

# ONCOLOGÍA

REVISTA SEMESTRAL DEDICADA AL CÁNCER Y ENFERMEDADES AFINES PUBLICADA POR SOLCA.  
ÓRGANO OFICIAL DE COMUNICACIÓN DE LA  
SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR - SOLCA - MATRIZ GUAYAQUIL

## DIRECTORIO de SOLCA • Sociedad de LUCHA CONTRA el CÁNCER del ECUADOR

DR. JUAN TANCA CAMPOZANO  
PRESIDENTE

DR. ANGEL DUARTE VALVERDE  
VICEPRESIDENTE

DR. OSWALDO MOLESTINA ZAVALA  
SÍNDICO

ING. COM. JUAN A. GONZÁLEZ PORTÉS  
SECRETARIO

SRA. MARÍA DEL CARMEN YÉPEZ FLORES  
SUBSECRETARIA  
PRESIDENTA del COMITÉ de DAMAS de SOLCA

### MIEMBROS del CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL

ING. CARLOS ANDRADE GONZÁLEZ  
DR. JOSÉ MODESTO APOLO  
DR. JOSÉ BAQUERIZO MALDONADO  
ING. SIXTO CUESTA COMPÁN  
ING. EDUARDO CRESPO DEL CAMPO  
ING. FERNANDO JIMÉNEZ CARBO  
ING. JOSÉ JOUVÍN VERNAZA  
SR. JUAN PAULSON ANDRADE  
DR. LUIS PLAZA FEBRES-CORDERO

DR. JUAN DIEGO PEÑA CARRASCO  
DR. HÉCTOR ROMERO PARDUCCI  
SR. FRANCISCO RODRÍGUEZ VÁSCONEZ  
DR. RAMÓN VILLACRESES PEÑA  
DR. GABRIEL ROVAYO VERA  
ING. JOSÉ MACCHIABELLO ALMEIDA  
PH. D. LENÍN SALMÓN ALVARADO  
DR. FRANCISCO VALLEJO FLORES  
(DELEGADO de LA MINISTRA de SALUD PÚBLICA)

### MIEMBROS de MATRIZ GUAYAQUIL

PRESIDENTE: DR. JUAN TANCA CAMPOZANO  
INSTITUTO ONCOLÓGICO DR. JUAN TANCA MARENÇO  
DIRECTOR MÉDICO: DR. CARLOS MARENÇO BAQUERIZO  
GERENTE DEL INSTITUTO: DR. GONZALO PUÇA PEÑA

### MIEMBROS de los NÚCLEOS de SOLCA

NÚCLEO de AZUAY  
PRESIDENTE: DR. ALEJANDRO SERRANO AGUILAR  
INSTITUTO del CÁNCER  
DIRECTOR MÉDICO: DR. RAÚL ALVARADO CORRAL

NÚCLEO de MANABÍ  
PRESIDENTE: LCDA. MARCELA VITERI de DELGADO  
INSTITUTO ONCOLÓGICO DR. JULIO VILLACRESES COLMONT  
DIRECTOR MÉDICO: DR. ANGEL GANCHOZO VILLAVICENCIO

NÚCLEO de LOJA  
PRESIDENTE: ING. VINICIO SUÁREZ BERMEO  
HOSPITAL ONCOLÓGICO  
DIRECTOR MÉDICO: DR. JOSÉ MOLINA MANZANA

NÚCLEO PICHINCHA  
PRESIDENTE: GRAL. SOLÓN ESPINOSA AYALA  
HOSPITAL ONCOLÓGICO SOLÓN ESPINOSA AYALA  
DIRECTOR MÉDICO: DR. RAMIRO HIDALGO

NÚCLEO de MACHALA  
PRESIDENTE: ING. EDMUNDO VEJAR BELTRÁN  
HOSPITAL ONCOLÓGICO  
DIRECTOR MÉDICO: DR. CARLOS ARREAGA

### PRESIDENTES de las UNIDADES ONCOLÓGICAS

RIOBAMBA-CHIMBORAZO: SR. WILSON NAVAS  
AMBATO-TUNGURAHUA: ING. WILSON SANTANA ÁLVAREZ  
SANTA ELENA: EC. LEONOR GONZÁLEZ DE AMADOR

### DIRECTORES de los CENTROS HOSPITALARIOS

AMBATO: DR. NALO MARTÍNEZ  
RIOBAMBA: DR. FAUSTO ANDRADE YÁNEZ  
GUARANDA: DR. VINICIO CAMPANA BAUX  
SANTA ELENA: DR. CELSO CHÉRREZ BETANCOURT

# ONCOLOGÍA

REVISTA SEMESTRAL DEDICADA AL CÁNCER Y ENFERMEDADES AFINES PUBLICADA POR SOLCA.  
ÓRGANO OFICIAL DE COMUNICACIÓN DE LA  
SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR - SOLCA - MATRIZ GUAYAQUIL

## CONSEJO EDITORIAL

DIRECTOR/EDITOR NACIONAL  
DR. CARLOS GARCÍA CRUZ

SubDIRECTOR NACIONAL  
DR. RAÚL ALVARADO CORRAL

DIRECTOR EMÉRITO  
DR. JUAN TANCA CAMPOZANO

ASISTENTE DEL DIRECTOR/EDITOR NACIONAL  
DRA. EVELYN FRÍAS TORAL

## COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

GUAYAS  
DR. JOFFRE LARA  
DR. IVÁN NIETO  
DR. GUIDO PANCHANA

PICHINCHA  
DR. MARCO ROMERO

EL ORO  
DR. GEOVANNY SAMANIEGO

AZUAY  
DR. HUMBERTO QUITO  
DR. JORGE UGALDE

LOJA  
DR. HERNÁN GARRIDO  
DR. RAÚL PINEDA

MANABÍ  
DR. DANIEL ALARCÓN  
DR. XAVIER KON

## OTRAS INSTITUCIONES NACIONALES

DR. MAURICIO ESPINEL (UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO - QUITO)  
DR. CÉSAR PAZ-Y-MIÑO (UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS - QUITO)  
DR. DANIEL SIMANCAS (CENTRO COCHRANE - QUITO)

## COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

DR. LUIS CAMPUTARO (ARGENTINA)  
DR. RENÉ GUARNALUCE B (CUBA)  
DR. LUIS FAYAD (EE.UU. / ECU)  
DR. RAFAEL JURADO V (EE.UU. / ECU)  
DR. SAUL SUSTER (EE.UU. / ECU)  
DR. TEODORO CHISESI (ITALIA/ECU)

DR. OSCAR IMVENTARZA (ARGENTINA)  
DR. JOSÉ RAMÓN DÍAZ M (CUBA)  
DR. JOE LEVY (EE.UU. / ECU)  
DR. FERNANDO QUEVEDO (EE.UU. / ECU)  
DR. HUGO MARSIGLIA (FRANCIA)

ONCOLOGÍA

(ISSN 1390-0110)

Vol. 23 • Nº 1 • ENERO - JUNIO, 2013

FUNDADA EN JULIO DE 1993

Publicada SEMESTRALMENTE por la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador, SOLCA. Matriz Guayaquil.

DIRECCIÓN PARA INFORMACIÓN, SUSCRIPCIÓN, ÓRDENES Y CAMBIOS DE DOMICILIO:

Revista Oncología SOLCA, Av. Pedro J. Menéndez Gilbert (JUNTO A LA CIUDAD DEL ATARAZANA)

Teléfono: (593-4) 2288-088 EXT (218) - Fax: (593-4) 2294697 - Apt. Postal 5255 ó 3623 - Guayaquil - Ecuador

PARA RECIBIR ARTÍCULOS POR CORREO ELECTRÓNICO (INTERNET / E-MAIL):

REVISTA@SOLCA.MED.EC / REVISTAONCOLOGIA@GMAIL.COM / WEBSITE: WWW.SOLCA.MED.EC

Esta publicación NO puede ser reproducida, transmitida total o parcialmente en ninguna forma ya sea electrónica, mecánica o de fotocopia sin el permiso del editor.

Revista Oncología es auspiciada por la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador SOLCA y es de distribución GRATUITA.

ESTA PUBLICACIÓN ESTÁ LISTADA EN:  
EXCERPTA MÉDICA-EMBASE  
ÍNDICE LATINO AMERICANO  
IMBIOMED  
CICH-UNAM Periódico.

CON EL AVAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS  
MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL.

IMPRESO EN  Senefelder

DIAGRAMACIÓN:  
Lcdo. Gorky Ortiz Morales

vol. **23**  
01



ISSN 1390-0110

ESTA PUBLICACIÓN ESTÁ LISTADA EN:  
EXCERPTA MÉDICA-EMBASE  
ÍNDICE LATINO AMERICANO  
IMBIOMED  
CICH-UNAM Periódico.

CON EL AVAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS  
MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL.

# ONCOLOGÍA

ÓRGANO OFICIAL DE COMUNICACIÓN DE LA SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR SOLCA.



Vol. 23  
Nº 1

ENERO - JUNIO 2013

# CONTENIDO

PÁGS.

## EDITORIAL

### NOVEDADES EN ONCOLOGÍA. ONCOLOGY NOVELTIES.

6

*Dpto. Revista Oncología - SOLCA Guayaquil - Ecuador.  
Dr. Carlos García Cruz, Dra. Evelyn Frías-Toral.*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### DATOS DE ECUADOR EN LA RED IBEROAMERICANA PARA LA INVESTIGACIÓN DE MIELOMA MÚLTIPLE. ECUADOR DATA IN LATIN AMERICAN NETWORK FOR RESEARCH ON MULTIPLE MYELOMA.

7

*Instituto de Investigaciones Biomédicas - Universidad de las Américas - Quito - Ecuador.  
Laboratorios de Hematología y Genética - SOLCA Núcleo de Quito - Ecuador.  
Laboratorio de Hematología - Cruz Roja Ecuatoriana - Quito - Ecuador.  
Laboratorio de Genética - Hospital Carlos Andrade Marín - Quito - Ecuador.  
Ph.D. Paola E. Leone, BSc. Belén Montesdeoca, Dra. Diana Chiluzza, Dr. Iván Morales,  
MSc. María Eugenia Sánchez, Dra. María Elena Buenaño, Dr. Francisco Cevallos,  
Dr. Víctor Hugo Espín, Dra. Ligia Ocampo, Dr. César Paz-y-Miño.*

### ESTUDIO DEL GEN RECEPTOR DE ANDRÓGENOS EN DIVERSOS GRUPOS POBLACIONALES ECUATORIANOS AFECTOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA Y SANOS.

17

### STUDY OF ANDROGEN RECEPTOR GENE IN DIVERSE ECUATORIAN POPULATIONS WITH PROSTATE CANCER AND HEALTHY INDIVIDUALS.

*Instituto de Investigaciones Biomédicas - Universidad de las Américas - Quito - Ecuador.  
Departamento de Patología - SOLCA Núcleo de Quito - Ecuador.  
Blgo. Paulo Robles-Ruiz, Blgo. Andrés López-Cortés, MSc. María José Muñoz,  
Dr. Felipe Rosales, Dr. César Paz-y-Miño.*

### NUTRICIÓN PARENTERAL Y CONTAJE LINFOCITARIO TOTAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS. PARENTERAL NUTRITION AND TOTAL LYMPHOCYTE COUNT IN CANCER PATIENTS.

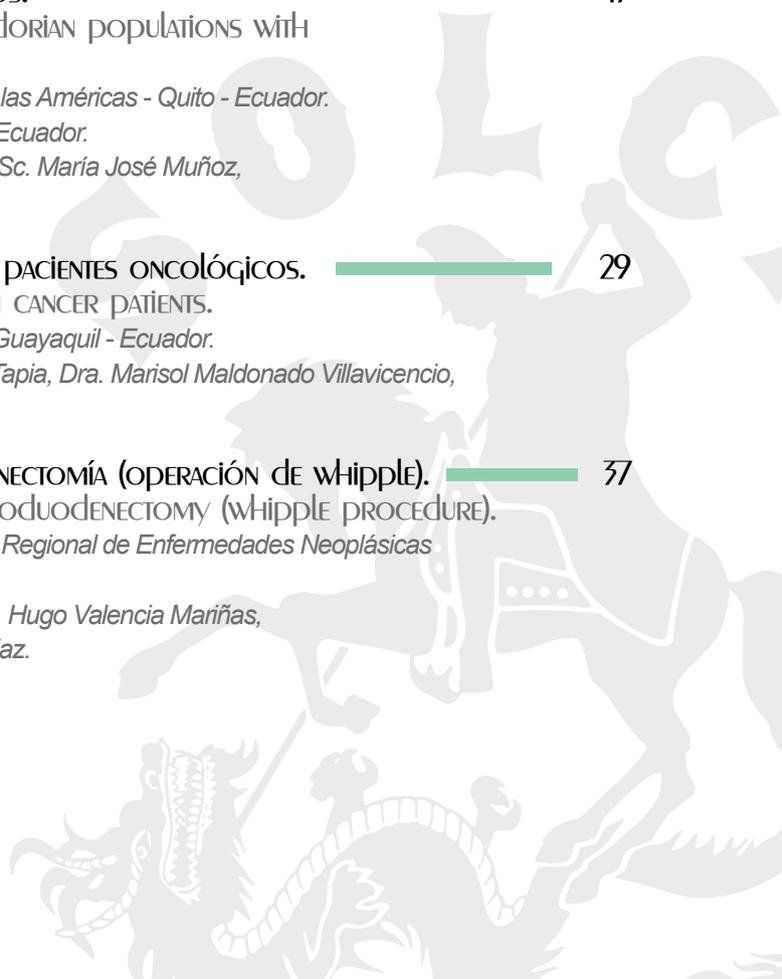
29

*Servicio de Nutrición Clínica y Dietética - SOLCA Matriz Guayaquil - Ecuador.  
Dra. Dolores Rodríguez Veintimilla, Dra. Mery Guerrero Tapia, Dra. Marisol Maldonado Villavicencio,  
Lcda. Sandra Herrera Morán.*

### EXPERIENCIA EN UNA SERIE CORTA DE PANCREATODUODENECTOMÍA (OPERACIÓN DE WHIPPLE). EXPERIENCE IN A SHORT SERIES OF CASES OF PANCREATODUODENECTOMY (WHIPPLE PROCEDURE).

37

*Servicios de Cirugía Especializada y Abdomen - Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas  
Luis Pinillos Ganoza IREN Norte de Trujillo - Perú.  
Dr. Carlos Guzmán Gavidia, Dr. Juan Díaz Plasencia, Dr. Hugo Valencia Mariñas,  
Dr. Edgar Fermín Yan Quiroz, Dr. Víctor Hugo Álvarez Díaz.*



## CASOS CLÍNICOS

ANGIOMAS CAVERNOSOS CEREBRALES MÚLTIPLES TIPO IV EN PACIENTE DE 7 AÑOS:  
PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO. 47

BRAIN MULTIPLE CAVERNOUS ANGIOMAS TYPE IV IN A 7 YEAR OLD PATIENT: A CLINICAL CASE REPORT.

*Servicio de Neuroradiología Hospital Axxis, Hospital de los Valles, Omniscan - Quito - Ecuador.*

*Universidad San Francisco de Quito - Ecuador.*

*Servicio de Radiología Hospital Axxis - Quito - Ecuador.*

*Servicio de Neurocirugía y Patología - Hospital de los Valles - Quito - Ecuador.*

*Dr. Edison Cevallos Valencia, Edison Cevallos Castañeda, Dr. Gonzalo Paredes Miño,*

*Dr. Carlos Alarcón Medina, Dr. Olmedo Mancero Bucheli.*

CARCINOMA LINGUAL SIN APARENTES FACTORES DE RIESGO: REPORTE DE UN CASO. 53

TONGUE CARCINOMA WITHOUT APPARENT RISK FACTORS: A CASE REPORT.

*Servicio de Mastología - SOLCA Guayaquil - Ecuador.*

*Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Especialidades Espíritu Santo - Samborondón - Ecuador.*

*Dr. Antonio Jurado Bambino, Francisco Franco Azar, Francesca Polit Silva, Karla Morocho Rosero.*

INCIDENTALOMA RENAL MALIGNO: PRESENTACIÓN DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA. 57

MALIGNANT RENAL INCIDENTALOMA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW.

*Hospital Eugenio Espejo - Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo - Quito - Ecuador.*

*Clínicas de los Riñones MENYDIAL, Coordinación del Posgrado de Nefrología U. Central del Ecuador - Quito - Ecuador.*

*Centro Cochrane Ecuador/Red Iberoamericana - Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo - Quito - Ecuador.*

*Servicio de Medicina Interna - SOLCA Matriz Guayaquil - Ecuador.*

*IRM. María Gabriela Santacruz, Dr. Cristóbal Santacruz Tipanta, Dr. Daniel Simancas-Racines,*

*Dr. Miguel Puga-Tejada.*

## ARTÍCULO ESPECIAL

APLICACIONES ÚTILES DEL PET SCAN EN NEUROCIROUGÍA. 61

USEFUL APPLICATIONS OF PET SCAN IN NEUROSURGERY.

*Servicios de Neurocirugía y Docencia e Investigación - Solca Matriz Guayaquil - Ecuador.*

*Dr. César Chong-Loor, Dra. Evelyn Frías-Toral.*

## OTRAS SECCIONES

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES 72

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

## NOVEDADES EN ONCOLOGÍA. ONCOLOGY NOVELTIES.

Dr. Carlos García Cruz.  
Dpto. Revista Oncología

En este número de Revista Oncología presentamos el trabajo de la Red Iberoamericana para la Investigación del Mieloma Múltiple, mostrando los datos epidemiológicos y citogenéticos correspondientes a las instituciones del Ecuador que participan en la mencionada Red. Esta Red incluye hasta el momento 18 instituciones de los siguientes países: Argentina, Brasil, Costa Rica, Cuba, Ecuador, España, Perú y Venezuela. Tiene como objetivo, además de intercambiar conocimientos y experiencias sobre ésta enfermedad, estandarizar los protocolos de diagnóstico, manejo de muestras biológicas y realizar las respectivas correlaciones clínico-genéticas.

Publicamos además los resultados acerca de los polimorfismos genéticos en distintos grupos poblacionales en varias provincias del Ecuador, en pacientes afectos de cáncer de próstata y en población sana.

Por otra parte presentamos, en la sección de "Casos Clínicos", el artículo Angiomas Cavernosos Cerebrales múltiples, entre otros. Finalmente tenemos, el reporte especial sobre las Aplicaciones del PET SCAN en Neurocirugía, como una herramienta de apoyo importante durante el acto quirúrgico.

Adicionalmente queremos mencionar que se realizó exitosamente con el apoyo y colaboración interinstitucional de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA), la Sociedad Ecuatoriana de Hematología (SEH) y la Universidad de Especialidades Espíritu Santo (UESS), durante los días 20 y 21 de abril del 2013, en Salinas, el Primer Congreso de Hematología "Actualizaciones de Diagnóstico y Terapéutica" - POST - ASH 2013, como una réplica nacional de la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología (por sus siglas en Inglés ASH). El cual resulta de gran beneficio como parte de la educación médica continua de hematólogos y demás profesionales afines a dichas patologías. En dicho evento se reprodujeron notables conferencias como: Actualidad e Indicaciones de Trasplante de Médula Ósea; Mieloma Múltiple, nuevas estrategias terapéuticas; JACK2 Importancia diagnóstica en la enfermedad mieloproliferativa; entre otros. Este evento se realizará anualmente de forma que se puedan actualizar con las nuevas tendencias diagnósticas y terapéuticas, aquellos profesionales del país, que no asistan a la reunión anual del ASH.

Exhortamos a todos los profesionales consultores de Revista Oncología a continuar aportando con su producción científica, sea a través de Artículos Originales, de Revisión, Especiales o Casos Clínicos para mantener tanto la periodicidad como la calidad de este órgano oficial de comunicación entre los diferentes núcleos de SOLCA y con las demás instituciones hospitalarias tanto nacionales como internacionales. De esta forma se podrá contribuir con uno de los tantos aspectos que distinguen a SOLCA como Institución Líder en la Lucha contra el Cáncer del Ecuador.

---

### CORRESPONDENCIA:

Dr. Carlos García Cruz. Director - Editor Nacional Revista Oncología – SOLCA Guayaquil - Ecuador.  
Telf.: (593-4) 2288088 ext.: 218 - E-mail: revista@solca.med.ec

# DATOS DE ECUADOR EN LA RED IBEROAMERICANA PARA LA INVESTIGACIÓN DE MIELOMA MÚLTIPLE.

## ECUADOR DATA IN LATIN AMERICAN NETWORK FOR RESEARCH ON MULTIPLE MYELOMA.

Ph.D. Paola E. Leone<sup>(a)</sup>, BSc. Belén Montesdeoca<sup>(a)</sup>, Dra. Diana Chiluzza<sup>(b)</sup>, Dr. Iván Morales<sup>(b)</sup>, MSc. María Eugenia Sánchez<sup>(a)</sup>, Dra. María Elena Buenaño<sup>(b)</sup>, Dr. Francisco Cevallos<sup>(c)</sup>, Dr. Víctor Hugo Espín<sup>(d)</sup>, Dra. Ligia Ocampo<sup>(e)</sup>, Dr. César Paz-y-Miño<sup>(a)</sup>.

<sup>(a)</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad de las Américas.

<sup>(b)</sup>Laboratorio de Hematología, SOLCA, Núcleo de Quito.

<sup>(c)</sup>Laboratorio de Hematología, Cruz Roja Ecuatoriana.

<sup>(d)</sup>Laboratorio de Genética, Hospital Carlos Andrade Marín.

<sup>(e)</sup>Laboratorio de Genética, SOLCA, Núcleo de Quito.

Quito - Ecuador.

## RESUMEN

**Introducción.-** El mieloma múltiple es un tumor de las células plasmáticas, se presenta más comúnmente en hombres que en mujeres y se ha informado de diferencias en la incidencia según el grupo étnico. Con respecto a las causas relacionadas al desarrollo de mieloma, se ha descrito que la exposición a diferentes agentes químicos podrían constituir factores de riesgo. Los estudios epidemiológicos y genéticos del mieloma en Latinoamérica son escasos, por lo que se conformó una red entre diferentes países de Iberoamérica.

**Material y Métodos.-** En este estudio multicéntrico de Ecuador, se analizaron los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple entre 1984 y 2013 a los que se realizó el estudio genético. Estos pacientes correspondieron al grupo étnico mestizo y fueron clasificados: I (8%), II (21%) y III (71%) según los estadios de Durie y Salmon.

**Resultados.-** La supervivencia global fue de 42,6 meses. El estudio citogenético mostró una frecuencia más alta de las alteraciones estructurales (68%) frente a las numéricas (32%).

## ABSTRACT

**Introduction.-** Multiple myeloma is a plasma cells tumor, more common in men than in women and it has reported differences in incidence by ethnicity. Some factors like exposure to different chemical have been related with the origin and development of myeloma, and could be considered as risk factors. Epidemiological and genetic studies of myeloma in Latin America are scarce, so a network was formed between different Latin American countries.

**Material and Methods.-** This multicentre ecuadorian study included patients diagnosed with multiple myeloma between 1984 and 2013. These patients corresponded to mestizo ethnic group and were classified: I (8%), II (21%) and III (71%) according to Durie and Salmon staging system.

**Results.-** Overall survival was 42.6 months. Cytogenetic study showed a higher frequency of structural abnormalities (68%) than the numerical ones (32%).

## CORRESPONDENCIA:

Ph.D. Paola E. Leone - Instituto de Investigaciones Biomédicas - Universidad de las Américas - José Queri S/N y Av Granados, Bloque 5, 2° piso. Quito - Tel. 3970000 Ext. 690 - Fax. 3340229

E-mail: paola.leone@udla.edu.ec

Fecha de recepción: 23 abril de 2013 - Fecha de aprobación: 4 de junio de 2013

**Conclusiones.-** La incidencia de mieloma en Ecuador es inferior a lo informado a nivel mundial. En relación al efecto de los genotóxicos con el desarrollo de mieloma se determinó que 14% de los casos tenían exposición a agentes químicos por su trabajo en agricultura. El análisis de historias clínicas evidenció insuficiente información, por lo que se recomienda mejorar la introducción de datos, porque repercutiría en el manejo adecuado de los pacientes. Es preciso introducir la realización de los estudios citogenéticos a partir de células plasmáticas seleccionadas.

**Palabras clave.-** Mieloma Múltiple, Ecuador, Red Iberoamericana de Mieloma, Genética.

**Conclusions.-** The incidence of myeloma in Ecuador is lower than data reported worldwide. As regards to genotoxic impurities with myeloma development, it was found that 14% of the cases had exposure to chemicals agents due to their work in agriculture. The analysis of medical records revealed insufficient information. It is recommended to improve data entry to ensure proper patient management. Also, cytogenetic analysis from selected plasma cells, should be introduced in the routine examinations.

**Keywords.-** Multiple Myeloma, Ecuador, Latin American Network of Myeloma Genetics.

## INTRODUCCIÓN

El Mieloma Múltiple (MM) es un tumor maligno de las células plasmáticas. Representa aproximadamente el 1% de todos los cánceres, del 10 al 15% de las neoplasias hematopoyéticas y el 2% de las muertes por cáncer. La base de datos de la Sociedad de Leucemia y Linfoma de Estados Unidos (actualización 2013) muestra una tasa de 5,9 por 100.000 habitantes para MM en todo el mundo<sup>1</sup>.

El MM incide principalmente en personas mayores de 60 años, se presenta más comúnmente en hombres que en mujeres y se ha informado de diferencias en la incidencia según el grupo étnico<sup>2</sup>, situación que podría explicarse por la influencia de factores genéticos. Con respecto a las causas relacionadas al desarrollo de MM, se ha descrito que la exposición a diferentes agentes genotóxicos podrían constituir factores de riesgo<sup>3</sup>.

Desde el punto de vista genético es una enfermedad compleja<sup>4</sup>, clasificada citogenéticamente en casos no-hiperdiploides, que presentan principalmente translocaciones que afectan al locus de la inmunoglobulina de cadena pesada y casos hiperdiploides, con ganancias de la mayoría de los cromosomas impares. Las alteraciones que definen estos grupos citogenéticos tienen relación con el pronóstico de los enfermos, siendo el grupo de no-hiperdiploides el de peor evolución<sup>5-8</sup>.

Los estados hiperdiploides y no-hiperdiploides también se pueden encontrar en pacientes con

Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (GMSI)<sup>9-11</sup> y en los estadios finales de la enfermedad como la Leucemia de Células Plasmáticas (LCP) y en Líneas Celulares de Mieloma (HMCLs) las cuales se caracterizan además por mutaciones de los genes p53 y RAS y metilación de CDKN2A<sup>12-14</sup>.

Con la utilización de arrays de expresión se ha planteado una nueva clasificación, TC classification, basada en los niveles de expresión de las ciclinas y genes localizados cerca de los puntos de rotura de las translocaciones<sup>15,16</sup>. La introducción de tecnologías de alta resolución ha confirmado alteraciones descritas previamente y sobre todo han delimitado regiones alteradas, identificando regiones mínimas delecionadas y ganadas que albergan genes importantes en los procesos de instauración y progresión del MM.

Se ha definido en MM el efecto de deleciones homocigóticas, deleciones hemocigóticas y se han identificado situaciones de deleciones alélicas biclonales y disomía uniparental<sup>17-26</sup>. Más recientemente la secuenciación masiva ha planteado nuevos genes candidatos y ha confirmado otros identificados con los estudios de arrays<sup>27</sup>.

A pesar de todos los avances tecnológicos empleados en la caracterización del genoma del MM nos enfrentamos a la falta de información básica en varias poblaciones humanas. Los estudios epidemiológicos y genéticos del MM en Latinoamérica son escasos, situación que se evidencia al revisar las publicaciones internacionales indexadas sobre MM procedentes de Latinoamérica,

en donde Argentina<sup>28,29</sup>, Brasil<sup>30</sup>, Chile<sup>31</sup> y México<sup>32-34</sup> son los únicos países que presentan información clínica y/o genética de esta enfermedad.

Existen estudios de grupos norteamericanos en los que se describe la incidencia de esta enfermedad incluyendo pacientes procedentes de Puerto Rico y Haití<sup>35,36</sup>. En publicaciones de índices regionales se encuentran trabajos de Colombia, Cuba, Ecuador y Perú<sup>37-42</sup>.

Esto planteó el reto de generar una red entre diferentes países de Iberoamérica para el intercambio de conocimientos y experiencias sobre esta enfermedad e implementar y estandarizar los protocolos de diagnóstico, manejo del paciente y muestras biológicas, información de los resultados y correlaciones clínico-genéticas. Se integraron a este objetivo cuatro instituciones de Ecuador que reciben pacientes de diferentes regiones del país y en este trabajo se presentan los resultados preliminares.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes de mieloma múltiple

Se consideraron todos los pacientes diagnosticados de MM, excluyendo a los que no tuvieron diagnóstico de MM, entre 1984 y 2013, procedentes de diferentes ciudades de Ecuador que acudieron a cuatro centros: Laboratorio de Genética Molecular y Citogenética Humana – Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Instituto de Investigaciones Biomédicas – Universidad de las Américas, SOLCA – Núcleo de Quito, Cruz Roja – Quito y Hospital Carlos Andrade Marín y que solicitaron el estudio genético.

### Análisis de registros nacionales

Se revisaron los datos de MM recogidos en el Registro Nacional de Tumores (RNT) de SOLCA<sup>43</sup> el cual trabaja en colaboración con el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) y el Ministerio de Salud.

### Análisis de historia clínica y laboratorio clínico

Se analizaron datos de edad, género, procedencia, ocupación y tratamiento.

Se determinaron los valores de hemoglobina, glóbulos blancos, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, urea, creatinina, calcio, albúmina, Láctico deshidrogenasa (LDH), beta 2-microglobulina ( $\beta$ 2M), proteína C reactiva (PCR), IgG, IgA, IgM y cadenas ligeras libres. Se determinó también el grado de afectación ósea y se clasificó cada caso según el sistema de estadiaje Durie y Salmon<sup>44</sup>, basado en los valores de hemoglobina, calcio sérico y producción de inmunoglobulina.

### Análisis de citogenética convencional

Para este análisis se empleó el protocolo estándar de citogenética convencional para muestras de médula ósea. Se aplicó la técnica directa y se realizó un cultivo de 24 horas con medio RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino. En ambos casos, se realizó la cosecha con colcemida, choque hipotónico y fijador de Carnoy, finalmente se aplicó la técnica de bandeado GTG y se analizaron como mínimo 20 metafases<sup>40</sup>.

### Correlación de los datos clínicos y genéticos

Se buscaron asociaciones entre los datos genéticos y clínicos del grupo de pacientes. La supervivencia global se calculó desde el día del diagnóstico de la enfermedad con el programa IBM SPSS Advanced Statistics 20.0.

## RESULTADOS

La Red Iberoamericana para la Investigación de Mieloma Múltiple se creó en el 2010 y hasta este momento se han incorporado 18 instituciones de Argentina, Brasil, Costa Rica, Cuba, Ecuador, España, Perú y Venezuela, de las cuales cuatro son de Ecuador.

De los 212 pacientes diagnosticados con MM, 115 (54%) individuos fueron de sexo masculino y 97 (46%) fueron de sexo femenino, con una relación de hombres y mujeres de 1,18:1. La edad estuvo en el rango entre 44 y 88 años con una media de 61 años y una mediana de 60 años.

