 2. A. Glándula tiroides comprometida por microcarcinoma papilar de tiroides (flecha roja). La neoplasia es bien circunscrita. Obsérvese como el tumor comprime el parénquima tiroideo sano (flecha amarilla). El tumor está cerca a la tinta china, sin estar en contacto con ella (flecha negra). Hematoxilina y Eosina, 10x. **B.** El tumor se compone de papilas (flecha roja) y folículos (flecha amarilla). Las papilas y folículos están tapizados por células cúbicas con núcleos ópticamente claros. Hematoxilina y Eosina, 10x.

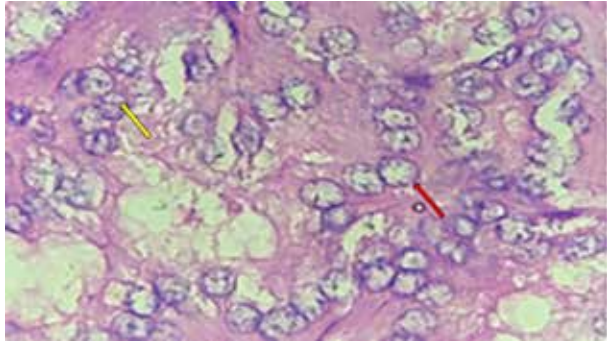


Figura 3. Detalle citológico de los núcleos del microcarcinoma papilar de tiroides. Los tamaños son variables, muestran superposición, irregularidad del contorno nuclear y son ópticamente claros (flecha roja). También se visualizan pseudoinclusiones nucleares, las cuales corresponden a invaginaciones del citoplasma (flecha amarilla). Hematoxilina y Eosina, 40x.

DISCUSIÓN

La definición del MPT se realiza con base en el tamaño tumoral, el cual es ≤ 1 cm de diámetro asociado a las características histológicas que presenta el CPT. El diagnóstico siempre debe realizarse independientemente de si es incidental o no. Actualmente es la variante más común del CPT en EE.UU. La mayoría son indolentes, pero algunos pueden presentar un comportamiento maligno; no obstante, a la fecha no existen parámetros biológicos o clínicos definidos para distinguir el MPT indolente de aquel que presenta un comportamiento maligno ⁽³⁾.

La prevalencia es del 30 % al 40 % de todos los CPT, su hallazgo es predominantemente incidental, pudiendo encontrarse en el 7 % al 17 % de las tiroidectomías realizadas por lesiones tiroideas benignas o malignas, y en el 6 % al 36 % de las autopsias en adultos que murieron por causas no endocrinas ⁽⁴⁾.

La etiología se ha asociado al uso terapéutico

de radiación ionizante antes de los 20 años de edad, en aquellos pacientes sobrevivientes al desastre de Chernobyl, especialmente en niños, o después de la exposición a explosiones nucleares. Si bien se plantea la tiroiditis de Hashimoto como un factor de riesgo, no se ha logrado establecer una asociación directa. La afectación familiar se presenta en el 4,5 % de los casos, con un pronóstico similar al de la enfermedad esporádica ⁽⁵⁾.

La ecografía puede mostrar un nódulo irregular pequeño, con diámetro anteroposterior a transversal menor de 1 cm, mal delimitado, con márgenes borrosos, con áreas hipoecogénicas y microcalcificaciones. Los estudios de anatomía patológica preoperatorios se realizan mediante citología por aspiración con aguja fina. En la pieza quirúrgica, los diferentes patrones histológicos que puede mostrar el MPT son el papilar, folicular, morular, sólido, cribiforme, de células altas, oncocítico, de células en tacha, entre otros. El tumor puede o no tener cápsula e infiltrar el estroma adyacente ^(6,7).

El pronóstico es bueno, la mayoría representan una enfermedad no progresiva y clínicamente inocua dado su carácter auto limitado. Los ensayos de vigilancia activa de 10 años mostraron aumento del tamaño entre el 7 % al 8 % y metástasis ganglionares entre el 1 % al 4 %. Sin embargo, una pequeña proporción tiene un comportamiento clínico agresivo. Estos representan las primeras etapas del CPT que eventualmente progresarán hacia tumores de mayor tamaño ⁽⁶⁾. Un metanálisis de 11 estudios mostró promedios de 7,2 % para la extensión extra-tiroidea microscópica, el 28 % para las metástasis en los ganglios linfáticos, el 0,7 % para las metástasis a distancia, el 5 % para la recurrencia del tumor y el 0,3 % para la muerte relacionada con el tumor ⁽⁸⁾.