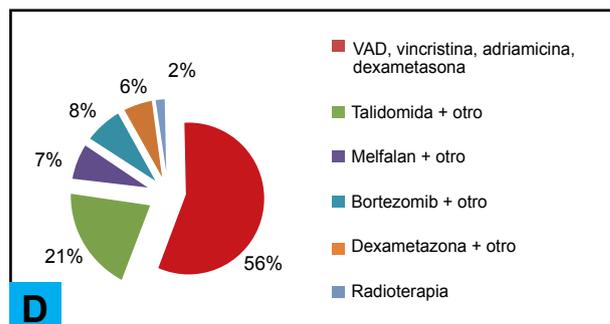
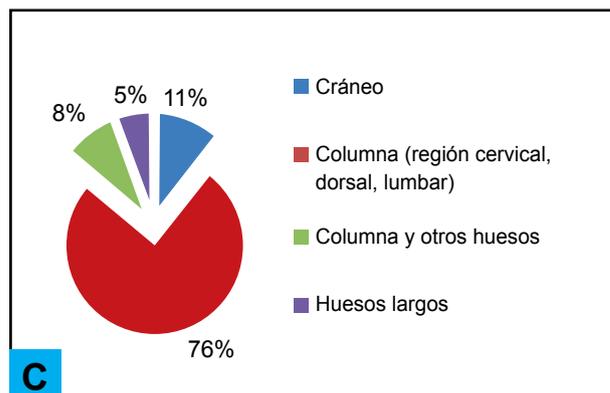
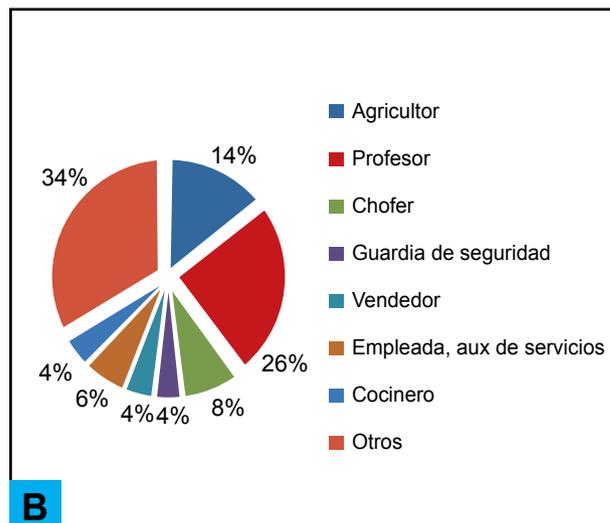
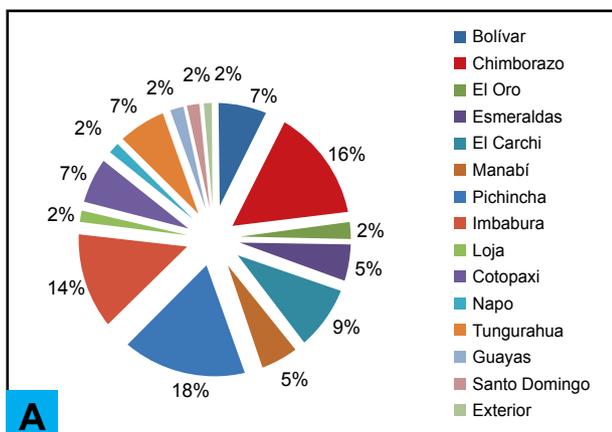
En cuanto al tipo de inmunoglobulina monoclonal se identificaron los tipos IgG, IgA e IgM como los más frecuentes seguidos del tipo IgE y cadenas

ligeras. Aunque en un 16,5% de los pacientes no se contó con la información. Todos los casos fueron clasificados en estadios de Durie y Salmon: I (8%), II (21%) y III (71%). Ninguno de los casos tuvo antecedentes de GMSI. Los datos clínicos se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Datos Clínicos de 212 pacientes con Mieloma Múltiple.

Parámetro	Frecuencia
Edad: media/mediana (rango)	61/60 (44-88)
Género: hombre/mujer (%)	54/46
Grupo étnico: Mestizo (%)	100
Isotipo Inmunoglobulina (Ig)	
IgG	23,6
IgA	22,6
IgM	22,2
IgE	12,7
Cadenas ligeras	2,4
Sin información	16,5
Estadio Durie - Salmon (%)	
I	8
II	21
III	71

Todos los pacientes analizados pertenecen al grupo étnico mestizo y se especifica la provincia de procedencia y su ocupación, siendo más frecuente de las provincias de Pichincha (18%), Chimborazo (16%) e Imbabura (14%), y se destacó como principales actividades, la docencia (26%) y la agricultura (14%) (Figuras 1A y 1B).



**Figuras 1.-** Datos clínicos y demográficos de los pacientes con Mieloma Múltiple. (A) Distribución por provincia de origen. (B) Distribución por ocupación. (C) Localización de lesiones óseas. (D) Tipo de tratamiento recibido.

Cabe resaltar el descenso de la hemoglobina y la albúmina, así como el aumento de urea, creatinina, calcio, LDH,  $\beta$ 2M, PCR y proteínas totales. La localización de daño óseo más frecuente fue en los huesos largos (Figura 1C) y el tipo de tratamiento más administrado fue la combinación de Vincristina, Adriamicina y Dexametasona (VAD) (Figura 1D).

Los valores obtenidos en el laboratorio clínico de las pruebas sanguíneas se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2:** Pruebas sanguíneas en pacientes con Mieloma Múltiple.

Característica (unidades)	Rango Normal	Pacientes con MM		
		Media	Mediana	Rango
Hemoglobina (g/dL)	12,0 - 16,0	11,8	11,9	6,3 - 18,1
Glóbulos blancos (K/microL)	4,50 - 10,00	6,05	5,3	1,14 - 18,6
Plaquetas (K/microL)	130 - 400	245	236	69 - 512
Neutrófilos (%)	40,0 - 65,0	54,0	53,2	19,8 - 89,1
Linfocitos (%)	30,5 - 45,5	35,7	34,3	9,1 - 87,5
Urea (mg/dL)	10,0 - 50,0	43,8	39,0	10,0 - 110,0
Creatinina (mg/dL)	0,5 - 1,4	1,43	0,9	0,5 - 6,5
Calcio (mg/dL)	8,1 - 11,8	9,26	9,0	6,7 - 15,5
Albumina (g/dL)	3,5 - 5,5	3,4	3,6	1,3 - 4,7
LDH (U/L)	240 - 480	359,4	339	138 - 705
β2M (ng/ml)	1.010 - 1.730	5.495	3.399	1.148 - 20.000
PCR (mg/dL)	0,00 - 1,10	4,32	0,46	0,16 - 15,5
Proteínas totales (g/dl)	6,6 - 8,7	8,8	8,3	5,0 - 16,1

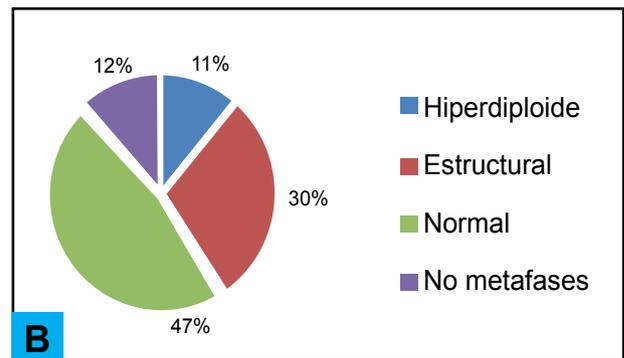
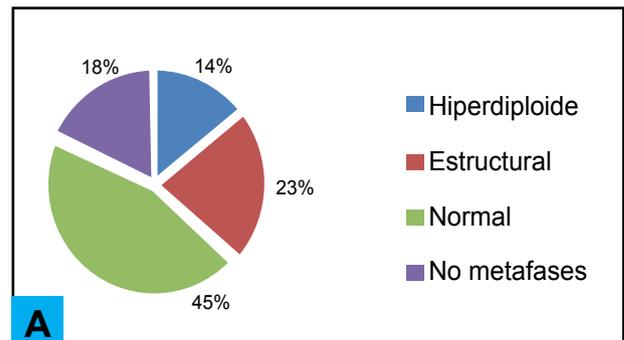
**Abreviaturas:** LDH, lactato deshidrogenasa; β2M, beta 2-microglobulina; PCR, proteína C reactiva.

Una vez clasificados los casos según el estadiaje de Durie y Salmon se analizó la supervivencia global para cada estadio (Tabla 3) y la mediana de supervivencia global para el total de pacientes fue de 42,6 meses.

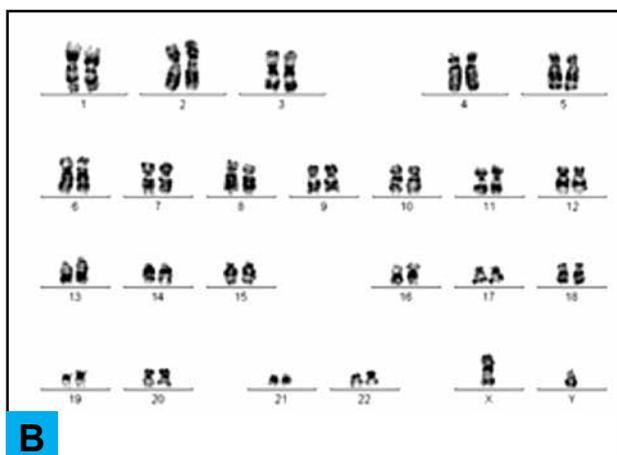
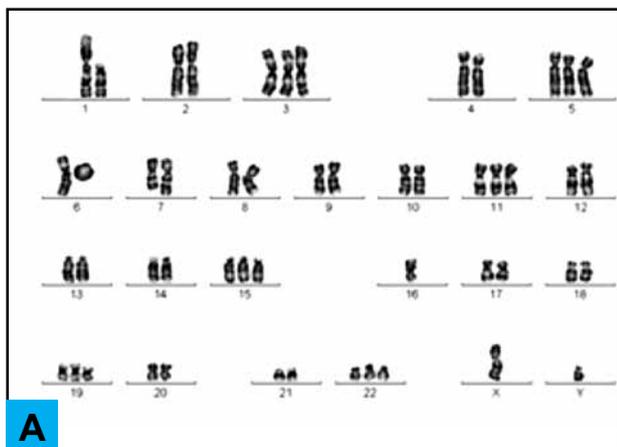
**Tabla 3:** Supervivencia global en meses de los pacientes con Mieloma Múltiple según el estadiaje Durie y Salmon.

Estadio Durie-Salmon	Media	Mediana	Rango
I	79,9	61,5	41,6 - 81,4
II	41,0	41,0	39,4 - 42,6
III	27,7	25,3	14,9 - 33,8

Las alteraciones cromosómicas se detectaron en el 39% de las metafases analizadas, mientras 46% de las metafases fueron normales. Las alteraciones cromosómicas se dividieron en numéricas y estructurales a razón de 0,47:1. El resto de hallazgos citogenéticos correspondieron a no metafases (15%) (Figuras 2 y 3).



**Figuras 2.-** Hallazgos citogenéticos en pacientes con Mieloma Múltiple según el género. (A) en población masculina. (B) en población femenina.



**Figuras 3.-** Cariotipo en mosaico clasificado como hiperdiploide, (A, Hiperdiploide y B, Normal) 51,XY,del(1)(pter→p11),+3,+5,r(6),del(7)(q32),+11,+15,-16,+19,+22[12]/46,XY[9].

## Discusión

La escasa información sobre el MM en Latinoamérica nos impulsó a crear una Red Iberoamericana para la investigación del MM. En este estudio presentamos los datos de los pacientes con MM a los que se realizaron cariotipo, procedentes de cuatro centros de referencia de Quito desde 1984, año en el que se inicia la citogenética en el Ecuador. Estos centros analizaron sus propios pacientes como los remitidos desde diez instituciones de varias ciudades ecuatorianas.

Los pacientes con MM estudiados tenían una edad media de 61 años y una relación 1,18:1 de hombres y mujeres. Se ha informado de variaciones en la edad al momento del diagnóstico y el género afectado según el grupo étnico, describiéndose una

edad media de 65,8 y 69,8 en caucásicos y afro-descendientes respectivamente<sup>45</sup> y una relación en afro-descendientes de 1,5:1 y en caucásicos de 1,3:1, en hombres y mujeres respectivamente<sup>46</sup>.

En cuanto a la incidencia, el RNT<sup>43</sup> muestra la tasa cruda de incidencia promedio anual por 100.000 habitantes de 2,1 para hombres y de 1,5 para mujeres, aunque los datos para Ecuador, según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer a través del proyecto GLOBOCAN, señala una incidencia estimada (2008) de 0,9 que es menor comparada con los datos mundiales de 1,5<sup>2</sup>.

Se ha planteado que entre las causas relacionadas al desarrollo de MM, está la exposición a agentes químicos; Ecuador es un país con amplios cultivos de flores y una fuerte tradición de curtidores de cuero, que en caso de pocas medidas de seguridad podrían convertirse en agentes genotóxicos y aumentar el riesgo de desarrollar MM y explicar que este tumor se encuentre dentro de los 25 más frecuentes (RNT).

Para determinar si los agentes genotóxicos de tipo químico se correlacionan con la aparición de MM, analizamos la ocupación del grupo de estudio encontrando que 14% de los casos eran agricultores. Estos resultados sugieren que los agentes genotóxicos podrían constituir factores de riesgo.

En el estudio, solo 2% de los pacientes provenían de Loja (ciudad al sur del Ecuador), pero en el RNT<sup>43</sup> resalta una incidencia elevada de MM en esta zona, posiblemente asociada a la actividad minera que se desarrolla en la región. Esto demanda un análisis más profundo en diferentes zonas del Ecuador.

En 2010 nos interesamos en conocer el estado del MM en Latinoamérica, y en Ecuador, participan hasta ahora cuatro instituciones, pudiendo incluirse a todas las interesadas en este estudio.

Entre los factores de riesgo se consideró el hecho de que los pacientes con MM hubieran presentado previamente una GMSI, puesto que existe el riesgo de transformación anual a MM del 1% dentro de los 25 años del diagnóstico<sup>47</sup>. Sin embargo, ninguno de los pacientes con MM era una progresión de GMSI.

En cuanto a la incidencia de GMSI, ésta es muy baja en la población ecuatoriana<sup>40</sup>, lo que podría asociarse con el grupo étnico mestizo, muy similar a México, en que se ha observado baja incidencia de GMSI<sup>48</sup> en su población mestiza.

En relación a las pruebas sanguíneas se observó un descenso de la hemoglobina y de la albúmina, las cuales desde hace muchos años se han considerado factores pronósticos<sup>44,49</sup>.

También se encontró un aumento de  $\beta 2M$  y PCR, en cuanto a  $\beta 2M$  este parámetro junto con el de albúmina determinan el estadio en el Sistema Internacional de Estadaje (ISS-International Stage System)<sup>50</sup>, un sistema de clasificación pronóstico.

Aunque en Ecuador se sigue utilizando la clasificación de Durie y Salmon. Considerando los valores de media y mediana, los pacientes con MM estuvieron dentro del rango normal de algunas características, sin embargo, vale resaltar que un grupo de pacientes presentaron cifras elevadas de glóbulos blancos, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, urea, creatinina, calcio, LDH y proteínas totales. De éstos, plaquetas, creatinina y LDH, también están descritos como factores pronósticos.

En cuanto al isotipo de inmunoglobulina presente en los casos de MM, los tipos más frecuentes fueron IgG, IgA e IgM con porcentajes similares (23,6%, 22,6% y 22,2% respectivamente). Seguidos de casos con IgE (12,7%) y cadenas ligeras (2,4%). Se ha descrito en general que los tipos más comunes son IgG en alrededor del 60-70% de los pacientes e IgA en alrededor del 20%, con escasos casos de MM IgD o IgE<sup>51</sup>.

Con respecto a la localización de las lesiones óseas, éstas se presentaron principalmente en la columna vertebral y en el cráneo, tal como se ha descrito en otros estudios<sup>52</sup>.

Para el tratamiento de los pacientes se encontró que se emplea la quimioterapia convencional con dexametasona sola o combinada, siendo el esquema más utilizado el VAD (vincristina, adriamicina y dexametasona).

El tiempo de supervivencia de los pacientes con

MM es similar a lo informado en otros países de Latinoamérica y algo inferior a lo descrito en Estados Unidos y Europa, posiblemente asociado a diagnósticos no muy modernos, al momento de asistencia a consulta de los pacientes y por la eficacia del tratamiento.

Los resultados del estudio citogenético han permitido clasificar a cada paciente en los grupos hiperdiploide y no-hiperdiploide. El alto porcentaje de metafases no-hiperdiploides 23% y 30% versus metafases hiperdiploides 14% y 11% en hombres y mujeres, dato relacionado con el peor o mejor pronóstico respectivamente.

Recientemente hemos informado sobre la caracterización citogenética y molecular de diferentes neoplasias hematológicas en población ecuatoriana entre las cuales se incluye el MM, y hay similitud con los datos en cuanto a la proporción de casos con cariotipo normal y cariotipo alterado con hiperdiploidías, hipodiploidías, translocaciones y cariotipos complejos<sup>40</sup>.

Quince por ciento de las muestras correspondieron a no metafases y por lo tanto no fueron clasificados por esta técnica, lo que sugiere la implementación de nuevas técnicas como Hibridación in situ Fluorescente (FISH) para evaluar el estado de IgH, RB, p53 y las ganancias de cromosomas impares.

Este estudio evidenció la necesidad de impulsar la realización de los estudios citogenéticos en MM, así como la implementación del estudio sobre células plasmáticas seleccionadas, con el marcador CD138, de la médula ósea total, ya que al estudiar la muestra total de médula ósea sube el porcentaje de metafases normales. Igualmente, la necesidad de emplear la FISH cuando no se obtenga un resultado claro por citogenética convencional.

Las diferencias observadas en la edad media al momento del diagnóstico de MM, la distribución por género, la incidencia de GMSI y la frecuencia de los isotipos de inmunoglobulinas pueden deberse a la base genética de la población estudiada, mestiza, y que adicionalmente manifestaría un comportamiento clínico diferente.

## CONCLUSIONES

- La incidencia de mieloma en Ecuador es inferior a lo informado a nivel mundial.
- En relación al efecto de los genotóxicos con el desarrollo de mieloma se determinó que 14% de los casos por ser agricultores están expuestos a pesticidas.

- El análisis de historias clínicas evidenció insuficiente información sobre los pacientes, lo que determina dificultad en el análisis, por un lado, y en el manejo adecuado por otro.
- Debería incorporarse los estudios citogenéticos de células plasmáticas seleccionadas, que muestran mejores posibilidades diagnósticas que la médula ósea total.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Leukemia & Lymphoma Society American Medical Association [Internet]. White Plains: The Society; c2013 [citado 12 Ene 2013]. Facts 2013. Disponible en: <http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeducationmaterials/generalcancer/pdf/facts.pdf>
2. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. International Agency for Research on Cancer (IARC) [Internet]. Lyon: IARC; c2010. [citado 12 Ene 2013]. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Cancer Base No. 10. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Alavanja M, Ross M, Bonner M. Increased cancer burden among pesticide applicators and others due to pesticide exposure. *CA Cancer J Clin.* 2013; 63(2):120-42.
4. Zandecki M, Lai J, Falcon T. Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. *Br J Haematol.* 1996; 94:217-27.
5. Carrasco D, Tonon G, Huang Y. High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients. *Cancer Cell.* 2006; 9:313-25.
6. Debes-Marun C, Dewald G, Bryant S. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia.* 2003; 17:427-36.
7. Smadja N, Bastard C, Brigaudeau C, Leroux D, Fruchart C. Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma. *Blood.* 2001; 98:2229-38.
8. Wuilleme S, Robillard N, Lode L. Ploidy, as detected by fluorescence in situ hybridization, defines different subgroups in multiple myeloma. *Leukemia.* 2005; 19:275-8.
9. Fonseca R, Bailey R, Ahmann G. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2002; 100:1417-24.
10. Konigsberg R, Ackermann J, Kaufmann H. Deletions of chromosome 13q in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia.* 2000; 14:1975-9.
11. Bergsagel P, Kuehl W. Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene.* 2001; 20:5611-22.
12. Schultheis B, Kramer A, Willer A, Hegenbart U, Goldschmidt H, Hehlmann R. Analysis of p73 and p53 gene deletions in multiple myeloma. *Leukemia.* 1999; 13:2099-103.
13. Bezieau S, Devilder M, Avet-Loiseau H. High incidence of N and K-Ras activating mutations in multiple myeloma and primary plasma cell leukemia at diagnosis. *Hum Mutat.* 2001; 18:212-24.
14. Mateos M, García-Sanz R, López-Pérez R. Methylation is an inactivating mechanism of the p16 gene in multiple myeloma associated with high plasma cell proliferation and short survival. *Br J Haematol.* 2002; 118:1034-40.
15. Bergsagel P, Kuehl W, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood.* 2005; 106:296-303.

16. Zhan F, Huang Y, Colla S. The molecular classification of multiple myeloma. *Blood*. 2006; 108:2020-8.
17. Carrasco D, Tonon G, Huang Y. High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients. *Cancer Cell*. 2006; 9:313-25.
18. Walker B, Leone P, Jenner M. Integration of global SNP-based mapping and expression arrays reveals key regions, mechanisms, and genes important in the pathogenesis of multiple myeloma. *Blood*. 2006; 108:1733-43.
19. Jenner M, Leone P, Walker B. Gene mapping and expression analysis of 16q loss of heterozygosity identifies WWOX and CYLD as being important in determining clinical outcome in multiple myeloma. *Blood*. 2007; 110:3291-3300.
20. Largo C, Sáez B, Álvarez S. Multiple myeloma primary cells show a highly rearranged unbalanced genome with amplifications and homozygous deletions irrespective of the presence of immunoglobulin-related chromosome translocations. *Haematologica*. 2007; 92:795-802.
21. Leone P, Walker B, Jenner M. Deletions of CDKN2C in Multiple Myeloma: Biological and Clinical Implications. *Clin Cancer Res*. 2008; 14:6033-41.
22. Elosua C, Catalina P, Palma C, Walker B, Dickens N, González D, et al. Molecular Characterization of Human Multiple Myeloma Cell Lines by genome-wide profiling. *Blood*. 2009; 114(22):1793.
23. Dickens N, Walker B, Leone P. Homozygous deletion mapping in Myeloma samples identifies genes and an expression signature relevant to pathogenesis and outcome. *Clin Cancer Res*. 2010; 16:1856-64.
24. Walker B, Leone P, Chiecchio L. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value. *Blood*. 2010; 116:56-65.
25. Chng W, Gertz M, Chung T-H. Correlation between array-comparative genomic hybridization-defined genomic gains and losses and survival: identification of 1p31-32 deletion as a prognostic factor in myeloma. *Leukemia*. 2010; 24:833-42.
26. Gutiérrez N, Sarasquete M, Misiewicz-Krzeminska I. Deregulation of microRNA expression in the different genetic subtypes of multiple myeloma and correlation with gene expression profiling. *Leukemia*. 2010; 24:629-37.
27. Chapman M, Lawrence M, Keats J. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature*. 2011; 471(7339):467-72.
28. Stella F, Pedrazzini E, Rodríguez A, Baialardo E, Kusminsky G, Arbelbide J, et al. New recurrent chromosome alterations in patients with multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Cytogenet Genome Res*. 2011; 134(4):249-59.
29. Stella F, Weich N, Panero J, Fantl D, Schutz N, Fundia A, et al. Glutathione S-transferase P1 mRNA expression in plasma cell disorders and its correlation with polymorphic variants and clinical outcome. *Cancer Epidemiol*. 2013; 37(5):671-4.
30. Hungria V, Maiolino A, Martinez G. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2008; 93(5), 791-2.
31. Conte G, Figueroa G, Lois V. Mieloma múltiple en Chile: Características clínicas y sobrelvida. *Rev Méd Chile*. 2007; 135:1111-7.
32. Ruiz-Delgado G, Gómez J. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in Mexican mestizos: one institution's experience. *Gac Med Mex*. 2004; 140(4):375-9.

33. Baena-Ocampo L del C, Ramirez-Perez E, Linares-Gonzalez L, Delgado-Chavez R. Epidemiology of bone tumors in Mexico City: retrospective clinicopathologic study of 566 patients at a referral institution. *Ann Diagn Pathol.* 2009; 13(1):16-21.
34. Ruiz- Argüelles G, Gómez-Rangel J, Ruiz-Delgado G, Aguilar-Romero L. Multiple myeloma in Mexico: a 20-year experience at a single institution. *Arch Med Res.* 2004; 35(2):163-7.
35. Seidman H. Cancer death rates by site and sex for religious and socioeconomic groups in New York City. *Environ Res.* 1970; 3(3):234-50.
36. Moskowitz L, Kory P, Chan J, Haverkos H, Conley F, Hensley G. Unusual causes of death in Haitians residing in Miami. High prevalence of opportunistic infections. *JAMA.* 1983; 250(9):1187-91.
37. Abello V, Rodríguez M, Combariza J. Consenso colombiano sobre el tratamiento de mieloma múltiple. *Rev Colomb Cancerol.* 2006; 10(4), 234-56.
38. Ramón L, Agramonte O, Hernández C. Mieloma múltiple y embarazo: Primer reporte de caso en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2010 26(1): 70-5.
39. Arce A, Villaescusa R, Morera L. Distribución de tipos de paraproteínas en una muestra de enfermos con mieloma múltiple. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013; 29(2):183-188.
40. Paz-y-Miño C, Sánchez M, Araujo S, Ocampo L, Espín V, Leone P. Cytogenetic and molecular characterization of hematological neoplasm in an Ecuadorian population. *Open J Blood Dis.* 2013; 3:108-15.
41. Jeri A. Mieloma múltiple: una revisión de 150 casos clínicos. *Diagnóstico (Perú).* 1994; 33(1/2):30-9.
42. Mechán-Méndez V, Chipana-Sotomayor M, Aguilar-Herrera S. Mieloma múltiple (MM) a cadenas ligeras asociado a plasmocitomas óseos (PO): Evolución de PO a MM. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2011; 24(4):212-7.
43. Registro Nacional de Tumores. Epidemiología del Cáncer en Quito 2003 – 2005. Quito: Sociedad de Lucha contra el Cáncer(SOLCA); 2009.
44. Durie B, Salmon S. A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer.* 1975; 36:842-54.
45. Waxman A, Mink P, Devesa S. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood.* 2010; 116(25):5501-6.
46. Ries L, Eisner M, Kosary C. SEER Cancer statistics review, 1975-2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2005.
47. Kyle R, Rajkumar V. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2006; 134:573-89.
48. Ruiz-Delgado G, Gómez J. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in Mexican mestizos: one institution's experience. *Gac Med Mex.* 2004; 140(4):375-9.
49. Matzner Y, Benbassat J, Polliack A. Prognostic factors in multiple myeloma: a retrospective study using conventional statistical methods and a computer program. *Acta Haematol.* 1978; 60:257-68.
50. Greipp P, San Miguel J, Durie B. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005; 23:3412-20.
51. Pandey S, Kyle R. Unusual myelomas: a review of IgD and IgE variants. *Oncology (Williston Park).* 2013; 27(8):798-803.
52. Hernández J, Fisac R, Oliver C. Enfermedad ósea mielomatosa. En: Calvo-Villas J, editor. *Mieloma múltiple: Actualización.* Madrid: Momento médico Iberoamericana; 2009; p. 133-50.

## ARTÍCULO ORIGINAL

## ESTUDIO DEL GEN RECEPTOR DE ANDRÓGENOS EN DIVERSOS GRUPOS POBLACIONALES ECUATORIANOS AFECTOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA Y SANOS.

## STUDY OF ANDROGEN RECEPTOR GENE IN DIVERSE ECUATORIAN POPULATIONS WITH PROSTATE CANCER AND HEALTHY INDIVIDUALS.

Blgo. Paulo Robles-Ruíz<sup>(a)</sup>, Blgo. Andrés López-Cortés<sup>(a)</sup>, MSc. María José Muñoz<sup>(a)</sup>, Dr. Felipe Rosales<sup>(b)</sup>, Dr. César Paz-y-Miño<sup>(a)</sup>.

<sup>(a)</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de las Américas.

<sup>(b)</sup>Departamento de Patología. Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala.

Quito - Ecuador.

## RESUMEN

**Introducción.-** El cáncer de próstata presenta alta incidencia en Ecuador. Entre los genes relacionados con el metabolismo de esta glándula se encuentra el receptor de andrógenos, que contiene dos trinucleótidos de repetición polimórfica (CAG y GGC). El objetivo del estudio fue determinar si variaciones en el número de repeticiones se relacionan con el riesgo y las características patológicas del cáncer próstático. Además, se realizó una caracterización genotípica de la población indígena.

**Material y Métodos.-** Es un estudio retrospectivo caso-control que analizó 108 individuos con adenocarcinoma y 148 individuos sanos, pertenecientes a población mestiza. Además, dado que estas secuencias están relacionadas con factores étnicos, se realizó un estudio descriptivo en 78 individuos sanos pertenecientes a la población indígena. Se genotipificó la población mediante secuenciación genética.

## ABSTRACT

**Introduction.-** Prostate cancer is one of the most frequently encountered cancers in Ecuador. Among the genes related to prostate metabolism is the androgen receptor, whose gene contains two trinucleotides (CAG and GGC). The aim of this research was to determine the variation in the number of these repeats and relate this to the risk of prostate cancer development. Also, genotypic characterization of healthy indigenous people was analyzed.

**Material and Methods.-** It is a case-control retrospective study that analyzed 108 affected individuals with adenocarcinoma and 148 healthy mestizo individuals. Furthermore, given the ethnic diversity within the Ecuadorian population a descriptive study of 78 healthy indigenous people was performed. Genotyping was done by genetic sequence.

## CORRESPONDENCIA:

César Paz-y-Miño, MD. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad de las Américas.

Dirección: Av. Eloy Alfaro y José Queri, Bloque 5, 2do piso. Quito, Ecuador.

Teléfono/Fax: (593-2) 3340229-3970073 - E-mail: cpazymino@udla.edu.ec

Fecha de recepción: 12 de febrero de 2013 - Fecha de aprobación: 19 de marzo de 2013

**Resultados.**- Las repeticiones  $\leq 21$  CAG mostraron un incremento en el riesgo de presentar cáncer de próstata (odds ratio [OR]=2,99, IC 95%=1,79-5,01;  $P<0,001$ ), estadios tumorales  $\geq T2c$  (OR=4,75; IC 95%=1,77-12,72;  $P<0,005$ ) y grado de Gleason  $\geq 7$  (OR de 2,9; IC 95%=1,1-7,66;  $P=0,03$ ). En la combinación  $\leq 21$  CAG +  $\geq 17$  GGC se determinó un OR de 2,42 (IC 95%=1,38-4,25;  $P=0,002$ ) asociado al riesgo, y un OR de 2,77 (IC 95%=1,13-6,79;  $P=0,02$ ) asociado a estadios tumorales  $\geq T2c$ . El análisis de la repetición GGC y otras combinaciones CAG + GGC no presentaron valores significativos.

**Conclusiones.**- La presencia de cáncer prostático y sus características tumorales difiere en relación a la repetición CAG, mas no en la repetición GGC.

**Palabras clave.**- Adenocarcinoma, andrógenos, cáncer de próstata, Ecuador, trinucleótidos.

**Results.**- Genes with  $\leq 21$  CAG repeats were associated with prostate cancer development (odds ratio [OR]=2,99, CI 95%=1,79-5,01;  $P<0,001$ ),  $\geq T2c$  tumor stages (OR=4,75; CI 95%=1,77-12,72;  $P<0,005$ ), as well as Gleason grade  $\geq 7$  (OR de 2,9; CI 95%=1,1-7,66;  $P=0,03$ ). When combined,  $\leq 21$  CAG +  $\geq 17$  GGC repeats were associated with increased risk for developing prostate cancer (OR=2,42; CI 95%=1,38-4,25;  $P=0,002$ ) and  $\geq T2c$  tumor stages (OR=2,77; IC 95%=1,13-6,79;  $P=0,02$ ). GGC repeats or any other combination of CAG and GGC repeats did not show any association with the parameters examined.

**Conclusions.**- Prostate cancer risk is associated with the CAG repeats, but not with GGC repeats in the androgen receptor gene.

**Keywords.**- Adenocarcinoma, androgens, Ecuador, prostate cancer, trinucleotides.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata, por su elevada incidencia, constituye el segundo tipo de carcinoma más común en la población mundial masculina, representando alrededor del 14% de todos los nuevos casos, y pronosticando 1,7 millones de afectos para el 2030<sup>1</sup>. Las tasas de incidencia más altas se registran en: Oceanía, Europa Noroccidental y América del Norte; y la más baja en Asia<sup>2,3</sup>.

En Ecuador, el 22% de todos los tipos de carcinoma en hombres corresponde al cáncer de próstata, incrementando considerablemente su tasa de incidencia de 23,7 en 1985 a 48,9 en el 2002<sup>4</sup>. Por otro lado, la tasa de mortalidad de este carcinoma es de 12,2, ubicándolo como la segunda causa de muerte por neoplasia<sup>5</sup>.

La próstata es un órgano andrógeno dependiente, cuyo ciclo celular es mediado por la interacción entre el receptor y los andrógenos, los genes que están involucrados en el camino de señalización y metabolismo de estas hormonas han sido relacionados como factores de iniciación o progresión del adenocarcinoma prostático<sup>6,7</sup>.

El gen receptor de andrógenos (AR), está localizado en el cromosoma Xq11-12, el dominio N-terminal

codificado por el exón 1, regula la transactivación de genes blanco y contiene dos trinucleótidos de repetición polimórfica CAG y GGC que codifican poliglutamina y poliglicina, respectivamente<sup>8,9</sup>.

La longitud de las repeticiones CAG se correlaciona inversamente con la función de transactivación del AR<sup>10,11</sup>, y para el caso del cáncer prostático esta reducción ha sido relacionada con un incremento en el riesgo<sup>12-16</sup>; sin embargo, otros grupos no han identificado estas repeticiones como un factor de riesgo, y sugieren que este factor es menos relevante<sup>17-19</sup>. Los efectos de la repetición GGC en la transcripción no son claros<sup>20,21</sup>.

Ciertos estudios relacionan a las repeticiones cortas GGN o GGC con este tipo de cáncer<sup>15,16</sup>, otros han encontrado esta relación en repeticiones largas<sup>22</sup>, mientras que, la mayoría no ha podido establecer asociación de riesgo o protección<sup>17,23</sup>.

Las variantes reportadas en las repeticiones CAG y GGC son altamente polimórficas vinculadas a factores étnicos, por lo que su asociación con el cáncer de próstata debe ser comprobada en diversas poblaciones<sup>24</sup>.

El presente estudio analizó las repeticiones polimórficas CAG y GGC como posibles factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma prostático en

la población mestiza ecuatoriana. Por otro lado, se determinó el número de repeticiones en poblaciones indígenas de la región andina debido a la diversidad multiétnica del Ecuador.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo caso-control en la asociación de riesgo y características clínico-patológicas de los tumores prostáticos, y un estudio de carácter descriptivo en la población indígena.

Esta investigación fue aceptada por el Comité de Bioética de la Universidad de las Américas.

### Población de estudio

Se analizó un total de 334 individuos; 108 individuos presentaron diagnóstico clínico de adenocarcinoma y 148 fueron sanos. Adicionalmente, se analizaron 78 indígenas sanos para determinar la variedad de repeticiones trinucleotídicas en grupos étnicos. Las muestras tumorales, previo tratamiento de prostatectomía radical durante el periodo 2006-2008, fueron obtenidas de los Departamentos de Patología del Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) y del Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala (SOLCA).

Los historiales clínicos presentaron: edad al momento del diagnóstico, antecedentes patológicos, nivel preoperatorio del antígeno prostático específico (PSA), grado de Gleason, clasificación tumoral, nódulo y metástasis (TNM), invasión a vesículas seminales y margen quirúrgico positivo.

El grupo control se lo seleccionó al azar, presentó similitud étnica y geográfica con los afectos, y no registró antecedentes de cáncer, exposición a genotóxicos ni consumo de bebidas alcohólicas o tabaco. Las muestras de poblaciones nativas fueron colectadas de individuos auto-reconocidos como indígenas, provenientes de las provincias de la Sierra: Carchi, Imbabura, Cotopaxi, Bolívar, Cañar y Azuay; y de las comunidades: Cañari, Otavalo, Pasto, Karanki, Kichwa y Wuarango.

Todas las muestras presentaron sus respectivos consentimientos informados.

### Genotipificación

En la población afecta, la extracción de ADN se realizó a partir de piezas tumorales embebidas en parafina y eliminadas con xylol. En controles, la extracción se realizó a partir de sangre periférica, y en las muestras de indígenas, se realizó a partir de raspado bucal.

El ADN de todas las muestras se obtuvo mediante el kit PureLink™ Genomic DNA (Invitrogen, Carlsbad, CA).

### Repeticiones CAG

Los cebadores utilizados para la amplificación de la repetición CAG mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fueron FW: 5'-TCCAGAATCTGTTCCAGAGCGTGC-3' y RV: 5'-GCTGTGAAGGTTGCTGTTCCCTCAT-3'. Cada reacción estuvo conformada por: 50-100ng de ADN; 0,4μM de cada cebador; 5μl de 10X PCR Buffer (Invitrogen, Carlsbad, CA); 3mM de MgCl<sub>2</sub>; 200μM de cada dideoxinucleótido trifosfato (dNTP's); 0,5U de Platinum® Taq ADN polimerasa (Invitrogen, Carlsbad, CA) y 0,0008mmol/L de dimetilsulfóxido (volumen final de 50μl).

El programa de amplificación consistió en 5 minutos de desnaturalización inicial a 95°C, seguido por 32 ciclos de desnaturalización a 95°C durante 45 segundos, anillamiento a 61°C por 30 segundos y elongación a 72°C por 30 segundos, y una elongación final por 5 minutos a 72°C.

### Repeticiones GGC

Para la amplificación de los tripletes GGC, los cebadores utilizados fueron FW: 5'-ACTCTCTTCACAGCCGAAGAAGGC-3' y RV: 5'-ATCAGGTGCGGTGAAGTCGCTTTCC-3'; se utilizó el kit AccuPrime™ GC-Rich DNA Polymerase (Invitrogen, Carlsbad, CA), en volumen final de 25μL.

El programa de amplificación consistió en 2 minutos de desnaturalización inicial a 95°C, seguido por 28 ciclos de amplificación con una desnaturalización de 30 segundos a 95°C, 30 segundos de anillamiento a 59°C, 45 segundos de elongación a 72°C; y finalmente una elongación final de 5 minutos a 72°C.

Los productos obtenidos fueron secuenciados utilizando la química Big Dye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Austin, TX), mediante el analizador genético 3130.

### Análisis estadístico

Las frecuencias de repetición CAG-GGC de los tres grupos de estudio se determinó mediante análisis estadístico de tipo descriptivo. En el estudio caso-control, las muestras de la población indígena no fueron incluidas ya que no existen piezas tumorales prostáticas correspondientes a este grupo.

La repetición CAG fue categorizada en dos grupos ( $\leq 21$  vs.  $\geq 22$ ), y la repetición GGC también en dos grupos ( $\leq 16$  vs.  $\geq 16$ ), categorías utilizadas en estudios previos y analizadas de forma independiente y combinada<sup>17,18</sup>.

La asociación entre el número de repeticiones con el riesgo de desarrollar cáncer prostático y con las características patológicas como: estadio tumoral ( $<T2c$  vs.  $\geq T2c$ ), grado de Gleason (2-6 vs. 7-10), PSA ( $<20$  vs.  $\geq 20$ ), márgenes quirúrgicos e invasión vesicular (presente vs. ausente) fue determinado mediante odds ratio (OR) (intervalo de confianza de 95%, tablas de contingencia 2x2) y chi-cuadrado ( $\chi^2$ ).

Los valores de  $P < 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos. Estos análisis se realizaron mediante el programa PASW 18 (SPSS, Chicago, IL).

## RESULTADOS

La información clínica de los 108 casos de cáncer prostático se detalla en la Tabla 1. La edad media al momento del diagnóstico fue de 69 años. De estos, 87 individuos (81%) presentaron información referente al estadio tumoral y nivel de Gleason, 27 (25%) respecto a la invasión de vesículas y 94 (87%) en cuanto a los niveles de PSA. Del total de casos, únicamente 8 (7,41%) presentaron metástasis a varios órganos como: testículos, hígado, cráneo, esternón, columna dorsal entre otros.

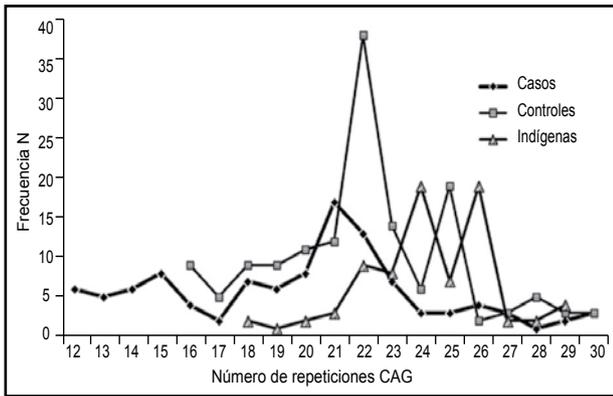
**Tabla 1:** Características de los adenocarcinomas prostáticos.

Parámetros clínico patológicos	Número (N)	Porcentaje (%) <sup>a</sup>
Edad	N = 108	% = 100
46 - 58	16	15
59 - 70	42	39
71 - 82	35	32
83 - 93	15	14
Estadio tumoral	N = 87	% = 100
T1 - T2b	39	44,8
T2c - T4	48	55,2
Puntuación de Gleason	N = 87	% = 100
2 - 6	46	52,9
7	16	18,4
8 - 10	25	28,7
PSA (ng/ml) <sup>b</sup>	N = 94	% = 100
0 - 4	8	8,5
4,1 - 10	24	25,5
10,1 - 20	22	23,4
20	40	42,6
Invasión a vesículas seminales	N = 27	% = 100
Presente	7	25,9
Ausente	20	74,1
Márgenes quirúrgicos positivos	N = 69	% = 100
Afectado	10	14,49
Libre	59	85,51
Metástasis	N = 108	% = 100
Presente	8	7,4
Ausente	100	92,6

<sup>a</sup> Porcentajes calculados del total de datos disponibles

<sup>b</sup> Niveles de antígeno prostático específico al momento del diagnóstico

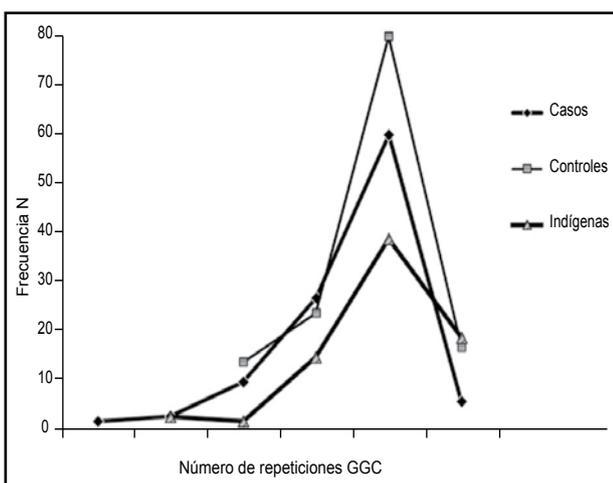
La distribución de la repetición CAG en los tres grupos de estudio se muestra en la Figura 1. En los casos se determinó de 12 a 30 repeticiones y un promedio de 20; los alelos de mayor frecuencia corresponden a 21 y 22 repeticiones CAG (15,7% y 12% respectivamente). El grupo control presentó de 16 a 30 repeticiones con un promedio de 22; los alelos 22 CAG (25,7) y 25 CAG (12,8%) se presentaron en mayor frecuencia.



**Figura 1.-** Distribución de la repetición CAG en los tres grupos de estudio.

En cuanto a las muestras de la población indígena, el tamaño de repetición se extiende de 18 a 29 CAG, determinándose el promedio de repetición más alto de los tres grupos correspondientes a 24; de este modo, los alelos que presentan mayor frecuencia corresponden a 24 y 26 CAG ambas con el 24,4%. Se determinaron diferencias altamente significativas en cuanto a la distribución de estos trinucleótidos ( $P < 0,001$ ).

El total de individuos analizados para la repetición GGC fue de 321, 243 mestizos (108 casos experimentales, 135 controles), y 78 indígenas. La distribución de las repeticiones GGC se representa en la Figura 2. En los casos el número de trinucleótidos GGC fue de 13 a 18 con un promedio de 16, los alelos de mayor frecuencia fueron de 16 (25%) y 17 (55,6%) repeticiones.



**Figura 2.-** Distribución de la repetición GGC en los tres grupos de estudio.

El grupo control presentó entre 15 y 18 repeticiones y un promedio de 17, siendo los tamaños de 16 y 17 GGC los más frecuentes con un porcentaje del 17,8% y 59,3% respectivamente. La población indígena mostró entre 14 y 18 repeticiones con un promedio de 17, los alelos de mayor frecuencia fueron 17 (50%) y 18 (24,4%).

La diferencia en la distribución de la repetición GGC, en los tres grupos de estudio, fue estadísticamente significativa ( $P < 0,005$ ).

La Tabla 2 presenta la prueba de OR de las repeticiones  $\leq 21$  CAG y  $\leq 16$  GGC de manera independiente y combinada ( $\leq 21$  CAG +  $\leq 16$  GGC y  $\leq 21$  CAG +  $\geq 17$  GGC) en relación al cáncer prostático en la población mestiza.

Las repeticiones  $\leq 21$  CAG muestran un OR de 2,99 (IC 95%=1,79 - 5,01;  $P < 0,001$ ) respecto a las repeticiones  $\geq 22$  CAG. La repetición GGC no presentó valores estadísticamente significativos.

La combinación de los rangos de repetición en estos trinucleótidos, mostraron un incremento en el riesgo al comparar  $\leq 21$  CAG +  $\geq 17$  GGC con respecto al resto de alelos (OR=2,42; IC 95%=1,38 - 4,25;  $P = 0,002$ ); sin embargo, las combinaciones restantes no presentaron un valor significativo.

En relación a las características clínicas tumorales, las repeticiones  $\leq 21$  CAG presentaron asociaciones significativas con el estadio tumoral (OR=4,75; IC 95%=1,77 - 12,72;  $P < 0,005$ ) y grado de Gleason (OR de 2,9; IC 95%=1,1 - 7,66;  $P = 0,03$ ); al igual que en la relación de riesgo de cáncer prostático, la repetición GGC tampoco mostró valores significativos en relación a las características tumorales (Tabla 3).

En la tabla 4, se muestra la asociación entre las combinaciones CAG + GGC y las características patológicas, la combinación  $\leq 21$  CAG +  $\geq 17$  GGC muestra un OR de 2,77 (IC 95%=1,13 - 6,79;  $P = 0,02$ ); mientras que la combinación  $\leq 21$  CAG +  $\leq 16$  GGC no evidenció asociación significativa.

**Tabla 2:** Repeticiones CAG y GGC relacionadas al riesgo (odds ratio) de cáncer prostático.

Polimorfismos	Casos [n (%)] <sup>c</sup>	Controles [n (%)] <sup>c</sup>	OR (IC 95%)	p
Repeticiones CAG ≤21 CAG ≥22 CAG	69 (27) 39 (15,2)	55 (21,5) <sup>d</sup> 93 (36,3)	2,99 (1,79- 5,01)	< 0,001
Repeticiones GGC ≤16 GGC ≥17 GGC	42 (17,3) 66 (27,1)	38 (15,6) <sup>e</sup> 97 (39,9)	1,62 (0,95- 2,78)	0,077
Repeticiones CAG + GGC ≤21 CAG + ≤16 GGC Repeticiones restantes <sup>a</sup>	26 (10,7) 82 (33,74)	20 (8,23) <sup>e</sup> 115 (47,32)	1,82 (0,95- 3,49)	0,067
≤21 CAG + ≥17 GGC Repeticiones restantes <sup>b</sup>	43 (17,7) 65 (26,7)	29 (11,9) <sup>e</sup> 106 (43,6)	2,42 (1,38- 4,25)	0,002

a Frecuencias de combinación diferente a la de interés, contienen repeticiones ≤21 CAG y ≤16 CCG pero de forma independiente.

b Frecuencias de combinación diferente a la de interés, contienen repeticiones ≤21 CAG y ≥17 GGC no asociadas.

c Individuos pertenecientes al grupo étnico mestizo.

d Análisis de repetición CAG realizado a 148 (100%) individuos control.

e Análisis de repetición GGC y repeticiones combinadas realizado a 135 (91%) individuos control.

**Tabla 3:** Repeticiones CAG y GGC relacionadas al riesgo (odds ratio) de cáncer prostático.

Variables clínico-patológicas	Repeticiones CAG		OR (IC 95%)	p	Repeticiones GGC		OR (IC 95%)	p
	≥22 (%)	≤21 (%)			≥17 (%)	≤16 (%)		
Estadio tumoral								
T1 - T2b	19 (21,84)	20 (23)	4,75 (1,77- 12,72)	< 0,05	25 (28,74)	14 (16,09)	1,07 (0,45- 2,58)	0,877
T2c- T4	8 (9,19)	40 (45,97)						
Grado histológico de Gleason								
2 - 6	19 (21,84)	27 (31)	2,9 (1,1- 7,66)	< 0,05	27 (31,03)	19 (21,84)	0,66 (0,27- 1,59)	0,35
7 - 10	8 (9,19)	33 (37,9)						
PSA(ng/ml)								
<20	19 (20,21)	35 (37,23)	1,27 (0,53- 3,04)	0,76	37 (39,36)	17 (18,08)	2,18 (0,94- 5,01)	0,069
≥20	12 (12,76)	28 (29,79)						
Márgenes quirúrgicos positivos								
Ausente	20 (28,98)	39 (36,52)	1,19 (0,285,13)	1	38 (55,07)	21 (30,43)	0,78 (0,18- 3,32)	1
Presente	3 (4,35)	7 (10,14)						
Invasión a vesículas seminales								
Ausente	4 (14,8)	16 (59,3)	1,5 (0,14- 16,27)	1	13 (48,1)	7 (25,9)	0,31 (0,03- 3,11)	0,63
Presente	1 (3,7)	6 (22,2)						

**Tabla 4:** Repeticiones CAG y GGC combinadas relacionadas a las variables tumorales.

Variables clínico - patológicas	Trinucleótidos combinados		OR (IC 95%)	p	Trinucleótidos combinados		OR (IC 95%)	p
	Individuos restantes	≤21 CAG + ≤16 GGC			(IC 95%)	≤21 CAG + ≥17 GGC		
Estadio tumoral								
T1-T2b T2c-T4	30(34,5%) 33(37,9%)	9(10,3%) 15(17,2%)	1,51 (0,58- 3,99)	0,4	28(32,2%) 23(26,4%)	11(12,6%) 25(28,7%)	2,77 (1,13- 6,79)	<0,05
Grado histológico de Gleason								
2—6 7—10	34(39,1%) 29(33,3%)	12(13,8%) 12(13,8%)	1,17 (0,46-3,0)	0,74	31(35,6%) 20(23%)	15(17,2%) 21(24,1%)	2,17 (0,91- 5,17)	0,079
PSA(ng/ml)								
<20 ≥20	39(41,5%) 31(33%)	15(16%) 9(9,6%)	0,75 (0,29-1,95)	0,56	34(36,2%) 21(22,3%)	20(21,3%) 19(20,2%)	1,54 (0,67- 3,53)	0,31
Márgenes quirúrgicos positivos								
Ausente Presente	44(63,8%) 8(11,6%)	15(21,7%) 2(2,9%)	0,73 (0,14-3,84)	1	35(50,7%) 5(7,2%)	24(34,8%) 5(7,2%)	1,46 (0,38- 5,59)	0,58
Invasión a vesículas seminales								
Ausente Presente	15(56,6%) 6(22,2%)	5(18,5%) 1(3,7%)	0,5 (0,05-5,22)	1	8(29,6%) 2(7,4%)	12(44,4%) 5(18,5%)	1,67 (0,26— 10,8)	0,68

## DISCUSIÓN

En el ADN codificante, las repeticiones de trinucleótidos asociados con enfermedades humanas comprenden una clase específica de microsatélites<sup>25</sup>, por lo que su inestabilidad afecta la expresión génica y la función proteica<sup>26</sup>.

Además del cáncer prostático, polimorfismos en la repetición CAG han sido relacionados con desórdenes cutáneos<sup>27</sup>, ovarios poliquísticos<sup>28</sup>, cáncer mamario<sup>29</sup>, síndrome de Kennedy<sup>30</sup>, azoospermia y oligospermia<sup>31</sup>. Los efectos de la repetición GGC con su secuencia de poliglicina han sido relacionados con hipospadia y criptorquidia, sin embargo, su papel en la actividad transcripcional no está claro<sup>32,33</sup>.

Las repeticiones CAG y GGC varían de forma específica dependiendo del grupo estudiado<sup>34,35</sup>. La distribución normal de la repetición CAG se reporta en un rango de 6 a 39, con un promedio de 19-20 en afro-americanos, 21-22 en caucásicos, 22-23 en asiáticos y 23 en hispanos<sup>36</sup>.

En este estudio, el rango de repetición del grupo control mestizo fue de 16 a 30, con un promedio de 22, asemejándose a asiáticos y caucásicos. Otros polimorfismos relacionados con cáncer prostático

en ecuatorianos también muestran frecuencias similares a los asiáticos<sup>37,38</sup>. Con relación a Sudamérica, Brasil reporta un promedio de 20,65 CAG para una población de caucásicos y afro-descendientes<sup>39</sup>.

En otro análisis el promedio reportado fue 21,62 CAG en caucásicos<sup>40</sup>. En los adenocarcinomas analizados, el rango de 12-30 y el promedio de 20 CAG es similar a la población brasileña sana. Por otra parte, estos resultados concuerdan con los promedios en casos (19 CAG) y controles (19-20 CAG) de afro-americanos<sup>17</sup>, y en casos y controles (21,95 CAG) en australianos<sup>41</sup>.

La variación en el número de trinucleótidos GGC también ha sido demostrada en varias poblaciones, sin embargo, es menos polimórfica que la repetición CAG<sup>42</sup>. En este estudio el rango de repetición para controles fue de 15 - 18 y un promedio de 17 GGC; estos datos concuerdan con el rango normal encontrado en el 90% de la población mundial<sup>22</sup>.

Los promedios de repetición son 14-15 en afro-americanos y nativos africanos<sup>16</sup>, 16 en asiáticos<sup>12</sup>, 15-16 en caucásicos, europeos y población mediterránea<sup>42</sup>. Las repeticiones mayores a 17 GGC en controles también se registran en Norteamérica, Asia y África<sup>12</sup>. En los adenocarcinomas el rango es 13-18, y su promedio es de 16 GGC, coincidiendo

con las poblaciones sanas y afectas con cáncer prostático.

Los rangos y promedios de las repeticiones CAG y GGC en la población control mestiza se registran en la mayoría de poblaciones mundiales, pero sus frecuencias tienden a tener mayor similitud con los asiáticos, seguido de los caucásicos-europeos, esto podría deberse a que la población mestiza ecuatoriana es considerada trihíbrida, es decir, contiene genes originarios de América y descendientes de nativos asiáticos, europeos y africanos<sup>43</sup>.

Se determinó asociación significativa entre  $\leq 21$  CAG, el cáncer prostático y características clínico-patológicas. Nuestros resultados indican que en mestizos la probabilidad de riesgo aumenta 2,99 veces en hombres con  $\leq 21$  CAG, lo que concuerda con otras investigaciones<sup>14,44</sup>. Por el contrario, existen investigaciones que no han determinado asociación con esta repetición<sup>17,18,45,46</sup>.

En relación al nivel de Gleason y el grado histológico con  $\leq 21$  repeticiones CAG, los trabajos que han determinado una correlación similar son escasos, ya que la mayoría, independientemente del número de repeticiones CAG y la categorización histológica seleccionadas, indican que no existe suficiente evidencia para ser consideradas como parámetros predictivos<sup>47-49</sup>.

Varios estudios reportan que no existe asociación entre el tamaño de la repetición GGC con el riesgo de adenocarcinoma prostático o con características patológicas<sup>14,17,18</sup>, estableciendo que no existen diferencias significativas entre casos y controles<sup>50</sup>; información que concuerda con los resultados obtenidos en la población ecuatoriana.

Sin embargo, otros estudios determinan que existe 4,6 veces más riesgo de desarrollar carcinoma prostático al presentar esta repetición<sup>16,51,52</sup>. El hecho de no determinar asociación respalda las observaciones que apuntan que, la actividad transcripcional del gen AR no difiere en relación a los repeticiones 13-17 GGC, por lo que dentro de este rango la actividad del gen es normal<sup>21</sup>.

En la correlación  $\leq 21$  CAG +  $\leq 16$  GGC, no se comprobó asociación de riesgo o protección entre casos y controles, de forma similar, ninguna

asociación en el análisis de las cinco variables clínico-patológicas. En contraste, la combinación  $\leq 21$  CAG +  $\geq 17$  GGC permitió determinar asociación significativa en cuanto a la distribución y un incremento de 2,42 veces en la probabilidad de desarrollar cáncer prostático. Estos resultados coinciden con otras investigaciones<sup>12,14,18,23</sup>.

Las repeticiones CAG y GGC han sido relacionadas con el cáncer prostático en unas investigaciones y descartadas en otras. Al ser esta una enfermedad compleja y heterogénea, es necesaria una explicación acerca de la discrepancia en los resultados. La principal causa podría ser la variable producción de andrógenos en las diferentes etnias, seguida del tamaño de la muestra, criterios para seleccionar los controles, y la diversa información clínico-patológica. En Ecuador las comunidades indígenas representan el 21% de la población<sup>53</sup>, constituyendo un importante grupo étnico en nuestro país. Una investigación realizada en la Amazonía ecuatoriana señala que la exposición a hidrocarburos es un factor de riesgo para desarrollar esta enfermedad<sup>54</sup>.

La caracterización de las repeticiones CAG y GGC en la población indígena es de gran interés a nivel mundial debido a que son los primeros registros publicados.

Es así que, el promedio de 24 CAG es el más alto de los tres grupos estudiados, relacionando a poblaciones nativas ecuatorianas con poblaciones nativas asiáticas, que se caracterizan por presentar bajo riesgo. Es decir, nuestros resultados podrían constituir información complementaria de los estudios que indican, que la ascendencia genética de los grupos nativos-americanos se originó en Asia, y que posteriormente se distribuyó en toda América del Sur<sup>55</sup>.

## CONCLUSIONES

La información proporcionada por la caracterización de las repeticiones polimórficas CAG y GGC debe ser interpretada con precaución; a pesar de los resultados el número de trinucleótidos asociados con el cáncer prostático y con las variables clínicas no constituyen evidencia definitiva para ser consideradas como marcadores moleculares de riesgo, o mal pronóstico.

# Bibliografía

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. Atlanta: American Cancer Society. 2013.
2. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-917.
3. Prostate.org.au [página en internet]. Prostate Cancer Foundation of Australia. Prostate Cancer Statistics. [actualizada 15 Nov 2012; citada 10 Dic 2012] Disponible en: <http://www.prostate.org.au/articleLive/pages/Prostate-Cancer-Statistics.html>.
4. Cueva P, Yépez J. Epidemiología del Cáncer en Quito 2003-2005. Registro Nacional de Tumores SOLCA. AH Editorial. Quito, Ecuador: 2009;133-41.
5. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). Censo de población y vivienda. Quito, Ecuador. 2002.
6. Uribe A. Cáncer de próstata, aproximación a un modelo genético y molecular. *Actas Urológicas de Colombia*. 2004;19-31.
7. Mayora A, Arvelo F. Cáncer de próstata y apoptosis. *Investigación Clínica*. 2011;52:376-96.
8. Faber P, Kuiper G, van Rooij H, van der Korput J, Brinkmann A, Trapman J. The N-terminal domain of the human androgen receptor is encoded by one large exon. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1989;61:257-62.
9. Sleddens H, Oostra B, Brinkmann A, Trapman J. Trinucleotide (GGN) repeat polymorphism in the human androgen receptor (AR) gene. *Human Molecular Genetics*. 1993;2:493.
10. Mangelsdorf D, Thummel C, Beato M. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*. 1995;83:835-9.
11. Tut T, Ghadessy F, Trifiro M, Pinsky L, Yong E. Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3777-82.
12. Irvine R, Yu M, Ross R, Coetzee G. The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are linkage disequilibrium in men with prostate cancer. *Cancer Research*. 1995;59:1937-40.
13. Giovannucci E, Stampfer M, Kritivas K, Brown M, Dahl D, Brufsky A, et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Prostate*. 1997;7:3320-3.
14. Ingles S, Yu M, Irvine R, La Pera G, Haile R, Coetzee G. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Nat Cancer Inst*. 1997;166-70.
15. Stanford J, Just J, Gibbs M, Wicklund K, Neal C, Blumenstein B, et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: Molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Research*. 1997;6:1194-8.
16. Hakimi J, Schoenberg M, Rondinelli R. Androgen receptor variants with short glutamine or glycine repeats may identify unique subpopulations of men with prostate cancer. *Clin Cancer Research*. 1997;3:599-1608.
17. Cicek M, Conti D, Curran A, Neville P, Paris P, Casey G, et al. Association of prostate cancer risk and aggressiveness to androgen pathway genes: SRD5A2, CYP17 and AR. *The Prostate*. 2004;59:69-76.
18. Salinas C, Austin M, Ostrander E, Stanford J. Polymorphisms in the androgen receptor and the prostate-specific antigen genes and prostate cancer. *The Prostate*. 2005;65:58-65.
19. Kristal A, Price D, Till C, Schenk M, Neuhaus M, Ockers S, et al. Androgen receptor CAG repeat length is not associated with the risk of incident symptomatic benign prostatic hyperplasia: Results from the prostate cancer prevention trial. *The Prostate*. 2009;70:584-90.

20. Platz E, Giovannucci E, Dahl D, Krithivas K, Hennekens C, Brown M. The androgen receptor gene GGN microsatellite and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biom Prevent.* 1998;379-84.
21. Ding D, Xu L, Menon M, Reddy G, Barrack E. Effect of GGC (glycine) repeat length polymorphism in the human androgen receptor on androgen action. *The Prostate.* 2005;62:133-39.
22. Edwards S, Badzioch M, Minter R, Hamoudi R, Collins N, Ardern-Jones A. Androgen receptor polymorphisms: Association with prostate cancer risk, relapse, and overall survival. *Int J Cancer.* 1999;84:458-65.
23. Chen C, Lamhanzi N, Weis N, Etzioni R, Dightman D, Barnett M. Androgen receptor polymorphisms and the incidence of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers.* 2002;1033-40.
24. Raem.org.ar [página en internet]. Sociedad argentina de endocrinología. Receptor de andrógenos en la función gonadal masculina y femenina. [actualizada 8 Oct 2012; citada 17 Nov 2013] Disponible en: <http://www.raem.org.ar/resumen.asp?id=457>.
25. Ellegren H. Microsatellites: Simple sequences with complex evolution. *Nat Rev Genet.* 2004;5:435-45.
26. Albá M, Guigó R. Comparative analysis of amino acid repeats in rodents and humans. *Genome Res.* 2004;14:549-55.
27. Sawaya M, Shalita A. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. *J Cutan Med Surg.* 1998;9-15.
28. Shah N, Antoine H, Pall M, Taylor K, Azziz R, Goodarzi M. Association of androgen receptor CAG repeat polymorphism and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;1939-45.
29. Mehdi-pour P, Pirouzpanah S, Kheirollahi M, Atri M. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and breast cancer risk in Iranian women: a case-control study. *Breast J.* 2011;39-46.
30. MacLean H, Choi W, Rekaris G, Warne G, Zajac J. Abnormal androgen receptor binding affinity in subjects with Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy). *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:508-16.
31. Fesař O, Kravchenko S, Tyrkus M, Makukh G, Zinchenko V, Strelko G. Androgen receptor CAG gene polymorphism in men with azoospermia and oligozoospermia in Ukraine. *Tsitol Genet.* 2009;45-51.
32. Radpour R, Rezaee M, Tavasoly A, Solati S, Saleki A. Association of long polyglycine tracts (GGN repeats) in exon 1 of the androgen receptor gene with cryptorchidism and penile hypospadias in Iranian patients. *J Androl.* 2006;28:164-9.
33. Aschim E, Nordenskjold A, Giwercman A, Lundin K, Ruhaye Y, Haugen T. Linkage between cryptorchidism, hypospadias, and GGN repeat length in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5105-9.
34. Sartor O, Zheng Q, Eastham J. Androgen receptor gene CAG repeat length varies in a race-specific fashion in men without prostate cancer. *Urology.* 1999;53:378-80.
35. Kittles R, Young D, Weinrich S. Extent of linkage disequilibrium between the androgen receptor gene CAG and GGC repeats in human populations: Implications for prostate cancer risk. *Hum Genet.* 2001;109:253-61.
36. Krausz C. An encore for the repeats: New insights into an old genetic variant. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2012;97:764-7.
37. Paz-y-Miño C, Witte T, Robles P, Llumipanta W, Díaz M, Arévalo M. Association among polymorphisms in the steroid 5 $\alpha$ -reductase type II (SRD5A2) gene, prostate cancer risk, and pathologic characteristics of (SRD5A2) gene, prostate cancer risk, and pathologic characteristics of prostate tumors in an Ecuadorian population. *Cancer Genet Cytogenet.* 2009;189:71-6.