Actualmente no existen parámetros biológicos o clínicos definidos para distinguir los tumores indolentes de bajo riesgo de los potencialmente

agresivos. Nuevos estudios moleculares han establecido que la mutación del *BRAF V600E* junto con otras mutaciones oncogénicas en las líneas *PIK3CA*, *AKT1*, promotor *TERT* o *TP53* pueden estar asociados con una enfermedad agresiva ⁽⁹⁾.

En cuanto al tratamiento del MPT, no existe a la fecha un consenso sobre ello. En general es similar a los CT > 1 cm. La lobectomía tiroidea se considera el tratamiento suficiente para los carcinomas intra-tiroideos unifocales pequeños en ausencia de radiación previa en cabeza y el cuello, carcinoma tiroideo familiar o ganglios cervicales clínicamente detectables ⁽¹⁰⁾. La vigilancia activa puede considerarse una alternativa a la cirugía en pacientes seleccionados con tumores de bajo riesgo sin metástasis en ganglios linfáticos clínicamente evidentes o invasión local ⁽¹⁰⁾. El diagnóstico de MPT incidental en muestras de resección subtotal de tiroides no es, por sí mismo, una indicación de tratamiento adicional (es decir, cirugía, yodo radiactivo) ^(9,10).

Teniendo en consideración todos los aspectos que engloban actualmente esta patología y a que se diagnostica cada vez más con mayor frecuencia, resulta vital para los estudiantes de pregrado, médicos generales, anatomía patológica, medicina interna, endocrinología y cirugía general/endocrina, conocer la definición y el adecuado diagnóstico, así como las implicaciones en el manejo de esta entidad para impactar de manera positiva en la calidad de vida y supervivencia de quienes la padecen.

REFERENCIAS

1. Nikiforov Y, Biddinger PW, Thompson LDR, editores. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid. 2ª edición. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.p.108-118.
2. Sierra MS, Soerjomataram I, Forman D. Thyroid cancer burden in Central and South America. Cancer Epidemiol. 2016;44(1):S150-S157. doi: 10.1016/j.canep.2016.07.017.
3. Asa SL. The current histologic classification of thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019;48(1):1-22. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.001.
4. Slijepcevic N, Zivaljevic V, Marinkovic J, Sipetic S, Diklic A, Paunovic I. Retrospective evaluation of the incidental finding of 403 papillary thyroid microcarcinomas in 2466 patients undergoing thyroid surgery for presumed benign thyroid disease. BMC Cancer. 2015;15:330. doi: 10.1186/s12885-015-1352-4.
5. Dideban S, Abdollahi A, Meysamie A, Sedghi S, Shahriari M. Thyroid papillary microcarcinoma: Etiology, clinical manifestations, diagnosis, follow-up, histopathology and prognosis. Iran J Pathol. 2016;11(1):1-19.
6. Domínguez JM, Nilo F, Martínez MT, Massardo JM, Muñoz S, Contreras T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: Characteristics at presentation, and evaluation of clinical and histological features associated with a worse prognosis in a Latin American cohort. Arch Endocrinol Metab. 2018;62(1):6-13. doi: 10.20945/2359-3997000000013.
7. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. Eur J Surg Oncol. 2018;44(3):307-315. doi: 10.1016/j.ejso.2017.03.004.
8. Tarasova VD, Tuttle RM. Current management of low risk differentiated thyroid cancer and papillary microcarcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017;29(5):290-297. doi: 10.1016/j.clon.2016.12.009.
9. Kim KJ, Kim SG, Tan J, Shen X, Viola D, Elisei R, et al. BRAF V600E status may facilitate decision-making on active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma. Eur J Cancer. 2020;124:161-169. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.017.
10. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
11. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? Cancer. 2017;123(3):372-381. doi: 10.1002/cncr.30360.