38. López-Cortés A, Jaramillo-Koupermann G, Muñoz MJ, Cabrera A, Echeverría C, Rosales F, et al. Genetic polymorphisms in MTHFR (C677T, A1298C), MTR (A2756G) and MTRR (A66G) genes associated with pathological characteristics of prostate cancer in the Ecuadorian population. *Am J Med Sci.* 2013;346:447-54.
39. Ribeiro M, Santos A, Carvalho-Salles A, Hackel C. Allelic frequencies of six polymorphic markers for risk of prostate cancer. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35:205-13.
40. Biolchi V, Neto B, Koff W, Simoni I. Androgen receptor CAG polymorphism and the risk of benign prostatic hyperplasia in a Brazilian population. *Int Braz J Urol.* 2012;38:373-9.
41. Beilin J, Harewood L, Frydenberg M, Mameghan H, Martyres R, Farish S. A case-control study of the androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in Australian prostate carcinoma subjects. *Cancer.* 2001;941-9.
42. Esteban E, Rodon N, Via M, González-Pérez E, Santamaría J, Dugoujon J. Androgen receptor CAG and GGC polymorphisms in Mediterraneans: repeat dynamics and population relationships. *J Hum Genet.* 2006;51:129-36.
43. Gonzáles-Andrade F, Sánchez D, Martínez-Jarreta B. El mestizaje genético en Ecuador y su aplicación médico forense. *Ciencia Forense.* 2006;8:133-54.
44. Hsing A, Gao Y, Wu G, Wang X, Deng J, Chen Y. Polymorphic CAG and GGN repeat lengths in the androgen receptor gene and prostate cancer risk: A population-based case-control study in China. *Cancer Res.* 2000;60:5111-6.
45. Lange E, Chen H, Brierley K. The polymorphic exon 1 androgen receptor CAG repeat in men with a potential inherited predisposition to prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:439-42.
46. Price D, Chau C, Goodman P, Baum C, Ockers S, English B. Androgen receptor CAG repeat length and association with prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *J Urol.* 2010;6:2297-3302.
47. Giovannucci E. Is the androgen receptor CAG repeat length significant for prostate cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:985-6.
48. Cerro L, Wöhr G, Häussler J, Berthon P, Drelon E, Mangin P. (CAG)<sub>n</sub>CAA and GGN repeats in the human androgen receptor gene are not associated with prostate cancer in a French-German population. *Eur J Hum Genet.* 1999;7:357-62.
49. Platz E, Leitzmann M, Rifai N. Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1262-9.
50. Alptekin D, Izmirli M, Bayazit Y, Luleyap H, Yilmaz M, Soyupak B. Evaluation of the effects of androgen receptor gene trinucleotide repeats and prostate-specific antigen gene polymorphisms on prostate cancer. *Genet Mol Res.* 2012;2:1424-32.
51. Narod S, Cusan D, Diammond P, Gomez J, Suburu R, Labrie F. The impac of family history on early detection of prostate cancer. *Nat Med.* 1995;2:99-101.
52. Monroe K, Yu M, Kolonel L, Coetzee G, Wilkens L, Ross R, et al. Evidence of an X-linked or recessive gametic component to prostate cancer risk. *Nat Med.* 1995;1:827-9.
53. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). Censo de población y vivienda. Quito, Ecuador. 2010.
54. San Sebastián M, Hurtig A. Cancer among indigenous people in the Amazon basin of Ecuador, 1985-2000. *Rev Panam Salud Pública.* 2004;16:328-33.
55. Paz-y-Miño C, Tapia A, Arévalo M, Muñoz MJ, Llumipanta W, Oleas G, et al. Polymorphic variants of the mitochondrial cytochrome b gene (CYB) in the Ecuadorian population. *Rev Esp Antropol Fis.* 2008;28:95-101.

# Visite nuestro portal

# [www.solca.med.ec](http://www.solca.med.ec)



## Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador

# NUTRICIÓN PARENTERAL Y CONTAJE LINFOCITARIO TOTAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.

## PARENTERAL NUTRITION AND TOTAL LYMPHOCYTE COUNT IN ONCOLOGY PATIENTS.

Dra. Dolores Rodríguez Veintimilla<sup>(a)</sup>, Dra. Mery Guerrero Tapia<sup>(b)</sup>, Dra. Marisol Maldonado Villavicencio<sup>(c)</sup>, Lcda. Sandra Herrera Morán<sup>(c)</sup>

<sup>(a)</sup> Médica Nutrióloga - Jefe del Servicio.

<sup>(b)</sup> Médica tratante.

<sup>(c)</sup> Nutricionista.

Servicio de Nutrición Clínica y Dietética.

Sociedad de Lucha contra el Cáncer - SOLCA  
Guayaquil - Ecuador.

### RESUMEN

**Introducción.-** La nutrición parenteral en pacientes oncológicos tiene como metas: prevenir, tratar la desnutrición y caquexia, ayudando a cumplir tratamientos antitumorales, mejorando la calidad de vida.

**Material y Métodos.-** Investigación observacional, retrospectiva cuyo objetivo fue demostrar la relación entre administración de nutrición parenteral e incremento del conteo linfocitario total a 32 pacientes hospitalizados en Medicina Interna del Hospital Oncológico SOLCA - Guayaquil desde enero 2010 a enero 2013, que no pudieron ser alimentados por vía oral ni enteral, con más de 5 días de nutrición parenteral y que no hubieran recibido factor estimulante de colonias. Para la evaluación de datos se utilizó programa estadístico descriptivo.

**Resultados.-** Hubo dos grupos etáreos mayoritarios: 41 - 60 y 61 - 80 años, el género predominante fue femenino con 53.12% sobre masculino con 46.87%.

Los cánceres digestivos fueron más frecuentes con 53.13%. La causa más frecuente para utilizar nutrición parenteral fue: Obstrucción intestinal. Se clasificó el estado nutricional de los pacientes por conteo linfocitario total encontrándose que inicialmente en

### ABSTRACT

**Introduction.-** Parenteral nutrition in cancer patients aims to prevent and treat malnutrition and cachexia; helping meet anti-tumor treatments and improving quality of life.

**Material and Methods.-** Observational, retrospective study, which aimed to demonstrate the relationship between administration of parenteral nutrition and total lymphocyte count increased, has been performed in 32 patients hospitalized in the Service of Internal Medicine from Oncology Hospital SOLCA Guayaquil from January 2010 to January 2013, that could not be fed orally or enterally, with over 5 days of parenteral nutrition, and who had not received colony stimulating factor. For a descriptive evaluation of statistical data a software was used.

**Results.-** There were two major age groups: 41 - 60 and 61 - 80 years, female gender was predominant with 53.12% to 46.87% for male. Digestive cancers were more common with 53.13%. The most frequent cause for use of parenteral nutrition was intestinal obstruction. Nutritional status of the patients was classified by total lymphocyte count that found initially 84.38% of patients with malnutrition and

### CORRESPONDENCIA:

Dra. Dolores Rodríguez Veintimilla. Jefe del Servicio de Nutrición Clínica y Dietética, SOLCA Guayaquil  
Telf: 5934 228 80 88 Ext 152 - e-mail: dra.rodriguezv@yahoo.com

Fecha de recepción: 10 de febrero de 2013 - Fecha de aprobación: 18 de abril de 2013

84.38% de los casos había desnutrición y que al final este porcentaje fue 90.6%. Luego de un promedio de 16 días de nutrición parenteral en 78.12% de casos hubo incremento del conteo total de linfocitos de los cuales sobrevivieron 53.12 %.

**Conclusiones.-** Si bien no realizamos un análisis multivariado que nos indique una significancia estadística, encontramos que los pacientes con cáncer que recibieron Nutrición Parenteral incrementaron el conteo linfocitario total.

**Palabras clave.-** Nutrición Parenteral, Linfocitos.

ultimately this percentage was 90.6%. Then in an average of 16 days of parenteral nutrition 78.12% of cases had increased the total lymphocyte count, from this group 53.12% survived.

**Conclusions.-** Although by multivariate analysis a statistical significance was not reached, we found that cancer patients receiving parenteral nutrition the total lymphocyte count increased.

**Keywords.-** Parenteral Nutrition, Lymphocytes.

## INTRODUCCIÓN

La Nutrición Parenteral (NP) es el conjunto de técnicas de administración de nutrientes por vía intravenosa a pacientes que tienen excluida la función del tracto gastrointestinal. Los nutrientes administrados son hidratos de carbono, lípidos, aminoácidos, electrolitos, oligoelementos, vitaminas y agua<sup>1</sup>. Desnutrición y caquexia ocurren frecuentemente en pacientes con cáncer y son indicadores de pobre pronóstico debido al incremento de la morbilidad y de la mortalidad<sup>2</sup>. En este tipo de pacientes las metas terapéuticas serían:

1. Prevenir y tratar la desnutrición y la caquexia.
2. Ayudar a que se cumplan los tratamientos antitumorales.
3. Controlar algunos efectos adversos de la terapia antitumoral.
4. Mejorar la calidad de vida<sup>2</sup>.

El soporte nutricional parenteral debe ser iniciado si el paciente es incapaz de comer por más de 7 días, si está desnutrido y no se puede utilizar la vía oral ni enteral, o si hay una ingesta inadecuada de comida (menos del 60% del gasto energético estimado) que tenga una duración mayor a 10 días (evidencia grado C)<sup>2</sup>.

Shaw y Holdaway reportaron que la infusión de intralípidos (29 Kcal/Kg/día) fue capaz de disminuir significativamente el catabolismo proteico neto en pacientes con tumores gastrointestinales bajos pero

no en los tumores gastrointestinales altos<sup>3</sup>.

Es importante considerar los efectos de emulsiones lipídicas parenterales en la respuesta inmunológica, así las emulsiones en aceite de soya son inmunosupresoras y deben ser utilizadas con precaución en estados inflamatorios y están contraindicadas en pacientes sépticos. Las emulsiones que combinan mezclas de triglicéridos de cadena larga y media son mejor toleradas. Las mezclas en aceite de oliva son neutrales y son recomendadas para pacientes que necesiten nutrición parenteral a largo plazo, quemados e infantes prematuros<sup>4</sup>.

La experiencia con Ácido Eicosapentanoico (EPA) parenteral está limitada a pacientes en fase perioperatoria donde la administración a corto plazo, es segura con respecto a la homeostasia y donde se reproduce la esperada modulación de eicosanoides<sup>5-8</sup> con mejoría de la función hepática y pancreática<sup>9</sup> y disminución de la inmunosupresión inducida por la quimioterapia y radioterapia postoperatoria.

La NP hiperproteica muestra que esta forma de soporte nutricional es capaz de mantener el estado nutricional de los pacientes por más tiempo de lo esperado cuando tienen afagia<sup>10,11</sup>. El rango de recomendación oscila entre un mínimo de 1g/Kg/día y una meta de 1.2 a 2 g/Kg/día<sup>12-14</sup>.

La Glucosa es el hidrato de carbono más recomendable en NP y el mejor tolerado en situaciones normales<sup>15</sup>. NP basada en glucosa da un balance positivo de agua y de sodio en

pacientes con cáncer<sup>16,17</sup>. La insulina una potente hormona antinatriurética y la hormona antidiurética es el mediador más probable para este efecto<sup>18</sup>. En los pacientes con cáncer existe sobreproducción endógena de glucosa que no es frenada por la hiperinsulinemia ni tampoco por la administración de glucosa exógena. La administración de elevadas cantidades de glucosa va a presentar: hiperosmolaridad, alteración de la quimiotaxis, opsonización y fagocitosis, diuresis osmótica, deshidratación y acidosis respiratoria por aumento y producción de CO<sub>2</sub>. Por ello se recomienda no sobrepasar la dosis de 7mg/Kg/minuto<sup>15</sup>.

Hay poca evidencia acerca de cuál es el aporte exacto en micronutrientes para asegurar la mejor función tisular; aunque se conoce su importancia en el adecuado funcionamiento del sistema inmunológico<sup>19, 20</sup>.

Fogar y colaboradores en la revista *Páncreas* en el año 2006, reporta que la reducción de Linfocitos Totales (LT) en sangre es el principal cambio inmunológico de pacientes con cáncer de páncreas avanzado<sup>21</sup>.

En pacientes con cáncer de cabeza y cuello, frecuentemente tienen respuestas inmunológicas alteradas, como alteraciones en los receptores de células T y en los linfocitos circulantes, sugiriendo los resultados que los pacientes presentan defectos de la cadena zeta y de la apoptosis linfocitaria debido a efectos negativos del tumor sobre el sistema inmunológico<sup>22</sup>.

Los tumores gastrointestinales operables en quienes se extirparon, mostraron una caída temporal en el conteo de linfocitos totales, el cual regresó a lo normal a las 4 semanas del postoperatorio. Los casos inoperables mostraron un descenso progresivo del Contaje Linfocitario Total (CLT) y una relativa disminución del conteo de células T<sup>23</sup>.

Una evaluación de 516 pacientes con carcinoma de células renales demostró una fuerte relación entre CLT bajo dentro de los 3 meses previo a la cirugía y pobre pronóstico<sup>24</sup>.

Por todas estas consideraciones, el objetivo fundamental de esta investigación fue determinar si

al haber administrado NP a los pacientes oncológicos podía haber un incremento en el CLT debido a los efectos que sobre el sistema inmunológico tiene el aporte nutricional, especialmente de lípidos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, a pacientes que estaban hospitalizados desde Enero del 2010 a Enero del 2013 en el área de Medicina Interna del Instituto Oncológico Nacional SOLCA - Guayaquil, que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Pacientes oncológicos de 1 - 80 años, que no pudieron ser alimentados por vía oral ni enteral en la cantidad y calidad adecuada.
- 2) Pacientes que estuvieran 5 días o más con NPT central a quien se le había calculado el aporte calórico por la ecuación de Harris Bénédict.
- 3) Pacientes que no hubieran recibido quimioterapia ni factor estimulante de colonias, al momento de la NP.

Se excluyeron pacientes en agonía, con menos de 5 días de NP, y que estuvieran recibiendo quimioterapia al momento de la NP.

La hipótesis de esta investigación fue determinar si los pacientes oncológicos que recibieron NP incrementaron el CLT. Siendo la hipótesis nula que el CLT es independiente del soporte NP.

La recolección de los datos se realizó mediante información obtenida de la historia clínica. Además, se realizó la clasificación del estado nutricional mediante el conteo absoluto de linfocitos registrado en el hemograma completo y se comparó con los datos de peso, talla y el Índice de Masa Corporal (IMC), para corroborar la valoración nutricional dada por CLT.

Se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del estado nutricional de acuerdo con el IMC que relaciona peso en Kg/altura en metros<sup>2</sup> en el cual se considera que valores de 18,50 a 24,99 como estado nutricional normal, de 18,49 a 17 desnutrición de primer grado, de 16,99 a 16 desnutrición de segundo grado y valores menores a 16 desnutrición de tercer grado<sup>25-28</sup>.

En cuanto al CLT este parámetro es considerado como indicador inmunológico del estado nutricional de los pacientes, y mide el número de células T y B circulantes.

De acuerdo a la literatura científica<sup>28</sup> se considera estado Nutricional Normal más de 2000 linfocitos/mm<sup>3</sup>, Desnutrición Leve: 1200 - 1999 linfocitos/mm<sup>3</sup>, Desnutrición Moderada: 800 - 1199 linfocitos/mm<sup>3</sup> y Desnutrición Grave: inferior a 800 linfocitos/mm<sup>3</sup>. El valor referencial utilizado en este estudio es de 2000 - 4000 linfocitos/mm<sup>3</sup>

Siguiendo esta clasificación en este estudio se procedió con el cálculo para determinar los requerimientos calóricos de los pacientes. Se utilizó análisis estadístico de tipo descriptivo usando frecuencias y porcentajes y se expresó los resultados con tablas y gráficos.

## RESULTADOS

El universo fue de 38 pacientes de los cuales se seleccionó una muestra de 32 pacientes, en la que hubo dos grupos etarios mayoritarios el de 41 – 60 y el de 61– 80 años con el 31,25% cada uno. (Figura 1). La edad media fue de 48 años. El género femenino fue predominante con 53.12% sobre el género masculino con 46.87%.

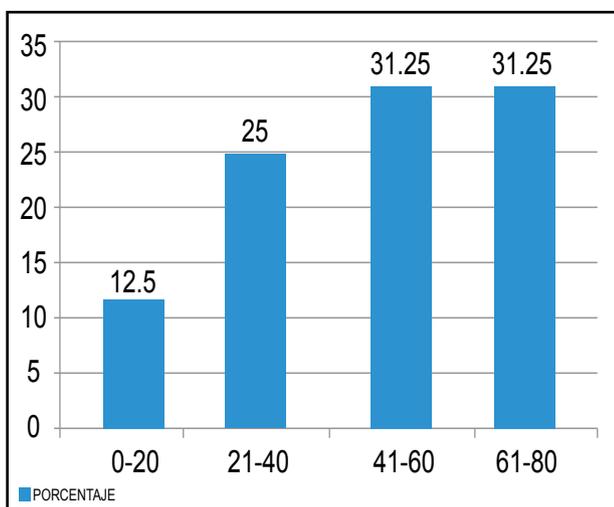


Figura 1.- Distribución etárea de pacientes oncológicos con Nutrición parenteral.

Los cánceres digestivos fueron 17 casos (53,13%): 4 de esófago, 4 de estómago, 4 de colon, 1 de intestino delgado, 1 de recto y 3 de páncreas. La localización extra digestiva correspondió a 15 casos (46.87%), de los cuales el Linfoma no Hodking tuvo 3 casos.

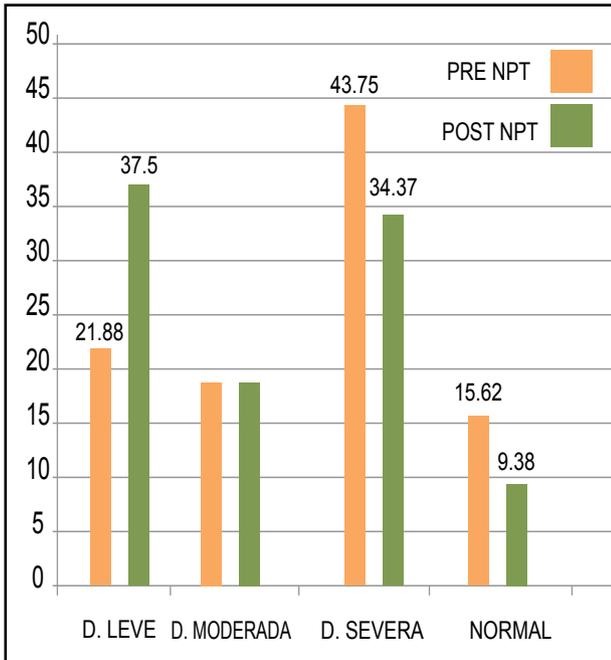
El promedio de estancia hospitalaria fue de 25 días y las causas más frecuentes por las cuales se solicitó NP fueron: Obstrucción intestinal con 46.88 % (15 casos) y para mejorar condiciones 28.14% (9 casos). (Tabla 1).

Tabla 1: Causas para solicitar Nutrición Parenteral Total en Pacientes Oncológicos.

Causas	Número de casos	Porcentaje
Obstrucción Intestinal	15	46.88
Mejorar condiciones	9	28.14
Deterioro Neurológico con Desnutrición y que no mejoró con Nutrición Enteral	2	6.25
Obstrucción de Vías Biliares	2	6.25
Hiperemesis	1	3.12
Rectorragia	1	3.12
Fístula Recto vaginal	1	3.12
Obstrucción Esofágica	1	3.12
TOTAL	32	100%

En la valoración del estado nutricional inicial por CLT mediante hemograma con diferencial se encontró que 43.75% (14 casos) tenían desnutrición severa; 18.75% (6 casos) desnutrición moderada, 21.88% (7 casos) desnutrición leve y 15.62% (5 casos) fueron normonutridos. Se correlacionó estos valores con los de antropometría utilizando peso y talla encontrándose: malnutrición severa en el 59.37% (19 casos); malnutrición moderada 25% (8 casos); malnutrición leve y estado nutricional normal 3.12% (1 caso) cada uno; riesgo de desnutrición en 6.25% (2 casos) y obesidad 3.12%(1 caso). De tal manera que por Antropometría se encontró que del total de 32 pacientes, 28 (87.5%) tenían diferentes grados de desnutrición y por CLT fueron 27 (84.38%).

La evolución del estado nutricional de los pacientes clasificados por CLT, se determinó al alta hospitalaria y el rango fue entre 7 a 67 días, con un promedio de 16 días con NP encontrándose que hubo: Desnutrición severa 34.37% (11 casos), Desnutrición moderada 18.75% (6 casos), Desnutrición leve 37.5% (12 casos) lo cual suma un total de 90.62 % de pacientes desnutridos y normonutridos 9.38% (3 casos). (Figura 2)



**Figura 2.-** Diagnóstico Nutricional de los pacientes por conteo linfocitario pre y post-nutrición parenteral.

Cabe anotar que de los 7 pacientes diagnosticados inicialmente con desnutrición leve se incrementaron al final del estudio a 12 puesto que 3 pacientes con desnutrición severa pasaron a tener desnutrición leve y 2 pacientes con estado nutricional normal pasaron a tener desnutrición leve mientras que los 6 pacientes con desnutrición moderada se mantuvieron en esa condición.

Del total de 32 pacientes, en 25 casos (78.12%) hubo incremento del CLT, lo cual concuerda con la hipótesis planteada en este estudio.

De estos pacientes sobrevivieron 17 (53.12%) y fallecieron 8 (25%) en el hospital. En 7 pacientes (21.88%) que no incrementaron CLT, 4 (12.5%) fallecieron. (Tabla 2).

**Tabla 2:** Contaje linfocitario post nutrición parenteral total y sobrevida al egreso hospitalario.

Contaje Linfocitario	Sobrevivientes	Fallecidos	Total
Incremento	17 (53.12%)	8 (25%)	25 (78.12%)
Disminución	3 (9.8%)	4 (12.5%)	7 (21.88%)
Total	20 (62.5%)	12 (37.5%)	32 (100%)

Por la relación conocida entre la administración de lípidos parenterales e inmunidad cuando se investigó el tipo de lípidos que se había administrado a 12 pacientes (37.5%) se les administró lípidos del tipo de triglicéridos de cadena media y de cadena larga (TCM-TCL) a 18 (56.25%) se le administró lípidos de aceite de oliva, a 2 (6.25%) pacientes no se les administró lípidos.

Encontrándose que a los 12 pacientes que se administró TCM-TCL en 8 (25%) incrementaron el CLT y 4 (12.5%) disminuyeron el CLT.

A 18 pacientes (56.25%) que se les administró lípidos en aceite de oliva, en 17 casos (53,12%) se observó incremento del CLT y en 1 caso (3.13%) hubo disminución de linfocitos.

En 2 casos (6.25%) no se administró lípidos debido a alteraciones severas de la coagulación y hubo disminución de LT.

## DISCUSIÓN

Todo paciente hospitalizado tiene derecho a recibir el soporte nutricional más adecuado a su situación clínica. La NP permite aportar los nutrientes requeridos en cualquier patología sin embargo, es una técnica no exenta de complicaciones, que supone una elevada carga asistencial y un costo económico. Por lo cual debemos ser estrictos en sus indicaciones, considerando que cuando el tracto digestivo está funcionando, debe utilizarse la nutrición enteral o la vía oral<sup>29</sup>.

La meta fundamental del soporte nutricional en el paciente oncológico es prevenir el fallecimiento prematuro secundario a desnutrición y la alteración inmunológica que esta provoca<sup>29</sup>.

La inmunidad es la capacidad que tiene el cuerpo para protegerse a sí mismo y resistir o eliminar agentes extraños peligrosos tales como bacterias, virus o células anormales como las del cáncer<sup>30</sup>. Hay dos tipos de inmunidad:

1. Innata, que responde a microorganismos o toxinas que ingresan al organismo y que no es específica; por tanto no confiere una inmunidad duradera.
2. Adquirida, que requiere el reconocimiento previo de los antígenos. Los leucocitos como los linfocitos T y B pertenecen a este grupo<sup>31</sup>.

Nishida publicó en el año 2010 un estudio con 912 mujeres entre 19 a 39 años y encontró que los CLT fueron significativamente más bajos en pacientes con bajo peso.

La prevalencia de contaje bajo de linfocitos fue hasta de 35, 5% en mujeres que habían perdido hasta 1 kg de peso en los últimos 3 meses y mayor al 50% en quienes habían perdido más de 2 Kg de peso<sup>32</sup>. Esta situación es similar a la que se encontró en este estudio donde 83% de los pacientes estuvieron desnutridos en base a CLT y Antropometría.

Varios estudios demuestran como el soporte nutricional es capaz de mejorar algunos parámetros inmunológicos alterados en los enfermos oncológicos. Se ha señalado mejoría en la relación CD4/CD8, en la actividad de las células natural killer, así como liberación de IL-2<sup>32, 33</sup>.

Existe una revisión de 13 estudios con 1250 pacientes quirúrgicos donde se administró por lo menos durante 5 días suficientes calorías y proteínas para cubrir las necesidades de los pacientes con neoplasias gastrointestinales y malnutrición moderada.

En 9 de los 13 estudios se observó que con NP preoperatoria hubo menos incidencia de complicaciones en el curso postoperatorio disminuyéndolas en un 10%<sup>33</sup>.

Yamada y colaboradores en 1983 publica en British Journal Surgery, su evaluación a 57 pacientes gastrectomizados por cáncer avanzado en etapas 3 y 4, concluyendo que en 29 pacientes, quienes recibieron NPT postoperatoria, se restauró la inmunidad mediada por células y además mejoró la tolerancia a la quimioterapia con 5-FU lo que se tradujo en un tiempo de sobrevida mayor<sup>34,35</sup>. En el control hematológico realizado previo y posnutrición parenteral a los pacientes de este estudio se observó incremento de la inmunidad celular.

Yan en 1990 publica un estudio para dilucidar los efectos de la NP en la Inmunidad, en el cual se administró NP a pacientes con cáncer gástrico mal nutridos en el periodo perioperatorio, los resultados mostraron que administrando NP una semana antes y después de la cirugía se incrementó significativamente la actividad de las células natural killer, linfocitos T4 y T8<sup>36</sup>, lo cual es importante porque al igual que en este estudio realizado, se demuestra que el soporte NP a pacientes oncológicos cuando no hay otra opción contribuye a mejorar el sistema inmunológico.

En otras patologías diferentes al cáncer como el estudio de Yudoyono, el cual administró NP continua a 21 pacientes con traumatismo craneoencefálico severo versus nutrición enteral y encontró que el CLT estuvo significativamente aumentado al séptimo y decimocuarto día postinjuria con disminución de la incidencia de neumonía ( $p < 0.05$ )<sup>37</sup>.

La Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN) publicó una revisión en el año 2012 realizada por Dr. Vincent Vanek en el cual realiza una revisión de la utilización de emulsiones lipídicas alternativas basadas en triglicéridos de cadena media (MCTs) aceite de oliva y de pescado en relación a lípidos de cadena larga soya (omega -6).

Los lípidos alternativos tienen a su vez diferentes vías de metabolización lo cual conduce a menos efectos inflamatorios e inmunosupresores<sup>38</sup>.

En 1990, una tercera generación de lípidos intravenosos fue introducida en Europa con 80% de aceite de oliva y 20% de aceite de soya, esta clase de lípidos ha demostrado tener un efecto

fundamentalmente “neutral” con respecto a las propiedades proinflamatorias de la soya, pero con igual aporte calórico lo cual lo torna más seguro para pacientes críticos<sup>38</sup>.

En los pacientes objeto de este estudio en un porcentaje considerable se observó incremento del CTL posterior a la administración de NP con mayor frecuencia en aquellos pacientes que recibieron aceite de oliva que en aquellos a los que se administró TCM-TCL.

## CONCLUSIONES

En este estudio de tipo observacional y retrospectivo, se evidenció que la NP administrada a pacientes oncológicos produjo incremento del CTL, aunque estos resultados tienen la limitante de no tener un análisis multivariado, por lo que es necesario realizar estudios prospectivos con mayor número de pacientes a fin de poder inferir los datos en la población.

## BIBLIOGRAFÍA

- García de Lorenzo A. Diccionario LID. Metabolismo y Nutrición. 1ra ed. Madrid: LID Editorial Empresarial SI; 2007.
- Bozzetti F, Arends J, Lundholm F, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral nutrition: Non surgical oncology. Clin Nutr. 2009; 28: 445-454.
- Shaw J, Holdaway C. Protein-sparing effect of substrate infusion in surgical patients is governed by the clinical state, and not by the individual substrate infused. J Parenter Enteral Nutr. 1988; 12: 433-40.
- Jędrzejczak-Czechowicz M, Kowalski M. Effects of parenteral lipid emulsions on immune system response. Anestezjol Intens Ter. 2011; 43 (4): 248-55.
- Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007; 1: CD004597. DOI: 10.1002/14651858.CD004597.pub2.
- Heller A, Fischer S, Rossel T. Impact of n-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition on haemostasis patterns after major abdominal surgery. Br J Nutr. 2002; 87 (Suppl 1): S595-601.
- Tsekos E, Reuter C, Stehle P, Boede G. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. Clin Nutr. 2004; 23: 325- 30.
- Senkal M, Geir B, Hannemann M. Supplementation of omega-3 fatty acids in parenteral nutrition beneficially alters phospholipid fatty acid pattern. J Parenter Enteral Nutr. 2007; 31: 12-7.
- Heller A, Rossel T, Gottschlich B. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. Int J Cancer. 2004; 111:611-6.
- Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli I. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. Clin Nutr. 2002; 21: 281-8.
- Howard L. A global prospective of home parenteral and enteral nutrition. Nutrition 2000; 16: 625-8.
- Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. Crit Rev Oncol Hematol. 2000; 34 (3): 137-68.
- Barrera R. Nutritional support in cancer patients. J Parenter Enteral Nutr. 2002; 26 (Suppl 5): 563-71
- Baracos V. Meeting the amino acid requirements for protein anabolism in cancer cachexia. In: Mantovani G, editor. Cachexia and wasting: A modern approach. Milan: Springer; 2006;p. 631-4.
- Planas M, García de Lorenzo A. Aporte energético en Nutrición Parenteral: Hidratos de Carbono, Lípidos. En: Celaya S, editor. Tratado de Nutrición Artificial. Madrid: Aula Médica; 1998; p. 229-242.
- Fan S, Lau W, Wong K, Chan P. Preoperative parenteral nutrition in esophageal cancer: a prospective randomized clinical trial. Clin Nutr. 1988; 8:23-7.

17. Gray G, Meguid M. Can total parenteral nutrition reverse hypoalbuminemia in oncology patients? *Nutrition*. 1990; 6: 225-8.
18. Ferrannini E, De Fronzo R. Renal handling of insulin in man. *Contrib Nephrol*. 1984; 43: 49-53.
19. García de Lorenzo A, Álvarez J, Bermejo T. Micronutrientes en Nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 2009; 24(2):152-155.
20. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition [Internet]. Silver Spring: The Association; c2012. Information to use in the Event of an Intravenous Multivitamin Shortage. [citado 9 Dic 2012]. Disponible en: <https://www.nutritioncare.org/lcontent.aspx?id=5346>.
21. Fogar P. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas* 2006; 32 (1):22-28.
22. Kuss I, Saito T, Johnson J, Whiteside T. Clinical significance of decreased zeta chain expression in peripheral blood lymphocytes of patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 1999; 5(2): 329-34.
23. Shukla H, Whitehead R, Hughes L. Significance of tumour mass on T-lymphocyte levels in patents with gastrointestinal cancer. *Gut*. 1979; 20: 660-665.
24. Yard D. Lymphocyte counts may be a prognostic marker for kidney cancer. *Oncology nurse advisor*. 2011; 24: 187-89.
25. Frisancho A. Nutritional Anthropometry. *J Am Diet Assoc*. 1988; 88:553-555.
26. Frisancho A. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981; 34(11):2540-2545.
27. Ho S, Guo H, Chen H, Peng C. Nutritional predictors of survival in terminally ill cancer patients. *J Formos Med Assoc*. 2003; 102:544-50.
28. Martínez M, Morales M, Arbones M, Bellido D. Valoración del Estado Nutricional. En: Bellido D, de Luis D, editores. *Manual de Nutrición y Metabolismo*. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 2006; p. 3.
29. Celaya S. Indicaciones generales del soporte nutricional. En: Celaya S, editor. *Tratado de Nutrición Artificial*. Madrid: Aula médica; 1998; p. 357-368.
30. Sherwood L. *Human Physiology: From cells to systems*. Belmont: Editorial Thomson/Wadsworth; 2010.
31. Litman G, Cannon J, Dishaw L. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5(11): 886-879.
32. Nishida T, Sakakibara H. Association between underweight and low lymphocyte count as an indicator of malnutrition in Japanese women. *J Womens Health*. 2010; 19(7): 1377-83.
33. Villa M, Ferrario E, Bergamasco E, Bozzetti F, Cozzaglio L, Clerici E. Reduced natural killer cell activity and IL-2 production in malnourished cancer patients. *Br J Cancer*. 1991; 63:1010-1014.
34. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(3):683-706.
35. Yamada N, Koyama H, Hioki K, Yamada T, Yamamoto M. Effect of postoperative total parenteral nutrition (TPN) as an adjunct to gastrectomy for advanced gastric carcinoma. *Br J Surg*. 1983; 70(5): 267-274.
36. Yan M. Effects of perioperative parenteral nutrition on immunocompetence in patients with gastric cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1990 Dec;28(12):739-41, 782.
37. Yudoyono F, Muhammad Z. Continuous Parenteral Nutrition to reduce Pneumonia. Its effects on severe head injury patients in Hasan Sadikin Hospital Bandung, Indonesia. *JKM*, 2011; 11(1): 1-16.
38. Vanek V, Seidner D, Allen P. ASPEN position paper: Clinical Role for alternative intravenous fat emulsions. *Nutr Clin Pract*. 2012; 27(2): 150-192.

# EXPERIENCIA EN UNA SERIE CORTA DE PANCREATODUODENECTOMÍA (OPERACIÓN DE WHIPPLE). EXPERIENCE IN A SHORT SERIES OF CASES OF PANCREATODUODENECTOMY (WHIPPLE PROCEDURE).

Dr. Carlos Guzmán Gavidia<sup>(a)</sup>, Dr. Juan Díaz Plasencia<sup>(b)</sup>, Dr. Hugo Valencia Mariñas<sup>(b)</sup>, Dr. Edgar Yan Quiroz<sup>(c)</sup>,  
Dr. Víctor Álvarez Díaz<sup>(c)</sup>.

<sup>(a)</sup>Jefe del Departamento de Cirugía Especializada. Docente.

<sup>(b)</sup>Médico Asistente del Servicio de Abdomen. Docente.

<sup>(c)</sup>Médico Residente de Cirugía Oncológica.

Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte.

Sede académica: Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo - Perú.

## RESUMEN

**Introducción.-** La pancreatoduodenectomía (procedimiento de Whipple) se refiere a la extirpación quirúrgica de parte del duodeno, sección media del páncreas y parte del estómago. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, quirúrgicas e histológicas de pacientes en quienes se realizó pancreatoduodenectomía y analizar la experiencia con esta técnica quirúrgica en cuanto a morbilidad postoperatoria.

**Material y métodos.-** Estudio observacional, retrospectivo, de serie de casos que analizó información de 14 historias clínicas de pacientes de ambos sexos, a quienes se les realizó pancreatoduodenectomía en el Servicio de Abdomen del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Luis Pinillos Ganoza", Trujillo – Perú, durante el período enero del 2008 – diciembre 2012. Se empleó el programa estadístico SPSS v. 18.0

**Resultados.-** El síntoma que predominó fue la ictericia (64.3%). La edad promedio fue 59.21 ±

## ABSTRACT

**Introduction.-** Pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure) refers to the surgical removal of part of the duodenum, pancreas and stomach midsection. The aim of this study was to describe the clinical, surgical and histological characteristic of patients in where pancreaticoduodenectomy was performed and analyze the experience with this surgical technique in terms of postoperative morbidity and mortality.

**Material and Methods.-** An observational, retrospective study of case series that analyzed data from 14 clinical records of patients of both genders who underwent pancreaticoduodenectomy in the Service of Abdomen of Regional Institute of Neoplastic Diseases (IREN) "Luis Pinillos Ganoza", Trujillo - Peru, during the period January 2008 - December 2012 . SPSS program v. 18.0 was used.

**Results.-** The most common symptom was jaundice (64.3%). Mean age: 59.21 ± 11.39 years; 14 patients:

## CORRESPONDENCIA:

M.C. Edgar Fermín Yan Quiroz - Médico Residente de Cirugía Oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte de Trujillo – Perú. Sede académica: UPAO - Dirección: Av. Argentina 210 Urb. El Recreo Trujillo - Perú. Teléfono: 05144618744 - E-mail: edgar\_yan\_quiroz@hotmail.com  
Fecha de recepción: 13 de marzo 2013 - Fecha de aprobación: 22 de mayo de 2013.

11.39 años; 7 pacientes fueron mujeres (50%) y 7 fueron hombres (50%). La mediana del tiempo de enfermedad previo a la cirugía fue 2 meses. La localización más frecuente de estas lesiones fue la cabeza de páncreas (50%). En el 92.8% (n=13) de los pacientes se realizó pancreatoduodenectomía proximal clásica más pancreatoyeyunoanastomosis lateroterminal (Técnica de Blumgart). Dentro de las complicaciones postoperatorias se observó sepsis de foco abdominal en 21.6%, seguida de colección abdominal subdiafragmática y subhepática izquierda (7.1%), entre otras. Solo un paciente falleció al quinto día postoperatorio.

**Conclusiones.-** La pancreatoduodenectomía es un procedimiento complejo que presenta según esta serie, una morbilidad postoperatoria similar a la demostrada en otros estudios y baja mortalidad.

**Palabras clave.-** Pancreatoduodenectomía, Whipple.

7 male and 7 female. The median duration of disease prior to surgery was 2 months. The most common location of these lesions was the head of the pancreas (50%). In 92.8% (n= 13) of patients underwent classic proximal pancreaticoduodenectomy with side-to-end pancreaticojejunostomy (Blumgart technique). Among the postoperative complications, abdominal sepsis was observed in 21.6%, followed by abdominal subdiaphragmatic and left subhepatic collection (7.1%) among others. Only one patient died on the fifth postoperative day.

**Conclusions.-** Pancreaticoduodenectomy is a complex procedure that showed a postoperative morbidity similar to other series and low mortality in our experience.

**Keywords.-** Pancreaticoduodenectomy. Whipple.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores periampulares (páncreas, ampolla de Vater, duodeno y vía biliar distal) son un grupo particular de enfermedades, algunas con una acentuada agresividad desde el punto de vista oncológico, que comparten un mismo manejo quirúrgico independientemente de su origen: pancreatoduodenectomía (PDD) cefálica o cirugía de Whipple<sup>1</sup>.

La primera PDD que se llevó a cabo con éxito ocurrió en Berlín, Alemania, en 1909 por Kausch y fue reportada en 1912<sup>2</sup>. En 1935, Allen Whipple et al<sup>3</sup> comunicaron su serie de 3 pacientes, de los cuales 2 sobrevivieron a la operación por ellos descrita, y a partir de entonces, la PDD fue descrita como operación de Whipple.

Al final de su carrera, Whipple había realizado sólo 37 pancreatoduodenectomías<sup>4</sup>.

La cirugía que el Dr. Whipple describió en 1935 ha ido evolucionando pero los principios que se delinearon en la descripción original, aún mantienen su importancia. La anastomosis pancreática continúa siendo el principal problema de este procedimiento<sup>5</sup>. Si bien la mortalidad ha disminuido

significativamente, la morbilidad aún se mantiene en un rango elevado entre un 18 - 52%. La morbilidad está relacionada con las complicaciones generales y con la técnica quirúrgica, entre las que encontramos retardo del vaciamiento gástrico, fístula intestinal o biliar, abscesos intraabdominales, hemorragia y fístula pancreática. Estas complicaciones se observan en alrededor del 30% de los casos, siendo la fístula pancreática la causa más importante de morbimortalidad<sup>6,7</sup>.

Al realizarse una resección pancreatoduodenal, se debe tener presente que esta intervención requiere de un elevado compromiso y dedicación durante el postoperatorio del paciente, única manera de detectar y manejar la variada gama de posibles complicaciones.

Se deberá contar también con los medios, incluyendo un equipo multidisciplinario, que permitan su reconocimiento y resolución.

El objetivo del presente trabajo es describir y analizar la experiencia con esta técnica quirúrgica y los problemas más frecuentes que se presentan durante la realización de este procedimiento.

A la vez, se busca describir las principales características clínicas de los pacientes en quienes se realizó una PDD e identificar las principales complicaciones postoperatorias.

# MATERIAL y MÉTODOS

Estudio de serie de casos, observacional y de corte retrospectivo, que evaluó información de una serie de 14 historias clínicas. Los pacientes, de ambos sexos, fueron atendidos en el Servicio de Abdomen del IREN Norte de Trujillo, Perú, entre enero del 2008 – diciembre del 2012.

Se seleccionaron los casos en los que se efectuó PDD, en sus diferentes variantes, por neoplasias benignas o malignas.

Fueron excluidos aquellos casos en los cuales, por métodos de imagen específicos dirigidos, Tomografía Axial Computada (TAC) o Resonancia Magnética (RM), presentaron alta sospecha de infiltración de estructuras vasculares relevantes (vena porta, vena mesentérica superior, arteria hepática); asimismo no se incluyeron en el estudio pacientes intervenidos previamente de cirugía supramesocólica compleja (gastrectomía, hepatectomía, etc.) o diagnosticados de hepatopatía crónica u otra enfermedad crónica grave.

El universo de pacientes atendidos por neoplasia pancreática fue de 20 casos, pero con los criterios ya señalados, finalmente se obtuvieron una muestra de 14 pacientes.

Todos los pacientes incluidos tuvieron además en el preoperatorio una historia clínica orientada, examen físico completo, exámenes de laboratorio: hematológicos, bioquímicos, examen de orina completo, radiografía de tórax posteroanterior, TAC, electrocardiograma y evaluación de riesgo quirúrgico.

Los datos fueron recolectados en una ficha que incluyó datos demográficos tales como edad, sexo, tiempo de enfermedad, hemoglobina preoperatoria, localización del tumor, tipo de cirugía realizada, diagnóstico anatomopatológico y morbilidad postoperatoria. Dichos datos se obtuvieron de las historias clínicas del Instituto en mención.

Los datos de las variables numéricas fueron

expresados en medidas  $\pm$  desviación estándar. Los datos de las variables categóricas se expresaron en proporciones y porcentajes. Dichos datos fueron colocados en tablas de simple entrada. Para la estadística descriptiva se empleó el paquete SPSS v. 18.0

## Definiciones Operacionales

*Pancreatoduodenectomía (operación de Whipple)<sup>8</sup>.* Se llevó a cabo la maniobra de Cattell Braasch. Se realizó la maniobra de Kocher y se disecaron los ganglios linfáticos que se hallaron a lo largo del borde de la arteria hepática común y detrás de la vena porta.

La vesícula biliar se separó del lecho hepático y el colédoco se seccionó en un punto inmediatamente cefálico a su unión con el conducto cístico. A continuación el estómago se seccionó a 2 cm distal al píloro.

El epiplón se seccionó en el nivel de la sección transversal en la curvatura mayor del estómago. El yeyuno se seccionó con pinza Bainbridge a una distancia de 10 cm distales al ligamento de Treitz y luego se ligó y se seccionó de su mesenterio.

También se seccionó de forma similar el mesenterio del duodeno en el nivel de la aorta y luego se rebatió el yeyuno y el duodeno debajo de los vasos mesentéricos. Después de aplicar suturas de tracción sobre los bordes superior e inferior del páncreas, este órgano es seccionado con electrocauterio en el nivel de la vena porta.

*Técnica de Blumgart y telescopaje<sup>9</sup>.* Una vez realizada la extirpación de la cabeza del páncreas, el muñón pancreático se reconstruyó comenzando con puntos que empezaron en la cara ventral de la glándula y terminaron en la cara dorsal de la misma y luego se anclaron en la capa seromuscular del yeyuno regresando desde la cara dorsal hacia la cara ventral. Cada uno de estos puntos se colocó a una distancia de 0,5 cm.

El conducto de Wirsung se protegió con un tutor para evitar incluirlo en las suturas mencionadas anteriormente. Las agujas de estos puntos se repararon para posteriormente completar la

anastomosis. Se realizó una apertura del yeyuno para realizar la anastomosis mucosa con PDS 4/0 ó 5/0 de acuerdo al calibre del conducto pancreático (cuatro puntos cardinales).

Posteriormente se completó la anastomosis con los puntos reparados de PDS 3/0 colocando puntos sobre la cara anterior del yeyuno, telescopando de esta manera el remanente pancreático, es decir se efectuó anastomosis invaginante donde el remanente pancreático es completamente inmerso en el asa yeyunal.

**Morbilidad postoperatoria.** Cociente entre el número de pacientes complicados observados hasta los treinta días del postoperatorio después de la primera intervención y el número de pacientes operados por la misma causa.

**Mortalidad quirúrgica.** Cociente entre el número de muertes en los primeros treinta días del postoperatorio y el número de pacientes operados por la misma causa.

## RESULTADOS

**Distribución de los pacientes según grupo de edades y sexo.** La edad promedio fue de 59.21 ± 11.39 años. Predominando los pacientes entre 60 – 69 años de edad (35.7%).

(Tabla 1).

**Tabla 1:** Distribución de los pacientes según grupo de edades y sexo

Edad, años	Número de casos		Total n (%)
	Masculino n (%)	Femenino n (%)	
30 – 39	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.8)
40 – 49	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (21.4)
50 – 59	1 (14.2)	2 (28.6)	3 (21.4)
60 – 69	2 (28.6)	3 (42.8)	5 (35.7)
70 – 79	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (14.3)
Total	7 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)

**Signos y síntomas de los pacientes al ingreso.** Los más frecuentes fueron la ictericia (64.3%), dolor abdominal (50%), pérdida de peso (42.9%), trastornos dispépticos (28.4%), masa palpable (21.6%), hiporexia (14.3%) y prurito (14.3%). (Tabla 2).

**Tabla 2:** Signos y síntomas de los pacientes al ingreso

Cuadro clínico	Número de casos = 14*	%
Ictericia	9	64.3
Dolor abdominal	7	50.0
Pérdida ponderal	6	42.9
Trastornos dispépticos	4	28.4
Masa palpable	3	21.6
Hiporexia	2	14.3
Prurito	2	14.3
Melena	1	7.1
Diarrea	1	7.1
Náuseas y vómitos	1	7.1
Coluria	1	7.1
Constipación	1	7.1

(\* Más de una opción es posible)

**Características clínicas, quirúrgicas e histológicas de pacientes en quienes se realizó PDD.** Hubo 50% (n = 7) pacientes mujeres y 50% (n = 7) hombres.

La mediana del tiempo de enfermedad, que comprendió desde el inicio de los síntomas hasta su ingreso y diagnóstico en la institución, fue de 2 meses. La hemoglobina promedio fue de 10.8 g/dl ± 1.7 g/dl. La localización más frecuente de estas lesiones fueron: 7 (50%) en cabeza de páncreas, 4 (28.6%) en duodeno y 3 (21.4%) en ampolla de Vater.

En el 92.8% (n = 13) de los pacientes se realizó PDD proximal clásica más pancreatoyeyunoanastomosis lateroterminal (Técnica de Blumgart). En un paciente (7.1%) se realizó PDD proximal clásica más pancreatoyeyunoanastomosis terminoterminal

**Tabla 3:** Características clínicas, quirúrgicas e histológicas de pacientes en quienes se realizó pancreatoduodenectomía

Nºpte	T E M	Hb. sérica (g/l)	Localización del tumor	Tipo de cirugía	Tipo histológico
1	6	11.9	Ampolla de Vater	PDPC + PYA TT	Adenocarcinoma de la ampolla de Vater
2	48	8	3ra porción duodeno	Pancreatoduodenectomía extendida + disección de arteria hepática término lateral y tronco celiaco + PYA LT	Adenocarcinoma de la ampolla de Vater
3	4.5	12.2	Ampolla de Vater	PDPC + PYA LT	Adenocarcinoma papilar
4	2	13.1	Cabeza de páncreas	PDPC + PYA LT	Adenocarcinoma ductal
5	0.6	8.4	Duodeno	PDPC + PYA LT	Adenocarcinoma tubular
6	2	9.3	Cabeza de páncreas	PDPC + PYA LT	Adenocarcinoma ductal
7	0.6	11.2	Duodeno	PDPC + PYA LT	Adenocarcinoma de la ampolla de Vater
8	2	9	Cabeza de páncreas	PDPC + PYA LT	Tumor macroquístico
9	2	13.4	Cabeza de páncreas	PDPC + PYA LT	Pancreatitis granulomatosa inespecífica
10	1	10.5	Cabeza de páncreas	PDPC + PYA LT	Adenocarcinoma de cabeza de páncreas
11	4	10.6	Cabeza de páncreas	PDPC + PYA LT	Adenocarcinoma de páncreas
12	1.5	12.3	Ampolla de Vater	PDPC + PYA LT	Adenocarcinoma tubular
13	4	11.7	Cabeza de páncreas	PDPC + PYA LT	Adenocarcinoma de páncreas
14	4	9.6	Duodeno	PDPC + PYA LT	Adenocarcinoma mucinoso

**TEM:** Tiempo de Enfermedad en Meses. **PDPC + PYA LT:** Pancreatoduodenectomía proximal clásica + Pancreatoyeyunoanastomosislateroterminal (Técnica de Blumgart) **PDPC + PYA TT:** Pancreatoduodenectomía proximal clásica + Pancreatoyeyunoanastomosisterminoterminal (Técnica de telescopaje) **Hb:** Hemoglobina - **M:** Masculino - **F:** Femenino

(Técnica de telescopaje). De acuerdo al diagnóstico anatomopatológico se encontró que el tipo histológico que predominó fue el adenocarcinoma (n = 12). (Tabla 3).

**Complicaciones y mortalidad postoperatorias de la PDD.** Se observó complicaciones en el 50% de la serie. La sepsis de foco abdominal se apreció en el 21.6%, seguida de colección abdominal subdiafragmática y subhepática izquierda (7.1%), pancreatitis aguda postoperatoria (7.1%) y hemorragia digestiva alta asociada a choque hipovolémico (7.1%). Solo hubo un paciente fallecido al quinto día del postoperatorio que presentó choque distributivo, séptico, insuficiencia respiratoria e insuficiencia renal (Tabla 4). Todas las complicaciones descritas estuvieron relacionadas con la técnica quirúrgica.

**Tabla 4:** Complicaciones postoperatorias de la pancreatoduodenectomía

Complicaciones Postoperatorias	n= 14(%)
Presentes	7 (50.0)
• Sepsis foco abdominal	3 (21.6)
• Colección abdominal subdiafragmática y subhepática izquierda	1 (7.1)
• Pancreatitis aguda postoperatoria	1 (7.1)
• Choque distributivo y séptico + Insuficiencia respiratoria + Insuficiencia renal	1 (7.1)
• Hemorragia digestiva alta + Choque hipovolémico	1 (7.1)
Ausentes	7 (50.0)

## Discusión

La única modalidad terapéutica potencialmente curativa de los tumores periampulares sigue siendo quirúrgica<sup>10</sup>. La PDD es la cirugía indicada para la mayoría de estos tumores y representa una de las cirugías más complejas en patología oncológica del aparato digestivo, con una alta morbilidad (52-62%) y una mortalidad asociada que oscila entre 2.5 - 5.5%<sup>11</sup>. Esto nos obliga a hacer una revisión del tratamiento actual incluyendo las características clínicas y anatomopatológicas, y el impacto de la cirugía en este grupo de pacientes.

La edad promedio de los pacientes en la presente serie fue de  $59.21 \pm 11.3$  años. Esto es similar a otros estudios como el de Batista, Jiménez y Leyva<sup>12</sup>, quienes encontraron una media de 56 años (rango: 31 - 80 años); el mayor número de sus casos se presentaron en la sexta década de la vida, seguidos por la quinta y cuarta, y agrupa en ellas más de las 4/5 partes del total de su serie.

En el presente trabajo, la mayor parte de los pacientes estuvieron comprendidos en el grupo etario entre los 60 - 69 años de edad (35.7%). Norero et al<sup>11</sup> en un estudio retrospectivo de pacientes con tumor periampular en quienes se realizó una PDD en el Hospital Dr. Sótero del Río, entre septiembre 1993 y mayo 2009, también encuentran que la edad promedio fue de  $58 \pm 12$  años.

Barneo y Vásquez<sup>13</sup> consideran que los pacientes ancianos, si no presentan asociada otra patología importante, deben ser tratados de igual manera que los más jóvenes, pues se ha demostrado similar morbimortalidad. Anderson, Vagianos y Williamson<sup>14</sup> informan que la resección pancreática radical puede ser efectuada en forma segura en los pacientes añosos, si bien el umbral para edad avanzada variaba entre los 65 y los 70 años.

La observación de que la supervivencia a largo plazo luego de la resección de neoplasias de la cabeza del páncreas disminuía en los pacientes de más de 74 años junto con la presencia de índice aumentado de complicaciones en el grupo más añoso, enfatiza la necesidad de selección cuidadosa de los pacientes.

La clínica predominante es la ictericia. Debido a la compresión de las vías biliares por la masa tumoral que puede provenir de la cabeza del páncreas, ampolla de Vater, de tumores duodenales o cualquier estructura que no permite el flujo libre de la bilis hacia el intestino delgado, predominando la bilirrubina directa o conjugada. Otros síntomas acompañantes son pérdida de peso, hiporexia y dolor abdominal<sup>15</sup>. En el presente trabajo predominó la ictericia, el dolor abdominal y la pérdida ponderal.

La histopatología de los tumores resecados, al igual que en otras series latinoamericanas y mundiales<sup>16,17</sup>, confirma que la mayoría de estos tumores tienen su origen en la cabeza del páncreas y en la ampolla. En esta serie se encontró una frecuencia especialmente baja de tumores quísticos del páncreas, lo que llama la atención debido a que en la literatura hay cada vez más reportes de estos casos<sup>18,19</sup>.

No hay una explicación clara pero se podría plantear la hipótesis de que al existir una mayor disponibilidad de imágenes de mejor calidad, se produciría un aumento en el diagnóstico y la resección de estas lesiones.

En contraste con la reducción que se ha producido en la mortalidad operatoria, la morbilidad de la PPD continúa siendo muy elevada y se han comunicado porcentajes que oscilan entre 41 - 60%<sup>20</sup>. Esta cifra está enmarcada a lo observado en el presente trabajo, en el cual la frecuencia de complicaciones observadas llegó a 50%.

La frecuencia real de las complicaciones es, sin embargo, difícil de establecer ya que no existe uniformidad ni en la relación del tipo de complicaciones ni en la definición de las mismas.

Por otro lado, mientras en unas series se indica el número de complicaciones, en otras se indica el número de pacientes con complicaciones<sup>11,17,20</sup>.

Las complicaciones pueden clasificarse como generales o no quirúrgicas, derivadas del sistema cardiovascular, respiratorio o renal, y aquellas directamente relacionadas con la técnica quirúrgica.

En cuanto a los tipos de complicaciones, resulta llamativo que en esta serie no aparecieran fístulas pancreáticas externas, lo que tal vez responda al pequeño número de casos. Esta característica también fue observada por un estudio Cubano<sup>10,11</sup> en el que evaluaron 25 casos de PPD por cáncer en la región periampollar, en las que tampoco se observó dicha complicación, siendo su serie un poco más grande.

Un aspecto controversial en el manejo quirúrgico de esta técnica es el tipo de anastomosis pancreática, ya que su filtración explica buena parte de la morbilidad postoperatoria. Las dos principales alternativas son realizar una anastomosis pancreato-gástrica o pancreato-yeyunal.

Existen trabajos aleatorizados y meta-análisis que comparan estas técnicas y ninguno ha podido demostrar una menor filtración de la anastomosis ni una menor mortalidad postoperatoria<sup>21-23</sup>.

En casi la totalidad de las cirugías de este estudio se realizó una anastomosis pancreatoyeyunal con anastomosis ductomucosa con técnica de Blumgart. Según la experiencia en el Instituto, se cree que esta anastomosis es segura, presentando un adecuado tiempo quirúrgico y es fácil de transmitir a los cirujanos de menor experiencia. Los abscesos intraabdominales tras la PDD se asocian habitualmente a dehiscencias anastomóticas, especialmente de la pancreatoyeyunostomía, presente en un 50% de los casos<sup>24</sup>.

Ho et al<sup>25</sup>, refieren que la frecuencia de presentación de esta complicación en cirugía pancreática oscila entre 1 - 12%. Una vez localizados los abscesos mediante ecografía o TAC, el tratamiento de elección es el drenaje percutáneo. En los casos en los que, por las características o localización, el drenaje percutáneo no es posible o fracasa, deberá realizarse el drenaje quirúrgico. En esta serie un paciente presentó colección abdominal subdiafragmática y subhepática izquierda que fue resuelta mediante drenaje tubular.

Solo se observó un paciente con pancreatitis postoperatoria en el páncreas residual. Esta es una complicación infrecuente tras la cirugía pancreática, cuya incidencia oscila entre un 2 y un 5%<sup>24</sup>. La

pancreatitis puede presentar diversos grados de gravedad, desde la pancreatitis edematosa hasta la necrosante. El diagnóstico se establece sobre la base de una elevación de la amilasa sérica y en los líquidos obtenidos a través de los drenajes abdominales.

En esta serie, la morbilidad postoperatoria fue similar (50%) a la demostrada en otros estudios<sup>10,15,17,18,20,24</sup>. En relación a la mortalidad, entre las series mundiales, una de las más representativas es la de Cameron, con 1.000 procedimientos de este tipo. En ella se informa una mortalidad de solo el 1%<sup>17</sup>.

Desde entonces, varios grupos vienen presentando cifras de mortalidad tan bajas como 5 % o menos<sup>20,24,26</sup>. En una serie Mexicana de 133 pacientes sometidos a esta cirugía en un período de seis años, se comunica una mortalidad de 9,2 %<sup>26</sup>.

En el presente reporte, observamos una mortalidad de 7.1%, con un paciente que presentó choque distributivo y séptico más insuficiencia respiratoria, con edad avanzada y una reserva pulmonar en el límite. Esta cifra fue ligeramente superior a la descrita en series mundiales e inferior al del estudio mexicano. Esto exige, seleccionar adecuadamente los casos que se beneficiaría de este tratamiento quirúrgico aunado al perfeccionamiento en el manejo interdisciplinario, para lograr reducir la mortalidad alrededor de 5 % o menos.

En el IREN Norte, la selección cuidadosa del paciente, la técnica apropiada y un adecuado manejo médico perioperatorio, representan los más importantes factores en minimizar dicha morbimortalidad y mejorar, a corto y largo plazo las consecuencias de este procedimiento.

## CONCLUSIONES

La PDD es un procedimiento complejo que está asociado con un apreciable riesgo de morbilidad y mortalidad postoperatoria manejable. En centros con alto volumen de pacientes, este procedimiento puede ser realizado con una aceptable mortalidad y proporcionar mejores resultados.

# Bibliografía

1. Hoyos S, Duarte A, Franco G, Chávez J, Gómez S, Sánchez J. Evaluación y seguimiento de los pacientes sometidos a operación de Whipple o duodenopancreatectomía cefálica en un hospital de IV nivel de Medellín. *Rev Colomb Cir.* 2012; 27: 114-120.
2. Kausch W. Das carcinoma der papilla duodeni und Seine Radikaleentfeinung. *Beitr Z Clin Chir.* 1912; 78: 439-86.
3. Whipple A, Parsons W, Mullins C. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg.* 1935; 102:763-79.
4. Whipple A. A reminiscence: pancreaticoduodenectomy. *Rev Surg.* 1963; 20: 221 - 5.
5. Targarona J, Pando E, Vavoulis A, Sequeiros J, Garatea R, Rotta C, et al. Evaluación de los factores condicionantes de morbi-mortalidad en la duodenopancreatectomía por neoplasias periampulares. *Rev Gastroenterol Perú.* 2008; 28: 226-234.
6. Pérez E, Rodea H, Pérez R, Abdo J. Tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2006; 69 (3): 155-159.
7. De Aretxabala X, Rossi R, Stambuck J, León J, Manríquez L. Complicaciones de la pancreatoduodenectomía, diagnóstico y manejo. *Rev Chilena de Cirugía.* 2012; 64 (4): 395 - 401.
8. Evans D, Lee J, Pisters P. Duodenopancreatectomía (operación de Whipple) y pancreatectomía total por cáncer. En: Nyhus L, Baker R, Fischer J, editores. *El dominio de la cirugía. Mastery of Surgery.* 5ta ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006; p. 1332 - 1349.
9. Rodríguez C, Coayla G, medina del Carpio JR, Montoya E, Targarona J, Mari L. Operación de Whipple: Pancreático yeyuno anastomosis. Presentación de una nueva técnica en el Hospital E. Rebagliati M. *Essalud. Cirujano* 2012; 9 (1): 10 - 17.
10. Mayo S. Manejo de pacientes con Cáncer de Páncreas: tendencias en selección de pacientes, manejo operatorio y uso de terapia adyuvante. *J Am Coll Surg.* 2012; 214: 33-45.
11. Norero E, Viñuela E, Báez S. Resultados actuales de la pancreatoduodenectomía para el tratamiento de los tumores periampulares y análisis de factores pronósticos de sobrevida. *Rev Med Chile* 2011; 139: 1015-1024.
12. Batista X, Jiménez A, Leyva R. Pancreatoduodenectomía en el tratamiento quirúrgico del cáncer en la región periampollar. *Rev Cubana Cir.* 2001; 40 (3): 196 - 200.
13. Barneo L, Vázquez L. Indicaciones y limitaciones de la cirugía del carcinoma de páncreas. *Oncología.* 2004; 27 (4): 193-197
14. Andersson R, Vagianos C, Williamson R. Preoperative Staging and Evaluation of Resectability in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *HPB* 2004; 6 (1): 5 - 12
15. Brandán E, Bruno M, Senatore P, Piccinini A. Adenocarcinoma bien diferenciado de la ampolla de vater. Presentación de dos casos y revisión bibliográfica. Primera Cátedra de Patología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. IV-CVHAP 2001 PÓSTER-E - 075
16. Burmeister R, Benavides C, García C, Perales C. Duodenopancreatectomía con conservación de píloro. *Rev Chil Cir.* 2001; 53: 164-9.
17. Cameron J, Riall T, Coleman J, Belcher K. One Thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg.* 2006; 244: 10-5.
18. Allen P, D'Angelica M, Gonen M, Jaques D, Coit D, Jarnagin W. A Selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: Results from 539 consecutive patients. *Ann Surg* 2006; 244: 572-82.
19. Sohn T, Yeo C, Cameron J, Hruban R, Fukushima N, Campbell K. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: An updated experience. *Ann Surg.* 2004; 239: 788-99.

20. Gouma D, van Geenen R, van Gulik T, de Haan R, de Wit L, Busch O, et al. Rates of Complications and Death After Pancreaticoduodenectomy: Risk Factors and the Impact of Hospital Volume. *Ann Surg.* 2000; 232(6): 786–795.
21. Bassi C, Falconi M, Molinari E, Salvia R, Butturini G, Santori N, et al. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann Surg.* 2005; 242: 767-71.
22. Duffas J, Suc B, Msika S, Fourtanier G, Muscari F, Hay J, et al. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg.* 2005; 189: 720-9.
23. Wente M, Shrikhande S, Muller M, Diener M, Seiler C, Friess H, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and metaanalysis. *Am J Surg.* 2007; 193: 171-8.
24. Fernández-Cruz L, Astudillo E, Cardona V. Complicaciones de la cirugía del cáncer de páncreas. *Cir Esp.* 2001; 69: 281-288.
25. Ho C-K, Kleeff J, Friess H, Büchler M. Complications of Pancreatic Surgery. *HPB* 2005; 7 (2): 99-108.
26. Chan C, Franssen B, Uscanga L, Robles G, Campuzano M. Pancreatoduodenectomy: Results in a large volume center. *Rev Gastroenterol México.* 2006; 71: 252 – 6.

## EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD

La información contenida en los artículos de la revista “ONCOLOGÍA” es responsabilidad única de los autores y sus colaboradores y no de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer. “ONCOLOGÍA” no garantiza la calidad o seguridad de los objetos y/o de los servicios anunciados. La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer y el Editor desligan responsabilidad del daño causado a personas o propiedades por ideas u objetos mencionados en dichos artículos.



GUAYAQUIL - QUITO - CUENCA - PORTOVIEJO  
MACHALA - LOJA - RIOBAMBA - AMBATO



# FUME... Y VIVIRÁ POCO

El **CIGARRILLO** contiene sustancias químicas nocivas para la salud de quien lo consume y de quienes lo rodean. Algunas de ellas son:

**ACETONA:** capaz de disolver pintura de uñas y pegamento.

**AMONIACO:** como el de limpiar baños.

**ARSÉNICO:** que es veneno.

**BENCENO:** que es un disolvente químico.

**BUTANO:** como el de los fósforos.

**CIANURO:** que es otro veneno.

**POLONIO:** que es un componente de desperdicio ácido nuclear.

**CADMIO:** que es usado en pilas recargables.

**MONÓXIDO DE CARBONO:** como el de los autos.

**ÁCIDO CLORHÍDRICO:** usado en cámaras de gas para ejecuciones...



## ¡NO FUME!

**No consuma tabaco y respete al NO Fumador**

# ANGIOMAS CAVERNOSOS CEREBRALES MÚLTIPLES TIPO IV EN PACIENTE DE 7 AÑOS: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.