FRAUDE EN LA INVESTIGACIÓN MÉDICA

GUSTAVO GOTERA GONZÁLEZ

INSTITUTO ONCOLÓGICO “DR. LUIS RAZETTI”

El fraude en medicina es una de las faltas más graves que puede cometer un médico, ya sea clínico, investigador, docente o académico, y es sin lugar a dudas considerado como inaceptable. El Diccionario de la Real Academia Española define al fraude como “la acción contraria a la verdad y a la rectitud, que perjudica a la persona contra quien se comete”. En general, se entiende por fraude el engaño o la inexactitud de algo de manera consciente. Por otra parte, según la Academia Nacional de Ciencia de EE.UU, se considera fraude la fabricación, falsificación y el plagio en la propuesta, ejecución o comunicación de un acto científico⁽¹⁾. La *Food and Drug Administration (FDA)* de EE.UU ha definido el fraude científico desde el año 2003 como “el anuncio, registro y/o reporte intencional de información o datos prefabricados falsos o delusorios dentro de las actividades pertinentes a la salud y/o al proyecto o estudio de la ciencia”. Explicado en otras palabras, el fraude en medicina es una manipulación de la información médica con la finalidad de generar un beneficio al que lo comete⁽²⁾.

El valor de la veracidad exige que en todo momento se diga la verdad, y lo que ofrece o trata de ofrecer la mentira es una impresión ajena a la verdad. La mentira puede ser inocente y hasta piadosa; el engaño lleva implícito el deseo de confundir al interlocutor, pero el fraude es claramente un delito encaminado a obtener un beneficio perjudicando al afectado. Aun así, y a pesar de sus diferencias, enfoques o intenciones, estas tres categorías de falta a la verdad son éticamente reprobables.

Se puede decir que, de todas las violaciones éticas, el fraude es, posiblemente, la más abominable, ya que es una alteración deliberada y voluntaria de la verdad, tanto en su sentido intelectual como moral, más aún cuando no es un delito que pueda cometer cualquiera: es una estafa perpetrada con pericia. Para cometerla es necesario saber lo suficiente para engañar a varios sin que se den cuenta. Quizás, el fraude en medicina ocurre con mayor frecuencia que en otras ciencias de la salud debido a que los médicos no son entrenados como “científicos” sino como “artesanos”, de modo que se engañan y auto engañan más fácilmente que en otras áreas científicas⁽³⁾.

Recibido: 12/03/2022 Revisado: 15/04/2022

Aceptado para publicación: 30/05/2022

Correspondencia: Dr. Gustavo Gotera G. Instituto Oncológico “Dr. Luis Razetti” Calle Real de Cotiza, Caracas, Venezuela. Tel: +584166372986. E-mail: gusgot@hotmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

En cuanto al fraude en las publicaciones médicas científicas, no hay un consenso en cuanto a definición y clasificación del mismo; por este motivo, se le suele agrupar junto con las fallas graves, las malas prácticas menores y otros aspectos de la desviación ética de la actividad médica bajo el epígrafe de “malas conductas médicas” o “mal praxis médica” ⁽⁴⁾. El fraude en publicaciones biomédicas puede agruparse de la siguiente forma: A. Manipulación de los datos reportados en la realización y/o los resultados de un estudio. B. Plagio. C. Autoría ficticia ⁽⁵⁾. Otra forma de clasificación tiene descrito cuatro ejemplos clásicos del comportamiento fraudulento: A. Fabricación; B. Falsificación; C. Plagio; D. Robo ⁽⁶⁾. La clasificación de tipos de mala conducta en publicaciones médicas propuesta en su libro por el Dr. Castillo Valery, es la siguiente ⁽⁶⁾: A. Publicaciones fraudulentas que pueden subdividirse en: plagio, fabricación y falsificación. B. Publicaciones duplicadas o redundantes que a su vez puede subdividirse en auto plagio, “rebanar el salami”, publicación secuencial y autoría (inclusión de autores que no lo son y conflicto de intereses). Todos estos intentos de agrupación de tipos de fraudes, responden a la necesidad de sistematizar una muy amplia variedad de situaciones francamente criticables y sancionables, pre establecidas como falsas o inciertas desde su diseño o concepción. Esta acotación tiene cabida en el marco de los llamados errores no intencionales que, aunque desdichan de la condición profesional y ética de los autores y las revistas que lo publican, no se consideran publicaciones fraudulentas ⁽⁶⁾. Dentro de este tipo de situaciones están: 1. Errores en el diseño o metodología del estudio. 2. Uso inapropiado o mala interpretación de la estadística. 3. Interpretación engañosa de los resultados. 4. Falla en las citas relevantes. 5. Publicaciones duplicadas o informes fragmentados. 6. Publicaciones sesgadas. 7. Falla en la revelación de conflictos económicos

o intelectuales y 8. Violación de las normas que protegen a humanos y animales.

En las naciones científicamente desarrolladas, ya se han establecido oficinas y comités encargados de analizar y sancionar las conductas impropias de los médicos investigadores, mientras que, en otros, este tema no ha despertado la atención que merece ⁽⁵⁾. Un artículo publicado en la revista *Science* informa que durante 2004 y 2005 se descubrieron 60 científicos que incurrieron en un quehacer inapropiado. Las acciones fraudulentas más comunes fueron la falsificación de los resultados (40 %), plagio (34 %), fabricación o robo de datos (7 %) y otros (19 %). Esto demuestra que el fenómeno de fraude en las publicaciones científicas tiene lugar en cualquier país del mundo donde se realice ciencia ⁽⁷⁾.

Existe un muy icónico caso de fraude médico, protagonizado por el Dr. William T. Summerlin. Este incurrió en Manipulación de los datos reportados en la realización y/o los resultados de un estudio. Consiguió, en 1970 a los 35 años de edad, como médico dermatólogo e investigador algo sorprendente en el complejo mundo de los trasplantes: un injerto de piel de una persona blanca a una negra sin aparente rechazo. En marzo de 1973, durante un congreso de la *American Cancer Society*, declara a la prensa que ha descubierto que la piel humana se puede trasplantar sin necesidad de reducir las defensas del receptor. Afirmó haber demostrado que el éxito de los trasplantes de piel entre los animales relacionados genéticamente fue mejorado mediante el cultivo de la piel en un medio especial durante varias semanas. Adquirió una enorme celebridad y en 1974 ya estaba trabajando con el afamado inmunólogo Dr. Robert Good en el neoyorquino *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*. Los resultados planteados hasta el momento, vislumbraban un horizonte muy prometedor para la cirugía, los trasplantes de órganos y el tratamiento de quemaduras. Good

y otros inmunólogos de la talla de Benacerraf y Kumbel se pusieron a trabajar en la promoción de los resultados para que le concedieran el premio Nobel a esa innovación, sin embargo, otros inmunólogos menos eminentes, pero más desconfiados, pronto manifestaron la imposibilidad de reproducir los experimentos con los resultados esperados y pusieron en duda la validez de los mismos. Acosado, Summerlin no consiguió reproducir sus primeros resultados, lo cual los hizo sospechosos a los ojos de la comunidad científica. El escándalo se volvió imparable cuando el biólogo británico Peter Medawar, premio Nobel de Medicina en 1960 y considerado “el padre de los trasplantes” por su trabajo sobre los injertos de tejidos, anunció públicamente que él había intentado pero que no había logrado reproducir los experimentos y resultados de Summerlin.

En el Memorial y con las miradas de la medicina en ellos, se le pidió que hiciera una demostración de su exitosa técnica y trasplantó bajo la premisa de sus resultados iniciales, la piel de dos ratones negros a dos albinos. Observó entonces, los nuevos y nefastos resultados: la piel de los ratones no tardó en blanquearse. Sin embargo, en vez de reconocer la equivocación de su método, optó por colorear de negro la piel injertada de los ratones para oscurecerla. Bastó que su ayudante de laboratorio limpiara a los animales con alcohol para que los trozos de piel injertados, de color negro, se borrarán ⁽⁸⁾. Convocado al despacho de Robert Good, aceptó la responsabilidad de la manipulación de los resultados y pronto se descubrió igualmente que sus anteriores estudios sobre los trasplantes de córnea de humanos a conejos, también habían sido falsificados. La expectación científica, las expectativas del Nobel y las ilusiones que se habían imaginado los pacientes que requerían trasplantes se desvanecieron en un instante ⁽⁹⁾. En la investigación posterior, se hizo evidente que los experimentos de trasplante originales de