## BRAIN MULTIPLE CAVERNOUS ANGIOMAS TYPE IV IN A 7 YEAR old PATIENT: A CLINICAL CASE REPORT.

Dr. Edison Cevallos Valencia<sup>(a)</sup>, Edison Cevallos Castañeda<sup>(b)</sup>, Dr. Gonzalo Paredes Miño<sup>(c)</sup>, Dr. Carlos Alarcón Medina<sup>(d)</sup>, Dr. Olmedo Mancero Bucheli<sup>(e)</sup>.

<sup>(a)</sup>Médico Neuroradiólogo Hospital Axxis, Hospital de los Valles, Omniscan.

<sup>(b)</sup>Estudiante último año de Medicina, Universidad San Francisco de Quito.

<sup>(c)</sup>Neurocirujano Hospital de los Valles.

<sup>(d)</sup>Médico Radiólogo Hospital Axxis.

<sup>(e)</sup>Médico Patólogo Hospital de los Valles. Quito-Ecuador.

## RESUMEN

Las malformaciones cavernosas (cavernomas) son lesiones hamartomatosas formadas por espacios vasculares sinusoidales sin parénquima cerebral entre ellos, lo cual es una patología rara, de difícil diagnóstico y tratamiento. Este es un estudio clínico, quirúrgico, radiológico y anatomopatológico, de un caso epidemiológicamente infrecuente en un niño de 7 años con crisis convulsivas provocadas por múltiples microhemorragias cerebrales. Los estudios de imagen con Tomografía Computarizada mostraron varias lesiones calcificadas, inespecíficas.

La Resonancia Magnética en T2 (Gradiente de Eco) mostró múltiples focos hipointensos con sospecha de microhemorragias crónicas. La biopsia de una de las lesiones confirmó el diagnóstico de Cavernomas Múltiples, que cumplía con los criterios tipo IV de Zabramski. Las microhemorragias cerebrales en la infancia son una entidad rara y la Resonancia Magnética fue el procedimiento de imagen de mayor ayuda para el diagnóstico en este paciente, el cual finalmente fue corroborado mediante histopatología.

**Palabras clave.-** Malformaciones vasculares, Angioma cavernoso, Hemangioma.

## ABSTRACT

Cavernous malformations (cavernomas) are hamartomatous lesions formed by sinusoidal vascular spaces without brain parenchyma. This is a rare pathology with difficult diagnosis and treatment. This is a clinical, surgical, radiological and pathological study of an epidemiological infrequent case of a 7 year old boy with seizures induced by multiple cerebral microhemorrhages. Imaging studies with Computed Tomography scan showed multiple calcified nonspecific lesions.

Magnetic Resonance Imaging on T2 (gradient-echo) showed multiple hypo-intense foci with suspected chronic microhemorrhages. The biopsy of the lesions confirmed the diagnosis of multiple cavernomas type IV according to Zabramski criteria. Cerebral microhemorrhages in childhood are a rare entity, and the MRI was the most helpful imaging procedure for the diagnosis in this patient, which was confirmed by histopathology.

**Keywords.-** Vascular malformations, Cavernous Angioma, Hemangioma.

## CORRESPONDENCIA:

Dr. Edison Cevallos Valencia - Médico Neuroradiólogo - Radiólogos Asociados, Av. Pérez Guerrero 425 y Versalles. Hospital Axxis, Hospital de los Valles, Omniscan. Quito-Ecuador  
Teléf.: 2527576 - 2900297 - E-mail: edisoncevallosv@msn.com

Fecha de recepción: 7 de marzo de 2013 - Fecha de aprobación: 18 de junio de 2013

## INTRODUCCIÓN

Los Angiomas cavernosos son malformaciones vasculares, localizadas generalmente en médula y masa encefálica a nivel supratentorial, por lo general son únicas, formadas por masas de vasos sanguíneos inmaduros sin tejido neural.

El principal signo o síntoma son las convulsiones (1/3 de pacientes) y déficit neurológico, los cuales suelen presentarse a partir de la segunda década de vida<sup>1</sup>. Algunos casos son asintomáticos.

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) simple es negativa en 30 - 50% de los casos; en el 40 - 60% puede observarse una lesión hiperdensa redondeada, menor a 3 cm, con calcificaciones. En las hemorragias recientes se aprecia efecto de masa.

En la TAC con contraste la lesión resalta en forma escasa o nula. El Angiograma cerebral no demuestra ninguna alteración. La Resonancia Magnética (RM) muestra lesiones únicas como cúmulo de pequeñas hemorragias en diferentes estadios evolutivos (signo de popcorn) que se revelan como señales mixtas en T1 y T2 (hemosiderina hipointensa periférica), en T1 más contraste la lesión resalta en forma escasa o nula.

En la secuencia FLAIR se observa edema en lesiones agudas. La secuencia T2\* (Gradiente de Eco) tiene alta susceptibilidad para evidenciar hipointensidades compatibles con microhemorragias crónicas.

El caso que se presenta a continuación es único. El paciente presentó sintomatología a edad temprana, con lesiones múltiples en ambos hemisferios cerebrales. Existen pocos casos similares registrados, por esta razón se introduce este artículo a la comunidad médica.

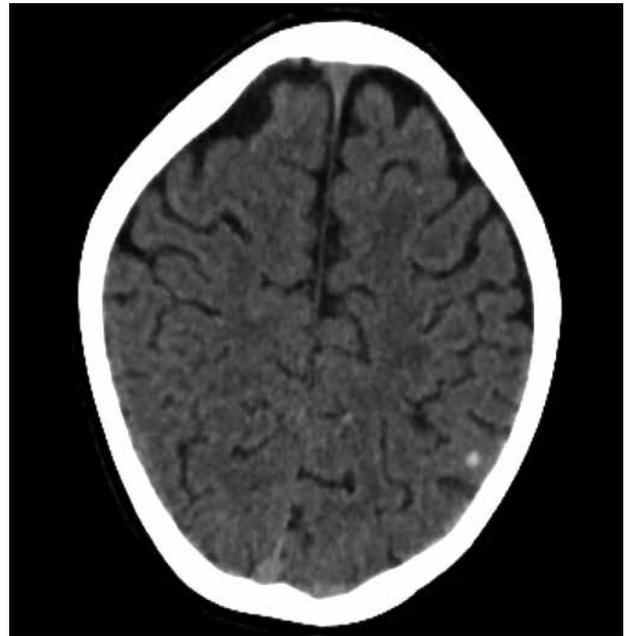
## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 7 años 10 meses de edad, sin antecedentes familiares ni prenatales de importancia.

Producto de segunda gesta, nace por cesárea, con desarrollo psicomotriz normal; inmunizaciones completas. A los seis años es diagnosticado de toxoplasmosis con valores séricos positivos de IgM e IgG, se inicia tratamiento.

Posteriormente presenta crisis convulsivas generalizadas, es ingresado al servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos donde recibe tratamiento anticonvulsivante (Carbamacepina y Ácido Valpróico). El examen físico es normal y el neurológico demuestra disbasia.

Se solicita TAC simple de cerebro donde se encuentra lesiones puntiformes hiperdensas en parénquima parietal izquierdo tipo calcificaciones (Figura 1A).



**Figura 1.-** TAC de cerebro simple corte axial. Calcificaciones puntiformes no bien definidas, en lóbulo parietal izquierdo.

Al no ser concluyente lo observado, se realiza RM, donde se observan lesiones parenquimatosas hipointensas parietales en secuencias FLAIR y de difusión (Figuras 2A y B).

Finalmente la secuencia T2\* (con gradiente de eco) demuestra lesiones más evidentes en ambos hemisferios cerebrales incluyendo las regiones frontales (Figura 2C).



**Figuras 2.-** (A) RM, cortes axiales, secuencia FLAIR, demuestra pequeños focos hipointensos parenquimatosos. (B) Imagen axial de RM en secuencia DWI; las hipointensidades son más evidentes. (C) Corte axial, se evidencia además compromiso de la subcorteza superficial en los lóbulos frontales (Flechas).

Finalmente se realiza Electroencefalograma en vigilia y somnolencia, donde se observa actividad lenta THETA polimórfica de 4 Hz sobre región parieto-temporal izquierda y paroxismos punta onda y onda lenta aguda ipsilateral.

Luego de reunión prequirúrgica entre Neurocirujanos y Neurólogos, se aprobó en consenso, el abordaje frontal izquierdo (Figura 2C), ya que la lesión por su tamaño tenía mejor acceso y visibilidad al neuronavegador.

Además de ser un área poco elocuente, superficial y con menor riesgo de hemorragia.

Las lesiones temporoparietales izquierdas eran más pequeñas (invisibles al neuronavegador) y muy elocuentes neurológicamente, además de estar ricamente vascularizadas.

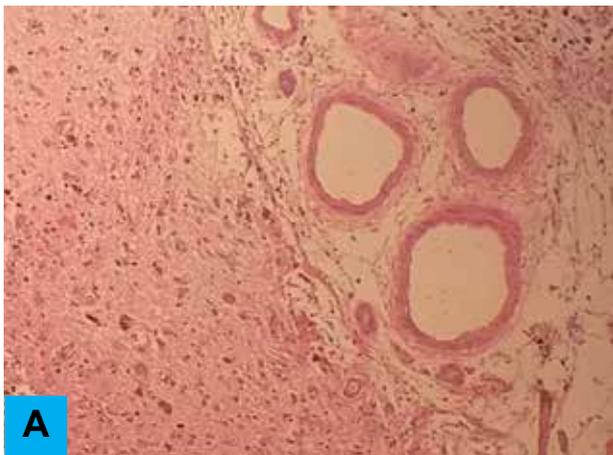
Postcirugía la muestra de tejido es enviada a Histopatología para establecer su procedencia celular.

Los cortes histológicos mostraron aracnoides edematosa. En los cortes seriados con coloración de tricrómico se identificó parénquima cerebral con áreas de proliferación capilar con hemosiderófagos y gliosis (Figura 3A).

Focalmente se observaron vasos de patrón cavernoso con escaso parénquima cerebral. La coloración de hierro confirma la presencia de hemosiderina en el parénquima y en macrófagos.

El diagnóstico histopatológico confirmó la sospecha de Angiocavernoma con cambios reactivos y hemorragia del parénquima vecino (Figura 3B).

Actualmente el paciente tiene 8 años, con evolución favorable, sin alteraciones neurológicas, ni episodios convulsivos. Realiza una actividad escolar normal, sin necesidad de medicación. Se mantiene en evaluaciones médicas mensuales.



**Figuras 3.-** (A) Coloración de Hematoxilina Eosina, 400X, parénquima cerebral con áreas de proliferación capilar, numerosos hemosiderófagos y gliosis. (B) Coloración de Tricrómico de Masson, 100X, matriz colágena entre los vasos.

## DISCUSIÓN

Los cavernomas se caracterizan por ser masas de vasos sanguíneos inmaduros muy apretados (cavernas), sin tejido neural con hemorragias entre lesiones<sup>2</sup>.

Se observa más comúnmente en adultos jóvenes con ligera preponderancia en varones. El riesgo anual de hemorragia aguda es del 0.1 - 0.7%<sup>3</sup>. La cirugía se realiza para controlar las convulsiones y reducir el riesgo de hemorragia.

Si la corteza cerebral está comprometida sin duda es la causa de convulsiones. En este reporte, el paciente, presenta varias lesiones a nivel de parénquima y corteza cerebral, siendo éstas las causantes de convulsiones.

Su etiología es desconocida. Algunas formas familiares se asocian con mutaciones del gen KRIT1 (Q445X)<sup>4</sup>. En este caso está pendiente el examen genético.

Los métodos diagnóstico más efectivos son la TAC y RM, siendo este último el de elección. El tamaño de la lesión es variable, desde lesiones microscópicas hasta de gran tamaño (entre 0.5 y 6 cm)<sup>5,6</sup>.

Su forma es lobulada por la presencia de vasos entrelazados con cavidades que contienen productos sanguíneos en diferentes estadios de evolución.

En la secuencia T1 se observa intensidad de señal variable dependiendo de la presencia de sangrado o no y del tiempo de evolución.

Es común la apariencia en popcorn por su forma lobulada con áreas hipo e hiperintensas, como en los casos de angiomas cavernosos Tipo II-III<sup>6</sup>.

En las secuencias largas (T2 y FLAIR) se demuestra un patrón nodular, múltiple, hipointenso por la presencia de hemosiderina<sup>7</sup>, los cuales fueron evidenciados en este paciente.

La patología tiene buen pronóstico después de su resolución quirúrgica en casos donde las lesiones únicas están presentes. Las lesiones del tronco encefálico, especialmente en la protuberancia, son difíciles de resolver<sup>8</sup>.

El estadiaje se basa en los criterios de Zabramski. Se describen 4 tipos<sup>9</sup>.

- I. Hemorragia sub-aguda (hipo-hiperintensa en T1 y T2)
- II. Señal mixta en T1 y T2 (clásico popcorn).
- III. Hemorragia crónica hipo-iso intenso en T1 y T2.
- IV. Microhemorragias (puntos negros), observables en secuencia T2 GRE.

Contrariamente a las malformaciones arteriovenosas, los Angiocavernomas no tienen contribución arterial. El tejido cerebral que lo rodea es gliótico y muestra hemorragia remota<sup>10</sup>, como se pudo evidenciar en este informe, cambios reactivos y hemorragia del parénquima.

## CONCLUSIONES

- Este caso fue de difícil diagnóstico, por los antecedentes del paciente.

- La RM en secuencia T2\*GRE demostró lesiones múltiples en ambos hemisferios cerebrales indicando la posibilidad de otra etiología, posiblemente vascular, probando así que la RM en esta secuencia es más específica para la observación de este tipo de patologías (se recomienda continuar con más estudios para corroborar lo mencionado).
- El diagnóstico histopatológico es confirmatorio para el diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Altschul D, Smith M, Sinson G. Intracranial Arteriovenous Malformation. Medscape eMedicine [Internet]. 2013 Ene. [citado 2013 Ene 29]: [aprox. 4 p.] Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/252426-overview#aw2aab6b4>
2. Cortés J, Aramendía C, Ballenilla M, Gallego J, González J. Malformaciones cavernosas intracraneales: espectro de manifestaciones neurorradiológicas. Radiología. 2012; 54(5): 401-409.
3. Kivelev J, Niemelä M, Hernesniemi J. Characteristics of cavernomas of the brain and spine. J Clin Neurosci. 2012;19(5):643-8.
4. Pérez R, Núñez A, Costa M, González G. Cavernomatosis familiar del sistema nervioso central: A propósito de un caso clínico. Arch Inst Neurol. 2007; 10(1-2): 11 páginas.
5. Osborn A, Salzman K, Barkovich J.. Diagnóstico por Imagen. Cerebro. 2da ed. Madrid: Marban; 2011.
6. Osborn A, Blaser S, Salzman K, Katzman G, Provenzale J, Castillo M, et al. Diagnostic Imaging. Brain. Salt Lake City: Amirsys Inc; 2004.
7. Osborn A, Ross J, Salzman K. Expertddx Cerebro y Columna. Madrid: Marban; 2011.
8. Prayson R, Glodblum J. Neurophatology. Cavernous Angioma. Filadelfia: Elsevier; 2005; p 58.
9. Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J. Neurología Clínica. 4ta ed.. Madrid: Elsevier; 2005.
10. Fletcher C. Diagnostic Histopathology of Tumors. 4ta ed. Filadelfia: Elsevier; 2013.



Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador

Instituto Oncológico Nacional  
**Dr. Juan Tanca Marengo Solca**

Consultas Previa Cita: 2288088 - 2289038

Guayaquil - Ecuador

## Del Editor:

# CESIÓN - ASIGNACIÓN DE LOS DERECHOS DE AUTOR

## A la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador, SOLCA

La revista “ONCOLOGÍA” requiere de la firma de todos los autores y coautores como evidencia de transferencia, asignación y de traspaso de la posesión de los derechos de autor, exclusivamente a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador, SOLCA.

En caso de que uno de los coautores se haya cambiado de domicilio, usted puede reproducir una copia de este formulario para que dicho coautor firme por separado. Favor enviar una copia de ésta página a nuestra oficina. El envío oportuno de este formulario con todas las firmas nos permitirá programar su artículo para su publicación.

Sr. Dr.  
Carlos García Cruz  
Director - Editor de la Revista Oncología  
Ciudad.-

De mis consideraciones.

Los suscritos autores del artículo....., declaramos haber leído y aprobado dicho manuscrito, a la vez que cedemos los derechos de autoría en exclusiva a favor de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador y su Revista “Oncología”, como evidencia de la transferencia, asignación y traspaso de posesión de la información contenida en el mencionado artículo. Por tal motivo renuncio en presentar reclamación alguna, ni de presente, ni de futuro por este derecho ante autoridades administrativas y judiciales.

Nombre: _____	FIRMA: _____

Fecha de Cesión: \_\_\_\_\_

Datos del autor responsable: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfonos: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

Nota: Sírvase escribir los nombres en caracteres de imprenta.

**Revista “ONCOLOGÍA”**  
Av. Pedro Menéndez Gilbert  
Apt. Postal No. 555/ ó 3623  
Guayaquil - Ecuador

Fax: (593-4) 2293-366 / 2287-151 / 2294 - 697

E-mail: revista@solca.med.ec  
revistaoncologia@gmail.com

# CARCINOMA LINGUAL SIN APARENTES FACTORES DE RIESGO: REPORTE DE UN CASO. TONGUE CARCINOMA WITHOUT APPARENT RISK FACTORS: A CASE REPORT.

Dr. Antonio Jurado Bambino<sup>(a)</sup>, Francisco Franco Azar<sup>(b)</sup>, Francesca Polit Silva<sup>(b)</sup>, Karla Morocho Rosero<sup>(b)</sup>.

<sup>(a)</sup>Cirujano Oncólogo Mastólogo - Jefe del Servicio de Mastología - SOLCA Guayaquil.

<sup>(b)</sup>Estudiantes de Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Especialidades Espíritu Santo (UEES), Samborondón. Ecuador.

## RESUMEN

El cáncer más frecuente de la cavidad oral es el carcinoma epidermoide (escamocelular). Existen varios factores de riesgo asociados al desarrollo de neoplasias de la cavidad oral; entre estos factores encontramos la leucoplasia/eritroplasia, fumar, abuso del alcohol, virus del Papiloma Humano cepas 16, 18 y 11, trauma repetitivo y otros menos comunes. Se presenta el caso de una paciente de 41 años de edad con carcinoma escamoso de lengua, la cual no tenía ningún factor de riesgo de los antes mencionados, por su edad quería un tratamiento funcional, conservador y estético, aquí radica la importancia de esta publicación. El tratamiento a seguir es multidisciplinario y dependerá del estadio tumoral, aunque, la mayor parte de las veces incluye resección quirúrgica con vaciamiento ganglionar cervical por su alta tasa de recidiva.

**Palabras clave.-** Carcinoma de células escamosas lingual, neoplasias lingual.

## ABSTRACT

The squamous cell carcinoma is the most common cancer of the oral cavity. There are several risk factors associated with the development of malignant neoplasms in the oral cavity; among these are leukoplakia/erythroplakia, smoking, alcohol abuse, Human Papillomavirus types 16,18 and 11, repetitive trauma and other less common. A case of a 41 years-old patient with squamous cell carcinoma of tongue, which had none of the mentioned risk factor, is presented. Because of her age she wanted a functional, conservative and aesthetic treatment, here is the importance of this report. The suggested treatment is multidisciplinary that depends on the tumor stage, most of the times it includes surgical removal with neck dissection due to its high rate of recurrence.

**Keywords.-** Squamous cell carcinoma of tongue, malignant neoplasms.

## CORRESPONDENCIA:

Dr. Antonio Jurado Bambino - Jefe del Servicio de Mastología - SOLCA Guayaquil.

Dirección: Avenida Pedro Menéndez Gilbert y Cda. Atarazana

Tel.: 593-994136313 - e-mail: antonio\_jurado@yahoo.com

Fecha de recepción: 19 de marzo de 2013 - Fecha de aprobación: 9 de mayo de 2013



## INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos de cavidad oral representan el 30% de todos los tumores malignos de cabeza y cuello. El carcinoma de lengua ocupa el segundo lugar entre los tumores de cavidad oral. Se presentan en hombres y mujeres en una relación de 2:1. Sin embargo, últimamente se registra un incremento en el número de mujeres afectadas, por el creciente hábito de fumar<sup>1</sup>.

El consumo de alcohol y de tabaco son los factores predisponentes más importantes. Aproximadamente el 90% de los pacientes con carcinoma de la cavidad oral son fumadores.

Existen otros factores que se han relacionado con la aparición de cáncer en cavidad oral como son, una higiene bucal deficiente, el uso de prótesis dentales defectuosas, deficiencias alimenticias y nutricionales y factores de carácter hereditario<sup>2</sup>.

La importancia del caso radica en la incidencia significativa de este tipo de neoplasias debido a la presencia de los factores de riesgo antes mencionados, lo cual contrasta con la falta de factores de riesgo en la paciente; por otra parte destacamos otros factores menos comunes como falta de higiene dental (piezas dentales en mal estado) o el incremento de virus del Papiloma Humano (VPH)<sup>3</sup> en cavidad oral a causa de prácticas sexuales orales. Por lo cual se presenta este caso teniendo en cuenta la rápida evolución y la alta tasa de recidiva del carcinoma escamoso de lengua<sup>4</sup>.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 41 años de edad, la cual acude a la consulta debido a una lesión en el borde izquierdo de la lengua, de aproximadamente 3 meses de evolución que aumentó de tamaño progresivamente, acompañada de dolor ocasional.

Dicha lesión es de bordes poco definidos, de color rojo blanquecino, exofítica, ulcerada, que infiltra la lengua. Ubicada en el tercio medio del borde de la lengua, móvil a la palpación, de aproximadamente 2.5 x 2 cm (Figura 1).

Cabe anotar que no se palpaban adenopatías cervicales al momento de la exploración física. Se pudo visualizar un calce en el primer molar del lado izquierdo en relación al área topográfica de la lesión.



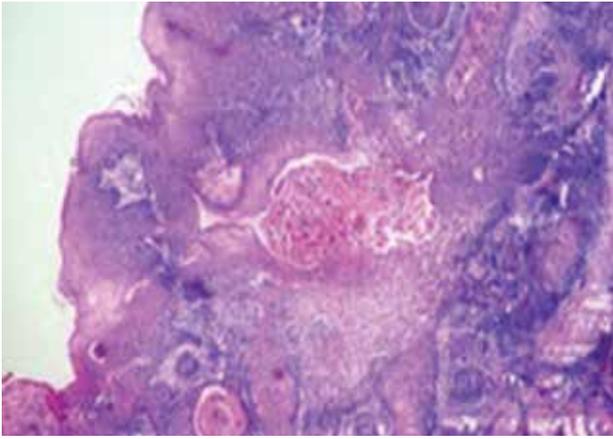
**Figura 1.**- Lesión de aproximadamente 2.5 x 2 cm. ubicada en el tercio medio del borde izquierdo de la lengua. Sus bordes poco definidos, de color rojo blanquecino, exofítica, ulcerada, que infiltra la lengua.

No refiere antecedentes patológicos familiares de importancia. En sus antecedentes patológicos personales no reporta patologías importantes ni factores de riesgo relevantes para carcinoma escamoso de lengua. Se solicita Tomografía Axial Computarizada (TAC) de región oral y cervical, que evidencia la lesión lingual, pero no evidenció adenopatías o nódulos cervicales.

La paciente había sido valorada previamente por otro especialista odontólogo, presentó un informe citológico que reportó sospecha de neoplasia maligna epitelial.

En concordancia con la paciente, familiares y dado el crecimiento tumoral inusual, se decidió tratamiento quirúrgico con prioridad, para realizar una hemiglosectomía izquierda con biopsia de ganglios cervicales submaxilares y yugulocarotídeos superiores izquierdo.

El postoperatorio fue sin complicaciones. El resultado histopatológico reportó un carcinoma escamocelular infiltrante queratinizante de la lengua, con bordes quirúrgicos libres de tumor (Figura 2), ganglios linfáticos no comprometidos (T2, No, Mo, G1 – Estadio 2).



**Figura 2.-** (Tinción H-E / 50X) Carcinoma epidermoide bien diferenciado infiltrante. Nótese la infiltración del epitelio neoplásico hacia la dermis profunda formando también nidos irregulares conformado por células escamosas de aspecto vítreo. Un infiltrado inflamatorio linfocitario típicamente acompaña al tumor, como respuesta tisular.

Luego de 4 meses la paciente refiere sentirse bien, sin ningún tipo de sintomatología, retomó sus actividades cotidianas y a la palpación no hay adenopatías, no presenta ningún tipo de lesión en el área quirúrgica, llama la atención la mala higiene bucal de la paciente, su aspecto físico es el de una persona normal. (Figura 3).



**Figura 3.-** Control postoperatorio a los 4 meses, no se detecta recidiva, se observa zona correctamente vascularizada. Todavía se aprecian cicatrices posquirúrgicas. Lengua saburral y calce de amalgama en pieza dentaria del lado izquierdo se mantienen.

## DISCUSIÓN

Actualmente para el diagnóstico de cáncer escamocelular lingual, se emplean algunos estudios complementarios según las características

y condiciones individuales del paciente, las mismas que pueden incluir: biopsias, radiografía de tórax, TAC, resonancia magnética<sup>5</sup> y principalmente el examen físico y clínico.

En cuanto a los factores predisponentes, es una mujer “sana” que no presentaba antecedentes personales ni familiares; este hecho contrasta con los estudios que asocian el consumo de alcohol y tabaco/cigarrillo a una mayor frecuencia del cáncer epidermoide de lengua.

La localización de la lesión de esta paciente se encuentra en la cara lateral de la lengua. En este tipo de casos se presenta ulceración extensa en la zona afectada y áreas hiperqueratósicas.

A pesar de que la paciente no refirió traumas a repetición en zona afecta como factor de riesgo, se observó un calce de amalgama en una de sus piezas dentales el cual se encontraba en mal estado, el mismo que puede haber contribuido a la formación de la neoplasia por contigüidad y contacto, actuando como un factor irritante continuo<sup>2</sup>.

Estudios recientes han mostrado que los pacientes con este tipo de patología en estado II, pueden presentar metástasis ganglionares subclínicas en el 43% de los casos, por esto como ayuda complementaria a la palpación bimanual de los ganglios que se realiza en el examen físico en la actualidad se está empleando la ultrasonografía, cuyo objetivo es tener más sensibilidad y veracidad en el compromiso ganglionar para poder establecer un adecuado diagnóstico y mejorar el pronóstico.

La ecosonografía permite valorar la extensión, diámetro máximo y mínimo, disposición interna y bordes de la lesión<sup>5</sup>.

Por lo antes mencionado es discutible no haber realizado linfadenectomía cervical, como lo hacen en otros centros; las exigencias de la paciente y el resultado negativo de los ganglios, no permitieron la decisión de realizarla.

## CONCLUSIONES

- La alta incidencia de carcinoma escamoso en cavidad oral y en el presente caso específicamente en la lengua, su rápida evolución en pacientes menores de 40 años y su alta tasa de recidiva obligan a un diagnóstico más temprano y una cirugía pronta y radical, incluyendo acciones profilácticas y terapéuticas como la linfadenectomía y radioterapia según el estadio.
- Por otra parte la aparición de nuevos casos sin factores de riesgo típicos de este tipo de neoplasias invita a analizar otros factores de importancia descritos en la bibliografía como son falta de higiene bucal, VPH, entre otros.
- El VPH es cada vez más frecuentemente reportado como agresor de la cavidad oral, siendo una de sus causas la práctica de relaciones sexuales orales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Martínez E. Características clínico-histopatológicas del carcinoma escamocelular bucal, Colombia. Rev Cubana Estomatol. 2010; 47(1): 81-95.
2. Patel S, Carpenter W, Tyree S. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. J Clin Oncol. 2011; 29(11): 1488-94.
3. Gallegos J, Paredes E, Flores R. Virus del papiloma humano asociado con cáncer de cabeza y cuello. Cir Ciruj. 2007; 75(3):151-155.
4. Mancilla L, Aristizabal D, Tamayo O, Acevedo S, Gonzales Y. Factores de riesgo asociados a la infección con papilomavirus humano tipo 16 en cavidad oral en una población de la ciudad de Cali en 2011. Ciencia & Salud. 2012; 1(2):11-20.
5. Hiroshi Y, Hiroshi Y, Ueno E. Ultrasonographic criteria for diagnosis of cervical lymph node metastasis of squamous cellular carcinoma in the oral and maxillofacial region. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 1999; 57(1):41-48.

### Del Editor

## INVITACIÓN A MANUSCRITOS

La revista “ONCOLOGÍA” está dirigida a médicos afines al manejo de pacientes oncológicos. Se invita a los médicos a enviar artículos originales e inéditos que presenten conocimiento nuevo y relevante en el área de la Oncología. El editor estará gustoso de conversar con autores potenciales sobre tópicos o artículos a ser enviados para su publicación. Los manuscritos se aceptan en español (con abstracto en inglés) o en inglés. Las instrucciones para el autor aparecen en los números de junio y diciembre de cada año o pueden ser solicitadas por escrito al editor.

Dirección para información, suscripción, órdenes y cambios de domicilio:  
Revista Oncología SOLCA, Av. Pedro J. Menéndez Gilbert (Junto a la ciudadela Atarazana)  
Telfs.: (593-4) 2288-088 ext (218) - Fax: (593-4) 2294697 - Apt. Postal 5255 ó 3623 - Guayaquil - Ecuador

Para recibir artículos por correo electrónico (Internet / e-mail):  
revista@solca.med.ec / revistaoncologia@gmail.com / Website: www.solca.med.ec

# INCIDENTALOMA RENAL MALIGNO: PRESENTACIÓN DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

## MALIGNANT RENAL INCIDENTALOMA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW.

IRM. María Gabriela Santacruz<sup>(a)</sup>, Dr. Cristóbal Santacruz Tipanta<sup>(b)</sup>, Dr. Daniel Simancas-Racines<sup>(c)</sup>, Dr. Miguel Puga-Tejada<sup>(d)</sup>

<sup>(a)</sup>Interna Rotativa del Hospital Eugenio Espejo. Universidad Tecnológica Equinoccial. Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo - Quito.

<sup>(b)</sup>Director General de Clínicas de los Riñones MENYDIAL. Coordinador del Posgrado de Nefrología - Universidad Central del Ecuador - Quito.

<sup>(c)</sup>Coordinador del Centro Cochrane Ecuador/Red Iberoamericana. Universidad Tecnológica Equinoccial - Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo - Quito.

<sup>(d)</sup>Residente de Medicina Interna, SOLCA ION "Dr. Juan Tanca Marengo" - Guayaquil. Ecuador.

### RESUMEN

Los incidentalomas son masas tumorales halladas accidentalmente durante estudios imagenológicos o bioquímicos diagnósticos. De éstos, el carcinoma de células renales es la más frecuente de las neoplasias renales halladas. No da sintomatología alguna, salvo que esta masa llegue a medir al menos 10 cm. de diámetro. Las masas de menor tamaño al descrito son detectadas como un hallazgo durante la realización de una ecografía o tomografía abdominal de indicación no renal. El hábito de fumar y sobrepeso son factores de riesgo relacionados a esta patología. Histológicamente la variante de células claras es el subtipo más frecuente reportado, que presenta un patrón trabecular o quístico, y células grandes de citoplasma claro. El tratamiento es la nefrectomía total. A continuación se presenta el caso de un paciente masculino de 51 años, asintomático, fumador, con sobrepeso. Tras ecografía abdominal solicitada por control médico laboral, se le detectó una masa en polo superior del riñón izquierdo, de 5,21 cm de diámetro.

**Palabras clave.-** Hábito de fumar, nefrectomía, neoplasias renales.

### ABSTRACT

Incidentalomas are tumor masses found incidentally during imaging studies or biochemical diagnostics. Of these, renal cell carcinoma is the most commonly found of kidney neoplasms. It is an asymptomatic disease, except when the renal mass measures a diameter of at least 10 cm. Otherwise, it would be found during an ultrasound or abdominal Computed Tomography scan of non-renal indication. Smoking and obesity are risk factors related to this condition. Histologically, clear cell variant is the most common subtype reported, presenting a trabecular or cystic pattern, and large cells of clear cytoplasm. The treatment is total nephrectomy. We present the case of an asymptomatic 51-year old, male. The patient smokes and has overweight. After an abdominal ultrasound requested by occupational physician control, it was detected a mass in the upper pole of the left kidney, 5.21 cm in diameter.