Summerlin estaban mal controlados, y que otros de sus experimentos en el *Sloan-Kettering* fueron falsificados en los informes y en coautoría de sus colegas. El Dr. Robert Good jefe investigador de inmunología y el Dr. Lewis Thomas presidente director de la institución, asumieron parcialmente responsabilidades al haber permitido utilizar sus nombres en los trabajos publicados sin verificar resultados. Summerlin atribuyó su comportamiento engañoso a una combinación de agotamiento físico y mental, una carga de trabajo pesada clínica y experimental, y la presión de dar a conocer resultados positivos. Fue tratado psiquiátricamente por una “perturbación emocional grave” durante 1 año a cargo del Hospital Memorial y luego fue despedido. Se trasladó a zonas rurales de *Louisiana* donde continuó ejerciendo la medicina ⁽¹⁰⁾. El diario *The New York Times*, se encargó de dirigir una investigación periodística que fue publicada y diseminada en todo el mundo.

Se mencionan más 40 trabajos publicados por el autor del fraude en revistas biomédicas indexadas y de primera línea, sin embargo, no se logran conseguir en los buscadores convencionales. La mayor parte de la información, pertenece a referencias en otros trabajos relacionados y diferentes autores o en su defecto a escritos de análisis de lo que sucedió con este caso. En la búsqueda por revistas, están ausentes la mayoría de las publicaciones a pesar de tener la información específica de las referencias.

El engaño en las ciencias biomédicas es de directa relevancia a mucha gente. No sólo amenaza la confianza pública en la integridad de la ciencia, sino que tiene también un impacto potencial, tanto en su ámbito externo como interno, de acuerdo con los valores universales de la investigación biomédica. En el primer caso, en el externo, los datos fabricados pueden llevar a los clínicos a tomar acciones que no son la mejor opción para sus pacientes ⁽¹¹⁾, cambiando actitudes profesionales hacia algún

medicamento o tratamiento. No sólo la calidad de vida puede estar comprometida, sino que la vida misma puede ser vulnerable a estas acciones basadas en datos fabricados. Algunos datos científicos pueden incluso cambiar políticas educativas, de salud o sociales con irreparables consecuencias. Un claro ejemplo de impacto sobre los programas de salud es la situación que enfrentaron las autoridades del Reino Unido (Caso Wakefield) como consecuencia de un artículo publicado en 1998 en *The Lancet*, una de las más prestigiosas revistas científicas del mundo ⁽¹²⁾, donde se asociaba el autismo a la aplicación de vacunas en la población infantil, haciendo temblar por la magnitud impacto y diseminación de esos resultados, al sólido sistema de prevención británico, dando piso estable a los hoy tan comunes movimientos anti vacuna. Posteriormente se identificó como fraude del investigador a pesar de que mantiene aún su posición y lidera poderosas asociaciones internacionales anti inmunizaciones. En el segundo caso, en el ámbito interno, un individuo que comete fraude gana injustamente ventaja competitiva sobre otros trabajando en la misma área de investigación; comete grave malversación de los fondos para investigar y es irrespetuoso con los colegas que revisan proyectos de investigación, solicitudes de financiación y artículos en las revistas científicas, particularmente con los estudiantes o con aquellos que escriben revisiones basadas en información fraudulenta. El tiempo empleado en leer, analizar y escribir acerca de un trabajo que no se había identificado como fraudulento es tiempo perdido y quienes citan documentos fraudulentos refuerzan una mentira sin saberlo. No importa de qué tipo sean las consecuencias, es imposible saber o calcular la real extensión del daño.