**Keywords.-** Smoking, Nephrectomy, Kidney Neoplasms.

### CORRESPONDENCIA:

Dr. Miguel Puga-Tejada - Telf.: 2921717 - Celular: 0983179108  
e-mail: miguel.puga01@hotmail.com

Fecha de recepción: 6 de febrero de 2013 - Fecha de aprobación: 25 de abril de 2013

## INTRODUCCIÓN

Los tumores renales representan del 2 al 3% de los tumores malignos del primer mundo, con una incidencia anual del 2%<sup>1</sup>. De etiología heredo – ambiental. Los tipos histológicos más frecuentes son: células claras (80 – 90%), papilar (15%), cromóforo (4 – 5%) y del conducto de Bellini (< 1%)<sup>2</sup>. Debido a la escasa o nula sintomatología se postula que alrededor de un 50% se diagnostica de forma incidental en estudios de imagen. Corresponden a los llamados “incidentalomas”<sup>3</sup>.

Puede presentarse con síndromes paraneoplásicos en un 30% de los diagnósticos, asociado un cuadro de enfermedad metastásica avanzada. El pronóstico depende de las características clínicas, anatómicas (Tumor, Nódulo, Metástasis – TNM) e histopatológicas del tumor al momento del diagnóstico<sup>4</sup>. A continuación se presenta un caso clínico de un paciente asintomático, en quien se detecta masa renal en ecografía solicitada por control médico ocupacional.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 51 años de edad, sedentario, quien acude a consulta referido del hospital de su ciudad de procedencia, tras control médico laboral; debido a la presencia de un nódulo en polo superior y medio de riñón izquierdo de 5,21 cm, reportado en ecografía abdominal. Refiere colecistectomía realizada hace diez años, fumador de seis cigarrillos diarios, alcoholismo severo.

Niega antecedentes heredofamiliares. Aparentemente asintomático. Al insistir en la anamnesis, refiere pérdida de peso importante de aproximadamente 10 kg. en un año, dolor lumbar de moderada intensidad (Escala Visual Analógica - EVA 4/10), hiporexia y náuseas ocasionales. Pesa 72 kg, mide 1,64 m, que corresponde a Índice de Masa Corporal (IMC) 27.

Al examen físico no es posible palpar masa alguna, puño percusión paralumbar bilateral negativo, ausencia de varicocele, adenopatías o edema periférico. Exámenes de laboratorio dentro de la normalidad. Se solicita nueva ecografía abdominal, reportando en riñón izquierdo, polo superior y tercio medio, un nódulo sólido de 5,21 cm de diámetro, de contornos irregulares y límites definidos. (Figura 1).



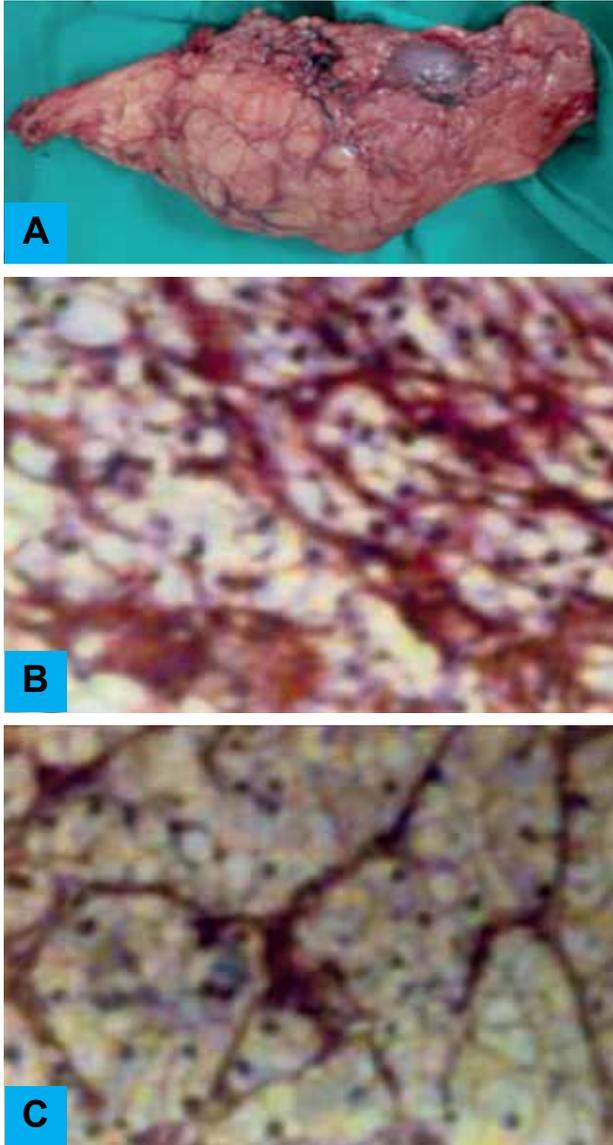
**Figura 1.-** Ecografía abdominal que muestra presencia de riñón izquierdo de 11,49 x 6,05 x 4,47 cm, de tamaño, localización, paredes y contornos regulares, sistema pielocalicial y diferenciación córtico –medular conservados. En el polo superior y tercio medio se visualiza nódulo sólido de contornos irregulares pero con límites definidos, de 5,21 cm de diámetro. Fuente: Autor.

La Tomografía Computarizada (TC) renal confirma la presencia de aquel nódulo sólido, de aproximadamente 4,5 cm. de diámetro, contornos irregulares, con área de necrosis, captador de medio de contraste por masa tumoral. Estadificación TNM: T1a, N0, M0+ (Figura 2).



**Figura 2.-** Uro TAC renal que confirma riñón derecho normal, y riñón izquierdo aumentado de tamaño, con diferenciación córtico – medular conservada. Cápsula de Gerota fina. Sistema pielocalicial y uretral conservado. En polo polo superior de riñón izquierdo se visualiza nódulo sólido de contornos irregulares, con área de necrosis. Captador de medio de contraste, que mide 4,5 cm. de diámetro, localizada preferentemente en la cortical renal. Fuente: Autor.

Tras practicarse nefrectomía izquierda total, se confirma la presencia de una lesión en cara renal anterior, de color gris amarillenta, de 3,5 cm de diámetro, de composición heterogénea, área de aspecto quístico y material gelatinoso, el cual coexiste con otra de consistencia sólida, y una última de apariencia necrótica (Figura 3A). La histopatología es compatible con carcinoma de células renales, 40% células claras y 60% células granulares, con invasión vascular (Figuras 3B y C).



**Figuras 3.-** Estudio histopatológico. (A). Pieza quirúrgica correspondiente a riñón izquierdo, 16,5 x 9,5 x 4,3 cm, de 0,403 kg. En su cara antero inferior se evidencia lesión bien encapsulada, elevada, gris amarillenta, cubierta por una cápsula que delimita masa tumoral de 3,5 cm de diámetro, con áreas quísticas y material gelatinoso en su interior. Coexiste otra sólida y una tercera, necrótica. (B). Presencia de parénquima renal reemplazado por neoplasia maligna de estirpe epitelial, que presenta áreas quísticas revestidas por una o varias capas de células neoplásicas. (C). En otro campo es posible apreciar una tendencia a la formación de acinos, separados por bandas fibrosas vascularizadas por sinusoides. Fuente: Autor.

## DISCUSIÓN

Los “incidentalomas” pueden ser tumores benignos o malignos, cuyo diagnóstico es producto del hallazgo anecdótico del mismo tras alguna prueba bioquímica diagnóstica o examen imagenológico<sup>5</sup>.

No suelen presentar sintomatología alguna durante su historia natural. Han sido reportados casos en: glándula pituitaria, adrenal, tiroidea, paratiroidea, hígado, corazón, próstata y riñón. En este último, gran proporción de los incidentalomas renales son compatibles con carcinoma de células renales<sup>6</sup>, pero también pueden corresponder a otras estirpes histopatológicas, no solo malignas, sino además benignas, como el leiomioma<sup>3</sup>.

Gracias al creciente número de consultas médicas preventivas, aunado al advenimiento de las técnicas de imágenes de alta resolución<sup>5</sup>, son más frecuentes los casos de incidentalomas del tipo carcinoma de células renales, detectados oportunamente. Pero aún existe un pequeño porcentaje de esta entidad patológica que progresa a estadios más avanzados y de peor pronóstico<sup>6</sup>.

En el circunscrito caso de los incidentalomas renales malignos, el carcinoma de células renales es la entidad patológica más frecuentemente diagnosticada en este tipo de condiciones clínicas. Representa el 85% de los tumores renales malignos en el adulto. Tabaquismo y sobrepeso son los principales factores de riesgo; ambos coexistieron en el presente caso. Un IMC > 22 es un factor de riesgo incluso de recidiva tras nefrectomía total<sup>7</sup>. Como en el caso presentado, esta enfermedad no da mayor sintomatología, detectándose mediante ecografía abdominal o TC con contraste.

La variante de células claras es el subtipo histopatológico más frecuente, presenta un patrón de crecimiento trabecular o quístico. Sus células son grandes, redondas, de citoplasma claro o granular, con núcleos pleomorfos. En el caso expuesto, si bien no existió patrón trabecular, sí hubo masas quísticas tapizadas por células epiteliales, diferenciándole de la estirpe papilar. La variante cromófoba, por otro lado, suele diagnosticarse precozmente, y rara vez en estadios invasivos o metastásicos. En este último suelen ser hereditarios<sup>8</sup>. Si bien a la macroscopía presenta áreas hemorrágicas, no hay necrosis. A la microscopía presenta un patrón alveolar, y las células presentan halo perinuclear.

En pocos casos hay células inténsamente eosinofílicas: variante “eosinofílica”. Aquí, distinguirlo con la variante de células claras, se torna difícil.

En el presente caso, aunque se apreció células grandes y claras ocasionalmente parecidas a las de la variante cromófoba, sí hubo necrosis, no hubo patrón alveolar, ni las células tenían halo perinuclear<sup>2,9</sup>.

Signos como hematuria microscópica, dolor costovertebral o masa palpable son solo evidentes en un 10% de la población, y para ello es necesario un tamaño de al menos de 10 cm de diámetro.

Aquí la enfermedad ya ha progresado hasta estadios más avanzados, donde la masa maligna suele extenderse hasta debajo de la vena cava inferior<sup>6</sup>. De todas formas, la metástasis en el carcinoma de células renales no es el común denominador,

apreciándose en el 25% de los casos diagnosticados radiológicamente. Los sitios de metástasis más frecuentes son: pulmón, hueso, adenopatías regionales, hígado, suprarrenal y cerebro. La tasa de supervivencia a los 5 años es alta (50 – 70%) a menos que se haya alcanzado la vena renal o grasa perinéfrica (15 - 20%). El tratamiento convencional es la nefrectomía total, prefiriéndose actualmente la parcial<sup>10</sup>.

## CONCLUSIONES

Los incidentalomas renales malignos son masas tumorales incapaces de dar sintomatología alguna por un determinado tiempo. La mayoría corresponden a carcinoma renal de células claras. El tabaquismo y sobrepeso son los principales factores de riesgo. El cuadro clínico será debido al efecto de masa. Los controles médicos con apoyo imagenológico contribuyen a diagnósticos precoces.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg.* 2004;93(2):88–96.
2. Chow W-H, Devesa S, Fraumeni J. Epidemiology of renal cell carcinoma. In: Vogelzang N, Scardino P, Shipley W, Coffey D, editores. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000; p. 101-10.
3. Nishiyama R, Kanatani I, Oka H, Ichijima K. Laparoscopic partial nephrectomy for renal leiomyoma: a case report. *Hinyokika Kyo.* 2012;58:197–201.
4. Patard J, Rodriguez A. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int.* 2002;90(4):358–63.
5. Khanna S, Singh S, Khanna A. Parathyroid incidentaloma. *Indian J Surg Oncol.* 2012 Mar;3(1):26–9.
6. Tanaka M, Fujimoto K, Okajima E, Tanaka N, Yoshida K, Hirao Y. Prognostic factors of renal cell carcinoma with extension into inferior vena cava. *Int J Urol.* 2008 May;15(5):394–8.
7. Komura K, Inamoto T, Black PC, Koyama K, Katsuoka Y, Watsuji T AH. Prognostic significance of body mass index in Asian patients with localized renal cell carcinoma. *Nutr Cancer.* 2011;63(6):908–15.
8. Clague A, Lin J, Cassidy J, Cassidy A. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(3):801–7.
9. Cotran S, Kumar V, Collins T. *Patología estructural y funcional de Robbins.* 6ta ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2000.
10. Isbarn H. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol.* 2009;19(3):247–57.

# Aplicaciones útiles del PET SCAN EN NEUROCIRUGÍA. Useful Applications of PET SCAN IN NEUROSURGERY.

Dr. César Chong Loor<sup>(a)</sup>, Dra. Evelyn Frías-Toral<sup>(b)</sup>.

<sup>(a)</sup>Médico Tratante del Dpto. de Neurocirugía.

<sup>(b)</sup>Medicina y Cirugía General, Asistente del Dpto. de Docencia e Investigación.  
Sociedad de Lucha contra el Cáncer - SOLCA.  
Guayaquil - Ecuador.

## RESUMEN

La Tomografía con Emisión de Positrones (PET) es una herramienta diagnóstica sustentada en Medicina Nuclear, que produce imágenes tridimensionales que permiten estudiar cambios del metabolismo cerebral mediante elementos denominados marcadores radioactivos y estos cambios se observan a través de imágenes. En pacientes neuro - oncológicos se complementa con la Tomografía Axial Computada y Resonancia Magnética ofreciendo una importante información para la planificación quirúrgica.

Tiene una utilidad objetiva al mejorar el diagnóstico entre la extensión tumoral cerebral y extracerebral según el caso. Establece el diagnóstico diferencial de radionecrosis con recidiva tumoral, lo cual no se puede conseguir con Resonancia Magnética y ayuda a determinar el pronóstico. En las recidivas de Glioblastoma Multiforme permite definir la extensión de la lesión a través de fibras comisurales y de proyección, los cuales no pueden ser observados con otros procedimientos de imagen. Por tanto, debe recomendarse su uso en pacientes neuro - oncológicos para establecer diagnóstico y pronóstico con mayor certeza.

**Palabras Claves.-** Glioblastoma, neoplasia Cerebral, PET.

## SUMMARY

The Positron Emission Tomography scan (PET scan) is a diagnosis method based on nuclear medicine that offers tridimensional images to analyze changes in brain metabolism through radioactive tracers, these changes are observed in images. In neuro-oncological patients, PET scan with Cranial Computed Tomography (CT) scan and Magnetic Resonance Image (MRI) offer important information to surgical planning.

It has an objective value to improve diagnosis between brain and extra-cerebral tumor extension as appropriate. It provides the differential diagnosis of radionecrosis from tumor recurrence, which cannot be achieved with MRI and helps to determine the prognosis. In recurrent multiform glioblastoma, it defines the extent of injury through commissural and projection fibers, which cannot be seen with other imaging procedures. Therefore, it should be recommended to use it in neuro-oncological patients to define diagnosis and prognosis with greater certainty.

**Keywords.-** Glioblastoma, brain tumors, PETscan.

## CORRESPONDENCIA:

Dr. César Chong Loor - Servicio Neurocirugía - Sociedad de Lucha contra el Cáncer - SOLCA  
E-mail: drcesarchong@hotmail.com - Teléfono: (593-4) 2288088 ext. 154 - Guayaquil - Ecuador  
Fecha de recepción: 12 julio 2013 - Fecha de aprobación: 7 de noviembre de 2013.

# INTRODUCCIÓN

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es una técnica sustentada en Medicina Nuclear, que produce imágenes tridimensionales de procesos en el cuerpo, con sensibilidad y resolución anatómica con cortes finos (4 - 7 mm) que delimitan las estructuras. Estos procesos a estudiarse pueden ser en reposo o cuando hay eventos activos bioquímicos neuronales (epilepsia, inducción, dolor).

El PET scan permite estudiar cambios del metabolismo cerebral mediante elementos denominados marcadores radioactivos (Glucosa, Metionina, agua, entre otros) que se introducen en el cuerpo y a partir de allí, observar el comportamiento que tienen estos elementos cuando son utilizados en el metabolismo celular, los mismo que son verificables y comparables a través de imágenes.

En Neurocirugía Oncológica el PET es una herramienta que permite de forma sustancial una ayuda en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los diferentes pacientes. Si bien es cierto que la Tomografía Axial Computada (TAC) y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) craneal han ofrecido una importante ayuda para el cometido señalado.

Con éstas se evidencian básicamente cambios estructurales, en la RMN se observan algunos cambios funcionales neuronales que se pueden apreciar con la Espectroscopía, pero no son específicos y con limitaciones en la parte oncológica que pueden ser complementadas con el PET scan<sup>1,2</sup>.

El PET scan, identifica cambios fisiopatológicos dados por el metabolismo que se ha modificado en las células tumorales, que pueden consumir de forma alterada la glucosa radioactiva marcada, consiguiéndose una ventaja comparativa interesante en relación a los otros procedimientos por imágenes. Además el PET scan puede ofrecer una valiosa ayuda en otras patologías, en enfermedades degenerativas tales como Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, entre otras.

Esto gracias a que pueden utilizarse otros marcadores radioactivos según el modelo clínico a seguir y de acuerdo a los cambios bioquímicos sensibles de evidenciarse con la utilización de otros marcadores radioactivos (Metionina, Dopamina,

entre otros)<sup>3,4</sup>. En la patología oncológica la Glucosa en su presentación Fluoro-2-desoxiglucosa (FDG) se mantiene como el mejor trazador radioactivo ya que su consumo es muy sensible en las células neoplásicas, las que tienen un acelerado crecimiento que se traduce en hipermetabolismo de consumo de Glucosa y que se observa en las imágenes que captan esta intensa utilización de FDG.

En el otro espectro, cuando las células tienen un limitado metabolismo, habrá una disminución en el consumo de FDG y una imagen que representa escasa captación de este consumo. Una situación particular se presenta con células necróticas neoplásicas que ya no tienen consumo, aunque a lado de ellas hay células con alto metabolismo; estas diferentes captaciones del comportamiento neoplásico pueden evidenciarse en las imágenes del PET.

Adicionalmente a lo ya señalado el PET muestra cambios funcionales en estadios precoces antes que estructurales, esto abre una interesante puerta en el abordaje terapéutico de patologías con manifestaciones clínicas leves o subclínicas con beneficios a los pacientes por las medidas terapéuticas precoces que se puedan tomar.

Desde Noviembre de 2011, se viene realizando en el Instituto Oncológico Nacional "Sociedad de Lucha contra el Cáncer" (SOLCA) Guayaquil, exámenes de Pet-Scan con el equipo CT-PET General Discovery Multi Ch8, y el ciclotrón General Electric isótopo Flúor 18, radiofármaco 18FDG.

El Servicio de Neurocirugía de SOLCA Guayaquil ha solicitado estas exploraciones en determinados pacientes entre ellos quienes han recibido radioterapia, con sospecha de recidiva tumoral y es preciso excluir el diagnóstico de radionecrosis, establecer la extensión exacta de extensión tumoral, para establecer el foco epileptogénico en pacientes con tumor cerebral, entre otros casos.

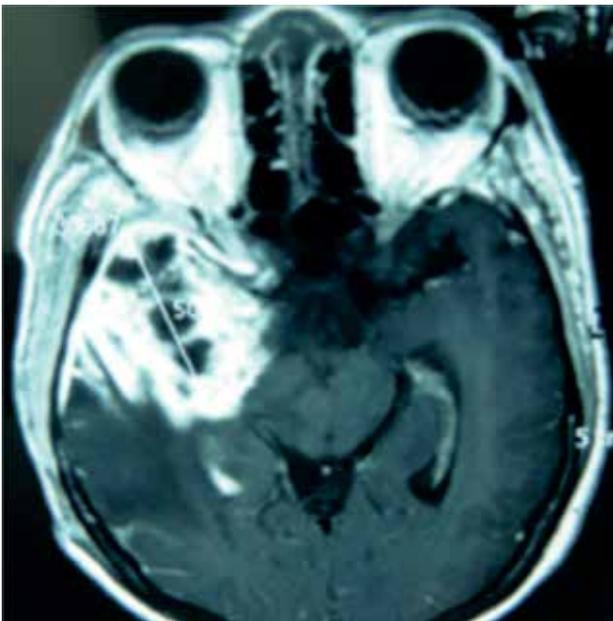
A continuación se presentarán 4 casos clínicos representativos en que el PET scan jugó un rol importante por la información que proporcionó y permitió tomar una decisión terapéutica apropiada.

## Caso 1: Recidiva de Glioblastoma Multiforme.

Paciente femenina, 24 años de edad, con antecedentes de intervención quirúrgica en otro centro hospitalario aproximadamente 5 meses

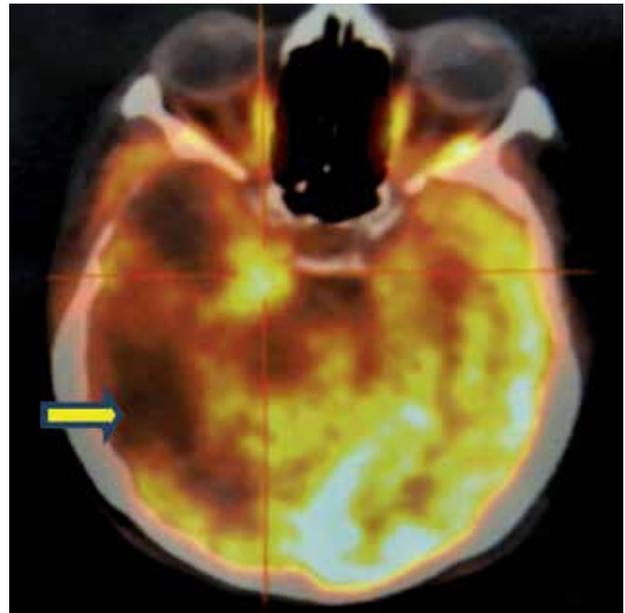
atrás, de una lesión expansiva temporal derecha, cuya anatomía patológica reveló Glioblastoma Multiforme. Recibió radioterapia y quimioterapia. Neurológicamente: consciente, no déficit en vías largas, Glasgow 15 y Karnofski 90%.

**Exámenes Complementarios de Imágenes:** Se practicó RMN que evidenció en T1 (Figura 1A) lesión expansiva en lóbulo temporal derecho, que capta el contraste de forma irregular y que ocupa el polo temporal derecho extendiéndose hacia la región paraselar incluyendo seno cavernoso ipsilateral, ocupa la cisterna perimesencefálica y se proyecta hacia los ganglios basales, ejerce compresión sobre el sistema ventricular con disminución del asta anterior del mismo.



**Figura 1A.-** RMN en secuencia T1 evidencia lesión expansiva temporal derecha que capta el contraste de forma irregular y ocupa el polo temporal derecho extendiéndose hacia la región paraselar incluyendo seno cavernoso, y la cisterna perimesencefálica ipsilateral. Adicionalmente se proyecta hacia ganglios basales ejerciendo compresión del asta anterior del sistema ventricular.

Además, se realizó PET scan que evidenció imagen (Figura 1B) a nivel del lóbulo temporal derecho con gran actividad metabólica correspondiente a la recidiva tumoral ya objetivada previamente mediante RMN. Sin embargo se observa una mayor extensión de la lesión a través de fibras de asociación y proyección del lóbulo temporal que conectan éste con el lóbulo occipital, esta última no detectada con la RMN craneal. Este tipo de extensión se presenta en los tumores gliales de alta agresividad, tal es el caso del Glioblastoma Multiforme que se extiende a través de fibras de sustancia blanca (ver Flecha).



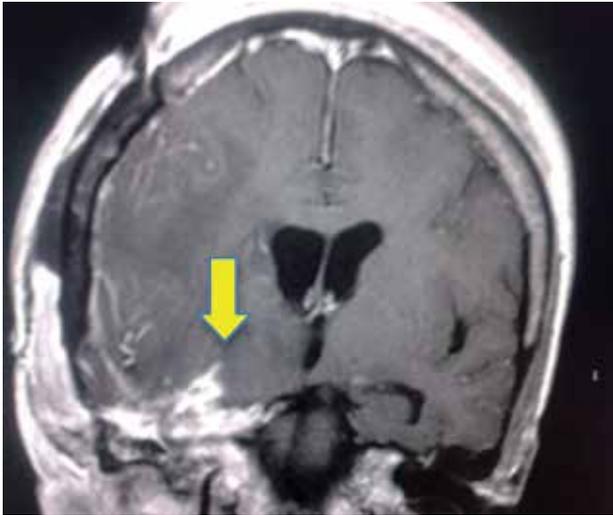
**Figura 1B.-** PET scan evidencia imagen del lóbulo temporal derecho con gran actividad metabólica correspondiente a la recidiva tumoral ya objetivada mediante RMN. Obsérvese extensión de la lesión a través de fibras de asociación y proyección del lóbulo temporal que conectan éste con el lóbulo occipital (ver Flecha).

**Cirugía:** Se realiza abordaje fronto-temporal derecho, con cabeza fijada en 3 puntos con cabezal de Mayfield, con modelo osteoplástico, el músculo temporal se separa de su inserción y se lo refleja inferiormente, quedando expuesta la escama temporal en toda su extensión incluyendo parte basal y polar, se observan los rastros de craniotomía previa. En este momento se amplía craniotomía quedando expuesta la región temporal basal y polar en toda la extensión.

La dura queda expuesta y utilizando regla milimetrada se procede a medición desde punta del lóbulo temporal hasta el sitio donde se realizará corticectomía y exéresis del tumor en hemisferio no dominante 6 - 7 centímetros. Se realiza apertura de dura en modelo convencional observándose lesión tumoral adherida a dura y se inicia vaciamiento tumoral utilizando el aspirador ultrasónico y realizándose resección macroscópica total y obteniéndose muestras para estudio anatómopatológico. Se cierra por planos según técnica habitual.

**Evolución:** Satisfactoria, sin déficit neurológico agregado, Glasgow 15, Karnofsky 100%. Se realiza RMN craneal a las 24 horas y a la 4ta semana del postoperatorio, evidenciándose en T1 y T2 cambios posquirúrgicos, reexpansión del sistema ventricular

en relación a imagen preoperatorio, se observa alguna captación patológica residual a nivel de seno cavernoso y región basal temporal (ver flecha), el resto de estructuras se encontraban dentro límites normales (Figura 1C). El resultado de la Anatomía Patológica fue Glioblastoma Multiforme.



**Figura 1C.-** RMN craneal en secuencia T1 realizada 4 meses del postoperatorio, se evidencian cambios posquirúrgicos, reexpansión del sistema ventricular en relación a control preoperatorio, se observa captación patológica residual a nivel de seno cavernoso y basal temporal (ver flecha), resto dentro límites normales.

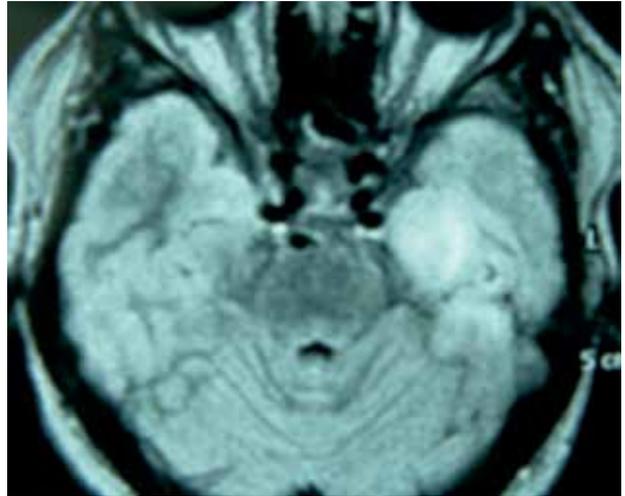
## Caso 2: Epilepsia Refractaria y Astrocitoma de Bajo Grado.

Paciente masculino, 9 años de edad, con antecedentes de lesión temporal izquierda que se había practicado aproximadamente 3 años atrás por una biopsia estereotáxica con resultados de Anatomía Patológica de Astrocitoma de Bajo Grado y que posteriormente presentó criterios de remisión de tumor clínico/imágenes conforme el control evolutivo. Hace 2 años aproximadamente le realizan en otro centro, abordaje directo de lesión con empeoramiento de crisis convulsivas.

Presentando más de 10 episodios/día y sin respuesta a medicación anticonvulsivante (Epilepsia refractaria). Además tiene retraso psicomotor importante posiblemente secundario a Epilepsia.

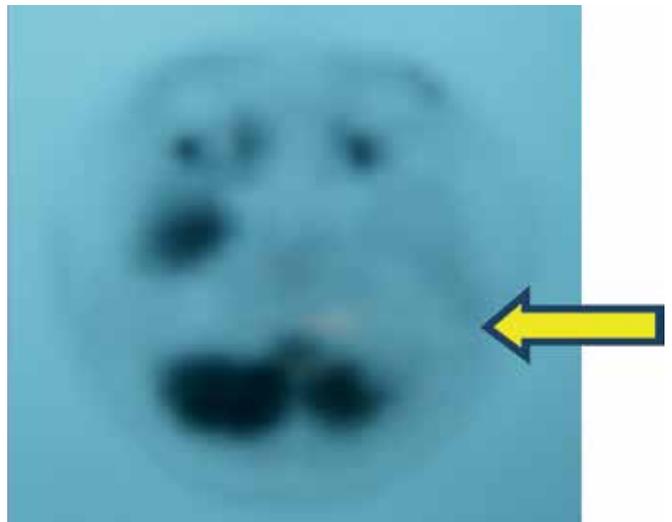
**Exámenes Complementarios:** Se realizó Electroencefalograma (EEG) y video EEG que evidenció actividad paroxística en región temporal izquierda. La RMN evidenció en secuencias T1,T2 y flair cambios posquirúrgicos en región temporal izquierda, a nivel temporal mesial cambios de señal correspondiente a residuo tumoral que no capta el

medio de contraste, sistema ventricular normal sin desplazamiento (Figura 2A).



**Figura 2A.-** RMN en secuencia flair evidenció cambios posquirúrgicos en región temporal izquierda, a nivel temporal mesial cambios de señal correspondiente a residuo tumoral que no capta el medio de contraste, sistema ventricular normal sin desplazamiento.

El PET scan demostró una amplia área de bajo metabolismo del lóbulo temporal izquierdo (Ver flecha Figura 2B), cambios que en estudio comparativo con las diferentes secuencias de RMN no se visualizaban. Esta área tenía correlación con video EEG realizado.



**Figura 2B.-** PET scan demostró en lóbulo temporal izquierdo una amplia área de bajo metabolismo del lóbulo temporal izquierdo (Ver flecha). En el estudio comparativo con las diferentes secuencias de RMN no se visualizaban estos cambios.

**Cirugía:** Se realizó bajo fijación de cabeza en 3 puntos (cabezal Mayfield), craniotomía fronto-temporal izquierda, que involucra la punta del

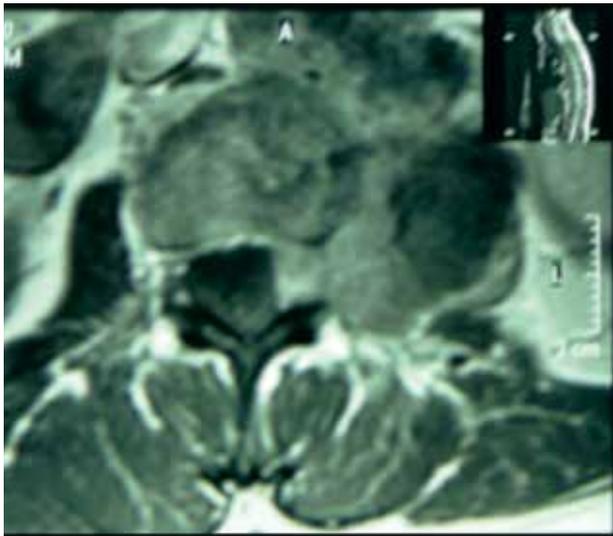
temporal, se procede a realizar mediciones y la lobectomía se planifica en 4 - 5 cms de la punta del temporal, por tratarse del hemisferio dominante según criterio funcional habitual.