Otros estudiosos del fraude científico, sin tomar en cuenta los aspectos y resultados socioculturales que generan, señalan fundamental

y específicamente con respecto a artículos científicos en revistas, dos tipos de consecuencias: la retracción de artículos y la no reproducibilidad de resultados ⁽¹³⁾. Cuando se publica un resultado incorrecto y se descubre el fallo hay varias posibilidades. Si el error no invalida las conclusiones del trabajo se publica una fe de erratas en un número posterior de la revista indicando el problema existente en la publicación original. Si el error sí invalida las conclusiones el trabajo debe ser retractado, eliminándolo de la publicación. También puede ocurrir que haya errores que pasen desapercibidos, en este caso permanecerán en la literatura científica indefinidamente. Un segundo problema relacionado con las malas prácticas científicas es la no reproducibilidad de los resultados. No importa cuál sea la razón última de esta condición, el resultado es que el avance real de las disciplinas afectadas está seriamente comprometido ante la falta de seguridad que ofrece la literatura establecida. Si se toman en cuenta las consecuencias y situaciones de índole humana que se presentan, crear expectativas o promover un tratamiento específico basado en una investigación fraudulenta es moralmente inaceptable. Una indicación fundamentada o apresurada o no reproducible puede llevar a la catástrofe económica a una persona, familia o institución. Jugar con la esperanza de los pacientes es probablemente la degradación más importante en la que pueda caer un investigador.

Algunos pensadores se han atrevido inclusive a describir consecuencias positivas del fraude científico las cuales solo serán mencionadas:

1. Estimula la autocrítica de los científicos.
2. Sirve de estímulo positivo para observar una mayor prudencia con los datos.
3. Las credenciales de investigadores y colaboradores son revisadas con mayor atención y cuidado.
4. Trabajo multidisciplinario constante para definir los procedimientos que examinan los casos de fraude.
5. Los editores de revistas científicas

están muy atentos a la calidad de los contenidos de los artículos ⁽¹⁴⁾.

Finalmente, en el caso Summerlin, las consecuencias alrededor del caso fueron tan importantes que en el análisis final de sus repercusiones se hicieron conclusiones extrapolables parcial o totalmente de acuerdo a su magnitud a cada caso potencial de fraude, que pueden dividirse en:

1. **Personales:** fue declararlo con una perturbación emocional grave y tratado como paciente con trastorno mental. Fue despedido por el más importante hospital de cáncer e investigación del mundo (MSKCC). Tuvo que aceptar públicamente su fraude. Sometido a la crítica y juicio de sus colegas y amigos. De ser una de las figuras jóvenes (35 años) más importantes en investigación en EE.UU, paso a ser el más desprestigiado.
2. **Institucionales:** el Hospital Memorial de Nueva York, tuvo que asumir parte de la responsabilidad en el fraude ya que era personal contratado a su cargo. Se creó una comisión de revisión de trabajos de investigación para evitar fraude. Se revisaron las anteriores y se dictaron nuevas normativas para investigación.
3. **Revistas:** los órganos divulgativos de trabajos de investigación fundamentalmente eliminaron o borraron y des indexaron los trabajos publicados del autor asociados a los fraudes confesos y nombraron comisiones para la revisión de los publicados no asociados a los fraudes descubiertos. Fue vetado con imposibilidad de publicar aun como coautor en algunas de ellas. Los editores de revistas biomédicas comenzaron a pensar en reunirse para estandarizar normas de aceptación y presentación de trabajos de investigación (algunos describen que fue el inicio del Grupo de Vancouver).
4. **Pacientes:** la expectativa creada ante un nuevo proceso que representaba un importante

avance en el mundo de los trasplantes, movilizó a muchos pacientes con la esperanza de no necesitar inmunosupresores para evitar el rechazo.

5. **Industria farmacéutica:** la industria farmacéutica fue duramente criticada como corresponsable en la presión ejercida al investigador para la publicación de resultados positivos aun sin comprobación final o reproductividad.
6. **Colectividad:** la sociedad en general, siguió la evolución de los acontecimientos a través del periódico *The New York Times*, estructurándose una idea negativa sobre el gremio y la investigación asociada a los médicos y las instituciones prestadoras de salud.

Nota. Desde entonces, cada vez que se sospecha o se ejecuta un fraude de esta naturaleza no es raro escuchar entre investigadores la frase “ratones pintados”.