**Evolución:** Es favorable, las crisis disminuyen sustancialmente a 1 episodio por día, hay disminución del estado de irritabilidad y neurológicamente no hay ningún déficit neurológico agregado.

**Caso 3: Adenocarcinoma Metástasico**

Paciente masculino, 59 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés. Había presentado dolor intenso en región lumbar de aproximadamente 2 meses evolución que le condicionaba impotencia funcional. En la exploración física presentaba puntos dolorosos positivos en L2, neurológicamente sin déficit.

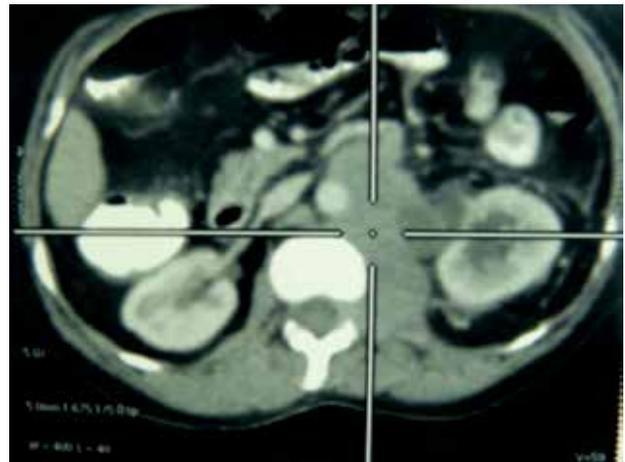
**Exámenes Complementarios:** Se realizó RMN de columna total, evidenciándose a nivel de L2, lesión de aspecto tumoral paravertebral, que invade el cuerpo vertebral y el agujero de conjunción a ese nivel, no capta el medio de contraste (Figura 3A).



**Figura 3A.-** RMN columna total, evidencia a nivel de L2 lesión aspecto tumoral paravertebral, que invade el cuerpo vertebral y el agujero de conjunción, no capta el medio de contraste. Además en T3 evidenciaba cambios patológicos discretos en cuerpo vertebral.

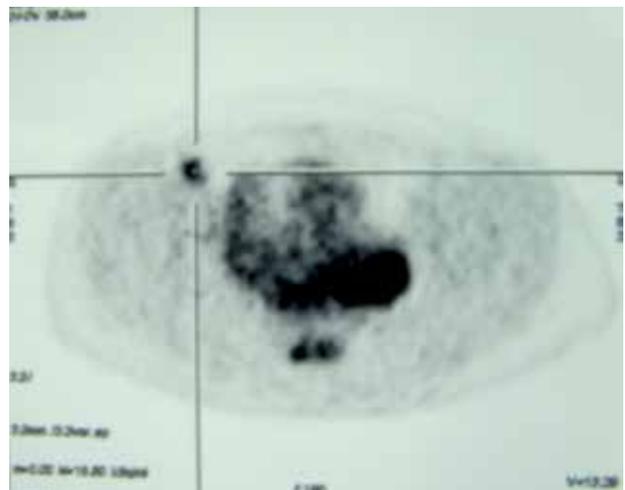
Además en la tercera vértebra torácica (T3) se evidenciaba cambios patológicos discretos en cuerpo vertebral. Se realizó PET scan (18-FDG) que evidenció lesión descrita antes, a nivel L2 de localización retroperitoneal y que se extendía hacia región paravertebral izquierda con infiltración de

componentes del arco posterior de vértebra L2 que presentaba un metabolismo incrementado en relación a otras áreas (Figura 3B).



**Figura 3B.-** PET scan que evidenció lesión descrita antes a nivel L2 de localización retroperitoneal y que se extendía hacia región paravertebral izquierda con infiltración de componentes del arco posterior de vértebra L2 que presentaba un metabolismo incrementado en relación a otras áreas.

Además presentaba una lesión pequeña nodular (<2cms) con hipermetabolismo en lóbulo pulmonar derecho no evidenciable con otras exploraciones de imágenes, esta lesión se catalogó de aspecto metastásico (Figura 3C).



**Figura 3C.-** PET scan evidencia en lóbulo pulmonar derecho, nódulo con hipermetabolismo de glucosa, no era evidenciable con otras exploraciones de imágenes, esta lesión es de aspecto metastásico.

**Cirugía:** Se realizó una punción biopsia percutánea de lesión mediante guía radiológica a nivel paravertebral L2 Izquierda. El resultado de la Anatomía Patológica fue Adenocarcinoma Indiferenciado.

**Evolución:** El paciente recibió quimioterapia y radioterapia complementaria.

**Caso 4: Glioblastoma Recidivante y Sangrado tumoral.**

Paciente masculino, 32 años de edad, con antecedentes de Intervención quirúrgica de tumor parietal izquierdo, catalogado de Glioblastoma Multiforme hace 1 año y medio. Recibiendo quimioterapia y radioterapia posteriormente. Ingres a Emergencia con crisis convulsivas y estado postictal.

Después de resolución postictal, neurológicamente Glasgow, sin déficit vías largas y a través de defecto craneal de cirugía previa se observaba alguna protrusión por lesión subyacente.

**Exámenes Complementarios:** TAC craneal en cortes coronal, axial y sagital que evidencia imagen hiperdensa en región parietal izquierda correspondiente a contenido hemático, defecto óseo craneal, en el que se evidencia protrusión a través del mismo por el hematoma subyacente, en el sistema ventricular no se observa desplazamiento.

No hubo empeoramiento neurológico y el TAC craneal control después de aproximadamente una semana evidenció que el hematoma estaba en proceso de reabsorción.

La RMN craneal en secuencia T1 en cortes axial, sagital, y coronal evidenciaba lesión con intensidad heterogénea localizada en región parietal izquierda con componente hemático, no se puede diferenciar de la lesión tumoral, y que protruye a través del defecto óseo craneal, el diámetro mayor era de 55 mm. (Figura 4A)

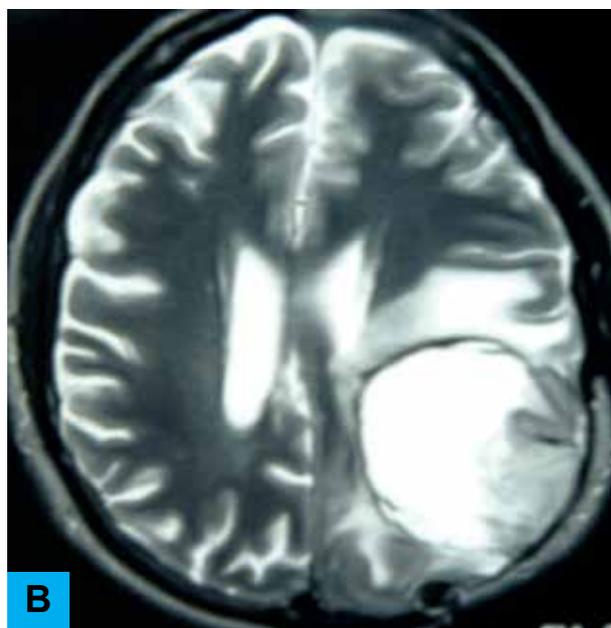
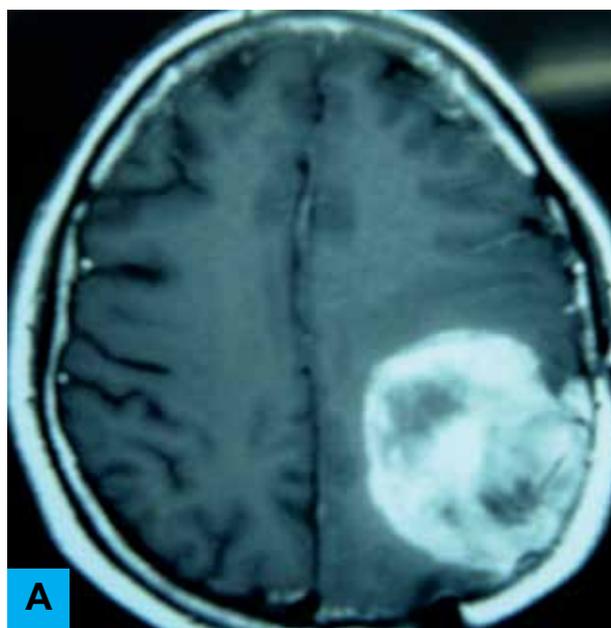
En secuencia flair se evidenciaba lesión parietal izquierda con un componente hiperintenso subcortical que se extiende hasta el asta posterior del sistema ventricular y un componente cortical con intensidad diferente, la lesión comprime levemente el sistema ventricular y provoca edema perilesional.

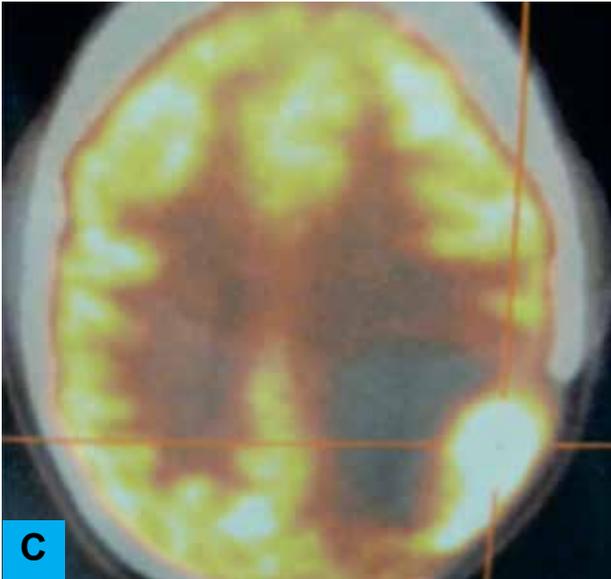
En secuencia T2 y difusión evidencia lesión descrita con un componente más profundo de aspecto hemático y otro componente tumoral

hacia la superficie, con discreto efecto de masa y compresión del asta posterior del sistema ventricular. En la secuencia vascular RMN (Figura 4B) no se observan alteraciones significativas, se descarta malformación vascular.

En el estudio de PET scan (Figura 4C) se evidencia en cortes axial, coronal y sagital un área de hipermetabolismo en región temporo-occipital izquierda superficial cortical.

En el estudio comparativo de PET scan y RMN se observa que en T1 con contraste no hay diferencia entre el contenido hemático y el componente tumoral, los cuales presentan una captación irregular.





**Figuras 4.-** (A) RMN en T1 con contraste se observa lesión en región parieto-occipital derecha con captación irregular, y no hay diferencia entre el contenido hemático y el componente tumoral. (B) RMN en la secuencia T2 tiene mejor resolución, se diferencian mejor los dos componentes, uno superficial que corresponde a tumor y otro profundo con señales de mayor intensidad por presentar contenido hemático en diferentes fases de degradación. (C) PET scan que evidencia un área de hipermetabolismo en región superficial cortical que corresponde a lesión tumoral y otro componente que no capta hacia la parte subcortical que correspondería al contenido hemático coincidiendo con la imagen de T2.

En la secuencia T2 se diferencia mejor dos componentes, superficial que corresponde a tumor y otro profundo con señales de intensidad por presentar contenido hemático en diferentes fases de degradación. El PET scan establece con exactitud la parte tumoral en relación con el aumento metabólico y una parte sin actividad metabólica que corresponde al hematoma.

**Cirugía:** Se realiza una exéresis macroscópica total, el estudio anatomopatológico confirmó recidiva de Glioblastoma Multiforme

**Evolución:** El paciente evoluciona favorablemente, la exploración neurológica del posquirúrgico se encontraba dentro de la normalidad. Sin embargo después de 5 meses, el paciente presenta nueva recidiva tumoral. Por lo que es declarado fuera de recursos terapéuticos.

## DISCUSIÓN

En el estudio del PET scan se observa que hay ciertas áreas del cerebro que captan normalmente cantidades importantes de 18-FDG porque son

áreas metabólicamente activas y con alto consumo de glucosa, entre ellos la corteza cerebral, los ganglios de la base, el tálamo y el cerebelo, haciendo que la interpretación en estas áreas sea algo más difícil en los casos neurooncológicos, debiendo considerarse la biodistribución uniforme del metabolismo de la glucosa<sup>1,2,5</sup>.

El PET scan pone en evidencia la progresión tumoral y que en el caso de Astrocitoma de Alto Grado Indiferenciado, se hace a través de las fibras de proyección y comisurales de sustancia blanca que se pone en evidencia en el caso 2, y que no pueden ser evidenciados o muy pobremente definidos en las diferentes secuencias de RMN, este es el motivo por el cual el Neurocirujano, en la planificación de la exéresis considera que ésta sería limitada, ya que estas fibras van más allá del campo quirúrgico la mayoría de veces y en otros casos la resección de estas fibras con diseminación tumoral, aumentaría la morbilidad del paciente.

En pacientes que han recibido radioterapia establece el diagnóstico diferencial ya que permite excluir radionecrosis que pudiera presentarse en estos casos, la actitud quirúrgica y el pronóstico son diferente en recidiva tumoral y radionecrosis<sup>5-10</sup>.

Por otro lado, los Astrocitomas de Alto Grado Indiferenciado al tratarse de una lesión con alto crecimiento y neovascularización, tienen algún riesgo de sangrado como 4to caso, en que el tumor se diferencia del hematoma porque el primero tiene un alto metabolismo que se diferencia plenamente del segundo.

Esto último se puede ver en la RMN pero el comportamiento de la sangre varía de acuerdo al momento evolutivo de la misma y cuando se asocia a lesión tumoral podría presentar alguna distorsión al respecto<sup>11</sup>. Aunque la secuencia T2 y flair pueden aclarar al respecto como ocurrió en este caso.

Uno de los síntomas de las lesiones tumorales cerebrales son las crisis convulsivas, las cuales en ocasiones se originan en un foco adyacente o diferente al sitio del tumor, que precisa ser estudiado con estudios neurofisiológicos (EEG, Video EEG) y con imágenes. En ciertas ocasiones como el caso 2, la RMN no puede identificar el foco epileptogénico potencial que lo puede hacer el PET scan, en que se observa un área de hipometabolismo en el periodo interictal<sup>12-14</sup>.

El PET scan puede ser utilizado en los Centros

Oncológicos para establecer extensión del tumor y el estadiaje respectivo<sup>15</sup>. En ciertos casos de posible lesión única, y con alta sospecha de lesión neoplásica confirmar si ésta es única o existen otras posibles lesiones metastásicas, como es el caso 3, en que la lesión de columna se asociaba con lesión a nivel pulmonar. Otra vez el enfoque de la actitud terapéutica debe considerar la extensión de las lesiones<sup>8,16,17</sup>.

## CONCLUSIONES

- El PET es una herramienta diagnóstica de valor en pacientes neuroquirúrgicos incluyendo predominantemente oncológicos.
- Se complementa con TAC, RMN y ofrece una

importante información para planificación quirúrgica. Tiene una utilidad objetiva en mejorar varios aspectos del diagnóstico, entre ellas la extensión tumoral cerebral, extracerebral, entre otros.

- Establece el diagnóstico diferencial de radionecrosis con recidiva tumoral que en RMN tienen iguales características.
- Es de gran utilidad para establecer diagnóstico y pronóstico en los pacientes neurooncológicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado X. Captaciones fisiológicas en el cuerpo humano en estudios PET-CT con 18-FDG. *Rev Oncol Ecu.* 2009; 19(3-4):75-81.
2. Mireles E, Estrada G. Metabolismo y variantes anatómicas. En: Altamirano L, Estrada G, Carreras J, editores. *PET y PET/CT Oncología*. 1ra ed. México: Ed. Intersistemas; 2005; p. 9-18.
3. Herholz K. PET studies in dementia. *Ann Nucl Med* 2003;17(2):79-89.
4. Silverman. D. Brain 18F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med.* 2004;45(4):594-607
5. Chao S, Suh J, Raja S, Lee S, Barnett G. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer.* 2001, 96:191–197.
6. Tran D, Jensen R. Treatment-related brain tumor imaging changes: So-called “pseudoprogression” vs. tumor progression: Review and future research opportunities. *Surg Neurol Int.* 2013; 4(Suppl 3): S129–S135.
7. Kickingereeder P, Dorn F, Blau T, Schmidt M, Kocher M, Galldiks N. Differentiation of local tumor recurrence from radiation-induced changes after stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastasis: case report and review of the literature. *Radiat Oncol.* 2013; 8:52.
8. Erdi Y. Limits of Tumor Detectability in Nuclear Medicine and PET. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2012; 21(1): 23-28.
9. Di Chiro G, De La Paz R, Brooks R, Sokoloff L, Kornblith P, Smith B, et al. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology.* 1982, 32(12): 1323–1329.
10. Truong M, St Clair E, Donahue B, Rush S, Miller D, Formenti S, et al. Results of surgical resection for progression of brain metastases previously treated by gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery.* 2006, 59:86–97.
11. Dhermain F, Hau P, Lanfermann H, Jacobs A, van den Bent M. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol.* 2010, 9:906–920.
12. Ollenberger G. Assessment of the role of FDG PET in the diagnosis and management of

children with refractory epilepsy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(11):1311-6.

13. Carne R. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. Brain. 2004;127(10):2276-2285.
14. Casse R. Positron emission tomography and epilepsy. Mol Imaging Biol. 2002;4 (5):338-51.
15. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. J Nucl Med. 2007, 48:1468-1481.
16. Biroli A, Cecchi P, Pragal S, Hanspeter E, Schwarz A. Cerebral Metastasis from a Previously Undiagnosed Appendiceal Adenocarcinoma. Oncological Medicine. 2012. DOI:10.1155/2012/192807. PubMed PMID: 192807.
17. Ryu J, Lee S, Lee E, Min K. A Case of Paraneoplastic Limbic Encephalitis Associated with Small Cell Lung Cancer. Tuberc Respir Dis. 2012;73:273-277.

## Centro Privado de Diagnóstico Precoz del Cáncer



**Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador**

Instituto Oncológico Nacional  
Dr. Juan Tanca Marengo  
Solca

Consultas Previa Cita: 2288088 - 2289038  
Guayaquil - Ecuador

# El cáncer es curable

si se lo diagnostica a tiempo...  
ayúdenos a descubrirlo.



**Sociedad de Lucha  
Contra el Cáncer del Ecuador**

**GUAYAQUIL - QUITO - CUENCA - PORTOVIEJO  
MACHALA - LOJA - RIOBAMBA - AMBATO**



# 5C10

5TO CURSO INTERNACIONAL  
DE ONCOLOGÍA

**12-15 NOV 2014**  
Hotel Oro Verde  
Manta-Ecuador

	hasta <b>OCT 31</b>	desde <b>NOV 01</b>
Médicos especialistas	\$130.00	\$150.00
Médicos generales y residentes	\$100.00	\$120.00
Enfermeras y Licenciados Tecnología Médica	\$80.00	\$100.00
Auxiliares de enfermería	\$60.00	\$80.00
Estudiantes	\$40.00	\$60.00

#### CURSOS SATÉLITES:

**2do** Simposio Internacional del Paciente Crítico Oncológico / **1er** Simposio Internacional de Transplante de Médula Ósea / **1er** Simposio Internacional de Onco-hematología Pediátrica / **Cursos** de Accesos Vasculares para Enfermería Oncológica / **1eras** Jornadas de Tecnología Médica en Oncología

Más información e inscripciones al teléf. : 05 2580-012 al 026 Ext. 1128  
E-mail: [docencia\\_investigacion@solcamanabi.org](mailto:docencia_investigacion@solcamanabi.org)  
[www.solcamanabi.org](http://www.solcamanabi.org)



ORGANIZA



CON EL  
AVAL DE



# INSTRUCCIONES PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA “ONCOLOGÍA”

La revista ONCOLOGÍA, órgano oficial de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA), considera para su publicación artículos originales, revisiones, artículos especiales, casos clínicos y cartas al editor. Asimismo, se publicarán los resúmenes de los trabajos seleccionados para su presentación en los diferentes eventos científicos organizados por las sedes nacionales de SOLCA.

Los artículos publicados en ONCOLOGÍA se encuentran resumidos e indexados en Excerpta Medica – EMBASE, Índice Latino Americano, IMBIOMED y CICH – UNAM.

## 1. Remisión de manuscritos

Los manuscritos pueden remitirse por:

a) Correo electrónico:

[revista@solca.med.ec](mailto:revista@solca.med.ec), [revistaoncologia@gmail.com](mailto:revistaoncologia@gmail.com)

b) Correo convencional:

Revista Oncología  
Hospital ION-SOLCA  
Av. Pedro J. Menéndez Gilbert  
Casilla 5255 ó 3623  
Guayaquil – Ecuador

Cuando se envíe el material impreso, debe adjuntarse el CD conteniendo dicho material. Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de ONCOLOGÍA y no podrán ser reproducidos parcial o totalmente sin permiso de la Editorial de la Revista. En caso de publicación del trabajo, el autor cede de forma exclusiva a la Revista los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo. No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista biomédica.

## 2. Tipos de manuscritos susceptibles de ser publicados

### 2.1. Editoriales

Salvo excepciones, su redacción se hará por encargo del Comité Editorial sobre un tema de actualidad, que se refiera o no a un artículo que se publique en el mismo número de ONCOLOGÍA. Habitualmente tendrá una extensión de 800-1.000 palabras con un máximo de 15 citas bibliográficas. Se prefiere que sólo haya un autor.

### 2.2. Artículos Originales

Descripción de investigaciones clínicas, experimentales o técnicas que contribuyan a ampliar el conocimiento sobre un tema oncológico. Los artículos originales deberán seguir el formato de Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. La extensión máxima del texto será de 2.500 palabras con un mínimo de 10 citas bibliográficas y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen estructurado, en español e inglés, con una extensión no superior a las **250 palabras**. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 8 palabras clave.

### 2.3. Revisiones

Trabajos de revisión y actualización bibliográfica acerca de temas relacionados con Oncología. La extensión máxima del texto será de 3.500 palabras con un mínimo de 20 citas bibliográficas y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen sin estructurar, en español e inglés, con una extensión no superior a las 150 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 8 palabras clave.

### 2.4. Artículos especiales

En esta sección se incluirán artículos relacionados con Oncología, que por sus características no puedan considerarse para la sección Originales o Revisiones. La extensión máxima del texto será de 3.500 palabras con un mínimo de 10 citas bibliográficas y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen sin estructurar, en español e inglés, con una extensión no superior a las 150 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 8 palabras clave.

### 2.5. Casos clínicos

Se dará especial prioridad a aquellos casos en los que la forma de presentación y/o la resolución del caso sea poco frecuente o novedosa. El texto debe contener una breve Introducción, la descripción del Caso Clínico, breve Discusión y Conclusiones. La extensión máxima del texto será 1.000 palabras con un máximo de 15 citas bibliográficas y hasta 3 figuras. Es indispensable incluir un resumen sin estructurar, en español e inglés, con una extensión no superior a las 150 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 5 palabras clave.

### 2.6. Cartas al Editor

El Comité Editorial anima a los lectores de ONCOLOGÍA a que remitan objeciones o comentarios relativos a artículos publicados recientemente en la Revista y, en algunos casos, sobre artículos relevantes publicados en otras revistas. Esta correspondencia debe contener ideas interesantes y comentarios que siempre estén apoyados por datos y referencias bibliográficas. Todas las cartas serán revisadas por el Comité Editorial y, en caso de ser aceptadas, se publicarán en la Revista. Siempre que sea posible, se publicará simultáneamente la carta con la respuesta de los autores del artículo comentado. La extensión máxima será de 450 palabras. El número máximo de autores será de 4.

## 3. Preparación del manuscrito

El manuscrito debe contener los siguientes apartados, en páginas separadas:

### 3.1. Primera página con el título

Esta página debe contener la siguiente información:

- Título, que deberá ser conciso pero informativo.
- 1 Nombre y 2 apellidos, de todos los autores ordenados según su participación (si el número es superior a 4 se aclarará, por escrito, el aporte de cada uno en la investigación o preparación del artículo); grado científico y categoría docente o investigativa más importante de cada autor, así como su institución y ciudad de los autores.
- Nombre, dirección postal, correo electrónico, teléfono y fax del autor que recibirá la correspondencia.
- Apoyos recibidos para la realización del estudio en forma de becas.
- Señalar si parte de la información del manuscrito fue presentada previamente en un congreso y especificar su nombre, la fecha y el lugar de celebración.
- Incluir el número de palabras del manuscrito, excluyendo la primera página con el título, el resumen, la bibliografía, figuras y tablas.

### 3.2. Resumen

Es uno de los apartados más importantes del manuscrito, porque a través de él se obtiene la información básica del estudio en los índices bibliográficos. Debe tener una extensión máxima de 150 ó 250 palabras, y debe estar estructurado en 4 partes: Introducción, que indicará los objetivos del estudio; Material y Métodos, donde se describirán las series de pacientes, el material de laboratorio y otros métodos utilizados, y la naturaleza

del estudio (aleatorizado, retrospectivo, experimental, etc.); Resultados, que incluirá los datos fundamentales con valores numéricos y su significación estadística, y Conclusiones, donde se señalarán de forma sucinta las principales resoluciones del estudio.

En las Revisiones, Casos Clínicos y Artículos especiales, el resumen no debe estar estructurado, pero debe ser igualmente informativo sobre su contenido. Se evitará el uso de abreviaturas en él. En todos los casos, los autores deben incluir asimismo la versión en idioma inglés de su resumen.

Tras el resumen los autores deberán especificar e identificar como tal de 3 a 8 palabras clave que ayudarán a la hora de indexar el artículo en las bases de datos. Para escoger estas palabras clave debe basarse en el listado reconocido internacionalmente para éste fin como son los términos del “Medical Subject Headings” (MeSH Terms) del Index Medicus que se pueden consultar y descargar en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>, así como su traducción al castellano correspondiente al vocabulario DECS ([http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/?IscScript=../cgi-bin/decsserver/decsserver.xis&interface\\_language=e&previous\\_page=homepage&previous\\_task=NULL&task=start](http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/?IscScript=../cgi-bin/decsserver/decsserver.xis&interface_language=e&previous_page=homepage&previous_task=NULL&task=start)).

### 3.3. Introducción

Será concisa y directamente relacionada con el trabajo. Debe contener el propósito del trabajo y resumir los fundamentos lógicos para su realización.

### 3.4. Material y métodos

En el párrafo inicial de la sección de Material y Métodos debe constar el tipo de diseño (experimental, clínico, retrospectivo, prospectivo, observacional, ensayo clínico, controlado o no, etc.) y ámbito del estudio (multicéntrico o no, tipo de centro, etc.).

Se identificarán los métodos y los procedimientos utilizados con detalle suficiente para permitir a otros investigadores reproducir la investigación. En los ensayos clínicos, se detallará el método de aleatorización. En el análisis estadístico se debe explicar la metodología utilizada.

### 3.5. Resultados

Relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas con el Material y Métodos empleados. Estos datos se presentarán en una secuencia lógica y pueden expresarse con detalle en el texto o bien en forma de tablas y figuras, pero no de forma repetida en el texto los datos de las tablas o figuras.

### 3.6. Discusión

El autor o autores intentarán ofrecer sus propias opiniones sobre el tema sin repetir con detalle datos aportados en la Introducción o los Resultados. Es importante establecer el significado y aplicación práctica de los resultados, así como la relación con publicaciones similares. Hay que poner énfasis en los aspectos novedosos e importantes del estudio y en las conclusiones que se obtienen.

### 3.7. Conclusiones

Deben ser expresadas de forma clara y concisa.

### 3.8. Referencias bibliográficas

Se presentarán en números arábigos según el orden de aparición en el texto. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número superíndice.

### 3.9. Tablas

Cada una de las tablas se presentará al final del manuscrito, después de la Bibliografía, en una hoja que incluirá:

- Numeración de la tabla según su orden de aparición en el texto, también con números arábigos, pero no secuencial con la numeración de las figuras;
- Enunciado (título) correspondiente. Se procurará que sean claras y sin rectificaciones. Las siglas y abreviaturas se acompañan siempre de una nota explicativa al pie.

### 3. 10. Figuras

Se considerarán figuras las fotografías, gráficos de datos y esquemas. Cada una irá en un archivo aparte preferiblemente en formato JPG o TIFF.

Las fotografías, esquemas y gráficos irán numeradas de manera correlativa y conjunta como figuras. Se debe incluir los pies de figura, en una página aparte, al final del manuscrito, tras la bibliografía o tras las tablas, si las hubiera, con la numeración arábica que corresponda a la figura.

## 4. Presentación de las citas bibliográficas

Se presentarán en números arábigos según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número como superíndice, independientemente de que se cite o no el nombre de los autores en el manuscrito del artículo.

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus, disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Se evitará en lo posible la inclusión como referencias bibliográficas de libros de texto y de Actas de reuniones. Se evitará el uso de frases imprecisas como referencias bibliográficas y no pueden emplearse como tales "observaciones no publicadas" ni "comunicación personal", pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. Las referencias bibliográficas deben comprobarse por comparación con los documentos originales, indicando siempre la página inicial y final de la cita.

El formato de las referencias bibliográficas debe seguir las normas adoptadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>, [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)) ó en su versión en español ([http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos\\_de\\_Uniformidad.pdf](http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf)).

Se observarán el ordenamiento de los elementos bibliográficos y el uso de los signos de puntuación prescritos por el estilo Vancouver. A continuación, se ofrecen ejemplos de algunos de los principales casos:

#### 4.1. Artículo de revista

Apellido y 1 inicial del nombre del autor separados por comas. Se citarán todos los autores si son 6 o menos de 6, colocando solamente una coma entre ellos, y un punto tras el último autor; si son 7 o más, relacionar sólo los 6 primeros y se añadirá la expresión et al.

A continuación se incluye el título del trabajo en el idioma original y un punto al final, abreviatura del nombre de la revista, seguido también de punto, año de publicación seguido de punto y coma, número de volumen tras lo cual se pondrán dos puntos, y páginas primera y última del trabajo, separadas por un guión.

##### 4.1.1. Cita de un artículo con menos de 6 autores:

Armendáriz-Rubio P, De Miguel Velasco M, Ortiz H. Comparación de colostomías e ileostomías como estomas derivativos tras resección anterior baja. Cir Esp. 2007;81:115-20.

##### 4.1.2. Cita de un artículo con más de 6 autores:

Bujalance F, Herrera N, Salvador M, Escudero J, Sierra M, Oliva C, et al. Tratamiento quirúrgico de la peritonitis. Cir Esp. 2007;81:139-43.

#### 4.2. Libro y capítulos de libro



#### **4.2.1. Cita de un libro completo:**

Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G, Pfaller M. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

#### **4.2.2. Cita de un capítulo de un libro:**

Weibel E. The structural basis of lung function. En: West J, editor. Respiratory physiology: people and ideas. New York: Oxford University Press; 1996; p. 3-46.

### **4.3. Documentos en formato electrónico**

#### **4.3.1. Artículo estándar en formato electrónico**

Si el documento está en html:

Castillo R, Reyes A, González M, Machado M. Hábitos parafuncionales y ansiedad versus disfunción temporomandibular. Rev Cubana Ortod [seriada en línea] 2001 [citado 2002 Abr 2]; 16(1):[aprox. 23 p.]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ord/vol16\\_1\\_01/ord03101.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ord/vol16_1_01/ord03101.htm)

#### **4.3.2. CD-ROM**

Anderson S, Poulsen K. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

### **4.4. Otros materiales publicados**

#### **4.4.1. Actas de conferencias**

Harnden P, Joffe J, Jones W, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

## **5. Revisión de los manuscritos**

Todos los trabajos remitidos son sometidos a un proceso de revisión anónima por parejas. El trabajo es enviado a dos revisores independientemente, los cuales evalúan el trabajo según una serie de parámetros (interés científico del tema, rigurosidad y claridad en la presentación de la información, metodología aplicada de acuerdo a los objetivos planteados, redacción acorde a las instrucciones, etc) y emiten un informe al editor de la revista.

Con el fin de evitar sesgos en la evaluación, los revisores reciben el trabajo omitiendo los nombres de los autores. El editor, en base a los informes de los revisores, comunica por escrito a los autores las observaciones y sugerencias de cambios (si las hubiere), con el fin de mejorar la calidad del trabajo, tanto en la forma como en el contenido.

## **6. Conflictos de Interés y Financiamiento de Artículos**

Declaración sobre aspectos de financiación o de cualquier otro tipo que pudiera llevar a un conflicto de intereses. Cuando los autores envían un manuscrito para publicación, son responsables de revelar todas las relaciones económicas y personales que pudieran sesgar su trabajo. Para prevenir la ambigüedad, los autores deben declarar explícitamente si existen o no conflictos de intereses, proporcionando detalles adicionales si es necesario en un carta que acompañe al manuscrito.