REFERENCIAS

1. Karchmer S, Carpio L. ¿Existe el fraude en Medicina? Acta Médica. Grupo Ángeles. 2017;15(1):70-77.
2. Salinas P. Fraude científico en el ambiente universitario. Rev Fac Med Universidad de Los Andes. 2005;13:42.
3. Pérez J, Cholvi M, Villanova M. Publicaciones científicas: ¿aspectos éticos o fraude? Nutr Hosp. 2009;24(4):512-513.
4. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Cambiando el énfasis: de la uniformidad de los requisitos técnicos a los aspectos bioéticos. Rev Esp Cardiol. 2004;57(6):592-593.
5. Laredo F. La manipulación de la evidencia científica en la medicina con fines mercadotécnicos. Med Int Mex. 2011;27(5):419.
6. Castillo A. Bioética. Caracas: Editorial Disinlimed; 2006:171-184.
7. Buitrago J. Fraude y engaño en la investigación biomédica. Colombia Médica. 2004;35(2):93-100.

8. Benítez B. La mentira, el engaño y el fraude en la ciencia. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2005;(3):3.
9. Peinado M. Los ratones teñidos del Dr. Summerlin. Sobre esto y aquello. Blogspot disponible en: URL: http://www.sobreestoyaquello.com/2016/07/los-ratones-tenidos-del-doctor-summerlin_19.html
10. Brodi J. Inquiry at Cancer Center Finds Fraud in Research. *The New York Times*. Disponible en: URL: <https://www.nytimes.com/1974/05/25/archives/article-5-no-title-fraud-is-charged-at-cancer-center-premature.html>
11. Wilmschurst P. Fraud in research. *Clin Med (Lond)*. 2002;2(2):159-160.
12. Wakefield A, Murch S, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid nodular hyperplasia, nonspecific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351(9103):637-641.
13. Sevilla J. Fraude científico: Algunas consecuencias. Firma Invitada. *Revista electrónica de la UPV/EHU* agosto 2015. Disponible en: URL: <https://culturacientifica.com/2015/08/20/fraude-cientifico-vi-algunas-consecuencias/>
14. Larivee S. El fraude científico y sus consecuencias. *ResearchGate*. Feb 1996. Disponible en: URL: https://www.researchgate.net/publication/317951189_El_Fraude_cientifico_y_sus_consecuencias.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. ESMO advanced course on diagnostic and therapeutic applications of nuclear medicine in medical oncology 2022. Del 08 de julio 2022 al 09 de julio 2022. Alemania. Mayor información: <https://www.esmo.org/meetings/esmo-advanced-course-on-diagnostic-and-therapeutic-applications-of-nuclear-medicine-in-medical-oncology-2022>
2. 2022 Annual Conference on CNS Clinical Trials & Brain Metastases, Co-Sponsored by SNO and ASCO. Del 12 de Agosto 2022 al 13 de Agosto 2022. Canadá. Mayor información: https://soc-neuro-onc.org/WEB/Events/CNS_
3. ESMO Congress. Del 09 de septiembre al 13 de septiembre 2022. Francia. Mayor información: <https://www.esmo.org/meetings/esmo-congress-2022>
4. Lo mejor de ESMO 2022. Del 05 de octubre 2022 al 06 de octubre 2022. España. Mayor información: <https://tacticsmd.net/congreso/lo-mejor-de-esmo-2022>
5. Australasian International Breast Congress. Del 13 de octubre 2022 al 15 de octubre 2022. Australia. Mayor información: <https://aib-congress.org/>
6. The Molecular Analysis for Precision Oncology Congress 2022. Del 14 de octubre 2022 al 16 de octubre 2022. Amsterdam. Mayor información: map@esmo.org
7. The 64th ASTRO Annual Meeting. Del 23 de octubre 2022 al 26 de octubre 2022. San Antonio. EE.UU. Mayor información: <https://www.astro.org/Meetings-and-Education/Micro-Sites/2022/Annual-Meeting>
8. XX Congreso Venezolano de Oncología “Oncología de precisión”. Del 09 al 11 de noviembre 2022. Caracas. Mayor información: www.oncologia.org.ve

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens