

REVISTA COLOMBIANA DE
HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA



ACHO



AVANCE CIENTÍFICO EN MELANOMA METASTÁSICO

El poder del sistema inmune

La importancia de la sobrevida a largo plazo

YERVOY® es el primer tratamiento en melanoma metastásico en demostrar un beneficio en la sobrevida a largo plazo*

YERVOY®

Ipilimumab. Solución Inyectable para Infusión Intravenosa. 50mg/10mL

ADVERTENCIA: REACCIONES ADVERSAS MEDIADAS POR LA RESPUESTA INMUNITARIA

Yervoy® puede provocar reacciones adversas graves y mortales mediadas por la respuesta inmunitaria a causa de la activación y proliferación de las células T. Estas reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria pueden afectar cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas graves más frecuentes mediadas por la respuesta inmunitaria son: enterocolitis, hepatitis, dermatitis (incluida la necrólisis epidérmica tóxica), neuropatía y endocrinopatía. La mayoría de estas reacciones mediadas por la respuesta inmunitaria se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, la menor parte de estos eventos se presentó algunas semanas o algunos meses después de haber interrumpido la administración de Yervoy®.

Discontinuar la administración de Yervoy® en forma permanente e iniciar un tratamiento con dosis altas de corticosteroides sistémicos para tratar las reacciones graves mediadas por la respuesta inmunitaria.

Evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enterocolitis, dermatitis, neuropatía y endocrinopatía, y evaluar los análisis bioquímicos clínicos, incluyendo pruebas de función hepática y tiroidea en el nivel basal y antes de cada dosis.

INDICACIONES Y USO

Yervoy® (ipilimumab) está indicado para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico.

CONTRAINDICACIONES

Yervoy® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ipilimumab o a cualquier otro componente de Yervoy®.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria:

- Enterocolitis: Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enterocolitis (como diarrea, dolor abdominal, moco o sangre en las heces, con o sin fiebre) y de perforación intestinal (como íleo y signos peritoneales). En los pacientes sintomáticos, se deben descartar las causas infecciosas y se debe considerar una evaluación endoscópica en el caso de los síntomas persistentes o graves. Discontinuar la administración de Yervoy® en forma permanente en los pacientes que presentan enterocolitis grave. Se debe interrumpir el tratamiento con Yervoy® si el paciente presenta enterocolitis moderada.

- Hepatitis: Se deben controlar las pruebas de la función hepática (niveles de transaminasa hepática y bilirrubina), y se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatotoxicidad antes de cada dosis de Yervoy®.

Se debe discontinuar la administración de Yervoy® de modo permanente en los pacientes con hepatotoxicidad de grados 3-5 (elevaciones de la AST o la ALT 5 veces superiores al límite superior normal o elevaciones en los niveles de bilirrubina total 3 veces superiores al límite superior normal). Se debe interrumpir la administración de Yervoy® en los pacientes que presentan una hepatotoxicidad de grado 2 (elevaciones de la AST o la ALT de más de 2,5 veces, aunque no más de 5, del límite superior normal, o una elevación de la bilirrubina total de más de 1,5 veces, aunque no más de 3, del límite superior normal).

- Dermatitis: Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de dermatitis, como erupción cutánea y prurito. Se debe discontinuar la administración de Yervoy® de modo permanente en los pacientes que presentan el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o erupción cutánea complicada por úlceras dérmicas de espesor total, o manifestaciones necróticas, ampollosas o hemorrágicas. Se debe interrumpir la administración de Yervoy® en pacientes que presentan signos y síntomas de moderados a graves.

- Neuropatías: Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora o sensorial, como debilidad unilateral o bilateral, alteraciones sensoriales o parestesia. Se debe discontinuar la administración de Yervoy® en forma permanente en los pacientes que presentan neuropatía grave (que

interfiere en sus actividades diarias), como síndromes parecidos al de Guillain-Barré. Se debe interrumpir la dosis de Yervoy® en los pacientes que presentan neuropatía moderada (que no interfiere en sus actividades diarias).

- Endocrinopatías: Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas y signos clínicos de inflamación de la glándula pituitaria, insuficiencia suprarrenal (incluida la insuficiencia suprarrenal aguda), e hipertiroidismo o hipotiroidismo.

Se deben realizar pruebas para controlar la función tiroidea y análisis bioquímicos clínicos al comienzo del tratamiento, antes de cada dosis, y según la indicación clínica en función de los síntomas.

Se debe interrumpir la administración de Yervoy® en los pacientes sintomáticos. Se debe comenzar la administración de corticosteroides sistémicos a una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una sustancia equivalente, y comenzar un tratamiento adecuado de reemplazo hormonal.

- Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidas las manifestaciones oculares: Se observaron las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas mediadas por la respuesta inmunitaria en menos del 1% de los pacientes tratados con Yervoy® en el Estudio 1: nefritis, neumonitis, meningitis, pericarditis, uveítis, iritis y anemia hemolítica.

En el programa de desarrollo clínico de Yervoy®, también se informaron las siguientes reacciones adversas probablemente mediadas por la respuesta inmunitaria con menos del 1% de incidencia: miocarditis, angiopatía, arteritis temporal, vasculitis, polimialgia reumática, conjuntivitis, blefaritis, episcleritis, escleritis, vasculitis leucocitoclástica, eritema multiforme, psoriasis, pancreatitis, artritis y tiroiditis autoinmunitaria.

Se debe discontinuar la administración de Yervoy® en forma permanente si se presentan reacciones adversas clínicamente significativas o reacciones adversas graves mediadas por la respuesta inmunitaria. Se debe discontinuar la administración de Yervoy® en forma permanente para el tratamiento de las enfermedades oculares mediadas por la respuesta inmunitaria que no responden al tratamiento inmunosupresor local.

Se debe interrumpir la administración de Yervoy® en forma permanente si se presentan reacciones adversas clínicamente significativas o reacciones adversas graves mediadas por la respuesta inmunitaria. Se debe discontinuar la administración de Yervoy® en forma permanente para el tratamiento de las enfermedades oculares mediadas por la respuesta inmunitaria que no responden al tratamiento inmunosupresor local.

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se presentaron en los pacientes que recibieron 3 mg/kg de Yervoy® fueron: fatiga, diarrea, prurito, erupción cutánea y colitis.

- En los estudios clínicos en los que se utilizaron dosis de Yervoy® de entre 0,3 a 10 mg/kg, también se informaron las siguientes reacciones adversas (incidencia menor del 1%, a menos que se especifique lo contrario): urticaria (2%), úlcera del intestino grueso, esofagitis, síndrome disneico agudo, insuficiencia renal y reacción a la infusión.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con Yervoy®.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Se debe usar Yervoy® durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

- Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana y al potencial de que se produzcan reacciones adversas graves en los niños lactantes a causa de la administración de Yervoy®, debe tomarse una decisión respecto de interrumpir la lactancia o la administración de Yervoy® considerándose la importancia de Yervoy® para la madre.

- No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Yervoy® en pacientes pediátricos.

Referencia
Inserto en español del producto. Marzo 2011.

Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico.

Código: YERCW2RMA12110001

*Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-723

REVISTA COLOMBIANA DE
HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA



ACHO

Miembros de la Junta Directiva ACHO 2011-2013

Presidente

Raimundo Manneh, MD

Vicepresidente

Carmen Rosales, MD

Secretario

Vanessa Ospina, MD

Tesorero

Carmen Rosales, MD

Vocales

Claudia Patricia Casas, MD, MSc
Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD^c
Ricardo Bruges, MD
Claudia Sossa, MD
Jaime González, MD
Javier Segovia, MD
William Mantilla, MD
Joaquín Guerra, MD
Gabriel Rodríguez, MD

COMITÉ EDITORIAL

Editor Jefe

Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD^c
Grupo Oncología Clínica y Traslacional
Instituto de Oncología
Fundación Santa Fe de Bogotá
(Bogotá, Colombia)

Editor Emérito

José Félix Patiño, MD, FACS hon.
Departamento de Cirugía
Grupo Soporte Metabólico y Nutricional
Fundación Santa Fe de Bogotá

Editor Ejecutivo

Diana Rivera, BS, MSc
Grupo Políticas y Movilización Social
Subdirección de Investigaciones
Instituto Nacional de Cancerología ESE
(Bogotá, Colombia)

Asistentes del editor

Henry Becerra, MD
Grupo Oncología Clínica y Traslacional
Instituto de Oncología
Fundación Santa Fe de Bogotá
(Bogotá, Colombia)

Andrés Acevedo, MD
Grupo Hematología y Trasplante
de Médula Ósea
Instituto de Oncología
Fundación Santa Fe de Bogotá
(Bogotá, Colombia)



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

MARZO DE 2013 • VOLUMEN 2 - NÚMERO 1 [Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología]

MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

León Darío Ortiz, MD, MSc
Departamento de Oncología
Instituto de Cancerología,
Clínica Las Américas (Medellín, Colombia)

Diana Torres, BSc, PhD
Instituto de Genética Humana
Pontificia Universidad Javeriana
(Bogotá, Colombia)

Ismael Samudio, Bioq., PhD
Departamento de Bioquímica
Pontificia Universidad Javeriana
(Bogotá, Colombia)

Noemí Reguart, MD, PhD
Instituto Clínico de Enfermedades
Hematológicas y Oncológicas (ICEHO)
Hospital Clínico y Provincial de Barcelona
(Barcelona, España)

Mauricio Lema, MD, MSc
Departamento de Hematología y Oncología
Clínica de Oncología Astorga
(Medellín, Colombia)

Andrés Yepes, MD
Departamento de Oncología
Hospital Pablo Tobón Uribe
(Medellín, Colombia)

Ricardo Bruges, MD, MSc
Grupo Oncología Clínica
Instituto Nacional de Cancerología
(Bogotá, Colombia)

Hernán Carranza, MD, MSc
Grupo Oncología Clínica y Traslacional
Instituto de Oncología Fundación Santa Fe
de Bogotá (Bogotá, Colombia)

Myriam Rodríguez, MD
Grupo Hematología y Trasplante de Médula Ósea
Instituto de Oncología Fundación Santa Fe
de Bogotá (Bogotá, Colombia)

Ricardo Cendales, MD, MSc, PhD^c
Grupo de Radioterapia
Clínica del Country (Bogotá, Colombia)

EDITORES ASOCIADOS

Ana María González, MD, MSc, PhD^c
Grupo Oncología Mamaria
The University of Texas MD Anderson Cancer
Center (Houston, Texas, EE. UU.)

Rafael Rosell, MD, PhD
Departamento de Oncología Médica
Instituto Catalán de Oncología (ICO)
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
(Barcelona, España)

Óscar Arrieta, MD, MSc
Clínica de Oncología Torácica y Laboratorio
de Oncología Experimental
Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)
(Ciudad de México, México)

CORRECCIÓN DE ESTILO

Lina Andrea Morales

ADMINISTRADOR PÁGINA WEB

Mauricio Lema, MD
Departamento de Hematología y Oncología
Clínica de Oncología Astorga
(Medellín, Colombia)

Producción editorial



Teléfonos: (571) 4255255, exts.: 1314, 1393, 1516
Av. calle 26 N° 82-70 Bogotá, D.C. - Colombia

Preprensa e impresión

LEGIS S.A.

Encuentre más información sobre
los temas publicados en este número en:

www.acho-web.org

Contáctenos para inquietudes y sugerencias en:
editor@acho.org o comite.editorial@acho.org

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* es la publicación trimestral de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO); los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. Se prohíbe la reproducción total o parcial de su contenido sin la autorización previa por escrito del editor y bajo las sanciones establecidas en las leyes locales e internacionales, por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo público. La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* se encuentra incluida en Imbiomed (<<http://www.imbiomed.com>>) y está disponible en formato digital en www.acho-web.org y en www.youblisher.com

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Publicación oficial de la ACHO] MARZO DE 2013 • VOLUMEN 2 - NÚMERO 1

EDITORIALES

- 10** Equivalencia terapéutica y biosimilares: más que homología
Laura Bernal, Andrés Felipe Cardona
- 13** Expansión global de los esfuerzos para el control de las metástasis peritoneales
Paul H. Sugarbaker

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 15** Estudio de bioequivalencia de una formulación genérica de tabletas recubiertas de imatinib mesilato por 400 mg *versus* Glivec®: un estudio comparativo, aleatorizado, abierto, de dosis única, en ayunas, de dos períodos, en dos secuencias cruzadas en voluntarios sanos colombianos
Mauricio Vargas, Carlos Bustamente
- 22** Peritonectomía radical y quimioterapia intraperitoneal: cinco años de experiencia en la Fundación Santa Fe de Bogotá
Jorge Miguel Otero, Fernando Arias, Eduardo Londoño, Martha Mora, Henry Becerra, Natalia Cortés, Omar Salamanca, Carlos Guerrero, Hernán Carranza, Carlos Vargas, Andrés Felipe Cardona

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 34** RANO, más que ficción
Nicolás Useche, Sonia Bermúdez, Andrés Felipe Cardona, Enrique Jiménez, Fernando Hakim, Germán Peña, Juan Armando Mejía, Gerardo Aristizábal, Carlos Emilio Restrepo, Carlos Bartels, Andrés Quintero, Hernán Carranza, Jorge Miguel Otero, Carlos Vargas, León Darío Ortiz

ARTÍCULO ESPECIAL

- 45** ¿Cómo quedamos los pacientes frente a la nueva reforma del sistema de salud?
Laura Ramírez, Adriana María Garzón

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

- 49** Expresión de STAT3 y respuesta a pirimetamina en un glioblastoma
Andrés Felipe Cardona, Andrés Quintero, Nicolás Useche, Sonia Bermúdez, Enrique Jiménez, Fernando Hakim, León Darío Ortiz
- 51** Urticaria vasculítica en un paciente con glioblastoma tratado con temozolamida y levetiracetam
Andrés Quintero, Andrés Felipe Cardona, Luisa Neira, Laura Bernal

ANUNCIOS ACHO

- 53** Por qué hacer un congreso de investigación en hematología y oncología
Claudia Patricia Casas

A LOS AUTORES

- 57** Instrucciones para desarrollo y publicación de artículos

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Publicación oficial de la ACHO] MARZO DE 2013 • VOLUMEN 2 - NÚMERO 1

EDITORIALS

- 10** Therapeutic equivalence and biosimilars: beyond homology
Laura Bernal, Andrés Felipe Cardona
- 13** Global expansion of efforts to control peritoneal metastases
Paul H. Sugarbaker

ORIGINAL ARTICLES

- 15** Bioequivalence study of a generic formulation of imatinib mesylate 400 mg film-coated tablets versus Glivec®: a randomized open-label trial, single-dose, fasting, two-period, two-sequence crossover comparison in healthy Colombian volunteers
Mauricio Vargas, Carlos Bustamente
- 22** Peritoneal cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: five years of experience at the Fundación Santa Fe de Bogotá (ONCOLGroup - ATIA study)
Jorge Miguel Otero, Fernando Arias, Eduardo Londoño, Martha Mora, Henry Becerra, Natalia Cortés, Ómar Salamanca, Carlos Guerrero, Hernán Carranza, Carlos Vargas, Andrés Felipe Cardona

REVIEW ARTICLE

- 34** RANO, more than fiction
Nicolás Useche, Sonia Bermúdez, Andrés Felipe Cardona, Enrique Jiménez, Fernando Hakim, Germán Peña, Juan Armando Mejía, Gerardo Aristizábal, Carlos Emilio Restrepo, Carlos Bartels, Andrés Quintero, Hernán Carranza, Jorge Miguel Otero, Carlos Vargas, León Darío Ortiz

SPECIAL ARTICLE

- 45** Where are patients in front of the new health reform?
Laura Ramírez, Adriana María Garzón

IMAGES IN HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

- 49** STAT3 expression and pyrimethamine response in a glioblastoma
Andrés Felipe Cardona, Andrés Quintero, Nicolás Useche, Sonia Bermúdez, Enrique Jiménez, Fernando Hakim, León Darío Ortiz
- 51** Urticarial vasculitis in a patient with glioblastoma treated with temozolomide and levetiracetam
Andrés Quintero, Andrés Felipe Cardona, Luisa Neira, Laura Bernal

ACHO ANNOUNCEMENTS

- 53** Why to do a local meeting about hematology and oncology research
Claudia Patricia Casas

TO THE AUTHOR'S

- 57** Instructions for developing and publishing articles



En los pacientes con cáncer de próstata metastásico y hormono-refractarios, cuando la enfermedad comienza a progresar, usted sabe que...

... La esperanza puede desvanecerse...

Pero, no todo está perdido...

JEVYANA® Cabazitaxel 60 mg/1,5 ml Solución concentrada – REQUIERE 2 DILUCIONES INFUSIÓN I.V. SÓLO DESPUÉS DE LA SEGUNDA DILUCIÓN. COMPOSICIÓN: Cada frasco ampolla con 1,5 ml de solución concentrada contiene: Cabazitaxel (como solvato acetónico) 60 mg Excipientes: Polisorbato 80 DF RPP-2; 1,56 g; etanol anhidro (<1,5% P/V) Cada frasco ampolla con diluyente para la primera dilución contiene: Etanol 573,3 mg y Agua para inyectable c.s.p. 4,5 ml. No utilizar si los frascos no están intactos. ACCIÓN TERAPÉUTICA: Agente antineoplásico (Taxano). Código ATC L01CD. INDICACIONES Y USO: JEVYANA® es un inhibidor de los microtubulos indicado en combinación con prednisona o prednisonolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas, que hayan recibido previamente un régimen de tratamiento que contenga docetaxel. POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN: Información general sobre la dosis: La dosificación individual de JEVYANA debe basarse en el cálculo del ASC y es de 25 mg/m², administrados como una infusión endovenosa de una hora, cada tres semanas en combinación con prednisona o prednisonolona oral 10 mg administrados diariamente durante el tratamiento con JEVYANA. Se recomienda premedicación antes del tratamiento. JEVYANA debe administrarse bajo supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de medicamentos antineoplásicos. El manejo apropiado de las complicaciones, es posible solo cuando estén disponibles instalaciones de diagnóstico y tratamiento adecuadas. El frasco ampolla de uso único para la inyección de JEVYANA requiere dos diluciones antes de ser administrada. No utilizar envases de infusión de PVC ni equipos de infusión de poliuretano para la preparación y administración de la solución de infusión de JEVYANA. Tanto el frasco ampolla para inyección de JEVYANA como el frasco ampolla de diluyente contienen un sobrelletrado para compensar la pérdida de líquido durante la preparación. Premedicación: Se recomienda la premedicación previa al tratamiento. Premedicar por lo menos 30 minutos antes de cada dosis de JEVYANA con los siguientes medicamentos por vía endovenosa para reducir el riesgo y/o la severidad de la hipersensibilidad: - Antihistamínico (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o antihistamínico equivalente) - Corticosteroide (dexametasona 8 mg o esteroide equivalente) - Antagonista de H₂ (ranitidina 50 mg o antagonista de H₂ equivalente). Se recomienda profilaxis antiemética y puede administrarse por vía oral o endovenosa según sea necesario. Precauciones de administración: JEVYANA es un medicamento citotóxico anticancerígeno y deben tomarse precauciones al manipular y preparar soluciones de JEVYANA, teniendo en cuenta el uso de dispositivos para contención, equipos de protección personal (por ejemplo guantes) y procedimientos de preparación. En caso de que la inyección de JEVYANA con la primera dilución o con la segunda dilución (final) entra en contacto con la piel, lavar inmediatamente y por completo con agua y jabón. En caso de que la inyección de JEVYANA con la primera dilución o con la segunda dilución (final) para infusión entrara en contacto con las mucosas, lavar inmediatamente y por completo con agua. Administración: La solución final de JEVYANA para infusión debe administrarse vía endovenosa como una infusión de una hora a temperatura ambiente. CONTRAINDICACIONES JEVYANA no debe utilizarse en pacientes con 1. Recuento de neutrófilos $\leq 1500/mm^3$ 2. Antecedentes de hipersensibilidad severa a cabazitaxel, polisorbato 80 o a cualquiera de los componentes de la fórmula. 3 JEVYANA no debe administrarse a pacientes con compromiso hepático (bilirrubina $\geq 1 \times$ Límite Superior de lo Normal (LSN), o AST y/o ALT $\geq 1,5 \times$ LSN). ADVERTENCIAS: Se han informado muertes por neutropenia. Se deben realizar recuentos sanguíneos frecuentes para monitorear la existencia de neutropenia en todos los pacientes que reciben JEVYANA. No administrar JEVYANA si los recuentos de neutrófilos son ≤ 1500 cd/las/mm³. Puede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar JEVYANA inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado. PRECAUCIONES: Neutropenia. Cinco pacientes experimentaron eventos adversos infecciosos fatales (sepsis o shock séptico). Todos tuvieron neutropenia grado 4 y uno tuvo neutropenia febril. La muerte de pacientes adicionales se atribuyó a neutropenia sin infección documentada. Se puede administrar G-CSF para reducir el riesgo de complicaciones por neutropenia asociadas con el uso de JEVYANA. La profilaxis primaria con G-CSF debe considerarse en pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad >65 años, pobre estado funcional, episodios previos de neutropenia febril, extensas zonas de radiación previa, estado nutricional pobre u otras comorbilidades serias) que predispongan a complicaciones mayores debidas a una neutropenia prolongada. El uso terapéutico de G-CSF y profilaxis secundaria deben contemplarse en todos los pacientes considerados de alto riesgo de complicaciones por neutropenia. El monitoreo semanal de recuento sanguíneo completo es esencial durante el ciclo 1 y antes de cada ciclo de tratamiento de allí en adelante para que la dosis pueda ajustarse, en caso de ser necesario. No se debe usar JEVYANA en pacientes con recuento de neutrófilos $\leq 1500/mm^3$. Si un paciente experimenta neutropenia febril o neutropenia prolongada (más de una semana) a pesar de la medicación apropiada (por ejemplo G-CSF), la dosis de JEVYANA debe reducirse. Los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con JEVYANA solamente cuando los recuentos de neutrófilos se recuperen a un nivel $>1500/mm^3$. Reacciones de hipersensibilidad: Todos los pacientes deben ser premedicados antes del inicio de la infusión de JEVYANA. Los pacientes deben ser observados atentamente para detectar si presentan reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda infusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir unos pocos minutos después del inicio de la infusión de JEVYANA, por lo tanto, deben estar disponibles instalaciones y equipos para el manejo de la hipotensión y el broncoespasmo. Pueden ocurrir reacciones severas de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones severas de hipersensibilidad requieren la discontinuación inmediata de la infusión de JEVYANA y terapia apropiada. Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad no deben ser medicados nuevamente con JEVYANA. Síntomas gastrointestinales: En ocasiones, pueden ocurrir náuseas, vómitos y diarrea severa. En el estudio clínico aleatorizado ocurrió muerte relacionada con diarrea y desequilibrio electrolítico. Ante diarrea severa y desequilibrio electrolítico, se requieren medidas intensivas. Los pacientes deben ser tratados con reposición, medicamentos antieméticos o antiácidos, según sea necesario. Puede ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis si los pacientes experimentan diarrea Grado ≥ 3 . Insuficiencia renal: En el estudio clínico aleatorizado se reportó insuficiencia renal, incluyendo cuatro casos con desenlace fatal. La mayoría de los casos ocurrieron en asociación con sepsis, deshidratación o uropatía obstructiva (léase Reacciones Adversas). Algunas de las muertes debidas a insuficiencia renal no tuvieron una etiología clara. Deben adoptarse medidas apropiadas para identificar las causas de insuficiencia renal y tratarlas agresivamente. Pacientes de edad avanzada: En el estudio clínico aleatorizado, 3 de 131 pacientes <65 años de edad (2%) y 15 de 240 ≥ 65 años de edad (6%) murieron por causas diferentes a la progresión de la enfermedad dentro de los 30 días de la última dosis de cabazitaxel. Es más probable que los pacientes ≥ 65 años de edad experimenten ciertas reacciones adversas, incluyendo neutropenia y neutropenia febril (léase Reacciones Adversas y Uso en Poblaciones Específicas). Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios para JEVYANA en insuficiencia hepática. Los pacientes con compromiso de la función hepática (bilirrubina total \geq LSN, o AST y/o ALT $\geq 1,5 \times$ ULN) fueron excluidos del estudio clínico aleatorizado. Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado, y es probable que el deterioro hepático aumente las concentraciones de cabazitaxel. La insuficiencia hepática incrementa el riesgo de complicaciones severas y de las que ponen en riesgo la vida en pacientes que reciben otros medicamentos que pertenecen a la misma clase de JEVYANA. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: No se han realizado estudios clínicos formales de interacción de fármacos con JEVYANA. Prednisona o prednisonolona administradas a 10 mg diarios no afectaron la farmacocinética del cabazitaxel. Fármacos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. Inhibidores del CYP3A4: Cabazitaxel se metaboliza principalmente a través del CYP3A (léase Características farmacológicas/Propiedades). Si bien no se han realizado estudios clínicos formales de interacción para JEVYANA, se espera que la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nefinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) aumente las concentraciones de cabazitaxel. Por lo tanto, se debe evitar la coadministración con inhibidores potentes de CYP3A. Deben adoptarse precauciones con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A. Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de cabazitaxel. Inductores del CYP3A4: Aunque no se han realizado estudios formales de interacción de fármacos para JEVYANA, se espera que la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) disminuyan las concentraciones de cabazitaxel. Por lo tanto, se debe evitar la coadministración de inductores potentes de CYP3A. Además, los pacientes deben abstenerse de tomar Hierba de San Juan. Embarazo: Debido a la potencial exposición vía líquido seminal, los hombres con parejas en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo confiable durante todo el tratamiento y se recomienda continuar con éste hasta 3 meses después de la última dosis de JEVYANA. JEVYANA puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados de JEVYANA en mujeres embarazadas. Lactancia: Cabazitaxel o los metabolitos de cabazitaxel se excretan a través de la leche materna de las ratas lactantes. No se sabe si el fármaco se excreta en la leche humana. Dentro de las 2 horas siguientes a la administración endovenosa única de cabazitaxel a ratas lactantes a una dosis de 0,08 mg/kg (aproximadamente 0,02 veces la dosis máxima recomendada en humanos), se detectó radioactividad relacionada con cabazitaxel en los estómagos de las ratas lactantes. Esto fue detectable hasta 24 horas después de la dosis. Se calculó que aproximadamente el 1,5% de la dosis administrada a la madre estaba presente en la leche materna. Dado que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido a las potenciales reacciones adversas serias en bebés lactantes, por JEVYANA debe adoptarse una decisión con respecto a discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre. Uso Geriátrico: Basado en análisis farmacocinéticos poblacionales, no se observó diferencia significativa en la farmacocinética de cabazitaxel entre pacientes <65 años ($n=100$) y mayores ($n=70$). Los pacientes de edad avanzada (>65 de edad) pueden tener más probabilidades de experimentar ciertas reacciones adversas. La incidencia de neutropenia, cansancio, astenia, fiebre, mareos, infección del tracto urinario y deshidratación se presentó en porcentajes $\geq 5\%$ más elevadas en pacientes que tenían 65 años de edad o más, comparados con los pacientes más jóvenes. Insuficiencia renal: No se realizó ningún estudio con JEVYANA en insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional, no se observó diferencia significativa en la depuración en pacientes con compromiso leve de la depuración de creatinina (50 ml/min \leq Clcr <80 ml/min) e insuficiencia renal moderada (30 ml/min \leq Clcr <50 ml/min). No se dispone de información en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal. Se debe actuar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa (Clcr <30 ml/min) y en pacientes con enfermedad renal en estadios terminales. Insuficiencia hepática: No se realizó ningún estudio con JEVYANA en insuficiencia hepática. La seguridad de JEVYANA no fue evaluada en pacientes con insuficiencia hepática (léase Precauciones y Advertencias). Dado que cabazitaxel se metaboliza extensamente a nivel del hígado, es probable que la insuficiencia hepática aumente las concentraciones de cabazitaxel. Los pacientes con compromiso de la función hepática (bilirrubina total $\geq 1 \times$ LSN, o AST y/o ALT $\geq 1,5 \times$ LSN) fueron excluidos del estudio clínico aleatorizado. REACCIONES ADVERSAS: Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$ de grado 1-4) fueron anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, diarrea, cansancio, náuseas, vómitos, estreñimiento, astenia, dolor abdominal, hematuria, dolor de espalda, anorexia, neuropatía periférica, fiebre, disnea, disgeusia, tos, artralgia y alopecia. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) de grado 3-4 en pacientes que recibieron JEVYANA fueron neutropenia, leucopenia, anemia, neutropenia febril, diarrea, cansancio y astenia. Las reacciones adversas fatales más frecuentes en pacientes tratados con JEVYANA fueron infecciones ($n=5$) e insuficiencia renal ($n=4$). La mayoría (4 de 5 pacientes) de las reacciones adversas fatales relacionadas con infecciones ocurrieron luego de una dosis única de JEVYANA. Otras reacciones adversas fatales en los pacientes tratados con JEVYANA incluyeron fibrilación ventricular, hemorragia cerebral y disnea. SOBREDOSIFICACIÓN: No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de JEVYANA. Las complicaciones anticipadas de la sobredosis incluyen la exacerbación de las reacciones adversas tales como supresión de la médula ósea y trastornos gastrointestinales. En caso de sobredosis, el paciente debe permanecer en una unidad especializada donde puedan controlarse muy de cerca los signos vitales, la bioquímica y las funciones particulares. Los pacientes deben recibir tratamiento con G-CSF tan pronto como sea posible. Luego de descubrirse la sobredosis. Deben adoptarse otras medidas sintomáticas adecuadas, según sea necesario. ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCAÑO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA (LÉASE AL FINAL DEL PROSPECTO). MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. Elaborador: Aventis Pharma, Rainham Road South Dagenham, Reino Unido. Última revisión: JEVYANA_sav001/Dic 2011

JEVTANA[®]

permitiendo
la posibilidad
de una mayor
sobrevida¹.

 **JEVTANA[®]**
(cabazitaxel)

SANOFI 

Material dirigido al cuerpo médico exclusivamente. Información prescriptiva completa a disposición del cuerpo médico en la Dirección Médica de sanofi-aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73 Edificio City Business Piso 8. Bogotá D.C. Teléfono: 621 4400 - Fax: 7444237

1. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376:1147-54.
1. Oudard S, de Bono JS, Ozguroglu M, et al. Impact of cabazitaxel (CBZ) + prednisone (P, CBZP) on overall survival (OS) at 2 yrs and in patients (pts) with aggressive disease: post-hoc analyses of TROPIC. *Ann Oncol* 2012;23:ix307. [Abstract 933].

Equivalencia terapéutica y biosimilares: más que homología

Therapeutic equivalence and biosimilars: beyond homology

► Laura Bernal¹, Andrés Felipe Cardona¹⁻³

¹Sección Investigación Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

²Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

³Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC, investigador asociado ONCOLGroup

En las últimas décadas, la humanidad ha gozado de un avance notable en la investigación biomédica; entre el 2008 y 2012, se lanzaron 30 nuevas moléculas/año a nivel mundial, cifra que aumentará a 40 moléculas/año en los siguientes cuatro años¹. Estos adelantos se asocian a un incremento sustancial en los costos, ya que los gastos en medicamentos pasarán de 955 billones de dólares en el 2011 a 1.3 trillones en el 2016, aumento que representa una tasa aproximada del 3% anual a nivel global¹. Con el advenimiento de moléculas innovadoras, los profesionales de la salud se han vuelto más exigentes y ávidos de los desenlaces extraídos de los experimentos clínicos. No obstante, la expansión de esta nueva farmacopea exige al sistema por los precios exorbitantes protegidos por la ley de patentes.

Producir mejores medicamentos es cada vez más costoso, haciendo que la relación costo de producción/venta (utilidad) sea cada vez mayor. El crecimiento se concentra en los llamados *pharmerging countries* (China, Brasil, Rusia e India), cuyo gasto farmacéutico tiene un incremento que oscila entre el 12 y 15% anual, cifra que solo representa del 1 al 4% en los Estados Unidos. Estos países doblarán sus gastos en medicamentos en los próximos cinco años, lo que significará más de dos terceras partes del aumento mundial. En el 2016, el 30% de los gastos en medicamentos estará concentrado en estas naciones¹. Tales diferencias están ligadas al crecimiento económico y poblacional de los grandes emergentes, en asociación con el impacto de la crisis económica originada en el 2008, que ha diezmando el potencial de los Estados Unidos y Europa. Aun así, el gasto per cápita en medicamentos será de 91 millones de dólares en los países farmacoemergentes versus 609 millones en los desarrollados. Para compensar esta enorme brecha, los países farmacoemergentes están apostando a la introducción de medicamentos bioequivalentes con la intención de disminuir los costos en salud.

Cerca del 26% de la investigación biomédica mundial está destinada a develar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas en cáncer. Gracias a la gran inversión en esta área, se han podido financiar un sinnúmero de estudios costosos y dispendiosos que trascienden lentamente desde las etapas preclínicas hasta la fase III y el período aprobatorio en las agencias reguladoras. Para los próximos cuatro años, se estima que 100 nuevas moléculas para el tratamiento del cáncer entrarán a evaluación regulatoria, al tiempo que otras 524 estarán en plena investigación. Estos números condicionan el campo científico con mayor expansión, seguido de lejos por los tratamientos para la diabetes (40 lanzamientos en los siguientes cinco años) y los antibióticos (30 lanzamientos en los siguientes cinco años)¹.

Proporcionalmente, el gasto en medicamentos oncológicos a nivel mundial se acercará en pocos años a los 90 billones de dólares, lo que representará un 7% del gasto farmacéutico total, hecho que encabeza la lista de las áreas médicas más costosas, doblando a su sucesora, que reporta el 3,5% del valor (terapia anti-diabética con 48 millones de dólares/año). Estas cifras han generado que la inclusión de nuevos medicamentos oncológicos sea heterogénea: de las 22 moléculas nuevas desarrolladas para el tratamiento del cáncer entre el 2006 y 2010, dos terceras partes están disponibles en los países desarrollados, mientras que en el resto solo estarán cerca de 10. Este hallazgo se explica por las prioridades comerciales de los laboratorios farmacéuticos y las enormes diferencias en la legislación de cada nación¹.

Si bien no parece cuestionable el valor de los bioequivalentes utilizados en atención primaria, el hecho se torna delicado al momento de valorar los oncológicos que presentan ventanas terapéuticas estrechas y una relación dosis/precisión crítica. Es claro que, en los compuestos para controlar el cáncer, las pequeñas variaciones pueden tener un gran impacto, tanto en

la respuesta como en los efectos adversos. Por estos motivos, el uso de los bioequivalentes en oncología ha seguido parámetros más rigurosos y cautos, incluyendo en la actualidad el concepto de equivalencia terapéutica como un desenlace primario. En el presente número de la *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* (RCHO), Vargas y colaboradores presentan un estudio que evalúa la equivalencia de una formulación genérica de imatinib versus Glivec®, destacando su metodología específica, que sigue las directrices dispuestas por la Federal Drug Administration (FDA, EE. UU.) para la determinación de terapias bioequivalentes^{2,3}.

A pesar de que la muestra es pequeña, el diseño epidemiológico es preciso, al igual que las técnicas empleadas. Este estudio abre el camino para otros, esperando que el resto siga de forma juiciosa los criterios de calidad aceptados globalmente. Sin embargo, al terminar el artículo, cabe preguntar si la bioequivalencia es sinónimo de equivalencia clínica o terapéutica. Para nosotros, como evaluadores indirectos, es muy importante distinguir que los estudios de bioequivalencia comparan únicamente parámetros farmacocinéticos, buscando establecer la ausencia de diferencias significativas en la tasa y extensión del ingrediente activo en dos equivalentes farmacológicos disponibles en el sitio de acción, al administrar la misma dosis en condiciones similares. Esto no garantiza efectos clínicos equiparables.

Del artículo de los doctores Vargas y Bustamante, nos queda claro su desarrollo; no obstante, está pendiente establecer la equivalencia clínica que deriva de estudios de no inferioridad⁴. Para poder depurar la evidencia obtenida de los estudios de no inferioridad, es esencial reconocer que la equivalencia terapéutica no representa intercambiabilidad, debido a los conflictos éticos que conlleva comparar la hipótesis que supone que un innovador es reemplazable por un medicamento que se probó en personas sanas, solo con el objetivo de moderar los fines económicos. Otro asunto que nos incumbe de forma muy particular en el medio oncológico es el de los biosimilares, medicamentos biológicos no innovadores que demuestran ser comparables en términos de estructura y función (seguridad, calidad, eficacia e inmunogenicidad) a un biotecnológico original⁵. Los biotecnológicos se han convertido en uno de los pilares del tratamiento del cáncer y su costo ha obligado la introducción de compuestos similares para moderar el gasto.

Se ha estimado que, en los siguientes cuatro años, el gasto global en biotecnológicos alcanzará los 110

billones de dólares/año¹. Es por esto que Brasil y otros países han desarrollado una carrera progresiva para crear biosimilares que permitan reducir el gasto de modo gradual.

Los biosimilares han ido penetrando el mercado farmacéutico desde el 2005, cuando sus ventas fueron solo de 14 millones de dólares/año. Esta cifra aumentó a 693 millones en el 2011 y se espera que ascienda a 6 billones en el 2016. Actualmente, el gasto en biosimilares se concentra en Alemania, España y otros países europeos que aprobaron tempranamente su uso, concentrando en el momento más del 80% del gasto en estos medicamentos a nivel global. Aunque la aceptación y adopción de biosimilares será complicada, en el 2016 tomará ya el 2% del gasto mundial en biológicos¹. Ello se deberá a que, a diferencia de los medicamentos sintetizados de forma convencional, los biotecnológicos son moléculas con características muy específicas que difieren extensamente de los comunes, requiriendo un fino proceso de producción que nunca podrá reproducirse de forma idéntica.

Este hecho aumenta el riesgo de variabilidad en la manufactura, dejando claro que los biológicos y similares no son intercambiables. Dado que la patente de algunos de los biotecnológicos de primera línea llegará a su final en el 2016, el gobierno de los Estados Unidos ha desarrollado un estricto sistema regulatorio para la aprobación y distribución de biosimilares, favoreciendo que su incorporación se haga de la manera más segura⁶. Esto será acompañado de un endurecimiento en las políticas de farmacovigilancia, en el entrenamiento exhaustivo al personal de salud y a los usuarios, y en el seguimiento minucioso de la comercialización. Aún está por definir si los biosimilares lograrán reducir los costos atribuibles al consumo en presencia de un mayor riesgo de efectos adversos, hospitalización, y valores derivados del tratamiento de complicaciones desconocidas.

Entre tanta controversia, lo único seguro es que países como el nuestro están lejos de tener una legislación clara y efectiva sobre el uso de biosimilares, su equivalencia terapéutica e intercambiabilidad. Es más, la diversidad regulatoria para dichos medicamentos en los distintos países de América Latina parece alarmante. Mientras que en Brasil existe una alta consciencia por parte de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), que ha establecido pautas que deberán cumplir los estudios clínicos para aprobación de estos compuestos⁷, en otros lugares las leyes favorecen el afán de reducir los costos, reflejo de nuestra entropía.

Referencias

1. IMS Institute for Healthcare Informatics. The global use of medicines: outlook through 2016. 2012.
2. Archives, Code of Federal Regulations, N. Title 21 Food and Drugs. 2011.
3. Chen ML, Shah V, Patnaik R, Adams W, Hussain A, Conner D, et al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview. *Pharm Res.* 2001;18(12):1645-50.
4. Delgado Sánchez O, Puigventós Latorre F, Pinteño Blanco M, Ventayol Bosch P. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. *Medicina Clínica.* 2007;129:736-45.
5. Knezevic I. Evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs): scientific principles and their implementation. *Biologicals.* 2011;39(5):256-61.
6. Zelenetz AD, Ahmed I, Braud EL, Cross JD, Davenport-Ennis N, Dickinson BD, et al. NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9 Suppl 4:S1-22.
7. Castanheira LG, Barbano DB, Rech N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. *Biologicals.* 2011;39(5):308-11.

Global expansion of efforts to control peritoneal metastases

Expansión global de los esfuerzos para el control de las metástasis peritoneales

► Paul H. Sugarbaker, MD, FACS, FRCS¹

¹Washington Cancer Institute (Washington, D.C., USA).

It is my great pleasure to comment on the manuscripts that report the Colombian experience in the management of peritoneal metastases. These data establish the Fundación Santa Fe de Bogotá as the referral center for peritoneal metastases in Colombia¹. The emergence of national centers of excellence, such as this one in Bogota, has been extremely productive for the successful development of these management strategies around the globe. The centralization of patients within a single institution accelerates the cognitive and technical skills necessary to rapidly ascend the steep learning curve^{2,3}. My congratulations to these authors for their success demonstrated in the *Colombian Journal of Hematology and Oncology*¹.

The centralization process early in the development of cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has consistently shown itself to be a successful strategy. In the United States, centers in Washington, DC⁴, Winston-Salem, NC⁵ and Pittsburgh, PA⁶ created a platform for further development. Currently, approximately 120 institutions in the United States are accepting patients with peritoneal metastases for definitive treatment.

In 1994, Basingstoke consolidated for the United Kingdom treatments for pseudomyxoma peritonei adding an essential management capability to the treatment of appendiceal mucinous neoplasms. This has now been extended to treatment of selected patients with peritoneal metastases from colorectal cancer. Also, two new treatment centers for CRS and HIPEC in Manchester and Brisbane are currently accepting patients⁷. In France, the centers in Lyon and Villejuif persisted in their own institutional efforts so successfully that currently approximately 26 peritoneal metastases treatment centers offer therapies for peritoneal metastases from ovarian, appendiceal, colorectal, and gastric cancer⁸⁻¹⁰. Also, the early and dedicated laboratory and clinical research at Instituto Tumori in Milan must be mentioned¹¹.

The leadership demonstrated in Regensburg for Germany has facilitated an active German program in peritoneal surface oncology¹². In Spain, eight centers are active and the Spanish Group of Peritoneal Surface Malignancy (GECOP) meets annually. The international efforts are reexamined biannually at the International Congress of the Peritoneal Surface Oncology Group (PSOGI). The next meeting is in Amsterdam on October 8-11, 2014.

However, successful the efforts in USA and Europe, the efforts in Central and South America are definitely worthy of our applause. Perhaps the original success story was in Buenos Aires, Argentina and the focus was ovarian cancer. Huerta and coworkers reported on 89 patients with ovarian cancer treated by cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy with promising results¹⁴. In Sao Paulo, Brazil, Akaishi and colleagues published their success with CRS and HIPEC in 46 patients¹⁵. Other centers in Rio de Janeiro and Sao Paulo are active and we await publication to document their efforts.

In Mexico, the CRS and HIPEC centers have been regionally distributed as part of the Regional Hospitals of High Specialties (HRAE) system. Under the leadership of Jesús Esquivel, high quality work is being performed in Oaxaca, Guadalajara, Mérida, México City and Toluca. Jesús Esquivel has made a determined effort to facilitate continued progress and a continued high level of expertise within México¹⁶.

Although the publication by Otero and colleagues document success in the past, the future requires our continued collaborative efforts. Yes, the Fundación Santa Fe de Bogotá deserves congratulations for its efforts. However, we now expect from them an educational effort that will permeate throughout Colombia. This effort must educate general surgeons and oncologists regarding the proper patients to be referred in a timely manner to the treatment center in Bogotá. The indications for CRS and HIPEC and the important quantitative

prognostic indicators must be taught. In addition, the development of new centers is mandatory in order to adequately manage the expanding number of patients that will benefit.

Finally, as CRS reaches its peak in terms of a complete surgical response within the abdomen and pelvis, the inadequacies of perioperative chemotherapy, both HIPEC and EPIC to maintain that local-regional control becomes more and more obvious. Natural drug resistance to chemotherapy agents currently available is a major issue. Also, because a large proportion of patients have

neoadjuvant chemotherapy prior to CRS and HIPEC, acquired drug resistance occurs. An expectation that a single 60-90 minute pulse of HIPEC treatment can eradicate the last cancer cell in a majority of patients may be unrealistic. Long-term bidirectional chemotherapy (intravenous and intraperitoneal) using an intraperitoneal port is indicated in many patients¹⁷. The goal of these efforts of CRS and perioperative chemotherapy is to eliminate peritoneal metastases and local-regional recurrence from the natural history of gastrointestinal and gynecologic malignancy¹⁸.

References

1. Otero JM, Arias F, Londoño E, Becerra H, Mora M, Carranza H, et al. Peritoneal cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: five years of experience at The Fundación Santa Fe de Bogotá (ONCOLGroup - ATIA study). *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* (en prensa).
2. Smeek RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg*. 2007;94(11):1408-14.
3. Mohamed F, Moran BJ. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: the importance of a learning curve. *Cancer J*. 2009;15(3):196-9.
4. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg*. 1995;221(2):124-32.
5. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg*. 2000;66(6):561-8.
6. Austin F, Mavanur A, Sathaiah M, Steel J, Lenzner D, Ramalingam L, et al. Aggressive management of peritoneal carcinomatosis from mucinous appendiceal neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1386-93.
7. Youssef H, Newman C, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Operative findings, early complications, and long-term survival in 456 patients with pseudomyxoma peritonei syndrome of appendiceal origin. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(3):293-9.
8. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2003;21(5):799-806.
9. Elias D, Antoun S, Goharin A, Otmány AE, Puizillout JM, Lasser P. Research on the best chemohyperthermia technique for treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int J Surg Investig*. 2000;1(5):431-9.
10. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, et al.; French Surgical Association. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer*. 2010;116(24):5608-18.
11. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Langer M, Andreola S, Favaro M, et al. Pseudomyxoma peritonei: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol*. 2008;15(2):526-34.
12. Güner Z, Schmidt U, Dahlke MH, Schlitt HJ, Klempnauer J, Piso P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Int J Colorectal Dis*. 2005;20(2):155-60.
13. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(20):3737-43.
14. Huerta E. ASCO Abstract 1432, 1998.
15. Akaishi E, Teixeira F, Katayama M, Mizumoto N, Costa FP, Buzaid AC, et al. Peritonectomy for peritoneal carcinomatosis: long-term outcomes from a single Brazilian institution. *World J Surg*. 2009;33(4):835-9.
16. García-Matus R, Hernández-Hernández CA, Leyva-García O, Vásquez-Ciriaco S, Flores-Ayala G, Navarro-Hernández Q, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis: initial experience in Oaxaca, México. *Am Surg*. 2012;78(9):942-6.
17. Sugarbaker PH, Bijelic L. Adjuvant bidirectional chemotherapy using an intraperitoneal port. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:752643.
18. Sugarbaker PH, editor. *Cytoreductive surgery & perioperative chemotherapy for peritoneal surface malignancy. Textbook and video atlas*. Woodbury, CT: Cine-Med Publishers; 2012.

Estudio de bioequivalencia de una formulación genérica de tabletas recubiertas de imatinib mesilato por 400 mg *versus* Glivec®: un estudio comparativo, aleatorizado, abierto, de dosis única, en ayunas, de dos períodos, en dos secuencias cruzadas en voluntarios sanos colombianos

Bioequivalence study of a generic formulation of imatinib mesylate 400 mg film-coated tablets versus Glivec®: a randomized open-label trial, single-dose, fasting, two-period, two-sequence crossover comparison in healthy Colombian volunteers

► Mauricio Vargas¹, Carlos Bustamante¹

¹ Unidad de Investigación Clínica y Farmacológica, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana (Bogotá, Colombia).

Resumen

Objetivo: Comparar la biodisponibilidad de dos formulaciones farmacéuticas del mismo principio activo, imatinib, con el fin de establecer si son bioequivalentes, a la luz de la reglamentación expedida por la FDA.

Metodología: El estudio se realizó siguiendo las normas de buenas prácticas clínicas. Se trata de un estudio aleatorizado, abierto, de dosis única, en ayunas, de dos períodos, dos secuencias cruzadas completas y ocho días como período de lavado en población colombiana. Para el análisis cuantitativo de las muestras plasmáticas, se efectuó la validación de un método de cromatografía líquida de alta eficiencia con un detector ultravioleta.

Resultados: Los voluntarios fueron de raza mestiza de la población colombiana, con una edad promedio de 25 años, entre 18 y 40 años, y con un IMC promedio de 22 kg/m², entre 19,0 y 24,9 kg/m². Se obtuvieron los siguientes valores para los parámetros de valoración: C_{máx} 1437,2 ng/ml para el producto de prueba y 1435,9 ng/ml para el producto de referencia, con un t_{máx} de 3,4 horas para el producto prueba y 3,2 horas para el producto de referencia. El ABC_{0-t} del producto de prueba fue 20431,5 ng.h/ml y del producto de referencia, 19338,0 ng.h/ml. El ABC Inf del producto de prueba fue 21296,5 ng.h/ml y del producto de referencia, 20816,9 ng.h/ml. El ratio para el parámetro ABC_{0-t} fue de 107,2 (IC 90% 93,5-123,0), para ABC_{0-inf} ratio de 102,9 (IC 90% 91,4-115,8) y para C_{máx} ratio de 100,2 (IC 90% 90,3-111,2).

Conclusión: Los dos productos comparados (Imatin® de laboratorios Procaps y Glivec® del laboratorio Novartis) son bioequivalentes y, por lo tanto, se pueden considerar intercambiables, según lo establecen las normas de la FDA.

Palabras clave: Voluntarios humanos, farmacocinética, biodisponibilidad, bioequivalencia, imatinib.

Abstract

Objective: To compare bioavailability of two different imatinib pharmaceutical formulations to establish bioequivalency, according to FDA regulation.

Methods: A single-dose, randomized open-label trial was performed, fasting, in two periods and two complete cross sequences with an 8-day washout period. All the study subjects were from Colombia. Imatinib blood levels were measured from plasma samples using high-efficiency liquid chromatography (HPLC) with an UV-light detector.

Results: Healthy volunteers representative of Colombian population and racial types were included with a mean age of 25 years (range 18-40) and a mean body mass index (BMI) of 22 kg/m² (range 19-24,9). Test product C_{max}, T_{max} and AUC (0-t) were 1437,2 ng/ml, 3,4 hours and 20431.5 ng.h/ml. Meanwhile reference product C_{max}, T_{max} and AUC Inf was 1435,9 ng/ml, 3,4 hours and 21296,5 ng.h/ml, respectively. Test/reference product ratios for C_{max}, AUC (0-t) and AUC (0-inf) were 1,002 (CI 90% 0,903-1,112), 1,072 (CI 90% 0,935-1,230) and 1,029 (CI 90% 0,914-1,158), respectively.

Conclusion: Test product (Imatin®, Procaps) and reference product (Glivec®, Novartis) are bioequivalente according to FDA-established regulation.

Key words: Human volunteers, pharmacokinetics, bioavailability, bioequivalence, imatinib.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Mauricio Vargas Malagón, MD, MSc. **Dirección:** Carrera 69 N° 80-45 Of. 401. **Teléfono:** +571 861 5555 exts. 54205 o 313.

Correo electrónico: mauricio.vargas@unisabana.edu.co o mvm722000@yahoo.es

Correspondencia: Carlos Bustamante, MD, MSc. **Dirección:** Campus Universitario, Universidad de La Sabana, Edificio H Of. C861.

Teléfono: +571 861 5555 ext. 23309 o 313 807 8414. **Correo electrónico:** carlos.bustamante@unisabana.edu.co

Fecha de recepción: 22 de febrero del 2013. **Fecha de aprobación:** 1° de marzo del 2013.

Declaración de conflictos de interés: Los laboratorios Procaps contrataron los servicios de la Unidad de Investigación Clínica y Farmacológica de la Universidad de La Sabana para llevar a cabo el presente estudio.

Introducción

El imatinib mesilato, 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-[1-3]-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-phenyl]benzamidemethanesulfonate, es un agente anticáncer que actúa por inhibición selectiva de una tirosina quinasa. Ha sido aprobado para uso en leucemia mieloide crónica BCR/ABL-positiva y tumores del estroma gastrointestinal^{1,2}.

Es un medicamento sintético que pertenece al grupo 2-phenylamino-pyrimidine (PAP). Después de la administración oral de una cápsula de 400 mg de imatinib, exhibe una concentración máxima (C_{máx}) a las 2-4 horas posdosificación. El tiempo de vida media de eliminación del imatinib (IM) y su metabolito activo, N-desmethylimatinib (M1), es de aproximadamente 18 y 40 h, respectivamente. El IM es completamente absorbido (98%) luego de la administración oral, lo cual indica alta solubilidad, alta permeabilidad y bajo porcentaje de extracción hepática. Los alimentos no tienen un impacto relevante en la velocidad o extensión de su biodisponibilidad. La absorción se ve drásticamente afectada por la administración con alimentos ricos en grasas, evidenciando un 11% de reducción en la C_{máx}, una prolongación de 1,5 h en el t_{máx} y una disminución del 7,4% en el ABC³⁻⁵.

Este es un estudio farmacocinético abierto en voluntarios sanos, con asignación aleatorizada, de dosis única, dos períodos, dos secuencias, tendiente a evaluar la biodisponibilidad relativa de dos formulaciones de imatinib presentadas en forma de tabletas de 400 mg para administración peroral.

El imatinib es un fármaco útil en el tratamiento de los pacientes que padecen leucemia mieloide crónica (LMC), un síndrome mieloproliferativo crónico de naturaleza clonal, que resulta en un excesivo número de células mieloides en todos los estadios de maduración⁷.

Dado que los sistemas de salud del mundo cuentan con presupuestos limitados, la introducción de medicamentos genéricos favorece el tener medicinas de menor costo, puesto que son fármacos que no requirieron de altas inversiones para su desarrollo, y, al demostrar que son bioequivalentes, podrían convertirse en alternativas farmacéuticas del medicamento original.

Objetivo del estudio

Comparar la biodisponibilidad de dos formulaciones de imatinib, con el fin de establecer si son bioequivalentes, según los lineamientos de la FDA.

Condiciones éticas

El estudio se hizo cumpliendo las normas de buena práctica clínica y de acuerdo con las normas internacionales de investigación en seres humanos⁸⁻¹³. Se obtuvo la aprobación del protocolo por el Comité de Ética en Investigación Clínica (CEIC) de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana, y se llevó a cabo una charla a los voluntarios, que tuvo por finalidad explicar en detalle la investigación y, en general, toda la información que ellos requirieron para decidir libremente su participación en ella y firmar el consentimiento informado.

Medicamentos del estudio

Productos en estudio

Medicamento de prueba: Imatin®[®], imatinib para administración oral que contiene 400 mg, importado y distribuido en Colombia por laboratorios Procaps, quien suministró el fármaco, ya que aún no se encuentra en el mercado colombiano. El número de lote es IMT1202BC, fabricado en enero del 2012, con fecha de expiración de diciembre del 2013.

1. Medicamento de referencia

Glivec®[®], imatinib para administración oral que contiene 400 mg, fabricado y distribuido en Colombia por Novartis. El número de lote es Z0072, fabricado en diciembre del 2011, con fecha de expiración de noviembre del 2013. Este medicamento fue adquirido en una farmacia particular de la ciudad de Bogotá.

2. Sujetos

Participaron 24 sujetos sanos, 12 varones y 12 mujeres, de raza mestiza; todos no fumadores y mayores de edad. Todos fueron declarados sanos por el médico del estudio, según los resultados de la historia clínica, el examen físico y las pruebas de laboratorio (hematología, bioquímica y análisis de orina). Además, todos fueron negativos para VIH, hepatitis B y hepatitis C; adicionalmente, tuvieron electrocardiogramas normales y, en el caso de las mujeres, prueba de embarazo negativa.

Muchos estudios, publicados en la literatura, se llevaron a cabo por Novartis (originador de Glivec®) en sujetos sanos, con el fin de evaluar el metabolismo y la eliminación del imatinib¹⁴, la bioequivalencia del imatinib con diferentes formas de dosificación (tales como comprimidos y cápsulas)^{15,16} y las interacciones entre el imatinib y otros compuestos (como ketoconazol y rifampicina)^{17,18}. También, hay un estudio efectuado en varones sanos voluntarios, en Uruguay, para evaluar la bioequivalencia de una formulación de ensayo y Glivec®¹⁹. Por lo tanto, voluntarios sanos fueron incluidos en este análisis.

Desarrollo del estudio

Esta investigación se realizó en el área de estudios biofarmacéuticos de la Clínica Universidad de La Sabana; los sujetos fueron asignados aleatoriamente en cuanto a tratamiento y secuencia, mediante un programa de números aleatorios de Excel; se administró dosis única por período; el laboratorio analítico se mantuvo ciego.

En cada período, los voluntarios recibieron una dosis única de imatinib en tabletas de 400 mg; dicha administración fue por vía oral, con aproximadamente 200 ml de agua. Se brindó alimentación igual a todos los voluntarios la noche anterior a la administración del medicamento, manteniendo así un ayuno por espacio de 10 horas; luego de ello, se dio la dosis correspondiente a cada voluntario. Dos horas después de administrado el medicamento, se sirvió desayuno a los voluntarios. Los sujetos permanecieron acostados decúbito lateral derecho²⁰ durante las primeras dos horas luego de la administración del fármaco. En cada período de estudio, se recogieron, mediante punción venosa con Vacutainers en tubo seco, muestras de sangre (7 ml), iniciando justo antes de la administración del medicamento (0 horas), mientras que las demás muestras se extrajeron a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 y 48 horas posteriores a la administración del fármaco^{1,2}. Las administraciones del segundo período se separaron por ocho días a fin de lograr la eliminación total del analito cuantificado imatinib, la cual se garantiza cuando, antes de administrar el medicamento, se cuantifica la concentración plasmática del imatinib para el segundo período. En todos los voluntarios se encontró una concentración plasmática de 0,0 ng/ml.

Todos los eventos adversos que se produjeron durante el estudio, independientemente de la gravedad

o de la relación con el medicamento estudiado, se documentaron en los formularios de recogida de datos.

Tratamiento de las muestras

Las muestras de plasma de imatinib se analizaron empleando un método validado de HPLC y detección ultravioleta. El método analítico²¹⁻²⁶ cumple con las siguientes normas regulatorias: el límite de detección es de 15,5 ng/ml y el límite de cuantificación de 50,0 ng/ml, suficientes para realizar una curva de calibración en un rango más amplio hacia concentraciones menores. Los errores relativos porcentuales en la exactitud intra e interensayo se encontraron por debajo del 15% para las concentraciones baja, media y alta. Así mismo, la precisión intra e interensayo expresada como CV (%) estuvo por debajo del 15% para las concentraciones estudiadas. Los promedios de recuperación de los tres experimentos fueron buenos y similares a diferentes concentraciones, lo que demuestra que el proceso de extracción es bastante uniforme con el sistema desarrollado.

En el proceso de extracción del imatinib, se consiguió optimizar el método, obteniéndose un porcentaje de recuperación del 99,9%, con un %CV del 3,1%. Las soluciones patrón mostraron ser estables por al menos tres días a temperatura ambiente y a 4°C, arrojando coeficientes de variación entre el 0,3 y 2,6%.

Los resultados de los cálculos del %CV de las soluciones patrón dejadas en el automuestreador durante tres días están entre el 0,3 y 1,1%, y los %CV para las muestras dejadas en el automuestreador durante tres días de imatinib en suero están entre el 1,4 y 5,2%, demostrando un buen comportamiento.

En el caso del proceso de congelación/descongelación para las tres concentraciones analizadas (150 ng/ml, 1000 ng/ml y 1800 ng/ml), las recuperaciones relativas con respecto al basal (%) van desde el 91,8 al 102,4%, resultados que indican la estabilidad del imatinib en suero, por al menos tres ciclos de congelación/descongelación, cuando es almacenado a -20°C.

Análisis farmacocinético y estadístico

Un modelo no compartimental se utilizó para determinar los parámetros farmacocinéticos del imatinib usando el programa WinNonlin 5,3 (Pharsight Corporation, Cary USA).

La concentración máxima (C_{máx}) y el tiempo para alcanzarla (t_{máx}) se obtuvieron directamente a partir

de los resultados de las concentraciones plasmáticas, tal como lo recomienda actualmente la FDA⁶.

El ABC_{0-inf} se calculó mediante la suma de las ABC parciales: a) ABC_{0-t} , entre el tiempo cero y el último tiempo con concentraciones detectables, calculada mediante la regla trapezoidal; y b) ABC_{0-inf} calculada como el cociente C_t/K , siendo C_t la última concentración detectable y K la pendiente negativa de la recta obtenida mediante regresión lineal a partir de los puntos correspondientes a la fase de eliminación del fármaco. Para determinar el número de puntos utilizados en el cálculo de K, WinNonlin comienza la regresión a partir de los últimos tres puntos detectables, calculando R^2 ajustado al número de puntos añadiendo en cada paso un cuarto, quinto... punto. Se estima entonces la pendiente de la recta de eliminación con los puntos que proporcionen el R^2 ajustado más alto por medio de una regresión lineal del logaritmo natural de las concentraciones^{6,27}.

La constante de eliminación (K), la vida media ($t_{1/2}$), el aclaramiento (Cl) y el tiempo de residencia medio (MRT), ajustados a la biodisponibilidad, se calculan tras realizar el análisis no compartimental. El volumen de distribución (V_d), ajustado a la biodisponibilidad (F), se obtiene a partir de la pendiente de la recta de regresión (K) mediante la expresión $V_d/F = Cl/K$ ^{6,27}.

El análisis estadístico consistió en un estudio comparativo de los parámetros de biodisponibilidad ABC_{0-t} y $C_{máx}$, previa transformación logarítmica, mediante un análisis de la varianza, aplicando los intervalos de confianza al 90%. El rango teórico de bioequivalencia aceptado para ABC_{0-t} y $C_{máx}$ fue del 80-125%, tal como recomienda la normativa de bioequivalencia⁶.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos: producto de referencia versus producto prueba

	Referencia	SD	Prueba	SD
Ke (1/h)	0,06	0,01	0,05	0,01
Tmáx (h)	3,2	0,6	3,4	0,8
Cmáx (ng/ml)	1435,9	551,3	1437,2	560,5
ABC0-t (h*ng/ml)	19338,0	9266,7	20431,5	8833,3
ABC0-Inf (h*ng/ml)	20816,9	8517,6	21296,5	8355,7
Vida media (h)	13,5	5,3	13,8	2,5

Tabla 2. Comparación de los resultados con los estándares de bioequivalencia

		Intrasujeto CV%	Geo LSM		Ratio% ref.	IC estándar 90% (prueba/referencia)	
			Referencia	Prueba			
Ln (Cmáx)	ng/ml	21	1334,8	1337,8	100,2	90,3	111,2
Ln (ABC _{0-t})	h*ng/ml	28	17203,3	18447,6	107,2	93,5	123,0
Ln (ABC _{0-Inf})	h*ng/ml	24	19118,2	19665,0	102,9	91,4	115,8

Resultados

El estudio de bioequivalencia se realizó en 24 voluntarios sanos. Ninguno de los voluntarios fue retirado del análisis. Las características demográficas media (SD) para el grupo incluido en el estudio las siguientes [media (desviación estándar)]: la edad de 25 años (7); peso, 61,5 (9,2) kg; altura, 167,5 (8,5) cm; y el IMC, 22,0 (1,9) kg/m².

La $C_{máx}$, $T_{máx}$, AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} para imatinib 400 mg, producto de referencia Glivec® del laboratorio Novartis y el producto de prueba, Imatin®, de laboratorios Procaps, fue similar en voluntarios sanos. Las relaciones LSM eran muy estrechas, con coeficiente de variación intrasujeto (21%) para $C_{máx}$, (28%) para AUC_{0-t} y (24%) AUC_{0-inf} (tablas 1 y 2). Las medias de la concentración plasmática en función del tiempo (farmacocinética) para cada formulación estudiada fueron superpuestas en la figura 1. Los parámetros medios $C_{máx}$, $T_{máx}$, AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} fueron muy similares para ambas formulaciones en los 24 voluntarios que terminaron el estudio. No hubo ningún evento adverso significativo que pudiera afectar el perfil farmacocinético. En la tabla 3, se exponen las reacciones adversas a los medicamentos del estudio.

Las proporciones de LSM y de los intervalos de confianza del 90% para los parámetros farmacocinéticos

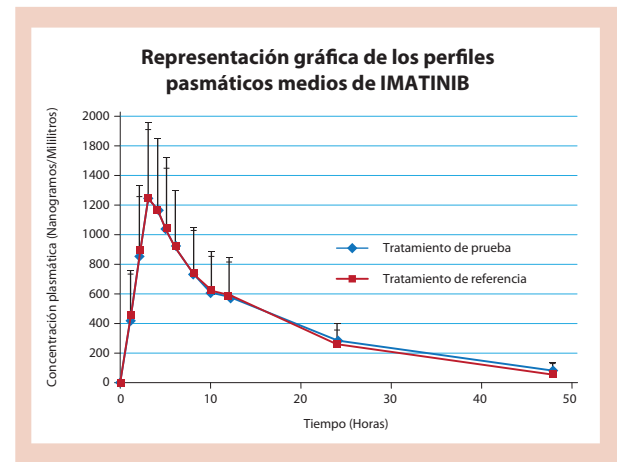


Figura 1. Representación gráfica de los perfiles plasmáticos medios de las dos formulaciones de imatinib estudiadas.

Tabla 3. Reacciones adversas presentadas en los períodos de tratamiento por producto

Reacción adversa	Período 1		Período 2	
	Referencia %	Prueba %	Referencia %	Prueba %
Asintomáticos	8,3	20,8	37,5	16,7
Náuseas	25	20,8	0	12,5
Pirosis	8,3	4,2	0	16,7
Mareos	20,8	12,5	0	4,2
Cefalea	8,3	8,3	0	0
Taquicardia	8,3	0	4,2	8,3
Emesis	4,2	0	0	4,2
Dolor abdominal	0	0	4,2	4,2
Diarrea	0	0	4,2	0

($C_{m\acute{a}x}$, AUC_{0-t} y AUC_{0-inf}) de Imatin® tabletas de 400 mg en comparación con Glivec® 400 mg estaban dentro del rango del 80 al 125% de aceptación de la FDA para los medicamentos genéricos, lo que indica que los fármacos estudiados son bioequivalentes. La farmacocinética de las formulaciones ensayadas fue la misma y los voluntarios sanos toleraron bien la dosis administrada de imatinib sin observarse efectos secundarios importantes.

Discusión

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la bioequivalencia de dos formulaciones de imatinib 400 mg. Como se muestra en la figura 1, se presentan curvas de la representación gráfica de las medias de las concentraciones plasmáticas versus el tiempo, estas son superponibles. Por otra parte, las medias de ABC_{0-inf} , ABC_{0-t} y $C_{m\acute{a}x}$ no fueron significativamente diferentes y los intervalos de confianza del 90% de las proporciones (prueba/referencia) están dentro de los márgenes establecidos por las entidades reguladoras (tabla 2). Por lo tanto, de acuerdo con los requisitos de la FDA para solicitar la bioequivalencia, estas dos formulaciones de imatinib cumplen la reglamentación para los criterios medidos de ABC_{0-inf} , ABC_{0-t} y $C_{m\acute{a}x}$.

Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ [media (desviación estándar)] encontrados por Nikolova y colaboradores, 1606 (647) ng/ml, y por Jawhari y colaboradores, 1760 ng/ml test y 1779 ng/ml, fueron similares a la concentración hallada en este estudio, $C_{m\acute{a}x}$ referencia 1435 (551) ng/ml.

Los valores para AUC [media (desviación estándar)] h^*ng/ml encontrados en los artículos Nikolova y colaboradores¹⁶ fueron (SD) 25.464 (11.246) h^*ng/ml , y Jawhari y colaboradores²⁸, AUC_{0-inf} 31.912 h^*ng/ml test y 32.270 h^*ng/ml referencia, lo que es similar a la concentración hallada en este estudio, AUC_{0-inf}

referencia 20.816 (8.517) h^*ng/ml y prueba 21.296 (8.355) h^*ng/ml .

El de Nikolova y colaboradores¹⁶ corresponde a un ensayo abierto de un solo centro, aleatorizado, cruzado, en el que se les administró 400 mg de imatinib a 33 voluntarios sanos como única dosis, en forma de comprimido recubierto con película de seguridad; el muestreo se realizó hasta las 96 horas después de la administración de la dosis única.

El de Jawhari y colaboradores²⁸ es un ensayo abierto de un solo centro, aleatorizado, cruzado completo, en 22 voluntarios sanos, de los que se retiró 1, quedando 21; a ellos se les administró 400 mg de imatinib en tableta. El muestreo se llevó a cabo hasta las 72 horas luego de la administración de la dosis única.

El tiempo de muestreo usado para nuestro estudio fue de 48 horas y con ello logramos obtener el ABC_{0-t} superior al 80%, como lo sugiere la guía de la FDA⁶; esto se evidencia en la diferencia de ABC_{0-t} versus ABC_{0-inf} .

Los métodos analíticos usados por Nikolova y colaboradores¹⁶, y Jawhari y colaboradores²⁸ fueron HPLC masa/masas, y, en nuestro estudio, como en el de Parrillo-Campiglia¹⁹, se utilizó HPLC detector ultravioleta. El método cromatográfico empleado en el presente estudio es robusto, discriminativo, y mostró límites de detección de 15,5 ng/ml y límite inferior de cuantificación de 50 ng/ml; aunque algo mayor, corresponde a una validación de un método bioanalítico para la cuantificación de imatinib en suero humano, que presenta resultados satisfactorios y, por ello, se considera que el método es selectivo, exacto y preciso, y que posee un excelente porcentaje de recuperación. Igualmente, el imatinib demuestra buena estabilidad bajo las condiciones del laboratorio analítico e instrumental.

Por lo tanto, las diferencias, entre este estudio y los antes mencionados, en los resultados de las ABC pueden estar asociadas con problemas etnofarmacológicos. La población incluida en este análisis fue de origen mestizo, sin embargo, los hábitos alimenticios en Colombia son distintos de los de Europa. A pesar de que los participantes eran estrictamente controlados en cuanto a la dieta y a otros hábitos durante la fase clínica de la investigación, no fue posible el control más allá de ese intervalo de tiempo.

Es importante tener en cuenta que, debido al diseño de nuestro ensayo (es decir, aleatorizado, cruzado), las diferencias encontradas para imatinib en relación

con otros autores no afectan nuestras conclusiones de bioequivalencia de las formulaciones estudiadas.

Se debe tener precaución al interpretar los eventos adversos en este estudio, dadas las limitaciones del diseño. El efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad no se ha investigado en este análisis, no obstante, otros estudios^{14,15,18} de interacción con imatinib han demostrado que la absorción se ve mínimamente influida por los alimentos. Por último, como esta investigación incluyó a voluntarios sanos, se mantiene la incertidumbre teórica sobre la generalización de estos resultados en los pacientes.

Conclusiones

Basándose en los resultados estadísticos, se puede concluir que ambos productos estudiados, Glivec® (producto referencia) e Imatin® (producto prueba), cumplen con los requisitos regulatorios para denominarlos bioequivalentes. De acuerdo con lo anterior, el producto de prueba puede considerarse intercambiable con la referencia. Ambos medicamentos fueron bien tolerados y ambos pueden ser considerados igualmente eficaces e intercambiables en práctica médica basada en el efecto farmacocinético.

Referencias

1. Miura M, Takahashi N, Sawada K. Quantitative determination of imatinib in human plasma with high-performance liquid chromatography and ultraviolet detection. *J Chromatogr Sci.* 2011;49(5):412-5.
2. Hillberg P. Development of a quantitative chromatographic method for the determination of imatinib and its main metabolite in human plasma. Department of Physics, Chemistry and Biology, Linköping University; 2009.
3. Roth O, Spreux-Varoquaux O, Bouchet S, Rousselot P, Castaigne S, Rigaudeau S, et al. Imatinib assay by HPLC with photodiode-array UV detection in plasma from patients with chronic myeloid leukemia: Comparison with LC-MS/MS. *Clin Chim Acta.* 2010;411(3-4):140-6.
4. Golabchifar AA, Rouini MR, Shafaghi B, Rezaee S, Foroumadi A, Khoshayand MR. Optimization of the simultaneous determination of imatinib and its major metabolite, CGP74588, in human plasma by a rapid HPLC method using D-optimal experimental design. *Talanta.* 2011;85(5):2320-9.
5. Davies A, Hayes AK, Knight K, Watmough SJ, Pirmohamed M, Clark RE. Simultaneous determination of nilotinib, imatinib and its main metabolite (CGP-74588) in human plasma by ultra-violet high performance liquid chromatography. *Leuk Res.* 2010;34(6):702-7.
6. Food and Drugs Administration. Guidance for industry statistical approaches to establishing bioequivalence. 2009.
7. Harrison TR. Oncología y hematología. Principios de medicina interna. Chile: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
8. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products. General considerations. 2010.
9. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. London; 2001.
10. Guía de biodisponibilidad y de bioequivalencia de medicamentos del 2001. Resolución 1400 (24 de agosto del 2001).
11. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud de 1993. Resolución 8430 (4 de octubre de 1993).
12. Establece la obligatoriedad de implementar el correspondiente programa de farmacovigilancia para todos los titulares de registro sanitario de medicamentos y productos fitoterapéuticos del 2004. Resolución 9455 (28 de mayo del 2004).
13. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos 2000. 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre del 2000).
14. Gschwind HP, Pfaar U, Waldmeier F, Zollinger M, Sayer C, Zbinden P, et al. Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos.* 2005;33(10):1503-12.
15. Peng B, Dutreix C, Mehring G, Hayes MJ, Ben-Am M, Seiberling M, et al. Absolute bioavailability of imatinib (Glivec) orally versus intravenous infusion. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(2):158-62.
16. Nikolova Z, Peng B, Hubert M, Sieberling M, Keller U, HO YY, et al. Bioequivalence, safety, and tolerability of imatinib tablets compared with capsules. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004;53(5):433-8.
17. Dutreix C, Peng B, Mehring G, Hayes M, Capdeville R, Pokorny R, et al. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004;54(4):290-4.
18. Bolton AE, Peng B, Hubert M, Krebs-Brown A, Capdeville R, Keller U, et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, ST1571) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004;53(2):102-6.
19. Parrillo-Campiglia S, Ercoli MC, Umpierrez O, Rodríguez P, Márquez S, Guarneri C, et al. Bioequivalence of two film-coated tablets of imatinib mesylate 400 mg: a randomized, open-label, single-dose, fasting, two-period, two-sequence crossover comparison in healthy male South American volunteers. *Clin Ther.* 2009;31(10):2224-32.
20. Queckenberg C, Fuhr U. Influence of posture on pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(2):109-19.
21. D'Avolio A, Simiele M, De Francia S, Ariaudo A, Baietto L, Cusato J, et al. HPLC-MS method for the simultaneous quantification of the antileukemia drugs imatinib, dasatinib and nilotinib in human peripheral blood mononuclear cell (PBMC). *J Pharm Biomed Anal.* 2012;59:109-16.

22. Velpandian T, Mathur R, Agarwal NK, Arora B, Kumar L, Gupta SK. Development and validation of a simple liquid chromatographic method with ultraviolet detection for the determination of imatinib in biological samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2004;804(2):431-4.
23. Widmer N, Béguin A, Rochat B, Buclin T, Kovacsovic T, Duchosal MA, et al. Determination of imatinib (Gleevec) in human plasma by solid-phase extraction-liquid chromatography-ultraviolet absorbance detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2004;803(2):285-92.
24. Awidi A, Salem II, Najib N, Mefleh R, Tarawneh B. Determination of imatinib plasma levels in patients with chronic myeloid leukemia by high performance liquid chromatography-ultraviolet detection and liquid chromatography-tandem mass spectrometry: methods' comparison. *Leuk Res.* 2010;34(6):714-7.
25. Tan KL, Ankathil R, Gan SH. Method development and validation for the simultaneous determination of imatinib mesylate and N-desmethyl imatinib using rapid resolution high performance liquid chromatography coupled with UV-detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2011;879(30):3583-91.
26. Martins DH, Wagner SC, Dos Santos TV, Lizot Lde L, Antunes MV, Capra M, et al. Monitoring imatinib plasma concentrations in chronic myeloid leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(4):302-6.
27. Wagner JG. *Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics.* 1st ed. Hamilton, IL: Drug Intelligence Publications; 1971. p. 12, 17.
28. Jawhari D, Al Swisi M, Ghannam M. Bioavailability of a new generic formulation of imatinib mesylate 400 mg tablets versus Glivec in healthy male adult volunteers. *J Bioequiv Availab.* 2011;3:161-4.

Peritonectomía radical y quimioterapia intraperitoneal: cinco años de experiencia en la Fundación Santa Fe de Bogotá (ONCOLGroup - estudio ATIA)

Peritoneal cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: five years of experience at the Fundación Santa Fe de Bogotá (ONCOLGroup - ATIA study)

► Jorge Miguel Otero^{1,3}, Fernando Arias^{3,4}, Eduardo Londoño^{3,4}, Martha Mora^{3,5}, Henry Becerra¹, Natalia Cortés⁴, Ómar Salamanca^{3,6}, Carlos Guerrero^{3,7}, Hernán Carranza^{1,2}, Carlos Vargas^{1,2}, Laura Bernal¹, Andrés Felipe Cardona¹⁻³

¹Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

²Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC (Bogotá, Colombia).

³Sección Enfermedades del Peritoneo, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁴Departamento de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁵Departamento de Enfermería, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁶Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁷Departamento de Anestesiología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

Resumen

Objetivo: Evaluar varios desenlaces tempranos en una cohorte de pacientes con neoplasias del peritoneo tratados con peritonectomía radical seguida de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC).

Métodos: Se incluyeron 48 pacientes tratados consecutivamente con peritonectomía radical más HIPEC, entre noviembre de 2007 y junio de 2012; 34 pacientes (70,8%) presentaron tumores de origen apendicular, 6 (12,5%) fueron primarios del peritoneo, 3 (6,3%) de ovario, 3 (6,3%) de colon, 1 carcinosarcoma (2,1%) y 1 (2,1%) angiosarcoma. La edad promedio fue 51 años ($\pm 13,1$) y la mediana de seguimiento 30 meses (r, 1-46). Se valoraron diversos datos demográficos, la histología, el índice de carcinomatosis peritoneal (PCI), las características de los procedimientos quirúrgicos y varios desenlaces, como la supervivencia libre de recaída (SLR) y la global (SG). También, se determinó la morbilidad y mortalidad a corto plazo.

Resultados: En 34 pacientes se logró realizar citorreducción completa (71%). El PCI promedio fue 18 (<10: 27,2% y >10: 70,8%) y la mediana para el tiempo quirúrgico, la estancia en UCI, la duración del soporte nutricional y el tiempo de estancia hospitalaria fueron 14,1 horas ($\pm 3,2$), 9,3 días (± 7), 12,8 días ($\pm 9,6$) y 29,5 días ($\pm 18,6$), respectivamente. Las complicaciones más frecuentes fueron eventos tromboembólicos (31%), bacteremia relacionada con catéter (23%), las fístulas (17%), la nefrotoxicidad (17%) y la fuga biliar (8,3%). Dos pacientes (4,2%) fallecieron por complicaciones asociadas al procedimiento. Dieciséis pacientes (33%) tuvieron recaída con una mediana de SLR de 20 meses (IC95%, 11,3-28,4).

Conclusiones: La cirugía citorreductiva más HIPEC en pacientes bien seleccionados que presentan neoplasias que afectan el peritoneo es un procedimiento que se puede realizar en Colombia con un adecuado perfil de seguridad y eficacia. La mortalidad fue similar a lo reportado en la literatura mundial.

Palabras clave: Neoplasia del peritoneo, citorreducción, quimioterapia intraperitoneal, morbilidad, mortalidad, desenlace.

Abstract

Objective: The aim was to evaluate different outcomes in a cohort of patients suffering from peritoneal neoplasia treated with radical peritonectomy, followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).

Methods: 48 patients consecutively treated with radical peritonectomy plus HIPEC were included in the study (from November 2007 to June 2012). There were 34 patients (70,8%) with appendicular tumors, 6 (12,5%) with primary tumors of the peritoneum, 3 (4,0%) with ovarian carcinomas, 3 (6,3%) with colorectal carcinoma, 1 (2,1%) with carcinosarcoma and 1 (2,1%) with angiosarcoma.

Mean age was 51 years ($\pm 13,1$) and median follow-up was 30 months (r 1-46). Demographic data, histology, peritoneal carcinomatosis index (PCI), characteristics of surgical procedures and outcomes such as disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were evaluated. Short-term morbidity and mortality were also determined.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Jorge Miguel Otero, MD. **Dirección:** Calle 119 N° 7-75. **Teléfono:** (+571) 603 0303 ext. 5227. **Correo electrónico:** jotero@rocketmail.com

Fecha de recepción: 11 de enero del 2013. **Fecha de aprobación:** 1° de marzo del 2013.

Declaración de conflictos de interés: ninguno.

Results: Complete cytoreduction was achieved in 34 patients (71%). Mean PCI was 18 (<10: 27,2% and >10: 70,8%), mean surgery time 14,1 hours ($\pm 3,2$), length of stay in the ICU 9,3 days (± 7), nutritional support duration 12,8 days ($\pm 9,6$) and length of hospital stay 29,5 days ($\pm 18,6$). Two patients (4,2%) died of complications from the procedure. Most frequent complications were thromboembolic events (31%), catheter-related bacteremia (23%), fistulas (17%), nephrotoxicity (17%) and bile leaks (8,3%). Sixteen patients (33%) relapsed, having a median DFS of 20 months.

Conclusions: Cytoreductive surgery plus HIPEC in well-selected patients presenting neoplasias affecting the peritoneum is a procedure which can be performed in Colombia with a suitable safety and effectiveness profile. Mortality was the same as reported previously in international literature.

Key words: Peritoneal neoplasm, cytoreduction, intraperitoneal chemotherapy, morbidity, mortality, outcome.

Introducción

La carcinomatosis peritoneal es un signo de recurrencia o progresión tumoral ligado a numerosas entidades nosológicas de origen gastrointestinal y ginecológico, así como a neoplasias primarias del peritoneo¹. Se asocia con un pronóstico adverso, efecto confirmado a partir de la evaluación del estudio Evocape-1, que documentó una mediana de supervivencia global (SG) de 5,2 meses para los sujetos con progresión peritoneal aislada por carcinoma colorrectal; de 3,1 meses para aquellos con carcinoma gástrico avanzado; y entre 12 a 23 meses para los carcinomas de ovario². De igual forma, la SG para los mesoteliomas peritoneales oscila alrededor de 1 año³.

El tratamiento de elección para los pacientes con extenso compromiso peritoneal es la quimioterapia sistémica con intención paliativa. No obstante, en el pasado se diseñaron intervenciones para disminuir la presentación de complicaciones como la obstrucción intestinal, el sangrado o la perforación tumoral. En la década de 1990, Sugarbaker y colaboradores popularizaron la citorreducción seguida de la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC). La correcta selección preoperatoria depende del estado funcional y de la resecabilidad de la neoplasia (cuantificada por el Peritoneal Cancer Index, PCI), evaluada según el grado tumoral, la extensión de la invasión mesentérica, la presencia de metástasis hepáticas y la edad, la cual únicamente se tiene en cuenta en pacientes con pseudomixoma peritoneal⁴.

Esquivel y colaboradores homogenizaron los criterios del Peritoneal Surface Malignancy Group, definiendo como variables que incrementan la probabilidad de una citorreducción macroscópica completa en los pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal, el Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) menor a 2, la ausencia de enfermedad

extraabdominal, la presencia de menos de tres lesiones potencialmente resecables en el parénquima hepático, la ausencia de obstrucción biliar, ureteral o intestinal en uno o más segmentos, la ausencia de compromiso del intestino delgado y la mínima afectación del ligamento gastrohepático^{5,6}.

De forma global, la morbimortalidad de la citorreducción más la HIPEC oscila entre el 25 y 41%, y entre el 0 y 8%, respectivamente^{7,8}. Las complicaciones posoperatorias más frecuentes son el íleo, la fuga anastomótica, la infección del sitio operatorio y el tromboembolismo pulmonar. Los diferentes agentes citotóxicos pueden causar anemia, leucopenia, trombocitopenia y cualquier otro compromiso orgánico funcional^{7,9-14}.

Un estudio clínico prospectivo que incluyó 70 pacientes con diversas neoplasias encontró que la anastomosis colónica primaria, la realización de más de cuatro procedimientos (peritonectomía anterior y parietal, omentectomía, esplenectomía, peritonectomía subfrénica, peritonectomía pélvica y colecistectomía) y un tiempo operatorio mayor o igual a siete horas se asociaron con una mayor morbimortalidad⁸. Utilizando la graduación establecida por el Consenso de Milán y la clasificación del Common Toxicity Criteria versión 3.0 (National Cancer Institute, EE. UU.), los efectos adversos grado 3 y 4 oscilan entre el 14 y 27%, y la mortalidad perioperatoria en los centros de excelencia es inferior al 3%.

Alexander y colaboradores condujeron un estudio para determinar la calidad de vida en 73 supervivientes tratados con citorreducción seguida de HIPEC (cisplatino más paclitaxel); cerca del 30% presentó complicaciones relacionadas con el procedimiento y 45 sujetos estaban vivos sin evidencia de enfermedad después de una mediana de seguimiento de 17 meses. Usando las escalas SF-36 y el FACT-C, se reportó una mejoría progresiva y significativa en la calidad de vida en el 72% de los

casos¹⁵. En concordancia, McQuellon y colaboradores observaron una recuperación completa de la funcionalidad entre el tercer y sexto mes luego del procedimiento en más de 300 pacientes¹⁶⁻¹⁹.

Múltiples estudios han valorado los desenlaces de pacientes con carcinomatosis peritoneal de diversos orígenes. Verwaal y colaboradores reportaron una SG de 22,2 meses después de una citorreducción óptima más HIPEC versus 12,6 meses para el tratamiento con 5-FU más leucovorin en pacientes con carcinoma colorectal^{7,20}. Por otra parte, el pronóstico de los pacientes con enfermedad diseminada de origen ginecológico a cinco años luego del procedimiento alcanza el 32%. Yonemura y colaboradores demostraron en un análisis multivariado que la extensión de la citorreducción es un factor que predice la SG en las mujeres con cáncer de ovario tratadas con el procedimiento de citorreducción peritoneal más la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal; es más, una puntuación menor de 10 siguiendo el PCI preoperatorio se traduce en una SG a cinco años cercana al 50%^{9,21}.

Dos estudios integrativos valoraron específicamente el procedimiento en el contexto del pseudomixoma peritoneal (PMP) y del mesotelioma^{22,23}, encontrando que la SG a dos años en los sujetos con esta condición ligada a adenomucinosiis fue del 86%; del 50% para los que tenían carcinomatosis mucinosa peritoneal; y del 30% para aquellos manejados con cirugía convencional (debulking). La morbilidad promedio de la terapia combinada en estos pacientes fue del 26% y la SG a los 5 y 10 años para la intervención estuvo entre el 75 y 86%, y el 60 y 68%, respectivamente^{1,22,24,25}.

A continuación, se describe el perfil de morbimortalidad y algunos desenlaces en una serie de pacientes con diversas neoplasias del peritoneo tratadas con el procedimiento de citorreducción peritoneal seguida de HIPEC en la Fundación Santa Fe de Bogotá.

Materiales y métodos

Se recolectó prospectivamente la información de las historias clínicas de 48 pacientes con diversas neoplasias que presentaban afectación exclusiva del peritoneo; todos los sujetos fueron tratados por un grupo interdisciplinario formado en la Fundación Santa Fe de Bogotá entre noviembre del 2007 y junio del 2012. Los pacientes fueron seleccionados siguiendo una serie de criterios homogéneos a los descritos en

la literatura. Tres sujetos fueron excluidos del análisis final tras confirmar la imposibilidad para realizar el procedimiento de citorreducción peritoneal seguida de HIPEC. La elección de los esquemas de quimioterapia siguió una serie de recomendaciones internacionales no validadas en nuestro entorno^{7,9,20,21}, basándose en algunos casos, en el diagnóstico patológico a partir de una biopsia por congelación confirmatoria.

Todos los pacientes incluidos fueron operados por dos cirujanos (FA y EL), y el uso de la quimioterapia fue supervisado por un oncólogo (JMO); la intervención quirúrgica consistió en la remoción de todos los sitios comprometidos macroscópicamente por tumor y de los órganos afectados. El estado de la resección se estimó utilizando la clasificación propuesta por Esquivel y colaboradores²⁵. Luego de finalizar la citorreducción, los pacientes fueron expuestos a un sistema de perfusión peritoneal usando catéteres de entrada y salida, permitiendo la circulación de la quimioterapia hipertérmica bajo la revisión continua de la temperatura. De forma global, se administraron alrededor de tres litros a una tasa de flujo continuo de 600-900 ml/min con una bomba de rodillos (*roller pump*). El circuito incluyó un calentador (Viacirq, Pittsburgh, PA, EE. UU.), y la monitorización de la temperatura se efectuó a través de sondas, valor que alcanzó un mínimo de 40,5°C al salir de la pelvis. El tiempo total de perfusión tras el ingreso de la quimioterapia fue de 90 minutos, a excepción del oxaliplatino, que fue administrado en infusión de 60 minutos, lapso que se redujo si hubo inestabilidad hemodinámica; además, la dosificación también fue ajustada en pacientes con algún riesgo (ancianos, exposición previa a quimioterapia o trauma quirúrgico extenso) y los catéteres se dejaron después del cierre²⁶.

El seguimiento clínico se llevó a cabo de forma continua durante el período hospitalario y cada tres meses en adelante. La información fue recogida prospectivamente por tres pares de investigadores (HB y SC; AR y LR, NC y LB) que incluyeron los datos en un registro diseñado para el estudio. Luego, fueron examinados y analizados usando el paquete estadístico SPSS 19.0 (IBM Software, Chicago, IL, EE. UU.).

Se consideraron y evaluaron diversas variables clínicas, el tipo histológico, los lugares comprometidos por el tumor, el comportamiento serológico de varios marcadores tumorales, la exposición previa a regímenes

de quimioterapia, la realización de otras intervenciones quirúrgicas y su extensión, las características imagino-lógicas al diagnóstico, el PCI pre y posoperatorio, la dimensión de la citorreducción, el soporte transfusional, el requerimiento vasopresor, la duración de la cirugía, la estancia en cuidado crítico, el tipo de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, bidireccional y normotérmica temprana, las complicaciones relacionadas con el procedimiento, los detalles sobre las intervenciones invasivas efectuadas durante el período posoperatorio y múltiples desenlaces (mortalidad atribuible al acto quirúrgico, mortalidad secundaria a progresión de la enfermedad, supervivencia libre de progresión y supervivencia global).

Los resultados se obtuvieron y describieron por medio de la determinación de frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central y de dispersión. El cruce de variable se realizó con tablas de contingencia que fueron sometidas a pruebas de dependencia y asociación usando el estadístico Ji al cuadrado (X^2) o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Para todos los casos, el nivel de significancia fue $p < 0,05$ y las estimaciones de supervivencia se hicieron utilizando el modelo no paramétrico del límite del producto (método de Kaplan-Meier). Sus funciones se compararon mediante la prueba del Log-rank y, con el fin de valorar los factores que influyeron sobre la supervivencia libre de progresión (SLP) y global, se empleó el modelo proporcional de Cox (*stepwise model*). El estudio fue avalado por el Comité Institucional de Investigaciones y se registró en la plataforma www.clinicaltrials.gov.

Resultados

Un total de 48 pacientes con edades entre 26 y 78 años fueron incluidos en el estudio (media $51,8 \pm 13,1$); de estos, el 70,8% eran mujeres y el 98% tenía un estado funcional según el índice de Karnofsky mayor o igual a 80%, y las comorbilidades principales fueron la hipertensión arterial crónica ($n=19$) y el hipotiroidismo ($n=6$). Al momento del diagnóstico, dos terceras partes de la población en estudio presentaban ascitis masiva, el 64% tenía alguna masa clínica o imaginológicamente evaluable, el 48% evidenciaba compromiso peritoneal difuso y el 54% mostraba algún marcador tumoral alterado. La mayoría de los sujetos intervenidos tenían pseudomixoma peritoneal ($n=33$), siendo dominantes las presentaciones histológicas de mal pronóstico

(el 39% tenía carcinomatosis mucinosa o variedad híbrida). A 39 pacientes se les había practicado cirugía; de ellos, solo en 5 fue catalogada como extensa. De igual forma, el 31% se había expuesto en promedio a 6 ($DE \pm 1,4$) ciclos de quimioterapia preoperatoria usando diversos esquemas. La tabla 1 presenta las características de los pacientes en estudio.

Características de la citorreducción peritoneal más la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal

La mediana de tiempo para la realización del procedimiento a partir del diagnóstico de la afectación tumoral en la cavidad peritoneal fue de 10,1 meses (r 1-112). El promedio de la albúmina preoperatoria fue

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio ATIA

Variable	N (%)
Sexo	
Hombre	14 (22,2)
Mujer	34 (70,8)
Estado funcional	
> 80%	47 (97,9)
< 80%	1 (2,1)
Diagnóstico	
PMP	33 (68,7)
Adenomucinosis	17 (35,4)
Carcinomatosis mucinosa	13 (27,1)
Histología híbrida	3 (6,3)
Carcinoma de ovario	3 (6,3)
Carcinoma primario de serosas	4 (8,3)
Angiosarcoma de bajo grado	1 (2,1)
Carcinoma colorrectal	3 (6,3)
Carcinosarcoma	1 (2,1)
Tumor excarcinoide de apéndice	1 (2,1)
Mesotelioma multiquístico del peritoneo	2 (4,2)
Ascitis masiva al momento del diagnóstico	
Sí	31 (64,6)
No	17 (35,4)
Masa al momento del diagnóstico	
Sí	31 (64,6)
No	17 (35,4)
Compromiso peritoneal difuso	
Sí	23 (47,9)
No	25 (52,1)
Peso al momento del diagnóstico	
	Media 66,9 (r 45-96) kg
PCI	
	Media 18,5 (DE ± 10)
> 10	34 (70,8)
< 10	13 (27,1)
ND	1 (2,1)
Cirugía previa	
Ninguna o biopsia	9 (18,8)
Laparotomía exploratoria o citorreducción menor	14 (29,2)
Citorreducción moderada	20 (41,7)
Citorreducción extensa	5 (10,4)
Quimioterapia preoperatoria	
Sí	15 (31,3)
No	33 (68,8)
Promedio de ciclos quimioterapia previa	
	5,7 (DE $\pm 1,4$)

de 3 UI/ml (DE ±0,4 UI/ml) y estuvo alterada basalmente en el 20,8% de los casos. El 54,2% de los pacientes tuvo algún marcador tumoral alterado al momento del diagnóstico, especialmente el CA-125 y el antígeno carcinoembrionario (ACE). La tabla 2 incluye los valores pre y posoperatorios de los marcadores tumorales.

Tabla 2. Promedio de los marcadores tumorales pre y posoperatorios

Variable	Preoperatorio	Posoperatorio	P
Albúmina	2,3 (DE ±1,1)	2,0 (DE ±0,4)	0,56
CA-125 (UI/ml)	154,7 (DE ±59,3)	77,4 (DE ±47,6)	0,03
ACE (ng/ml)	26,8 (DE ±22,0)	25,2 (DE ±7,1)	0,40
CA-19,9 (UI/ml)	166,2 (DE ±18,5)	45,3 (DE ±4,7)	0,02
CA-15,3 (UI/ml)	21,7 (DE ±8,8)	14,2 (DE ±9,9)	0,04

En la mayoría de los pacientes, se efectuó peritonectomía parietal (83%), subfrénica (81%) y pélvica (94%), al igual que omentectomía (90%), colectomía derecha (69%) y colecistectomía (69%). En el 40% de los casos, la histerectomía, con o sin la resección de anexos, se había realizado previamente. El promedio de órganos resecaados fue de 4 (DE ±1), el 71% tenía un PCI preoperatorio mayor o igual a 10 y la media de duración del acto quirúrgico fue de 14,1 horas (DE ±3,2 h). El tiempo de cirugía no varió significativamente según el sexo (p=0,66), el PCI preoperatorio (p=0,55) y el número de órganos resecaados (p=0,33).

El promedio de cristaloides y coloides administrados durante la cirugía fue de 12.134 ml y 2.132 ml, respectivamente. El 69% de la población en estudio requirió soporte vasopresor durante la intervención o después de esta, y la mediana de unidades de glóbulos rojos, plaquetas, plasma fresco congelado y crioprecipitados fue de 7,6; 1,0; 6,6 y 3,0 unidades, respectivamente. La tabla 3 incluye la descripción detallada de las consideraciones técnicas del procedimiento.

Morbilidad, seguimiento y desenlaces

Al finalizar la exéresis tumoral, el PCI posoperatorio fue igual a 0 en el 71% de los casos y equivalente a 1, 2 y 3 en el 2,1; 14,6 y 2,1%, respectivamente; en tres casos, fue mayor o igual a 4 (6,3%) y, en dos casos, no fue posible establecer este valor (4,2%). De forma similar, la extensión de la citorreducción (CCR) se catalogó como 0, 1, 2 y 3 en el 71; 2,1; 20,8 y 2,1%, respectivamente, y, en dos casos, no fue posible establecer la dimensión del acto quirúrgico (4,2%). La mayoría de los pacientes recibió mitomicina más doxorubicina o

Tabla 3. Consideraciones técnicas del procedimiento de Sugarbaker

Variable	N (%)
Peritonectomía parietal	40 (83,3)
Peritonectomía subfrénica	39 (81,3)
Peritonectomía pélvica	
Sí	45 (93,8)
Realizada previamente	3 (6,3)
Omentectomía	
Sí	43 (89,6)
No	2 (4,2)
Realizada previamente	3 (6,3)
Colectomía derecha	33 (68,8)
Sigmoidectomía	12 (25,0)
Gastrectomía	3 (6,3)
Resección de intestino delgado	15 (31,3)
Esplenectomía	27 (56,3)
Colecistectomía	22 (68,8)
Histerectomía	
Sí	13 (27,1)
Realizada previamente	19 (39,6)
Número de órganos resecaados	Media 4,0 (DE ±1,0)
Duración de la cirugía (h)	Media 14,1 (DE ±3,2)
Uso de cristaloides (ml)	Media 12.134,9 (DE ±7.346,3)
Uso de coloides (ml)	Media 2.132,3 (DE ±1.289,8)
Requerimiento vasopresor	
Sí	33 (68,8)
No	15 (31,3)
Transfusión de glóbulos rojos (unidades)	7,6 (DE ±5,4)
Transfusión de plaquetas (unidades)	1,0 (DE ±1,0)
Transfusión de plasma (unidades)	6,6 (DE ±5,8)
Transfusión de crioprecipitados (unidades)	4,4 (DE ±3,0)

Fuente:

cisplatino (52,1%), oxaliplatino (21%) o cisplatino más doxorubicina (17%) como regímenes de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, mientras que, en el 87,5% de los casos, se administró 5-FU bidireccional. En 21 pacientes, se colocó quimioterapia intraperitoneal normotérmica temprana con 5-FU o paclitaxel. La tabla 4

Tabla 4. Tipos de quimioterapia utilizados durante el procedimiento de Sugarbaker

Medicamento/régimen	N (%)
Tipo de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal	
Mitomicina más doxorubicina	25 (52,1)
Oxaliplatino	10 (20,8)
Cisplatino más doxorubicina	8 (16,7)
Paclitaxel	3 (6,3)
Cisplatino	2 (4,2)
Tipo de quimioterapia bidireccional (intraarterial)	
5FU	42 (87,5)
Tipo de quimioterapia intraperitoneal normotérmica temprana	
5FU	17 (35,5)
Paclitaxel	4 (8,3)
Ninguno	27 (56,3)

enseña la distribución de los agentes de quimioterapia utilizados dentro del procedimiento.

Después de la intervención quirúrgica, el promedio de duración de los tubos de toracostomía fue de 12,1 días (DE $\pm 7,2$ días); el del catéter venoso central, de 16,1 días (DE $\pm 13,8$ días); el del soporte nutricional, de 12,8 días (DE $\pm 9,6$ días); el de la estancia en cuidado intensivo, de 9,3 días (DE ± 7 días); el de la intubación orotraqueal, de 2,5 días (DE ± 2 días); y el del tiempo de hospitalización, de 29,5 días (DE $\pm 18,6$ días).

Las complicaciones que más impactaron la evolución hospitalaria de los pacientes incluidos en el registro fueron la enfermedad tromboembólica (31%), la bacteriemia asociada a catéter (23%), la generación de fístulas (17%), el compromiso renal transitorio (17%) y la fuga biliar (8%). Un período hospitalario mayor a 30 días se asoció con la presencia de bacteremia ($p=0,023$), sepsis ($p=0,001$), fístula ($p=0,04$) y trombosis ($p=0,03$). Las variables que influyeron positivamente sobre una estancia prolongada en cuidado intensivo (definida como superior a 10 días) fueron la fuga biliar ($p=0,03$), la bacteriemia ($p=0,057$), la sepsis ($p=0,008$) y la trombosis ($p=0,05$). Entre quienes tuvieron eventos tromboembólicos, no hubo recurrencia; la trombosis venosa profunda se asoció con el peso corporal basal ($p=0,04$), con la duración del procedimiento quirúrgico ($p=0,04$), con la toxicidad cardiovascular de cualquier tipo ($p=0,01$), con la duración de la hospitalización ($p=0,01$) y con la posibilidad de reingresar ($p=0,03$). De modo similar, el embolismo pulmonar se relacionó con el PCI posoperatorio ($p=0,001$), con el requerimiento de nuevas cirugías ($p=0,01$) y con la sepsis ($p=0,01$). La tabla 5 incluye un recuento detallado de las complicaciones relacionadas con el procedimiento de citoreducción peritoneal seguida de la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.

Tres pacientes recibieron quimioterapia posoperatoria con el esquema FOLFOX6 o con carboplatino/paclitaxel. El 37,5% tuvo que reingresar por diversas causas con un tiempo medio entre el primer egreso y el nuevo evento de 32 días (DE $\pm 14,5$). Después de 1, 3 y 6 meses de la intervención, el 25, 21 y 19% de los pacientes había reingresado al menos una vez, siendo una de las principales causas el dolor abdominal (85% de los casos) posoperatorio, que se cuantificó en promedio en 5/10 según la escala visual análoga (EVA). Al término del seguimiento (26 de junio de 2012)

Tabla 5. Complicaciones relacionadas con el procedimiento de Sugarbaker

Variable	N (%)
Sangrado intraoperatorio (ml)	Media 2.930,6 (DE $\pm 1.971,2$)
Anemia	35 (72,9)
Diarrea	23 (47,9)
Trombocitopenia	26 (54,2)
Trastornos de la coagulación*	10 (41,7)
Enfermedad tromboembólica	13 (27,0)
Trombosis venosa profunda	9 (18,0)
Embolismo pulmonar	6 (12,5)
Bacteriemia asociada a catéter	11 (22,9)
Fístula	8 (16,7)
Sepsis	14 (29,2)
Compromiso renal transitorio	8 (16,7)
Reintervención quirúrgica	6 (12,5)
Neutropenia no febril	7 (14,6)
Sangrado posoperatorio	8 (16,7)
Fuga biliar	4 (8,3)
Arritmia	4 (8,3)
Neumotórax	2 (4,2)
Pancreatitis	3 (6,3)
Infección superficial del sitio operatorio	4 (8,3)
Fuga anastomótica	5 (10,4)

*Elevación transitoria de los tiempos de coagulación.

(mediana 30 meses, rango 1-46) dos pacientes (4,2%) habían muerto por causas no relacionadas con el procedimiento, y dos más por complicaciones derivadas del mismo. El 84% de los sujetos comentó mejoría global en su calidad de vida. Dieciséis pacientes (33%) tuvieron recaída con una mediana a la presentación de este evento de 20 meses (IC95%, 11,3-28,4) (figura 1), y con una SG de 27,7 meses (IC95%, 14-NA) (figura 2). El análisis multivariado determinó que tres variables

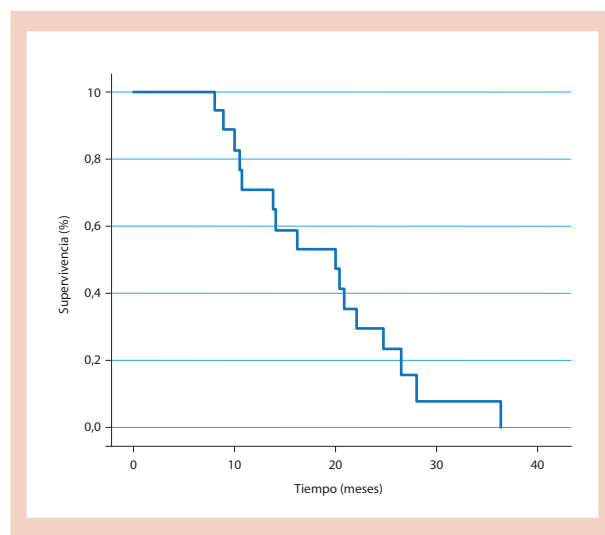


Figura 1. Supervivencia libre de recaída.

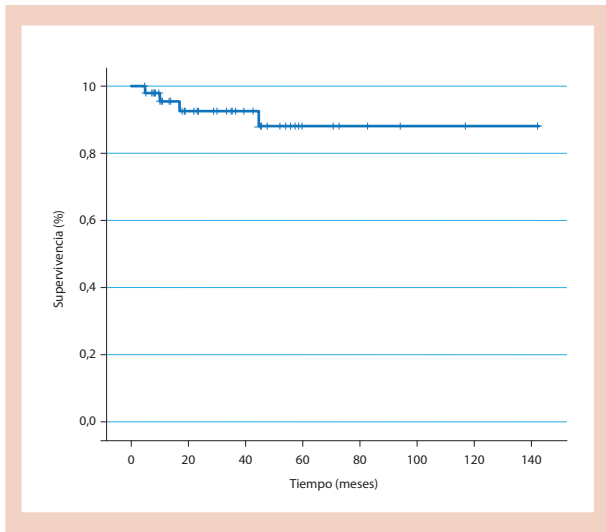


Figura 2. Supervivencia global.

influyeron negativamente sobre la SG, la presencia de enfermedad tromboembólica ($p=0,0001$), la extensión de la citorreducción ($p=0,0001$) y la bacteremia asociada a catéter ($p=0,0001$). La evaluación de la SLP y SG no encontró diferencias entre los pacientes con PMP y otros diagnósticos ($p=0,91$ y $p=0,82$, respectivamente).

Discusión

El análisis de los casos tratados con citorreducción peritoneal seguida de la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal en la Fundación Santa Fe de Bogotá demuestra que la técnica es factible y segura, y mantiene un patrón de complicaciones similar al descrito en la literatura³⁻¹⁴. La gran mayoría de los eventos adversos se presentó en pacientes que tuvieron infecciones o compromiso tromboembólico.

Lanuke y colaboradores reportaron recientemente que el 10% de los pacientes tratados con citorreducción y quimioterapia intraperitoneal experimentan algún grado de tromboembolismo, siendo los factores que condicionan el desarrollo de esta entidad la extensión del compromiso peritoneal ($PCI \geq 13$) y la duración de la cirugía (tiempo quirúrgico ≥ 7 horas). De forma sorprendente, el estudio que incluyó 60 casos solo encontró que el 33% de los sujetos desarrolló algún síntoma o signo sugestivo de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, siendo el hallazgo más frecuente la taquicardia²⁷. Igualmente, la tomografía de abdomen y pelvis fue negativa y no encontró inicios de trombosis en 30 pacientes, el angio-TAC de tórax fue negativo en 10 y el Doppler de miembros inferiores no

fue conclusivo en 6 sujetos con el diagnóstico final de trombosis. Llama la atención que el 5% de los evaluados tuvo trombosis de la vena mesentérica superior, hecho que se correlacionó con la presentación tardía de dolor abdominal²⁷; dicho evento ha sido reportado por otros autores^{7,13,28,29}.

Es claro que el cáncer constituye un factor de riesgo para el desarrollo de eventos tromboembólicos en relación con la presencia de hipercoagulabilidad; esta condición es una de las principales causas de muerte posoperatoria entre los pacientes con cáncer hospitalizados, en los cuales se documenta una incidencia del 30% en comparación con el 0,1% de la población general^{30,31}. De hecho, los factores de riesgo que favorecen la presentación de tromboembolismo en los pacientes con cáncer son el estado avanzado de la enfermedad, una estancia hospitalaria prolongada, la inmovilización, la extensión de los procedimientos quirúrgicos y anestésicos, un patrón histológico mucinoso originado en el tracto gastrointestinal y el uso de dispositivos venosos centrales^{32,33}. Todos nuestros pacientes podrían considerarse de alto riesgo; es más, tres cuartas partes tenían un PCI preoperatorio mayor de 10 y el 98% tuvo una duración de la cirugía que superó las siete horas. Existe un acuerdo general en que las complicaciones que afectan con mayor frecuencia el curso del procedimiento son la trombosis, las infecciones y las fugas anastomóticas. En general, algunas series de grandes dimensiones han reportado que la posibilidad de trombosis no supera el 20% en pacientes con neoplasias mucinosas de origen apendicular²⁸. En nuestro caso, la frecuencia de trombosis fue del 31%, siendo similar la relación entre la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Hasta el momento, hemos documentado dos casos de compromiso vascular mesentérico venoso.

Intentando reducir el riesgo de tromboembolismo, los pacientes son expuestos a un modelo profiláctico que incluye el uso de heparina no fraccionada infusional intrahospitalaria seguida de heparina de bajo peso molecular, que se administra al menos por cuatro semanas de forma ambulatoria. Sugarbaker y colaboradores también reportaron el uso de profilaxis mecánica, que reduce la presentación de tromboembolismo y de trombosis venosa profunda en el 6 y 4% de los pacientes tratados con peritonectomía radical y quimioterapia intraperitoneal, respectivamente. Debido

a la alta incidencia de eventos vasculares adversos en la Fundación Santa Fe de Bogotá, el grupo de enfermedades del peritoneo decidió modificar el protocolo incluyendo la colocación rutinaria preoperatoria de un filtro de vena cava inferior para pacientes con extenso volumen tumoral, siguiendo la experiencia del Dr. Armando Sardi, discutida y presentada recientemente por su grupo en el 7th Peritoneal Workshop.

Desde el inicio del programa, se estableció la anticoagulación profiláctica prolongada de acuerdo con el estudio ENOXACANII, para completar 28 días posoperatorio. A partir de 2008 se decidió llevar la anticoagulación profiláctica a 28 días desde el momento del egreso por un episodio de TEP submasivo tardío.

Hace poco, Chua y colaboradores demostraron que la peritonectomía del cuadrante superior izquierdo ($p < 0,001$) y la resección del intestino delgado ($p < 0,01$) fueron las variables que más influyeron sobre el curso perioperatorio adverso³⁴. Por otra parte, Saxena informó que los factores que determinaron una morbilidad mayor o igual al grado III fueron un PCI superior a 12, el requerimiento transfusional de más de 4 unidades (sin explicar el tipo de hemoderivado), un número de secciones en el peritoneo mayor de 3 y la realización de más de 1 anastomosis colónica. En concordancia con el estudio previo, esta evaluación también encontró que la exéresis peritoneal del cuadrante superior izquierdo se asoció con un incremento significativo de la morbilidad, hallazgo confirmado en el análisis multivariado ($p = 0,002$)³⁵. En nuestra serie, la realización de la peritonectomía en el cuadrante superior izquierdo no modificó la SG ($p = 0,41$) ni la SLP ($p = 0,15$).

En el grupo de pacientes tratados en la Fundación Santa Fe de Bogotá, se demostró la presencia de pancreatitis en el 6,3% de los casos, siendo, en general, eventos de moderada intensidad. En una paciente, se documentó una fístula secundaria, que generó la necrosis de la cara posterior del estómago y del colon transversal. Un registro similar al ATIA describió que el 6% de los pacientes expuestos al procedimiento de citorreducción peritoneal seguida de la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal desarrollan fístulas pancreáticas que se asociaron a la politransfusión (más de 6 unidades de glóbulos rojos), al tiempo operatorio (más de 9 horas) y a la esplenectomía. De forma global, el manejo conservador de la fístula anormal fue exitoso en el 94% en un tiempo promedio de

26 días. A pesar de que la fístula pancreática no contribuyó con el aumento de la mortalidad, sí se relacionó con la prolongación en la estancia hospitalaria³⁶. Para el caso tratado en nuestra institución, la presentación de esta patología determinó una extensión significativa del período hospitalario.

Kusamura y colaboradores describieron el impacto del procedimiento de citorreducción peritoneal seguida por la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal sobre la toxicidad sistémica en un grupo de 242 pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cáncer de Milán³⁷. Dicho estudio encontró que la toxicidad medular fue inferior al 12% y que en pocos casos se documentó nefrotoxicidad, neutropenia febril y fibrosis pulmonar. El análisis de tales variables en la población de sujetos intervenidos en la Fundación Santa Fe de Bogotá documentó una tasa de efectos adversos sistémicos inferior al 14%. En el 17% de los casos, se evidenció una elevación transitoria de los azoados sin repercusión permanente.

El mismo grupo encontró que los factores que se asociaron con el mayor grado de toxicidad sistémica fueron: una dosis de cisplatino intraperitoneal superior a 240 mg (OR 278; IC95% 1,20-6,45) y el uso de la combinación cisplatino/doxorubicina (OR 2,36; IC95% 1,02-5,45)³⁷.

El 68,75% de los pacientes incluidos en la serie tenía PMP, un síndrome caracterizado por la presencia de moco libre en la cavidad abdominal relacionado con una tumoración primaria y con implantes sobre el peritoneo y el epiplón. En general, la adenomucinosi se caracteriza por lesiones adherentes no invasoras, constituidas en parte por epitelio benigno, que ocasiona una reacción con fibrosis hialina multifocal de buen pronóstico. Por otra parte, la carcinomatosis mucinosa peritoneal presenta lesiones invasoras con atipias celulares, complejidad arquitectónica y estructural, y masas con histología bien, moderada o pobremente diferenciada; entre estas, se encuentra una forma intermedia³⁸. La mayoría de los PMP provienen de neoplasias mucinosas del apéndice (65%), que se acompañan en un 40% de los casos de lesiones ováricas. La etiología puede diferenciarse utilizando diversos perfiles de inmunohistoquímica, que incluyen el WT1, CK7, CK20, CDX2, CD44, MUC2 y MUC5AC.

El tratamiento de esta patología es controvertido y carece de evidencia apoyada por experimentos clínicos fase III, debido a la rareza y heterogeneidad de la

enfermedad. El desarrollo de un grupo multidisciplinario especializado en el manejo de esta condición necesita de cirujanos capacitados para seleccionar correctamente a los pacientes y realizar la resección de múltiples vísceras y su reconstrucción. Globalmente se ha estimado que se requieren alrededor de 100 casos para lograr una mortalidad atribuible al procedimiento inferior al 3% y una morbilidad cercana al 25 al 30%³⁹. Recientemente, el Centro para el Tratamiento del PMP del Welcome Trust (Reino Unido) estableció la necesidad de crear centros de excelencia capaces de cubrir dicha curva de aprendizaje; estas instituciones deben ser capaces de disminuir la morbilidad hasta un rango que oscila entre el 10 y 15%, y la mortalidad entre un 0 y 3% después de intervenir un número no inferior a 20 casos⁴⁰. En nuestro caso, la morbilidad promedio fue del 24% y la mortalidad atribuible a la intervención, del 6,3%.

La quimioterapia intraperitoneal se ha utilizado con éxito en diferentes circunstancias desde la década de 1950, basándose en la relación fisiológica existente entre el espacio peritoneal y el plasmático, que facilita la terapia con intensificación regional de la dosis⁴¹. Los agentes quimioterapéuticos de alto peso molecular son albergados por largos períodos de tiempo, lo que permite controlar la presencia de émbolos tumorales localizados sobre la superficie de las vísceras y la ocupación por los medicamentos de los vasos linfáticos, venosos, y de las redes de fibrina que atrapan células tumorales viables. Por su parte y adicional a la citotoxicidad directa sobre la neoplasia, la hipertermia aumenta la penetración de dichos agentes a los tejidos, efecto que se suma al incremento de la irrigación sanguínea de la masa y a la disminución de la presión intersticial, que se traduce en una menor compactación tumoral, lo que culmina en una mayor accesibilidad a la quimioterapia intravenosa⁴⁰.

Para optimizar la selección de los pacientes con PMP que obtendrán el mayor beneficio al ser tratados con la técnica de citorreducción peritoneal seguida de la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, se han diseñado varias escalas cuantitativas que a la vez actúan como índices pronósticos. Desde 1994, se encuentran disponibles cinco modelos: el índice para estadificación de Lyon, el índice de cáncer peritoneal, la escala de la Japanese Research Society for Gastric Cancer Carcinomatosis Staging, el índice alemán simplificado para carcinomatosis peritoneal y la puntuación para evaluar la extensión de la citorreducción

quirúrgica⁴². El grupo multidisciplinario creado en el Instituto de Oncología de la Fundación Santa Fe de Bogotá ha escogido el PCI diseñado por Jacquet y Sugarbaker para describir la distribución y las dimensiones de los implantes tumorales en el abdomen y la pelvis.

El PCI utiliza 13 regiones, que se inspeccionan cuidadosamente durante el procedimiento, cuando se mide el diámetro mayor de los implantes del PMP distribuidos sobre la superficie del peritoneo. Las lesiones se catalogan entre 0 y 3, usando la menor calificación en ausencia de compromiso del peritoneo visceral y parietal: LS1 cuando se encuentran implantes menores de 0,5 cm; LS2 cuando el diámetro de las lesiones está entre 0,5 y 5 cm; y LS3 en presencia de implantes mayores de 5 cm o cuando se evidencia enfermedad en el abdomen y en la pelvis^{43,44}. El valor pronóstico del PCI se evaluó en 100 pacientes con carcinomatosis peritoneal por cáncer de colon y se encontró una supervivencia global a 5 años del 50% cuando es inferior al 10%; el 20% si está entre 11 y 20; y el 0% cuando es superior a 20¹³.

Con el fin de determinar la efectividad del procedimiento, se diseñó la puntuación de citorreducción, que cuantifica la enfermedad residual. Su importancia se demostró en el análisis del registro internacional de pacientes con carcinomatosis peritoneal que evaluó 506 sujetos, demostrando que aquellos con puntuación CC-0 tienen una SG a 2 años cercana al 80%, mientras que, para los procedimientos clasificados como CC-2 a 3, es del 10%⁴³. En conjunto, los puntajes de los pacientes con PMP tratados en el estudio ATIA permiten estimar una supervivencia a 3 años que oscila entre el 30 y 50%. El pronóstico de los pacientes sometidos al procedimiento de Sugarbaker ha sido determinado en una revisión sistemática no convencional, publicada por el Washington Cancer Institute en el 2006, que identificó 37 referencias, de las que se eligieron 10 estudios observacionales que corresponden a evidencia de nivel IV.

Se agrupó la información de 863 sujetos con PMP tratados con peritonectomía radical (resección del peritoneo parietal anterior, epiplectomía, peritonectomía subfrénica derecha e izquierda, colecistectomía y esplenectomía) más rectosigmoidectomía, colectomía derecha, histerectomía, ooforectomía bilateral y extracción de algún segmento del intestino delgado según fuera necesario. Todos recibieron quimioterapia hipertérmica intraperitoneal más quimioterapia intraperitoneal normotérmica temprana (en los siete días

siguientes a la cirugía)⁴¹. El estudio encontró un rango para la mediana de SG entre 51 y 156 meses, y una proporción de sujetos vivos a 1, a 2, a 3 y a 5 años del 80 al 100%, del 76 al 96%, del 59 al 96% y del 52 al 96%, respectivamente.

Una revisión reciente reportó morbilidad del 12 al 52% y mortalidad del 0,9 al 5,8% en 10 centros de alto volumen, cifras que, aunque no son despreciables, son similares a las de cirugías gastrointestinales mayores (esofagectomía, duodenopancreatectomía, etc.)⁴⁹. Baratt y colaboradores analizaron los resultados de 426 procedimientos estableciendo como predictores independientes de morbilidad la presencia de un PCI > 30, más de cinco órganos resecaos, un pobre estado funcional basal (medido por el ECOG) y una dosis de cisplatino mayor a 240 mg. En pacientes con dos o más de estos factores, se documentó una mortalidad superior al 66%. El número de segmentos de peritoneo retirados y la víscera reseca no se correlacionó con complicaciones⁵⁰.

En procedimientos tan complejos como este, tiene gran importancia la experiencia del equipo interdisciplinario que lo ejecuta (curva de aprendizaje). Este es un concepto multidimensional que comprende aspectos como la correcta selección de los pacientes, la técnica quirúrgica y la maduración del grupo responsable del cuidado perioperatorio del paciente. Por lo tanto, la evaluación de los desenlaces debe contemplar los resultados quirúrgicos a corto plazo (eventos adversos, estadía hospitalaria) y los oncológicos convencionales⁵¹. En general, los desenlaces aceptados para medir la calidad han sido la tasa de citorreducción completa y el riesgo de morbilidad severa; la primera está en función de dos factores: la selección de los casos resecaos y la habilidad quirúrgica. Diversas series han demostrado que ambas capacidades mejoran con el incremento en el número de casos. Smeenk y colaboradores fueron los primeros en estudiar este proceso; en el 2007, evaluaron 390 sujetos, observando una mejoría significativa en la tasa de citorreducción completa (que pasó del 35 al 65%) a medida que el número de casos realizados aumentó. Igualmente, el riesgo de morbilidad significativa se redujo (del 71 al 34%), al igual que se encontró una mejoría en la SLP después de un año (59,7% vs. 71,7%)⁵².

Moradi y Esquivel revisaron el papel de la curva de aprendizaje en este procedimiento, demostrando una tendencia positiva a la mejora de los resultados a medida que aumentó el número de intervenciones⁵³. Hace poco,

Kusamura analizó la evolución de la controversia, estableciendo una cifra de 140 procedimientos para asegurar una reducción aceptable de la morbilidad. También, valoró la eficacia de implementar un sistema tutorial para acelerar y optimizar los resultados⁵⁴. En nuestro centro, se han realizado 70 procedimientos, logrando poco a poco un proceso sistematizado y eficiente.

Según nuestro conocimiento, el estudio ATIA constituye el único registro monográfico diseñado para evaluar diversos desenlaces en pacientes tratados con citorreducción peritoneal seguida de la administración de quimioterapia hipertérmica peritoneal en América Latina. Previamente, Ferreira y colaboradores informaron los resultados de 26 pacientes de Brasil en los que se alcanzó un estado CC-0 y CC-1 en el 85,7%, con una morbilidad y mortalidad del 18 y 7%, respectivamente. En dicha serie, la única variable que se asoció con la toxicidad fue la duración del procedimiento (mayor a 10 horas)⁴⁵. Una serie de menores dimensiones valoró el papel de la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal en un pequeño grupo de pacientes con cáncer de ovario estados IIIB y IIIC, encontrando toxicidad extrema y un beneficio marginal⁴⁶.

A pesar de que los resultados del tratamiento de las neoplasias que afectan el peritoneo distan de ser óptimos, es claro un cambio a favor de los pacientes en consecuencia de una correcta selección de candidatos, lo que permite la realización de intervenciones basadas en el trabajo conjunto integral entre cirujanos y oncólogos.

La experiencia de grupos especializados y esta correcta selección, especialmente con base en la biología del tumor, ha demostrado mejores tasas de supervivencia, llegando hasta un 57% a tres años⁴⁷. Sugarbaker, pionero en el desarrollo e implementación de este procedimiento, sostiene que es el nuevo estándar de manejo en la carcinomatosis peritoneal en neoplasias apendiculares y en cáncer colorrectal⁴⁸.

Las principales limitaciones del estudio ATIA giran en torno al tamaño de la muestra, principalmente, y a la distribución de las patologías sometidas al procedimiento en nuestro entorno. Dado que el estudio es prospectivo, esperamos aumentar el tamaño muestral y ampliar así el conocimiento sobre el procedimiento en nuestro país.

Financiación: Este estudio fue financiado por una beca irrestricta de la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada al Cáncer (FICMAC).

Referencias

1. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2009;7:5.
2. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000;88(2):358-63.
3. Yan TD, Brun EA, Cerruto CA, Haveric N, Chang D, Sugarbaker PH. Prognostic indicators for patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):41-9.
4. Moran B, Baratti D, Yan TD, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol*. 2008;98(4):277-82.
5. Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol*. 2008;98(4):263-7.
6. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):128-33.
7. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(20):3737-43.
8. Yan TD, Edwards G, Alderman R, Marquardt CE, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma--a prospective study of 70 consecutive cases. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):515-25.
9. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer*. 2008;113(2):315-25.
10. Hirose K, Katayama K, Iida A, Yamaguchi A, Nakagawara G, Umeda S, et al. Efficacy of continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prophylaxis and treatment of peritoneal metastasis of advanced gastric cancer: evaluation by multivariate regression analysis. *Oncology*. 1999;57(2):106-14.
11. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg*. 2004;139(1):20-6.
12. Cheong JH, Shen JY, Song CS, Hyung WJ, Shen JG, Choi SH, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery in patients with very advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):61-8.
13. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3284-92.
14. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, Bartlett DL, Beresnev TH, Mavroukakis SM, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4560-7.
15. Alexander R, Mavroukakis S, Libutti S, Pingpank J, Beresneva T, Marden S, et al. Impact of tumor resection (Rxn) and intraperitoneal (IP) chemotherapy (CHRx) on health related quality of life (HRQL) in patients (Pts) with peritoneal surface malignancies (PSM). *Ann Surg Oncol*. 2004;11:S109.
16. McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB, Russell GB, Fleming RA, Shen P, et al. Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(2):155-62.
17. McQuellon RP, Danhauer SC, Russell GB, Shen P, Fenstermaker J, Stewart JH, et al. Monitoring health outcomes following cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(3):1105-13.
18. McQuellon RP, Russell GB, Shen P, Stewart JH 4th, Saunders W, Levine EA. Survival and health outcomes after cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of appendiceal origin. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(1):125-33.
19. McQuellon RP, Danhauer SC, Campbell C, Duckworth K, Beard R, Shen P, et al. Assessing depressive symptoms with the Center of Epidemiologic Studies Depression-Scale prior cytoreductive surgery + intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Psycho-Oncology*. 2009;18(S1-S96):S42.
20. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2426-32.
21. Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, Endou Y, Sasaki T. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(6):602-6.
22. Bryant J, Clegg AJ, Sidhu MK, Brodin H, Royle P, Davidson P. Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*. 2005;92(2):153-8.
23. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei (Sugarbaker technique). Disponible en: <www.nice.org.uk>, consulta del 26 de enero del 2011.
24. Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol*. 2007;18(5):827-34.
25. Esquivel J, Farinetti A, Sugarbaker PH. [Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: when to and when not to proceed]. *Cancer Therapeutics*. 1998;1:321-5.
26. Sugarbaker PH. Technical procedures. In: Sugarbaker PH, editor. Technical handbook for the integration of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy into the sur-

- gical management of gastrointestinal and gynecologic malignancy. 4th ed. Washington, D.C.: Washington Cancer Institute; 2006. p. 1-22.
27. Lanuke K, Mack LA, Temple WJ. A prospective evaluation of venous thromboembolism in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Can J Surg*. 2009;52(1):18-22.
 28. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, Marquardt CE, Gushchin V, Esquivel J, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(5):635-44.
 29. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei--a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(2):186-90.
 30. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
 31. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-15.
 32. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1112-8.
 33. Mandalà M, Falanga A, Cremonesi M, Zaccanelli M, Floriani I, Viganò MG, et al. The extension of disease is associated to an increased risk of venous thromboembolism (VTE) in patients with gastrointestinal (GI) carcinoma. *Thromb Haemost*. 2006;95(4):752-4.
 34. Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, Liauw W, Yan TD, Fransi S, et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment. *Ann Surg*. 2010;251(1):101-6.
 35. Saxena A, Yan TD, Morris DL. A critical evaluation of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis. *World J Surg*. 2010;34(1):70-8.
 36. Saxena A, Chua TC, Yan TD, Morris DL. Postoperative pancreatic fistula after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: incidence, risk factors, management, and clinical sequelae. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(5):1302-10.
 37. Kusamura S, Baratti D, Younan R, Laterza B, Oliva GD, Costanzo P, et al. Impact of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on systemic toxicity. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(9):2550-8.
 38. Galani E, Marx GM, Steer CB, Culora G, Harper PG. Pseudomyxoma peritonei: the 'controversial' disease. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(4):413-8.
 39. Moran BJ. Establishment of a peritoneal malignancy treatment centre in the United Kingdom. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(6):614-8.
 40. Mohamed F, Moran BJ. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: the importance of a learning curve. *Cancer J*. 2009;15(3):196-9.
 41. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):484-92.
 42. Gilly FN, Cotte E, Brigand C, Monneuse O, Beaujard AC, Freyer G, et al. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(6):597-601.
 43. Sugarbaker PH. Quantitative prognostic indicators. In: Sugarbaker PH, editor. Technical handbook for the integration of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical management of gastrointestinal and gynecologic malignancy. 4th ed. Washington, D.C.: Washington Cancer Institute; 2006. p. 12-22.
 44. Arias F, Otero J, Guerrero C, et al. Pseudomyxoma peritonei: first cases treated by radical cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Rev Col Ciruj*. 2009;24(3):10-5.
 45. Ferreira FO, Aguiar JS, Rossi BM, Nakagawa WT, Toshihiko W, Filho D, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in the treatment of peritoneal dissemination of neoplasias: preliminary results with closed perfusion technique. *Appl Cancer Res*. 2005;25(2):82-9.
 46. Gori J, Castaño R, Staringer JC, Häbich D, González Bernaldo de Quiros D, Felci N, et al. Quimioterapia intraperitoneal con hipertermia en el cáncer de ovario [Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer treatment]. *Obstet Ginecol Latinoam*. 2003;61(1):3-11.
 47. Chua T, Liauw W, Saxena A, Al-Mohaimeed K, Fransi S, Zhao J, et al. Evolution of locoregional treatment for peritoneal carcinomatosis: single-center experience of 308 procedures of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Am J Surg*. 2011;201(2):149-56.
 48. Sugarbaker P. Evolution of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: are there treatment alternatives. *Am J Surg*. 2011;201(2):157-9.
 49. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg*. 2009;249(6):900-7.
 50. Baratti D, Kusamura S, Mingrone E, Balestra MR, Laterza B, Deraco M. Identification of a subgroup of patients at highest risk for complications after surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg*. 2012;256(2):334-41.
 51. Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies. *Ann Surg* [online]. 2012 [cited 2013 Jun 26];255(2):348-56. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22202584>>.
 52. Moradi BN 3rd, Esquivel J. Learning curve in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* [online]. 2009 [cited 2013 Jun 26];100(4):293-6. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19697425>>.
 53. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg* [online]. 2007 [cited 2013 Jun 26];94(11):1408-14. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631678>>.
 54. Kusamura S, Baratti D, Virzi S, Bonomi S, Iusco DR, Grassi A, et al. Learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies: analysis of two centres. *J Surg Oncol* [online] 2013 [cited 2013 Jun 25];107(4):312-9. Available from: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jso.23231>>.

RANO, más que ficción

RANO, more than fiction

► Nicolás Useche¹⁻³, Sonia Bermúdez¹⁻³, Andrés Felipe Cardona³⁻⁵, Enrique Jiménez^{2,3,6}, Fernando Hakim^{2,3,6}, Germán Peña^{2,3,6}, Juan Armando Mejía^{2,3,6}, Gerardo Aristizábal², Carlos Emilio Restrepo^{2,6}, Carlos Bartels^{2,6}, Andrés Quintero^{2,6}, Hernán Carranza^{4,5}, Jorge Miguel Otero^{4,5}, Carlos Vargas^{4,5}, León Darío Ortiz⁷

¹ Departamento de Imágenes Diagnósticas, Sección Neurorradiología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

² Departamento de Neurocirugía, Universidad El Bosque (Bogotá, Colombia).

³ Unidad Funcional Neurooncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁴ Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁵ Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC); investigador asociado ONCOLGroup.

⁶ Departamento de Neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁷ Departamento de Oncología, Sección Neurooncología, Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas (Medellín, Colombia).

Abstract

Recently, the Neuro-oncology Working Group, Response assessment in neuro-oncology (RANO) introduced new response criteria for gliomas and its clinical implication. Establishing this working-progress platform and its first report, represent an important step forward in the accurate assessment of response to therapy in patients with malignant gliomas, not only in clinical trials but also in daily practice. Anti-angiogenic therapy and other new treatment modalities have increased the incidence and our awareness of novel imaging phenomena, such as pseudoprogression and pseudoresponse not only within clinical trials, but also in clinical practice. The new RANO criteria include imaging findings and also clinical parameters, such as steroid medication and neurological symptoms into account. Neuroradiologists, oncologists and neuro-oncologists must know the criteria, apply them to standardized findings communication and gain experience in order to correctly use these information. Further research is needed to allow the inclusion of new imaging techniques, such as perfusion, diffusion-weighted imaging, spectroscopy, and volumetric measurements, which will be probably incorporated in the near future.

Key words: Response criteria, response assessment, radiographic response, McDonald criteria, RANO criteria, high-grade glioma.

Resumen

Recientemente, el Grupo de Trabajo en Neurooncología RANO (Response assessment in neuro-oncology) introdujo los criterios para la evaluación de la respuesta de los tumores gliales y su implicación clínica. La creación de esta plataforma y de su primer informe representa un importante paso para precisar la evolución del tratamiento en pacientes con gliomas de alto grado, no solo en el escenario de los ensayos clínicos, sino también en la práctica rutinaria. La terapia antiangiogénica y otras nuevas modalidades de tratamiento han aumentado la incidencia de fenómenos imaginológicos como la pseudoprogresión y la pseudorespuesta. Igualmente, los nuevos criterios de la RANO toman en cuenta parámetros clínicos como el uso de esteroides y la presencia de síntomas neurológicos. Es importante que los neurorradiólogos, oncólogos y neurooncólogos conozcan estos criterios y adquieran experiencia en su aplicación correcta. Por otra parte, es necesaria más investigación que permita incluir nuevas técnicas de imagen, como la perfusión, difusión y espectroscopia, en el futuro próximo.

Palabras clave: Criterios de respuesta, evaluación de respuesta, respuesta radiológica, Criterios de McDonald, Criterios RANO, glioma de alto grado.

Introducción

La respuesta se define como el efecto que se pretende conseguir después de instaurada una acción; en el ámbito de la oncología, es importante medirla luego de las intervenciones, usando la imagen como marcador para mantener o suspender el tratamiento, con el fin de evitar toxicidades y gastos innecesarios. Desde el año 2000, se incluyeron los criterios RECIST (*Response evaluation criteria in solid tumors*) para objetivar el comportamiento biológico de diversas neoplasias¹.

Recientemente, se actualizaron a la versión 1.1, que incluyó parámetros de resonancia magnética (RM) y tomografía con emisión de positrones (PET, por su sigla en inglés) como modalidades aceptadas para evaluar la respuesta². Sin embargo, y dada la complejidad de los tumores del sistema nervioso central, en particular los gliales de alto grado, Levin y colaboradores propusieron en 1977 una serie de parámetros para evaluar por tomografía axial computarizada (TAC): el tamaño tumoral, su característica central y el realce con el

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD. Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

Dirección: Calle 119 N° 7-75. **Teléfono:** +571 603 0303 ext. 5227. **Correos electrónicos:** a_cardonaz@yahoo.com, andres.cardona@FSFB.org.co

Fecha de recepción: 5 de febrero del 2013. **Fecha de aprobación:** 4 de marzo del 2013.

medio de contraste, y su relación con el estado clínico del paciente para definir la respuesta a la teleterapia^{3,4}.

Posteriormente, McDonald publicó una escala, hasta hace poco vigente, diseñada para graduar la evolución de estas neoplasias en los experimentos clínicos. Estos criterios (tabla 1) se basaron en la evaluación bidimensional, incluyendo el componente que realza en el tumor (producto de los diámetros perpendiculares máximos)⁵. De igual forma, contemplaron el requerimiento base de esteroides y el estado neurológico de los pacientes; no obstante, una de las limitaciones más significativas para valorar la respuesta de los gliomas de alto grado fue que su uso se planteó inicialmente para la TAC y se extrapoló sin confirmación a la RM. Además, han entrado en desuso al aplicar nuevas intervenciones terapéuticas que modifican las características imagiográficas del tumor.

Dado que los gliomas constituyen el 25% de los tumores del sistema nervioso central (SNC), con una incidencia creciente en Australia, Canadá, Finlandia y los Estados Unidos, en el 2010, se propuso la generación de una nueva escala lograda a partir del trabajo conjunto de múltiples especialidades relacionadas con la neurooncología⁶. Dicho esfuerzo se extendió inicialmente a las neoplasias de mayor gradación, el 70% de los casos⁷. Después, el esfuerzo se amplió a los gliomas de bajo grado y para incluir una terminología homogénea con el fin de describir los cambios neuroquirúrgicos⁸. A continuación, se realiza una descripción detallada de los criterios propuestos por el grupo RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group*)⁹.

Tabla 1. Criterios de McDonald

Respuesta	Criterio
Respuesta completa	Requiere cumplir todas las condiciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Desaparición total de todas las lesiones que realcen con el medio de contraste, sean medibles o no, durante cuatro semanas o más. • No aparición de nuevas lesiones. • No requerimiento de tratamiento con esteroides. • Estabilidad clínica.
Respuesta parcial	Requiere cumplir todas las condiciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Reducción \geq 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de todas las lesiones que realcen, durante cuatro semanas o más. • No hay aparición de nuevas lesiones. • Requerimiento de dosis menores o estables de esteroides. • Estabilidad o mejoría clínica.
Enfermedad estable	Requiere cumplir todas las condiciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • No cumplir los criterios de respuesta completa, respuesta parcial o progresión. • Estabilidad o mejoría clínica.
Progresión	Requiere cumplir al menos una de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento \geq 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones que realcen con el medio de contraste. • Aparición de alguna nueva lesión. • Deterioro clínico.

Formato utilizado para la búsqueda de información

La información consignada en la presente revisión fue extraída a partir de búsquedas de la literatura médica practicadas en las bases de datos Medline, Embase y Biosis, desde 1966, 1974 y 1994, respectivamente, hasta el 1° de enero del 2013, usando la plataforma Ovid (Ovid Technologies, Inc., US). Se diseñó una estrategia adicional para la base de datos Lilacs y se recopilaron las referencias más representativas presentadas durante los últimos cinco años en los congresos de la Society of Neuro-Oncology (SNO; www.soc-neuro-onc.org), de la European Association of Neuro-Oncology (EANO; www.eano.eu) y de la Red Latinoamericana de Neuro-Oncología (RedLANO; www.redlano.org). También se contemplaron algunos datos obtenidos de la plataforma Google.

Consideraciones técnicas

Para el seguimiento de los pacientes con tumores cerebrales, se ha recomendado emplear la misma técnica de imagen en todos los momentos temporales, sin modificar, en lo posible, los equipos. Las medidas se deben llevar a cabo en el plano axial, especificando un tamaño mínimo medible para reducir las variaciones en las lesiones más pequeñas. De forma similar a los criterios RECIST, el tamaño mínimo debe ser mayor o igual a dos veces el grosor del corte. Con un protocolo habitual de RM potenciada en T1 con un espesor de corte de 5 mm, el diámetro mínimo sería de 10 mm; sin embargo, si se utilizan 3 mm de espesor de corte sin intervalo entre ellos, se puede mantener un diámetro mínimo de 10 mm. Así mismo, debe obtenerse una secuencia axial potenciada en T2 o FLAIR T2 (Fluid attenuation inversion recovery), siguiendo la misma orientación para poder ser comparada con la secuencia potenciada en T1. En general, para lograr una adecuada comparación de las imágenes con similar resolución de contraste se sugiere que la dosis del medio sea homogénea y normalizada (el paciente debe recibir siempre la misma dosis e igual compuesto de gadolinio). Las secuencias tras la administración del medio de contraste deben adquirirse en un tiempo unificado, empezando cinco minutos después de la inyección; otras secuencias no afectadas por el medio de contraste (difusión) pueden adquirirse después de la administración de este para optimizar el tiempo en máquina y normalizar el intervalo pos inyección del medio.

Criterios de McDonald

Las mayores limitaciones de los criterios propuestos por McDonald incluyen la dificultad para medir formas irregulares, abigarradas o heterogéneas y mal delimitadas. En este sentido, se ha identificado una gran variabilidad interobservador, que puede alcanzar hasta el 26% cuando se determina el diámetro versus el perímetro del tumor¹⁰.

Por otra parte, no se especificaron cómo valorar los tumores multicéntricos ni los realces con el medio de contraste que aparecen alrededor de las cavidades posquirúrgicas. De hecho, en muchas ocasiones, se incluía la cavidad quística en la medición de las lesiones sin considerar si existía o no crecimiento tumoral hacia el interior de la misma¹¹⁻¹⁴. La mayor limitación encontrada en los Criterios de McDonald es que el realce con el medio de contraste puede modificarse por mecanismos ajenos al crecimiento tumoral, incluyendo la dosis base de esteroides, la cantidad y el tipo del medio de contraste administrado, la técnica utilizada para realizar la neuroimagen, los cambios inducidos por la quimiorradiación, la epilepsia, la existencia de inflamación posquirúrgica y el uso de antiangiogénicos.

De forma regular, un incremento significativo (al menos del 25%) en el tamaño de la lesión que realza con el medio de contraste fue considerada como progresión del tumor, lo que se tradujo en el cambio del tratamiento instaurado; sin embargo, el realce con el medio de contraste es inespecífico y refleja el paso del material a través del daño establecido en la barrera hematoencefálica^{15,16}.

Cambios imaginológicos después de la cirugía

Los Criterios de McDonald no consideraron la aparición de realce con el medio de contraste de origen distinto a la progresión tumoral, entre otros, los inducidos por la cirugía. Entre las 48 y 72 horas posteriores a la resección quirúrgica, es frecuente detectar realce con el medio de contraste alrededor de la cavidad^{28,29}. En la actualidad, se sugiere optimizar el estudio posquirúrgico para determinar el grado de resección realizando una RM basal (entre las 24 y 72 horas después del acto quirúrgico); dicho estudio, presenta una sensibilidad y especificidad del 91 y 100% respectivamente, para la detección de lesiones residuales lineales y nodulares, lo que se traduce en un valor predictivo positivo y negativo

del 100 y 93%, respectivamente³⁰. Actualmente, también es importante efectuar un estudio de difusión por RM que permita determinar si existen áreas isquémicas relacionadas con la cirugía que en estudios posteriores podrían realzar con el medio de contraste, y que, de otra manera, se confundirían con recaídas tumorales. Otra fuente de cambios en la secuencia de imágenes no causados por crecimiento tumoral son los tratamientos intracavitarios, entre los que cabe destacar la colocación de carmustina (gliadel), la administración local de inmunotoxinas u otras terapias biológicas, y la braquiterapia intersticial. En estos casos, la secuencia de perfusión por RM con administración de medio de contraste puede ser útil, puesto que la progresión tumoral tiene aumento en la perfusión y los cambios postratamiento no. Recientemente, Ulmer y colaboradores encontraron que el gliadel cambia su apariencia hipointensa inicial en el T1 hacia un área hipointensa con un borde hiperintenso (antes de un mes después de la cirugía); en T2 la carmustina cambia de hipo a isointensa y hay restricción a la difusión alrededor de la superficie del injerto en el borde de la cavidad de la resección que puede verse tan temprano como en el primer día, observándose alrededor de la totalidad de los implantes en el primer mes y pudiendo permanecer al menos por un año. Se confunden con relativa facilidad con abscesos y hacen que sea difícil diferenciar residuo tumoral de cambios postquirúrgicos habituales^{31,32}.

Efectos de la radioterapia (pseudoprogresión)

En los gliomas de alto grado, hasta en el 48% se presenta un aumento significativo en el realce con el medio de contraste de la lesión en la primera RM realizada al completar la fase de quimiorradiación; dicho hallazgo se asocia con una mínima actividad tumoral en presencia de cambios inflamatorios con incremento en la permeabilidad vascular secundario a la irradiación¹⁷. Esta alteración se denomina en la actualidad como pseudoprogresión (PsP) y está claramente asociada a la metilación del promotor de la MGMT (90% de los casos), a la proporción de expresión del MIB1 (KI67) y a la mutación IDH1^{18,19}. En nuestro entorno, la frecuencia de presentación de la PsP alcanza el 20%²⁰ y, al igual que en otras latitudes, representa un enorme reto diagnóstico, debido a la dificultad que implica diferenciarla de la progresión tumoral. En el momento, reconocemos

que la cuarta parte de los pacientes con PsP pueden presentar nuevos síntomas que requieren estrategias dinámicas para el diagnóstico y tratamiento²¹⁻²³ (figura 1).

Recientemente, Young y colaboradores describieron la utilidad de la perfusión, incluyendo la cuantificación del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV), la altura relativa del pico de perfusión (RPH) y el porcentaje de recuperación de la señal (PSR); en conjunto, la PsP demostró un menor rCBV ($p = 0,009$) y RPH ($p = 0,001$), con un aumento del PSR ($p = 0,039$)²⁴. En contraste, el mismo grupo determinó que el realce subependimario en la primera evaluación imaginológica posquirúrgica fue un hallazgo útil para predecir la progresión real de la enfermedad, con una sensibilidad del 38%,

especificidad del 93% y valor predictivo negativo del 41%²⁵. Siguiendo la misma línea, Kong encontró que una tasa para el rCBV mayor o igual a 1,47 presenta una sensibilidad del 81,5% y una especificidad del 77,8% para el diagnóstico²⁶ (figura 2). Adicionalmente, Geer y colaboradores encontraron que la adición de la perfusión al estudio de resonancia convencional puede resultar en cambios en el manejo del paciente hasta en 8,5% de los casos y mejoría en la confianza para tomar decisiones de manejo hasta en el 57,6% de los casos.

En el pasado, los Criterios de McDonald no incluían la PsP y se limitaron a considerar el tamaño del área del realce, motivo que limita la evaluación de eficacia de

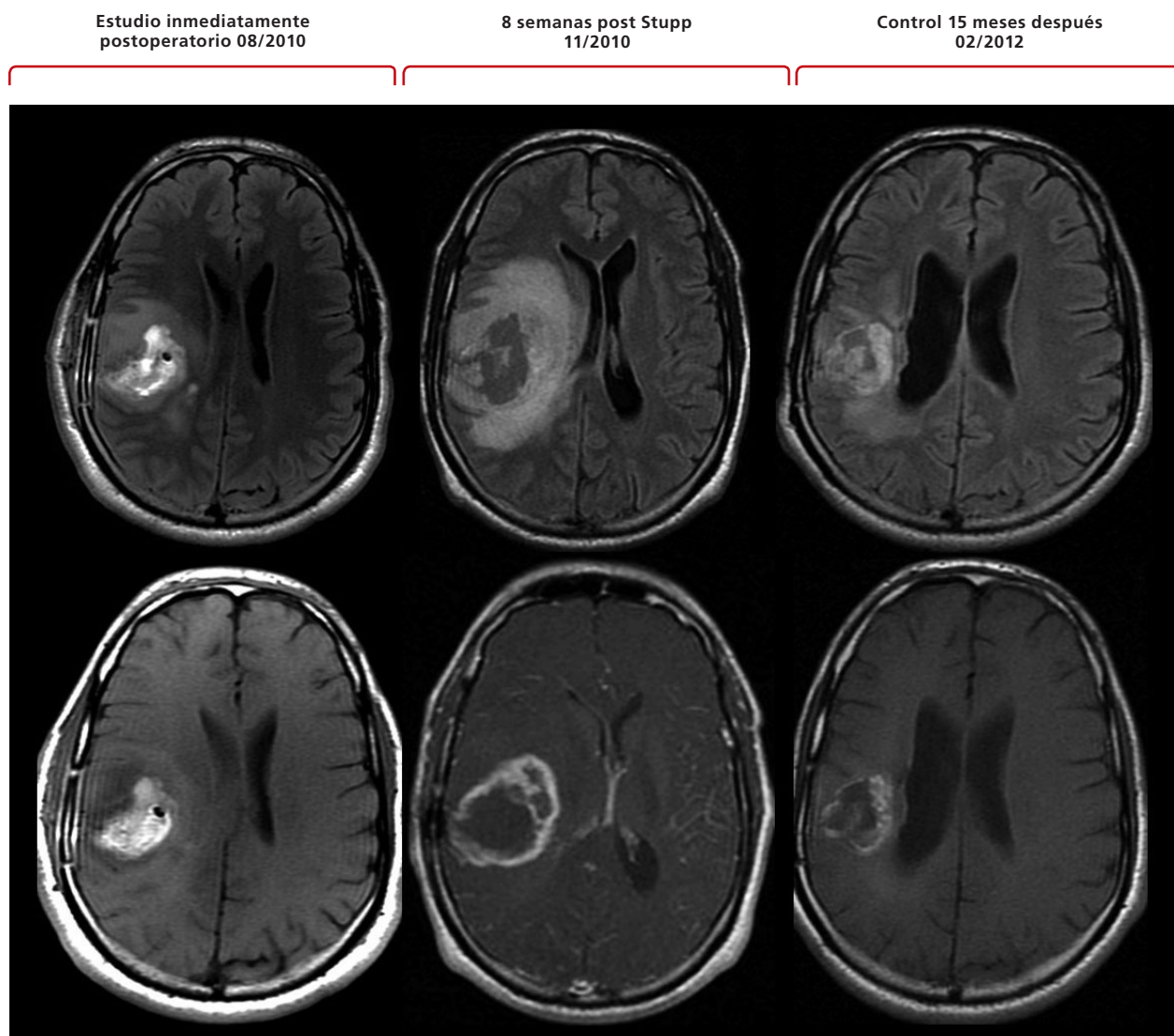


Figura 1. Hombre de 38 años con GB primario pMGMT (+) / IDH1R132H (-) / Pérdida parcial de 1p. Citoreducción óptima (08/2010), seguida de la plataforma Stupp (09/2010) y de bevacizumab por pseudoprogresión sintomática (04.2011). Las imágenes corresponden a secuencias FLAIR (arriba), T1 simple posoperatoria y T1 con contraste en las fechas arriba anotadas, demostrando cambios posquirúrgicos con sangre en el lecho quirúrgico (izquierda); luego aumento en el realce y área de alta señal perilesional (centro) indicando pseudoprogresión seguida de disminución tanto en el realce como en el área de prolongación del T2 (derecha) sin signos de recidiva tumoral.

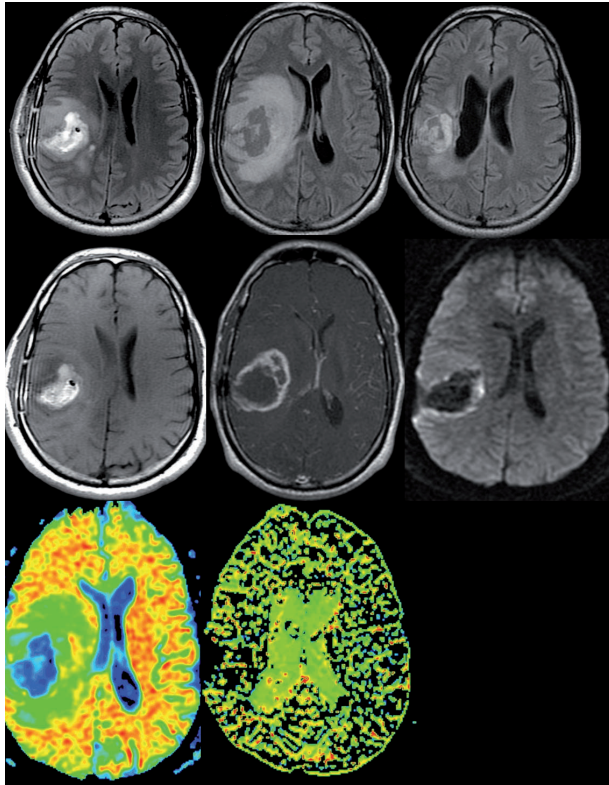


Figura 2. Imágenes del paciente mostrado en la figura 1; la imagen inferior a la derecha demuestra secuencia de difusión 24 horas postresección, evidenciando áreas de contusión posquirúrgica. Las imágenes de perfusión de los controles correspondientes (abajo centro e izquierda) muestran cómo a pesar del aumento en el realce (imágenes centrales) no hay incremento en la perfusión, y como en el control persiste baja la señal lo que refleja ausencia de recidiva tumoral.

los nuevos modelos terapéuticos, incluyendo el bevacizumab. Hace poco, se presentaron los resultados del estudio AVAglio, que consideró el uso temprano del bevacizumab en la plataforma de manejo convencional para los gliomas de alto grado. Este experimento forzará la adopción de medidas imaginológicas, incluyendo la incorporación del componente de alteración de la señal perilesional en secuencias T2/FLAIR, la evaluación cualitativa de las lesiones que realzan con contraste con formas irregulares y los cambios inducidos después de la reconstitución de la barrera hematoencefálica²⁷.

Pseudorespuesta y cambios inducidos por los antiangiogénicos

Dos experimentos clínicos fase II no controlados fueron la base para la aprobación del bevacizumab en el manejo del glioblastoma (GB) recurrente en los Estados Unidos en mayo del 2009; en este país, la tasa de respuesta objetiva, la supervivencia libre de progresión (SLP) a seis meses y la proporción de sujetos vivos a un año sirvieron como medida de los desenlaces

secundarios de eficacia³³. En conjunto, los compuestos dirigidos contra el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF) y su receptor (VEGFR), denominados antiangiogénicos permiten la normalización de la vasculatura por medio de la inhibición de la proliferación patológica de las células endoteliales inmaduras que modifican el nicho vascular tumoral³⁴. Los antiangiogénicos disminuyen el realce con el medio de contraste y el edema, incluso 1 a 2 días después del inicio de la intervención. El resultado de este efecto en las imágenes se denomina pseudorespuesta (figura 3), Esta pseudorespuesta radiológica que oscila entre el 25 y 60%³⁵⁻³⁷, no representa un incremento en la supervivencia global (SG).

Diversos estudios preclínicos han indicado que la terapia antiangiogénica incrementa la tendencia del tumor a invadir por vías diferentes a los vasos sanguíneos anómalos, usando vasos sanguíneos maduros o por la vaina de los axones, mecanismo denominado *coopción*, evento que genera cambios que semejan el fenotipo de la gliomatosis^{38,39}. Por otra parte, también se han descrito alteraciones como la multifocalidad y la diseminación subependimaria. Todos estos hallazgos imaginológicos suelen ser más evidentes en las secuencias con información T2 y FLAIR donde es difícil

Antes Bevacizumab **Después Bevacizumab**
Arriba secuencias T1 con contraste y abajo secuencias de difusión

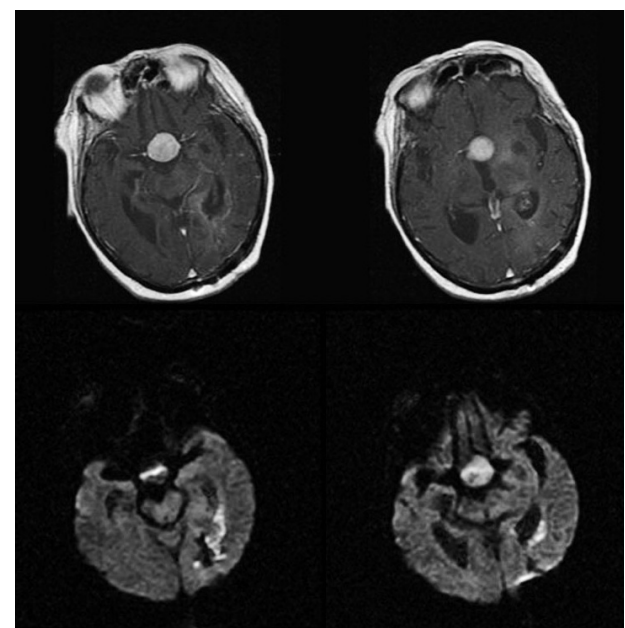


Figura 3. Paciente con antecedente de adenoma hipofisario con glioma periventricular temporooccipital izquierdo antes y después del inicio de bevacizumab. Se demuestra disminución en el realce con el medio de contraste por el efecto antiangiogénico (pseudorespuesta) con persistencia de áreas de restricción de la difusión.

determinar la extensión del componente tumoral que no realza, especialmente cuando existe además edema peritumoral.

Hace poco, Wick y colaboradores describieron una técnica basada en MRIcro *software* para determinar el patrón de progresión en los pacientes expuestos a bevacizumab. El estudio incluyó 44 pacientes con enfermedad recurrente, en los que se encontró respuesta global para la segunda línea de intervención en el 32 y 7% entre quienes recibieron bevacizumab y fueron controles, respectivamente ($p = 0,7$)^{40,41}. De modo similar, la SLP fue de 6,2 meses para los tratados con bevacizumab versus 4,9 meses para el resto. La comparación del tipo de progresión no encontró diferencias entre los grupos (20,5 y 22,7% para los tratados con bevacizumab y sin el antiangiogénico, respectivamente) para el compromiso difuso o a distancia. Estas alteraciones se encontraron en el 22% (bevacizumab) y 18% (no bevacizumab) de las imágenes T1 contrastadas (T1C), y en el 25 y 18% en las imágenes FLAIR ($p > 0,05$). En contraposición con lo descrito previamente, hubo una alta correlación entre los cambios en las imágenes T1C y FLAIR al momento de la progresión, y el riesgo de recurrencia inusual al momento de la falla al bevacizumab no fue diferente entre quienes recibieron y no tuvieron el monoclonal⁴¹.

Los datos de Wick y colaboradores desmienten el hecho de que el bevacizumab y otros antiangiogénicos permitan la transformación del GB a un fenotipo proangiogénico y migratorio, que podría resultar

posteriormente en una mayor morbilidad. Dicha información está sustentada en una breve serie de pacientes. En contra se encuentran los hallazgos de Gruber, que documentó una tasa de afectación difusa superior al 50% en los pacientes con GB que se expusieron a radioterapia, temozolamida y al antiangiogénico en concomitancia⁴².

Los Criterios de McDonald presentan una clara dificultad para interpretar el realce con el medio de contraste cuando se utilizan antiangiogénicos, lo que hace especialmente importante la evaluación del área que no realza en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR. A medida que ha crecido la experiencia con los antiangiogénicos, se han ido exponiendo casos en los que se documenta una reducción del área que realza con el medio de contraste con aumento del tamaño de la zona de alta señal en las secuencias con información T2, que sugiere infiltración tumoral; sin embargo, es fundamental considerar que los cambios en estas secuencias con información T2 también pueden ser atribuibles a edema, isquemia, efectos tempranos y tardíos por la radioterapia, por crisis epilépticas repetitivas y por desmielinización^{43,44}.

Criterios de la RANO

Debido a las limitaciones descritas para los Criterios de McDonald y por la proliferación de experimentos clínicos en tumores cerebrales, se llevó a cabo un esfuerzo multinacional para crear unos criterios normalizados de respuesta en neurooncología^{6,45}.

Definiciones

En general, los Criterios RANO definen que las lesiones específicas deben evaluarse de forma seriada, comparando el área que realza con el medio de contraste y el área infiltrativa sin realce, ésta última manifestada como zonas de alta señal en secuencias con información T2 y FLAIR. Al igual que en los Criterios de McDonald, se utiliza el producto de dos diámetros perpendiculares para determinar el tamaño de las lesiones que realzan (figura 4). Se define como enfermedad medible aquella en la que es posible determinar por TAC o RM (siendo preferible la última) los diámetros máximos perpendiculares entre sí, de al menos una lesión que mida 10 mm y que sea visible en dos o más cortes axiales de 5 mm. Se selecciona el diámetro mayor y, para la segunda medida, se traza la línea perpendicular a la anterior

Tabla 2. Criterios para determinar la primera progresión después de la quimiorradiación

Momento de la primera progresión	Criterios de progresión
Antes de las 12 semanas tras completar la fase de quimiorradioterapia	<ul style="list-style-type: none"> Solo se puede diagnosticar una progresión por neuroimagen si aparece una nueva lesión que capta contraste fuera del campo de irradiación (fuera de la región del 80% de la isodosis). Se admite como progresión si existe confirmación histológica de esta después de una resección o una biopsia.
Después de las 12 semanas tras completar la fase de quimiorradioterapia	<ul style="list-style-type: none"> Aparición de una nueva lesión que capta contraste fuera del campo de irradiación con cualquier dosis de esteroides. Aumento $\geq 25\%$ en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones captantes respecto a la primera RM posquimiorradioterapia o respecto a las RM subsiguientes donde se hubiese detectado el diámetro mínimo de las lesiones. Para cumplir este criterio, las dosis de esteroides deben estar estables o en ascenso. La presencia de deterioro clínico, no atribuible a la medicación concurrente o a comorbilidad, es suficiente para diagnosticar una progresión de la enfermedad al tratamiento actual, aunque no es suficiente para incluir al paciente en ensayos clínicos a la recurrencia. Para los pacientes que han recibido tratamiento antiangiogénico, un aumento de las lesiones no captantes en T2/FLAIR se considera como progresión. El incremento en T2/FLAIR debe ocurrir con el paciente tomando dosis estables o ascendentes de corticosteroides comparado con la situación del estudio basal o del estudio con la mejor respuesta. El aumento en el área de T2/FLAIR no debe estar causado por comorbilidad, como cambios posradioterapia, desmielinización, isquemia, infecciones, crisis, cambios posquirúrgicos u otros.

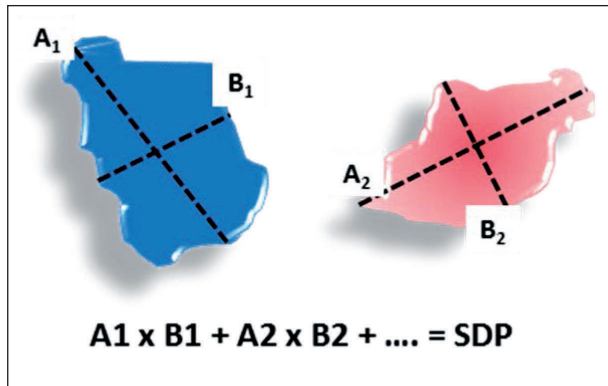


Figura 4. Lesiones blanco (cálculo de los productos de los diámetros máximos y su sumatoria para obtener un valor único: SDP).

en el punto de mayor área. En la RM, el tamaño de la lesión medible debe ser dos veces mayor que el grosor del corte, y, cuando una lesión surge alrededor de un quiste o una cavidad quirúrgica, se considera como no medible, excepto si existe un componente nodular de al menos 10 mm de diámetro. El quiste o la cavidad no deben incluirse nunca en la medición, y las lesiones no medibles se definen como aquellas en las que solo se puede calcular una dimensión (realces lineales con el contraste o el realce fino alrededor de una cavidad) o cuando se encuentran áreas mal delimitadas o nódulos inferiores a 10 mm.

En los pacientes sin enfermedad medible (aquellos en los que se logró resección completa), no es posible evaluar la mejor respuesta y se definirá como un estado estable. Las lesiones satélites a menos de un centímetro del componente tumoral principal y que estén dentro de un mismo territorio deben ser consideradas como una sola lesión midiendo la totalidad. Si existen múltiples lesiones medibles, deben evaluarse al menos las dos mayores, y la cuantificación de la enfermedad consistirá en la suma de los productos de los diámetros máximos perpendiculares de cada lesión. En conjunto, el número máximo de lesiones por medir son cinco para cada caso, incluyendo las de mayor tamaño, aunque existan limitaciones para precisar sus diámetros.

En los pacientes con enfermedad recurrente después de algún tratamiento previo y en presencia de varias lesiones medibles, se deberán evaluar aquellas que hayan aumentado de tamaño en las últimas secuencias imaginológicas; el resto de las lesiones será informado, pero no se considerará parte de las lesiones blanco. En cualquier caso, cuando exista un crecimiento significativo de las lesiones que no se consideran parte del

blanco de medida, se deberá informar una progresión tumoral, aunque las demás no hayan cambiado.

Existen dificultades para delimitar el volumen que se va a tratar con la radioterapia, sin embargo, el método sugerido es la RM, utilizando la secuencia T1 posoperatoria, ya que el uso de las secuencias T2 suele estar distorsionado por el edema adyacente, por la presencia de gliosis o infartos previos. Es importante considerar que el volumen por irradiar incluye 2 cm alrededor del margen más externo del realce con el medio de contraste^{6,46,47}.

Criterios para determinar la primera progresión después de la quimiorradiación

Debido a la dificultad para diferenciar la progresión de los cambios inducidos por la radioterapia, los Criterios RANO recomendaron no evaluar los pacientes de los experimentos clínicos que contemplen el uso de intervenciones de segunda línea sin que hayan transcurrido 12 semanas desde el final de la teleterapia en presencia de una recaída dentro del campo de radiación. Si existe un estudio histopatológico que confirme la progresión, se podrá tratar al paciente sin ninguna limitación. En los casos en los que hayan pasado más de 12 semanas, el riesgo de cambios por radioterapia es menor y las consideraciones son distintas; en general, se aceptó como progresión la aparición de nuevos realces con el medio de contraste fuera del área de irradiación, el empeoramiento clínico y el incremento del 25% en la suma de los diámetros perpendiculares máximos de la lesión blanco, en presencia de dosis de soporte de esteroide estable o creciente. En los casos en los que se estén utilizando antiangiogénicos, un aumento en el área que no realza pero que es de alta señal en secuencias con información T2/FLAIR también se considera progresión de la enfermedad si es posible descartar que sea por isquemia, radioterapia, crisis epilépticas, infección o gliosis. Los cambios en las secuencias T2/FLAIR para diagnóstico de progresión tumoral deben incluir efecto de masa, infiltración del ribete cortical y localización fuera del campo de irradiación^{6,27,48} (tabla 2).

Criterios de respuesta imaginológica

La respuesta imaginológica debe evaluarse comparando las medidas basales del tumor con el evolutivo. La tabla 3 enumera los criterios considerados por la

Tabla 3. Resumen de los criterios de la RANO

Criterio	RC	RP	EE	P
Lesiones que realzan en T1	No hay	↓ ≥ 50%	↓ < 50% pero ↑ < 25%	↑ ≥ 25%
Lesiones en T2/FLAIR	Estables o ↓	Estables o ↓	Estables o ↓	↑
Lesiones nuevas	No hay	No hay	No hay	Están presentes
Esteroides	No	Estables o ↓	Estables o ↓	No aplicable
Situación clínica	Estable o ↑	Estable o ↑	Estable o ↑	↑
Condiciones para la respuesta	Todas	Todas	Todas	Al menos una

RANO para valorar la respuesta en tumores cerebrales; si los cambios fueran equívocos, se sugiere continuar con el tratamiento realizando una evaluación cercana (repetir el examen cuatro semanas después). Si los estudios sucesivos demuestran que existe un aumento de la enfermedad, la fecha de la progresión será la del primer examen en el que se encontró empeoramiento. Como se dijo previamente, la evaluación de la respuesta luego del tratamiento con antiangiogénicos que afectan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica es especialmente compleja, escenario en el cual suele ser necesario hacer una RM de confirmación.

La respuesta completa requiere que se cumplan las siguientes condiciones: a) desaparición de todas las lesiones que realzan con el contraste, tanto las medibles como las no medibles, durante al menos cuatro semanas; b) ausencia de nuevas lesiones; c) ausencia de soporte con esteroides (excepto como terapia sustitutiva por disfunción suprarrenal); y d) estabilidad o mejoría de las lesiones sin realce en las secuencias T2/FLAIR^{6,49,50}. Respecto de este último apartado, Radbruch y colaboradores valoraron 777 RM de seguimiento en 144 pacientes con GB, encontrando que el 62% de los casos muestran cambios a favor de progresión en el T2 y que el 31,5% de las secuencias T1 consideradas como estables progresan en la siguiente evaluación imaginológica. Dicho análisis no fue capaz de hallar ninguna correlación entre el bevacizumab y la progresión medida en la secuencia con información T2⁵¹.

Por otra parte, la respuesta parcial requiere una reducción mayor o igual al 50% en la suma de los productos de los diámetros máximos de todas las lesiones captantes medibles respecto del estudio basal (mantenida por cuatro semanas). También es necesario que no haya: a) progresión de las lesiones no medibles, b) aparición de nuevas lesiones, c) estabilidad o mejoría de las lesiones sin realce en secuencias T2/FLAIR, d) estabilidad o mejoría clínica y e) dosis de esteroides idénticas o inferiores a las de la evaluación basal. Para

confirmar la respuesta parcial, se sugiere efectuar una nueva RM cuatro semanas después; si esta no se lleva a cabo, la respuesta deberá considerarse como enfermedad estable.

La enfermedad estable se encuentra entre quienes no cumplen los criterios de respuesta completa, parcial o progresión, requiriendo al menos tres condiciones: a) la estabilidad de las lesiones captantes en T2/FLAIR, b) una dosis estable de esteroides y c) estabilidad o mejoría clínica. En el caso en que se haya aumentado la dosis de esteroides por aparición o deterioro de los síntomas, sin empeoramiento en la neuroimagen, se sugiere realizar un seguimiento con RM cada cuatro semanas. Si finalmente se documenta la progresión, la mejor respuesta deberá ser la enfermedad estable hasta la última evaluación donde se modificó la dosis de esteroides.

La progresión inequívoca de la enfermedad precisa: a) aumento mayor o igual al 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones que realzan con el medio de contraste con dosis de esteroides estables, en comparación con el último estudio en el que se hubiere encontrado un menor tamaño del tumor; b) incremento significativo de las lesiones que no realzan en secuencias con información T2/FLAIR con dosis estables o en aumento de los esteroides; c) aparición de nuevas lesiones; d) crecimiento del tamaño de las lesiones no medibles; y e) deterioro clínico no atribuible a otras causas más que a la progresión tumoral o al descenso de la dosis de esteroides. Para este último estrato, la definición de deterioro clínico se deja a criterio del médico responsable del paciente; no obstante, en presencia de una dosis estable de corticoesteroides y sin comorbilidad concurrente, el deterioro puede considerarse si hay descenso del índice funcional (al menos de 20 puntos en la Escala de Karnofsky o su equivalente según el Eastern Cooperative Oncology Group).

Los pacientes con lesiones que realzan no medibles que han aumentado tamaño y se han convertido en medibles también estarán en progresión de la enfermedad. En todos los casos, la transición desde una lesión no medible a medible puede ocurrir con incrementos relativamente pequeños del volumen tumoral (motivo por el cual se considera necesario calcular si el crecimiento ha sido superior al 25% o mayor a 5 mm en el diámetro máximo). Para las lesiones multifocales, la progresión de la enfermedad se define como un aumento mayor o igual al 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles, en comparación con la medida más pequeña del tumor tras el inicio del tratamiento. En este escenario, la respuesta parcial se define como una disminución mayor o igual al 50% respecto de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles, mantenida al menos por cuatro semanas con dosis estables o decrecientes de esteroides.

Papel de las técnicas avanzadas

La medición tridimensional volumétrica de los tumores cerebrales supone un gran avance en la evaluación de respuesta para los gliomas^{52,53}. Hwang definió la utilidad de la volumetría diferencial empleando secuencias de difusión (pacientes con ADC bajo comparado con la corteza normal). En una cohorte

de pacientes tratados con bevacizumab, Hwang y colaboradores encontraron una mayor SLP entre quienes tuvieron un volumen menor a 2,5 cm³ en regiones con ADC bajo comparado con los que tenían un volumen mayor⁵⁴. Esta técnica podría reducir los sesgos atribuibles a la irregularidad en las formas del tumor disminuyendo la variabilidad interobservador a menos de un 20%. Sin embargo, los criterios de la RANO aún no consideran la inclusión de esta técnica por la ausencia de validación prospectiva que permita su inclusión en la práctica rutinaria. Queda pendiente definir el papel de la espectroscopia y de la perfusión por RM así como del PET y SPECT como exámenes diagnósticos complementarios en el proceso de evaluación diferencial de la pseudoprogresión, radionecrosis y progresión tumoral.

Conclusiones

El tratamiento de los tumores cerebrales ha incluido nuevos agentes que modificaron el patrón estándar de evaluación anatómica. Gracias al avance de las técnicas radiológicas, contamos con nuevas estrategias que permiten valorar objetivamente los cambios en las áreas que captan y no captan el contraste en el tumor, pero queda clara la necesidad de instaurar grupos interdisciplinarios que valoren integralmente el estado clínico paralelo a la respuesta imagenológica del tumor.

Referencias

1. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16.
2. Eisenhauer EA, Therase P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
3. Levin VA, Crafts DC, Norman DM, Hoffer PB, Spire JP, Wilson CB. Criteria for evaluating patients undergoing chemotherapy for malignant brain tumors. *J Neurosurg.* 1977;47(3):329-35.
4. Norman D, Enzmann DR, Levin VA, Wilson CB, Newton TH. Computed tomography in the evaluation of malignant glioma before and after therapy. *Radiology.* 1976;121(1):85-8.
5. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990;8(7):1277-80.
6. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963-72.
7. CBTRUS (2009). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2005. Source: Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. <www.cbtrus.org>.
8. Van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJ, Jaecle K, Junck L, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):583-93.
9. Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, Heimberger AB, Sampson JH, Wen PY, et al. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. *Neurosurgery.* 2012;70(1):234-43.
10. Sorensen AG, Patel S, Harmath C, Bridges S, Synnott J, Sievers A, et al. Comparison of diameter and perimeter methods for tumor volume calculation. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):551-7.
11. Grupo de Trabajo Sociedad Española de Neuroradiología. Criterios de respuesta de los tumores cerebrales (diciembre 2011).

Disponible en: <http://www.senr.org/pdf/section_4/Criterios_respuesta_Neuroon2011.pdf>.

12. Sorensen AG, Batchelor TT, Wen PY, Zhang WT, Jain RK. Response criteria for glioma. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(11):634-44.
13. Henson JW, Ulmer S, Harris GJ. Brain tumor imaging in clinical trials. *ANJR Am J Neuroradiol*. 2008;29(3):419-24.
14. Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY, Macdonald DR, Chang SM. End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonald's Criteria. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):2905-8.
15. Cairncross JG, Macdonald DR, Pexman JH, Ives FJ. Steroid-induced CT changes in patients with recurrent malignant glioma. *Neurology*. 1988;38(5):724-6.
16. Watling CJ, Lee DH, Macdonald DR, Cairncross JG. Corticosteroid-induced magnetic resonance imaging changes in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1994;12(9):1886-9.
17. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2192-7.
18. Pouleau HB, Sadeghi N, Balériaux D, Mélot C, De Witte O, Lefranc F. High levels of cellular proliferation predict pseudoprogression in glioblastoma patients. *Int J Oncol*. 2012;40(4):923-8.
19. Motegi H, Kamoshima Y, Terasaka S, Kobayashi H, Yamaguchi S, Tanino M, et al. IDH1 mutation as a potential novel biomarker for distinguishing pseudoprogression from true progression in patients with glioblastoma treated with temozolomide and radiotherapy. *Brain Tumor Pathol* 2012 Jul 3. [Epub ahead of print].
20. Ortiz LD, Cardona AF, Fadul C, Londoño A, Becerra H, Jiménez-Hakim E, et al. Clinical outcome of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide (TMZ) therapy for high-grade gliomas (HGG) in Colombia (RedLANO registry). *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl):abstr 2092.
21. Gunjur A, Lau E, Taouk Y, Ryan G. Early post-treatment pseudoprogression amongst glioblastoma multiforme patients treated with radiotherapy and temozolomide: a retrospective analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2011;55(6):603-10.
22. Singh AD, Easaw JC. Does neurologic deterioration help to differentiate between pseudoprogression and true disease progression in newly diagnosed glioblastoma multiforme? *Curr Oncol*. 2012;19(4):e295-8.
23. Knudsen-Baas KM, Moen G, Fluge Ø, Storstein A. Pseudoprogression in high-grade glioma. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2013;(196):31-7.
24. Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Chan TA, Zhang Z, et al. MRI perfusion in determining pseudoprogression in patients with glioblastoma. *Clin Imaging*. 2013;37(1):41-9.
25. Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Zhang Z, Shi W, et al. Potential utility of conventional MRI signs in diagnosing pseudoprogression in glioblastoma. *Neurology*. 2011;76(22):1918-24.
26. Kong DS, Kim ST, Kim EH, Lim DH, Kim WS, Suh YL, et al. Diagnostic dilemma of pseudoprogression in the treatment of newly diagnosed glioblastomas: the role of assessing relative cerebral blood flow volume and oxygen-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(2):382-7.
27. Chinot OL, Macdonald DR, Abrey LE, Zahlmann G, Kerloëguen Y, Cloughesy TF. Response assessment criteria for glioblastoma: practical adaptation and implementation in clinical trials of antiangiogenic therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(5):347.
28. Cairncross JG, Pexman JH, Rathbone MP. Post-surgical contrast enhancement mimicking residual brain tumour. *Can J Neurol Sci* 1985;12(1):75.
29. Nicoletti GF, Barone F, Passanisi M, Mancuso P, Albanese V. Linear contrast enhancement at the operative site on early post-operative CT after removal of brain tumors. *J Neurosurg Sci*. 1994;38(2):131-5.
30. Ekinci G, Akpınar IN, Baltacıoğlu F, Erzen C, Kiliç T, Elmaci I, et al. Early-postoperative magnetic resonance imaging in glial tumors: prediction of tumor regrowth and recurrence. *Eur J Radiol*. 2003;45(2):99-107.
31. Ulmer S, Spalek K, Nabavi A, Schultka S, Mehdorn HM, Kesari S, et al. Temporal changes in magnetic resonance imaging characteristics of Gliadel wafers and of the adjacent brain parenchyma. *Neuro Oncol*. 2012;14(4):482-90.
32. Colen RR, Zinn PO, Hazany S, Do-Dai D, Wu JK, Yao K, et al. Magnetic resonance imaging appearance and changes on intracavitary Gliadel wafer placement: A pilot study. *World J Radiol*. 2011;3(11):266-72.
33. Summary minutes of the Oncologic Drugs Advisory Committee, March 31, 2009. Washington, DC: Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration; 2009.
34. Winkler F, Kozin SV, Tong RT, Chae SS, Booth MF, Garkavtsev I, et al. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell*. 2004;6(6):553-63.
35. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, Zhang WT, Duda DG, Cohen KS, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell*. 2007;11(1):83-95.
36. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007;25(30):4722-9.
37. Kamoun WS, Ley CD, Farrar CT, Duyverman AM, Lahdenranta J, Lacorre DA, et al. Edema control by cediranib, a vascular endothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2542-52.
38. Norden AD, Drappatz J, Muzikansky A, David K, Gerard M, McNamara MB, et al. An exploratory survival analysis of antiangiogenic therapy for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol*. 2009;92(2):149-55.
39. Narayana A, Kelly P, Golfinos J, Parker E, Johnson G, Knopp E, et al. Antiangiogenic therapy using bevacizumab in recurrent high-grade glioma: impact on local control and patient survival. *J Neurosurg*. 2009;110(1):173-80.
40. Wick W, Stupp R, Beule AC, Bromberg J, Wick A, Ernemann U, et al. A novel tool to analyze MRI recurrence patterns in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2008;10(6):1019-24.
41. Wick A, Dörner N, Schäfer N, Hofer S, Heiland S, Schemmer D, et al. Bevacizumab does not increase the risk of remote relapse in malignant glioma. *Ann Neurol*. 2011;69(3):586-92.

42. Gruber L. Change in pattern of relapse in newly diagnosed high-grade glioma following bevacizumab therapy. ASCO 2010 (abstract 2020).
43. Brandsma D, van den Bent MJ. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(6):633-8.
44. Hygino da Cruz LC Jr, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(11):1978-85.
45. Clarke JL, Ennis MM, Yung WK, Chang SM, Wen PY, Cloughesy TF, et al. Is surgery at progression a prognostic marker for improved 6-month progression-free survival or overall survival for patients with recurrent glioblastoma? *Neuro Oncol*. 2011;13(10):1118-24.
46. Farace P, Giri MG, Melià G, Amelio D, Widesott L, Ricciardi GK, et al. Clinical target volume delineation in glioblastomas: pre-operative versus post-operative/pre-radiotherapy MRI. *Br J Radiol*. 2011;84(999):271-8.
47. Jansen EP, Dewit LG, van Herk M, Bartelink H. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiother Oncol*. 2000;56(2):151-6.
48. Gállego Pérez-Larraya J, Lahutte M, Petrirena G, Reyes-Botero G, González-Aguilar A, Houillier C, et al. Response assessment in recurrent glioblastoma treated with irinotecan-bevacizumab: comparative analysis of the Macdonald, RECIST, RANO, and RECIST + F criteria. *Neuro Oncol*. 2012;14(5):667-73.
49. Clarke JL, Chang SM. Neuroimaging: diagnosis and response assessment in glioblastoma. *Cancer J*. 2012;18(1):26-31.
50. Pichler J, Pachinger C, Pelz M, Kleiser R. MRI assessment of relapsed glioblastoma during treatment with bevacizumab: Volumetric measurement of enhanced and FLAIR lesions for evaluation of response and progression-A pilot study. *Eur J Radiol*. 2013;82(5):e240-5.
51. Radbruch A, Lutz K, Wiestler B, Bäumer P, Heiland S, Wick W, et al. Relevance of T2 signal changes in the assessment of progression of glioblastoma according to the Response Assessment in Neurooncology criteria. *Neuro Oncol*. 2012;14(2):222-9.
52. Gladwish A, Koh ES, Hoisak J, Lockwood G, Millar BA, Mason W, et al. Evaluation of early imaging response criteria in glioblastoma multiforme. *Radiat Oncol*. 2011;6:121.
53. Wang MY, Cheng JL, Han YH, Li YL, Dai JP, Shi DP. Measurement of tumor size in adult glioblastoma: classical cross-sectional criteria on 2D MRI or volumetric criteria on high resolution 3D MRI? *Eur J Radiol*. 2012;81(9):2370-4.
54. Hwang EJ, Cha Y, Lee AL, Yun TJ, Kim TM, Park CK, et al. Early response evaluation for recurrent high grade gliomas treated with bevacizumab: a volumetric analysis using diffusion-weighted imaging. *J Neurooncol*. 2013 Feb 17. [Epub ahead of print].

¿Cómo quedamos los pacientes frente a la nueva reforma del sistema de salud?

Where are patients in front of the new health reform?

► Laura Ramírez¹, Adriana María Garzón¹

¹Fundación Simmon (Bogotá, Colombia).

A diario, los colombianos tenemos que enfrentar la crisis de un sistema de salud en donde quienes somos pacientes cada vez nos encontramos con más y más problemas. Las soluciones ni se vislumbran y, mientras tanto, son nuestras vidas las que se ponen en juego. Ni qué decir de las barreras de acceso que existen y que son el día a día de quienes necesitamos de un servicio de salud digno. La problemática es clara: inoportunidad en la atención, demora en autorizaciones, exceso de trámites administrativos, falta de acceso a los especialistas y desabastecimiento de medicamentos, para citar algunas de las muchas complicaciones que aquejan a nuestra población. Sin embargo, las autoridades en salud parecen no hallar correctivos acertados, rápidos ni efectivos que mejoren la atención en salud de los miles de colombianos que hoy son pacientes. Y mucho menos, se está pensando en tomar medidas que se traduzcan en beneficio para nosotros.

Así lo demuestra la intención del Ministerio de Salud y Protección Social, que consideró que la alternativa legislativa era la mejor, por eso, a finales del año 2012, presentó ante el Congreso de la República un proyecto de ley estatutaria, donde se pretendía definir el alcance del derecho a la salud. Pero en este proyecto no se contenía ningún cambio estructural del sistema que nos diera luces para pensar que la situación realmente cambiaría.

Ya a inicios del 2013, el Ministerio de Salud anunció que, ante la grave y evidente crisis por la que atraviesa el sistema de salud, lo que se requería era una reforma, vía ley ordinaria. Por ello se empezó a notificar los cambios en los que se estaba trabajando y que se consideraron la mejor opción. Frente a los anuncios públicos, los diferentes actores que conforman el sistema de salud comenzaron a reaccionar y a cuestionar si de lo que estaba hablando el Ministerio realmente era lo que

necesitaba el país. ¿Darían respuesta a las peticiones que en los últimos años todos los colombianos hemos venido exigiendo, para que exista un gran cambio y la salud sea efectivamente un derecho?

Finalmente, el 19 de marzo, fueron expuestos los proyectos de ley a los que el gobierno le apuesta para mejorar la salud de los colombianos. Uno de ellos es una nueva ley estatutaria, conformada por 14 artículos trabajados por la Gran Junta Médica Colombiana, que busca garantizar la salud como un derecho humano constitucional y fundamental, logrando que el Estado sea el responsable de garantizar, propiciar, facilitar y tutelar el derecho a la salud para todos los colombianos desde la procreación hasta la muerte. Este proyecto reemplaza al que el Ministerio de Salud había presentado en diciembre del año pasado y debe hacer su trámite en la comisión primera.

El otro proyecto presentado y radicado en el Senado de la República fue un proyecto de ley ordinaria trabajado por el Ministro de Salud. Este es el **Proyecto de Ley 210 de 2013, “por medio del cual se redefine el sistema general de seguridad social en salud y se dictan otras disposiciones”**. Dicho proyecto, que consta de 9 capítulos y 67 artículos, y que hará su trámite legislativo por las comisiones séptimas de Senado y Cámara, pretende mostrarnos cómo funcionará nuestro nuevo sistema de salud. A continuación explicaremos algunos de los temas que nos inquietan:

- El proyecto de ley no presenta una reforma estructural al actual sistema de salud, y no es un cambio de fondo a la Ley 100 de 1993. Vemos que se mantiene el modelo de aseguramiento, tratando a la **salud como un ‘servicio público’**, mas no como un derecho fundamental; se mantienen los dos regímenes: contributivo y subsidiado; sigue la fragmentación de los servicios y, sobre atención primaria en salud, se

han quedado cortos. Es por eso por lo que, desde el inicio, el proyecto plantea que solo se redefinirá el sistema que ahora conocemos.

- Este proyecto de ley, aunque expone alrededor de **20 principios**, sobre los cuales se enmarca, nos hace pensar que se trata de un proyecto garantista que incluye modelos con los que todos nos identificamos, como solidaridad, equidad, calidad e integralidad. Pero hay que ser cuidadoso cuando se enmarcan otros principios, como la universalidad o corresponsabilidad, en donde se retoma el autocuidado. O uno de los que más polémica ha generado el principio de inembargabilidad de los recursos en salud, que nos dice que *“los recursos del sistema destinados a las prestaciones individuales son públicos hasta que se transfieren desde Salud Mía a los agentes del sistema”*, lo que significa que, una vez el fondo único que se crea gire los recursos de salud a los diferentes agentes del sistema, ya no se les podrá hacer ningún seguimiento, ni se podrá

vigilar ni controlar el manejo de los recursos públicos que son destinados únicamente para atender los servicios de salud, porque pasarán a ser privados y, de esta manera, se deja abierta la puerta para que los distintos actores inviertan sin responsabilidad. Como pacientes nos preocupa la portabilidad nacional y, sobre todo, el que sigan anteponiendo el criterio de sostenibilidad fiscal al de la garantía del derecho a la salud.

- Lo más novedoso y quizá de beneficio para nosotros se da en la creación de un único fondo, una unidad de gestión, llamada **Salud Mía** (artículo 5º), que se encargará de afiliar a la población, recaudar las cotizaciones, administrar los recursos a su cargo y realizar los pagos, giros o transferencias. Con este cambio, se liquidará el Fondo de Solidaridad y Garantía (Fosyga), eliminando así el manejo de los dineros de la salud por parte de los intermediarios o, mejor, de las EPS, puesto que los pagos se harán directamente a los prestadores (artículo 27).

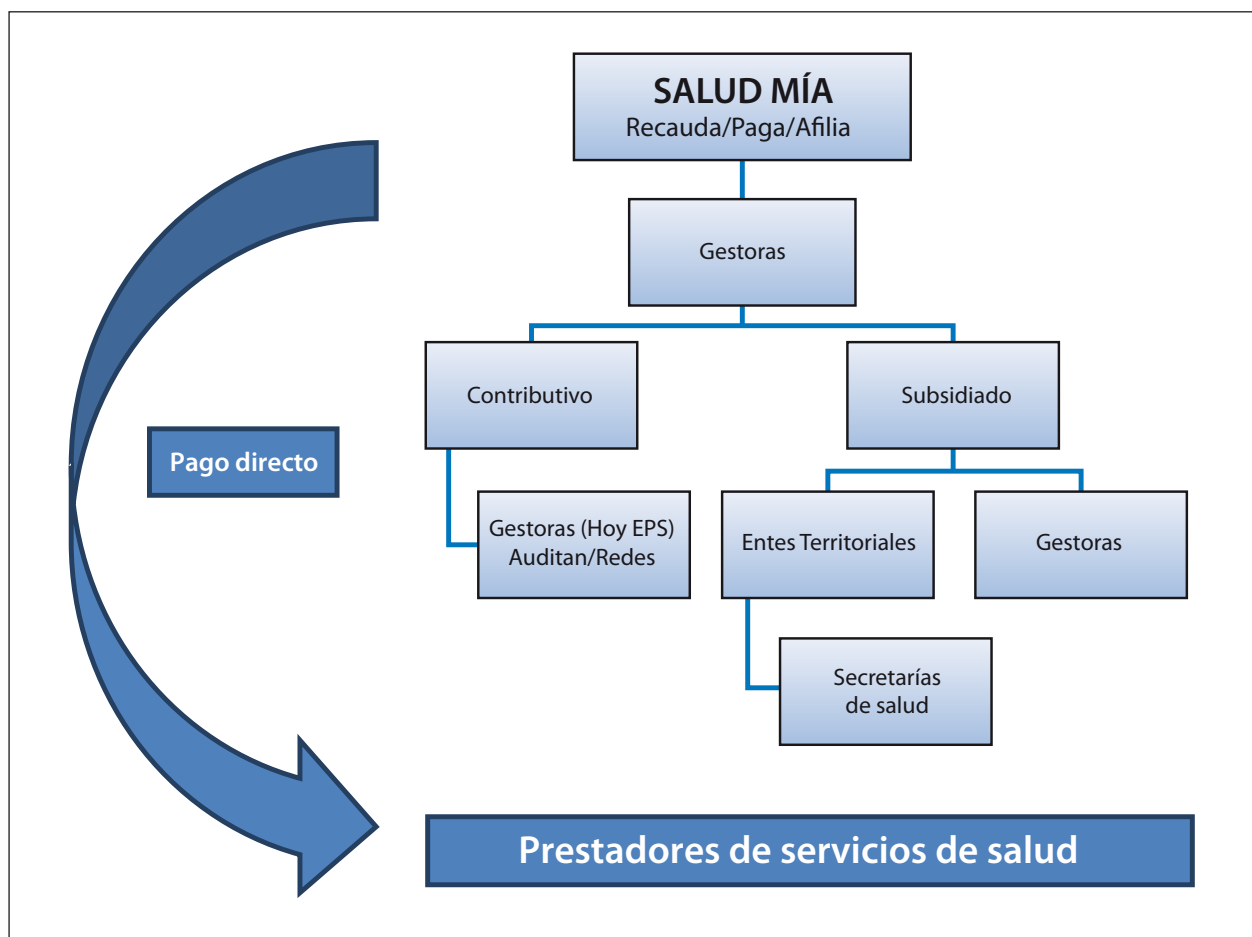


Figura 1. Conformación del sistema de salud (Colombia 2013).

Este fondo público estaría adscrito al Ministerio de Salud y sería vigilado por la Superintendencia Financiera. Desafortunadamente, en el órgano de dirección de esta unidad de gestión, es decir, en su junta directiva, no habrá participación más que de representantes del gobierno (preside el Ministro de Salud y Protección Social, y lo acompañan el Ministro de Hacienda y Crédito Público, y un designado del Presidente de la República). La figura 1 resume la estructura del nuevo modelo para el sistema de salud (Colombia 2013).

- Respecto al plan de beneficios de salud, antes llamado POS, ahora se nombrará como **Mi Plan**, en teoría será más integral; así reza el artículo 14: *“Corresponde a los servicios y tecnologías aprobadas para su uso en el país y requeridas para atención en salud. Mi Plan garantizará la cobertura de los servicios y tecnologías para todas las patologías. Se establecerá un listado de servicios y tecnologías excluidos de Mi Plan, de acuerdo con los criterios definidos en el capítulo III”*. Para nosotros, no es claro cómo se conformarán y cómo se actualizarán estos planes: el que incluye todo lo que está en Mi Plan y en el de las exclusiones.

A pesar de que el artículo 15 habla de garantizar la participación social en el proceso de priorización y posterior definición de las **exclusiones**, nos inquieta que queden fuera aquellos tratamientos que no curan pero que sí mantienen a nuestros pacientes crónicos con calidad de vida por años. A estas tecnologías o tratamientos el sistema los consideraría no razonables, por lo que tendrían que ser cubiertos por los pacientes.

- En cuanto a la prestación del servicio, se establece sin mucha claridad cómo será la coordinación para esas acciones de salud pública entre los gestores, responsables de la organización y gestión de las prestaciones individuales y las entidades territoriales (artículo 20). La conformación y organización de redes prestadoras de servicios de salud, igualmente, estará a cargo de los gestores. Nos inquieta la división entre prestadores de servicios de salud primarios y prestadores de servicios de salud complementarios, así como la creación de las nuevas **áreas de gestión sanitaria**, que el Ministerio de Salud y Protección Social integraría con redes de prestadores de servicios de salud gestionadas por la administradora. El funcionar solo en una región en

particular podría constituirse en una nueva barrera para los pacientes que salgan del área de cobertura.

- El anuncio que hizo el ministerio acerca de que las EPS iban a acabarse nos tomó por sorpresa. Pero descubrimos que no desaparecieron, sino que podrán transformarse en estas nuevas y llamativas organizaciones denominadas **gestores de servicios de salud**, los cuales son “personas jurídicas de carácter público, privado o mixto, vigilados por la Superintendencia Nacional de Salud, responsables de operar una red de prestadores de servicios de salud dentro de un área de gestión sanitaria para garantizar las prestaciones individuales de Mi Plan”. “Los gestores de servicios de salud privados, incluidos los programas de salud de las cajas de compensación, deben constituirse como **sociedades anónimas**” (artículo 26). Tales gestores tendrán un órgano colegiado de dirección, pero, sin lugar a dudas, son ellos los reales protagonistas del nuevo sistema. Dentro de sus múltiples funciones, se destaca todo lo relacionado con las redes prestadoras de servicios: la conformación, su organización, gestión y operación. También, la suscripción de contratos, la coordinación con las entidades territoriales de las acciones de salud pública, los cobros de copagos y cuotas moderadoras a los pacientes, y el auditar los pagos para autorizar los giros directos que desde Salud Mía se harían a los prestadores. Pensaríamos que los gestores pueden llegar a adueñarse de las IPS.

Nos asalta la duda frente a la tan cuestionada **integración vertical**. Esperemos que no supere el luchado 30% establecido en la actualidad (artículo 28), y, para nuestra decepción, vemos con tristeza los artículos 32 y 33. En el artículo 32 se menciona que “Está prohibida la integración vertical de gestores de servicios de salud y prestadores de servicios de salud salvo en la prestación primaria de servicios. Los pacientes se quedarán entonces en la red básica de atención, porque de ninguna manera les convendrá remitirlos al especialista, ya que no recibirían ningún pago”. Y en el artículo 33 los estimula diciendo: “Cada gestor de servicios de salud en una determinada área de gestión sanitaria tendrá derecho a reconocimientos económicos y pagos por parte de Salud Mía: a) una suma fija anual para financiar gastos de administración, definida por el Ministerio de Salud y Protección Social con base en

el número de usuarios, la cual será girada en cuotas mensuales; b) Un valor per cápita ajustado por riesgo. Este se dividirá en: (i) una fracción para cubrir parcialmente el costo de las prestaciones individuales de Mi Plan, y (ii) la fracción restante condicionada al logro de acciones o resultados en salud". Para nosotros, es clara la posición dominante de estos nuevos actores, que llegan con los mejores beneficios.

Parece ser que nuestros legisladores han olvidado las irregularidades cometidas en años anteriores por las empresas promotoras de salud, quienes pasarán a ser los nuevos gestores. Acaso no es dicente el estudio La tutela y el derecho a la salud del año 2011, preparado por la Defensoría del Pueblo, en donde tenemos datos recientes y relevantes que nos muestran que el 72,5% de las tutelas en salud (interpuestas por tratamientos, medicamentos, cirugías y citas médicas especializadas) se dirigieron contra las EPS que administran los regímenes contributivo y subsidiado; que las cuotas moderadoras y copagos siguen siendo una gran barrera de acceso a los servicios de salud; y que aun la unificación del POS de los regímenes contributivo y subsidiado no es garantía de la disminución de las tutelas por servicios POS. Y este insólito dato que nos llama con gran poder la atención: el 67,81% de las solicitudes en las tutelas en salud se encuentra incluido dentro del POS y es el régimen subsidiado el que presenta el mayor número de ellas. Nos preguntamos, por qué la han ignorado, por qué no se han acatado recomendaciones que se vienen haciendo desde el año 2010, algunas de ellas incluso exhortando al cumplimiento de sentencias emitidas por la Corte Constitucional, como la T-760 del año 2008.

Entonces no era necesario fortalecer a la Superintendencia de Salud para que ejerza sus funciones de inspección, vigilancia y control, adoptando medidas ejemplarizantes sobre aquellas entidades que de

manera reiterada han vulnerado el derecho a la salud. ¿Por qué no pensar en una Superintendencia Nacional de Salud más descentralizada, con mayores recursos, que sea independiente y autónoma, y que esté separada del Ministerio de Salud y Protección Social?

- Con relación a la cobertura complementaria en salud (artículo 37), lo primero que pensamos es que esta deberá ser pagada por los pacientes y, en detrimento de su bolsillo, serán las empresas de medicina prepagada, las compañías aseguradoras y, de nuevo, los gestores de servicios de salud los aventajados.
- Aunque esperábamos mucho más en este capítulo que es de vital importancia para nosotros como pacientes, al menos nos alegra saber que por fin están pensando en que la Superintendencia Nacional de Salud tenga un poco más de agilidad en sus procesos sancionatorios. Para terminar, no quisiéramos desconocer las buenas intenciones que tiene el gobierno respecto a los plazos para que todo lo anteriormente expuesto se haga operativo. En un período de máximo dos años, parece imposible la implementación de este amplio y complejo articulado.
- Tampoco quisiéramos finalizar sin exponer nuestra preocupación y la de muchos colombianos que en años anteriores, impotentes, han visto desaparecer millonarias sumas de dinero en manos de algunos. ¿Podrá Colombia superar este gran reto? Pensemos en la salud con la mano en el corazón y actuemos aquí y ahora, porque el tiempo es corto y los intereses son muchos. Infortunadamente es la política que destrona a quien debería ser el centro de este sistema: el colombiano, un ser humano que en cualquier momento pasa de estar sano a ser un paciente con cáncer.

Expresión de STAT3 y respuesta a pirimetamina en un glioblastoma

STAT3 expression and pyrimethamine response in a glioblastoma

► Andrés Felipe Cardona^{1,3}, Andrés Quintero^{4,5}, Nicolás Useche^{1,6}, Sonia Bermúdez^{1,6}, Enrique Jiménez^{1,4,5}, Fernando Hakim^{1,4,5}, León Darío Ortiz⁷

¹Unidad Funcional Neurooncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).
²Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).
³Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC); investigador asociado ONCOLGroup.
⁴Departamento de Neurocirugía, Universidad El Bosque (Bogotá, Colombia).
⁵Departamento de Neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).
⁶Departamento de Imágenes Diagnósticas, Sección Neurorradiología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).
⁷Departamento de Oncología, Grupo Neurooncología, Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas (Medellín, Colombia).

Se presentan los hallazgos imaginológicos de una mujer de 40 años con un glioblastoma (GB) en progresión después de alcanzar un intervalo libre de actividad tumoral de 13 meses, tras finalizar la plataforma propuesta por Stupp y colaboradores. La genómica basal documentó la presencia de la mutación IDH1^{R132H}, la metilación del promotor de la MGMT y una alta expresión de PDFGR. Bajo un posible perfil de expresión proneural, se inició tratamiento con temozolamida metronómica más bevacizumab, alcanzando la respuesta parcial. Luego de ocho meses, se evidenció un claro patrón de compromiso difuso en relación con un consumo mayor de esteroides por deterioro clínico. Se desestimó el uso de otros agentes de quimioterapia en combinación con el antiangiogénico y se inició pirimetamina (75 mg cada día y suplemento de folato) más bevacizumab (dosis convencionales), logrando una disminución significativa del área de realce y de la alteración de la señal circundante al tumor. Estos hallazgos imaginológicos se tradujeron en un beneficio clínico que permitió un incremento ponderal

del 30% en la Escala de Karnofsky (basal antes del inicio del antiparasitario del 50%).

Hace más de una década, se reconoció la importancia del microambiente circundante al GB, que regula e impacta un sinnúmero de genes relacionados con la sensibilidad y resistencia a diversos agentes terapéuticos. Hace poco, Cooper y colaboradores notaron que los GB de patrón no mesenquimal se hacen transcripcionalmente similares a las neoplasias más agresivas al incrementar los niveles de necrosis, manifestación notable después de la progresión al bevacizumab. Tales alteraciones suelen estar asociadas a la elevada expresión del C/EBP- β y C/EBP- δ en las células hipóxicas

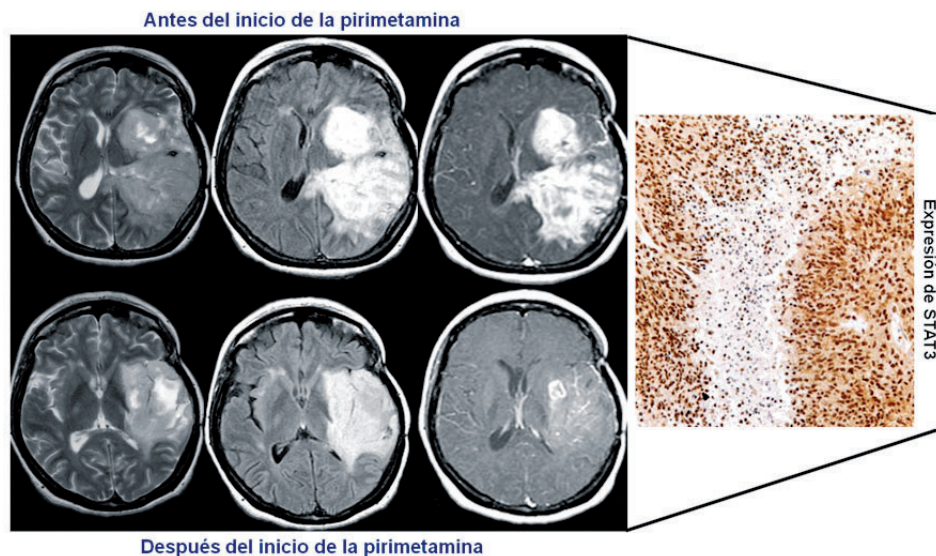


Figura 1. Cortes axiales con información T2, FLAIR y T1 con contraste antes y después de pirimetamina. Comparativamente, se aprecia disminución en el tamaño de la masa, especialmente notorio en la región periventricular y el esplenio del cuerpo caloso. Reducción en el realce con el contraste y en el efecto de masa sobre los ventrículos, con corrección en la desviación de la línea media. Aumento en las áreas de necrosis intratumoral como probable respuesta parcial al tratamiento.

del nicho perinecrótico. Estos dos factores se asocian fuertemente con la expresión de STAT3¹.

Previamente, Takakura y otros encontraron que la pirimetamina modula las vías de señalización dependientes de la STAT². Siguiendo esta línea, varios grupos han propuesto el uso de inhibidores de la STAT3 para reducir la resistencia a la temozolamida disminuyendo la expresión de la MGMT³⁻⁵, al igual que tras el uso del bevacizumab. Bajo la presunción de que la STAT3 pudo reprogramar el patrón proneural del caso descrito

siguiendo un linaje mesenquimal aberrante, se probó la expresión proteica de este gen, que resultó positiva en el tejido basal (*mouse monoclonal antiphospho-Stat3, Tyr705*), motivo por el que la paciente recibió la pirimetamina sin complicaciones y con eficacia (intervalo libre de progresión: 4,4 meses).

En el futuro, veremos el uso de nuevos compuestos dirigidos contra la STAT3 que permitirán, como los inhibidores de MET, revertir la resistencia adquirida al bevacizumab en los pacientes con gliomas de alto grado⁶⁻⁸.

Referencias

1. Cooper LA, Gutman DA, Chisolm C, Appin C, Kong J, Rong Y, et al. The tumor microenvironment strongly impacts master transcriptional regulators and gene expression class of glioblastoma. *Am J Pathol.* 2012;180(5):2108-19.
2. Takakura A, Nelson EA, Haque N, Humphreys BD, Zandi-Nejad K, Frank DA, et al. Pyrimethamine inhibits adult polycystic kidney disease by modulating STAT signaling pathways. *Hum Mol Genet.* 2011;20(21):4143-54.
3. Kohsaka S, Wang L, Yachi K, Mahabir R, Narita T, Itoh T, et al. STAT3 inhibition overcomes temozolomide resistance in glioblastoma by downregulating MGMT expression. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(6):1289-99.
4. Chen M, Osman I, Orlow SJ. Antifolate activity of pyrimethamine enhances temozolomide-induced cytotoxicity in melanoma cells. *Mol Cancer Res.* 2009;7(5):703-12.
5. Giammarioli AM, Maselli A, Casagrande A, Gambardella L, Gallina A, Spada M, et al. Pyrimethamine induces apoptosis of melanoma cells via a caspase and cathepsin double-edged mechanism. *Cancer Res.* 2008;68(13):5291-300.
6. Bid HK, Oswald D, Li C, London CA, Lin J, Houghton PJ. Antiangiogenic activity of a small molecule STAT3 inhibitor LLL12. *PLoS One.* 2012;7(4):e35513.
7. De Groot JF, Liang J, Kong LY, Wei J, Piao Y, Fuller G, et al. Modulation of antiangiogenic resistance: Targeting the JAK/STAT3 pathway in glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 2011).
8. Parsa AT. A newly identified transcriptional network for mesenchymal transformation of brain tumors: potential targets for therapeutic intervention. *World Neurosurg.* 2010;73(5):424.

Urticaria vasculítica en un paciente con glioblastoma tratado con temozolamida y levetiracetam

Urticarial vasculitis in a patient with glioblastoma treated with temozolomide and levetiracetam

► Andrés Quintero^{1,2}, Andrés Felipe Cardona²⁻⁴, Luisa Neira⁵, Laura Bernal⁶

¹Departamento de Neurocirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

²Instituto de Neurociencias, Universidad El Bosque (Bogotá, Colombia).

³Grupo de Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁴Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC); investigador asociado ONCOLGroup.

⁵Grupo Oncología Clínica Cansercoop (Bogotá, Colombia).

⁶Sección Investigación Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

Se presentan los hallazgos clínicos de una mujer de 26 años con un glioblastoma primario tratado inicialmente con una resección quirúrgica subóptima (evaluación volumétrica cercana al 90%). La patología reveló una neoplasia con un KI₆₇ del 40% portadora de un fenotipo metilador por la alteración del promotor de la MGMT (*O-6-metilguanin-ADN metiltransferasa*) y positividad para la mutación R132H de la IDH1 (*Isocitrato deshidrogenasa 1*). Inició tratamiento siguiendo la plataforma propuesta por Stupp y colaboradores¹, completando 18 meses del alquilante sin progresión de la enfermedad. Siete meses después de la supresión del tratamiento médico, se documentó compromiso focal por la enfermedad que derivó en una paresia densa del hemicuerpo izquierdo y en una epilepsia sintomática secundaria. Se llevó a cabo una nueva resección seguida de reirradiación (pauta hipofraccionada), bevacizumab (10 mg/kg) y temozolamida

metronómica (75 mg/m²/día por 21 días cada 28 días); como intervención adicional, se dejó levetiracetam 500 mg cada 12 horas.

Luego de completar tres meses de manejo con mínima toxicidad y recuperación funcional parcial (Barthel 80%), se encontraron múltiples lesiones maculares eritematosas y pruriginosas que seguían un patrón urticariforme; considerando los hallazgos se debieron a la administración de alguno de los medicamentos, se suprimió de forma secuencial la temozolamida y el antiepiléptico, logrando una disminución progresiva de las alteraciones después de introducir el uso de esteroides. La figura 1 muestra la extensa erupción eritematosa que afectaba el cuello, el dorso y los miembros inferiores. En la figura 2, se observa el hallazgo de las biopsias por punción donde se evidenció una extensa infiltración dérmica compuesta por neutrófilos, eosinófilos y linfocitos.



Figura 1. Lesiones de patrón urticariforme que afectaron la cara, el cuello, el dorso y los miembros inferiores.

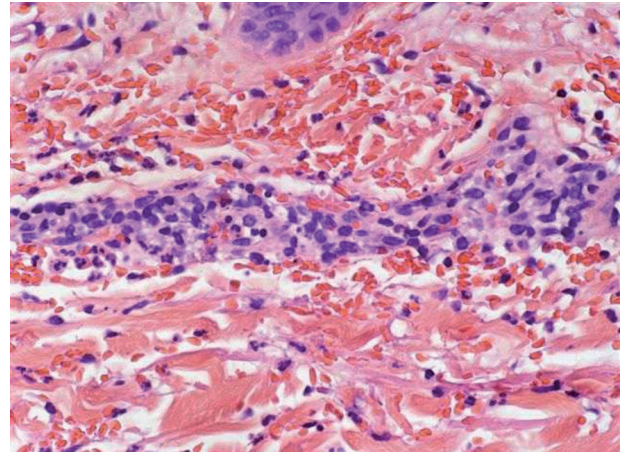
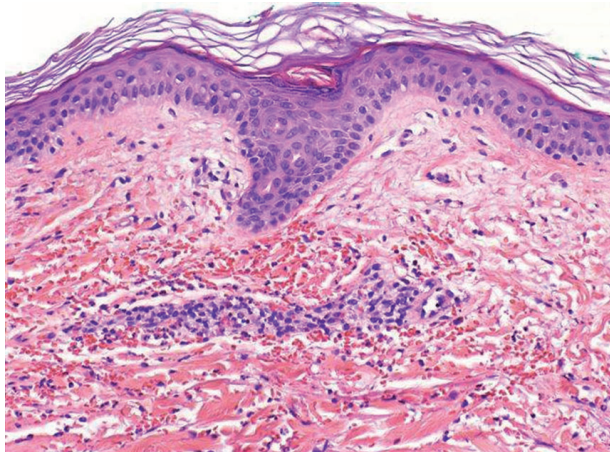


Figura 2. Extenso infiltrado linfocitario y esonofílico perivascular.

La urticaria vasculítica consiste en lesiones cutáneas eritematosas de apariencia urticariforme con una duración mayor a 24 horas en relación con cambios inflamatorios perivascuales en el examen microscópico. Estos casos se han asociado a otras patologías sistémicas de origen reumatológico, como el lupus eritematoso, la artritis y el síndrome de *Sjögren*. Posteriormente, William y colaboradores la describieron en asociación con algunos antibióticos, antihipertensivos y diuréticos². El diagnóstico inicial es clínico y se confirma con el análisis del tejido³. El tratamiento depende de la causa subyacente y se sugiere la medición regular de los niveles de complemento en sangre para definir el pronóstico, siendo peor en presencia de manifestaciones más severas, incluyendo la afectación visceral en pulmón y riñón⁴.

La temozolamida es un agente alquilante, utilizado ampliamente en pacientes con gliomas de alto grado, para el manejo del melanoma y de los tumores neuroendocrinos. Los efectos adversos más significativos son la trombocitopenia, leucopenia, fatiga, náuseas y la neumonía inducida por *Pneumocystis jiroveci*. Según lo reportado por un estudio que recopiló 2658 pacientes que recibieron temozolamida, la presentación de

urticaria es rara (0,08%), siendo más frecuente en las mujeres mayores de 60 años y durante la exposición a coadyuvantes, como los antiepilépticos⁵. De acuerdo con nuestro conocimiento, solo hay un reporte previo de hipersensibilidad urticarial en un paciente tratado con temozolamida y levetiracetam⁶. La importancia de este caso radica en el tiempo previo de exposición a la medicación y en la morbilidad que derivó en la supresión del alquilante y del antiepiléptico.

Referencias

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-96.
2. James WD, Berger TG, et al. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology* Saunders Elsevier. *Postgrad Med J*. 1990;66(781):984.
3. Wisniewski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(1):24-31.
4. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2002;23(2):201-16.
5. Temozolomide and urticaria. Disponible en: <<http://www.ehealthme.com>>.
6. Pothiawala S, Hsu MY, Yang C, Kesari S, Ibrahim OA. Urticarial hypersensitivity reaction caused by temozolomide. *J Drugs Dermatol*. 2010 Sep;9(9):1142-4.

Por qué hacer un congreso de investigación en hematología y oncología

Why to do a local meeting about hematology and oncology research

► Claudia Patricia Casas¹

¹Departamento de Hematología, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) (Bogotá, Colombia).

Al pensar en hacer un congreso de investigación en hematología y oncología, se consideraría qué impacto podría tener este, por ejemplo, qué número de investigaciones producidas en nuestro país hay y qué calidad se espera en estas. Sin embargo, este es un temor que se debe superar, con el fin de dar el primer paso, para saber en qué estamos, qué hacemos y qué resultados obtenemos.

La percepción que se tiene es de que en nuestro país se hace escasa investigación, pero no se puede desconocer el reciente interés que se viene presentando no solo como una iniciativa de los profesionales, sino también en el énfasis que se está ejerciendo en las áreas de formación de medicina, tanto en pregrado como en posgrado, y es así como parte de la producción investigativa surge de las diferentes escuelas de formación, ya que la investigación se ha convertido en un requisito fundamental de los créditos para obtener el título; no obstante, vemos cómo cada día estas investigaciones logran ser publicadas en las diferentes revistas y participar en congresos y eventos académicos.

En el ámbito médico, la investigación hace parte de la práctica diaria; desde el punto de vista asistencial, se aplica el método científico, así como en el académico, al realizar una búsqueda científica partiendo de una pregunta, planteando una hipótesis, haciendo una descripción de variables, para, al final, confirmar o rechazar la hipótesis y llegar a una conclusión; y, desde tempranas etapas de formación, se han implementado programas, como el plan de los semilleros de investigación que hace parte de escuelas y el desarrollo e incentivos que se ofrecen para fomentar la investigación de calidad y la adquisición de herramientas para generar conocimiento y métodos de aprendizaje.

Sin embargo, el proceso de investigación, y, según Gutiérrez¹, la investigación, debe culminar con la producción científica, para darse a conocer, adquirir

experiencia, creación y hábito de investigación, valoración personal, carta de presentación y retroalimentación del trabajo realizado. Pero este mismo autor informa sobre las limitantes para llevar a cabo tal proceso, como la ausencia de cultura de investigación, falta de capacitación, carencia de incentivos, no existencia de un equipo docente que oriente el trabajo, mínima calidad de la información y desconocimiento de las oportunidades.

Se han descrito factores asociados a la producción científica, entre los que se hallan como positivos para el desarrollo de estas: el estar vinculado con las actividades docentes, tener acceso a las publicaciones científicas y el uso adecuadas de estas, y poseer facilidades para efectuar investigación².

El progreso científico en nuestras sociedades va de la mano del desarrollo y la economía, entre otros ámbitos, y es así como, mediante políticas públicas, se hace una aproximación para definir las necesidades de acuerdo con las demandas que se generan en ellas³. De este modo se clasifican los países innovadores, y los criterios existentes para medir y evaluar las actividades de generación, aplicación e impacto del conocimiento que se produce en un país son el número de patentes registradas y las publicaciones en revistas reconocidas por la comunidad científica. En ese sentido, en Latinoamérica, nuestra nación se ubica en el sexto lugar después de Brasil, México, Argentina, Chile y Venezuela. En Colombia, el mayor número de publicaciones corresponde a las ciencias exactas, las ciencias agrarias y las ciencias sociales. Igualmente, se publica, aunque en menor proporción, en áreas como la lingüística, las letras y las artes. Pero nos preguntamos en qué lugar se encuentra la ciencia médica.

Nuestro país produce 28.817 documentos, de los cuales 27.869 se encuentran citados con un creciente incremento desde las fechas de referencia de 1996 al

2011, ubicándolo en el puesto 45 de la producción de textos en publicación para todas las áreas de la salud. Colombia ocupa el quinto lugar de producción en todas las áreas y el sexto en el área de ciencias de la salud⁴. El papel de Colciencias es relevante en cuanto a la creación de los grupos y líneas de investigación que consiguen escalafonar los diferentes grupos, conforme con su nivel de investigación, y crear estrategias para obtener un mayor nivel, a través de financiamiento a proyectos, becas y cooperaciones interinstitucionales con otros países⁵.

Ya no es esencial solo la creación de conocimiento a nivel internacional, sino también saber qué patologías tenemos, qué enfermedades son las más frecuentes, cómo las tratamos, y, de esta manera, crear un congreso en investigación en hematología y oncología es una forma de difundir el conocimiento y crear conciencia de los datos y estadísticas propias, de concretar el concepto de 'alfabetización científica', en el que grupos académicos que no estaban interesados inician el camino en la investigación y la publicación de sus trabajos⁶.

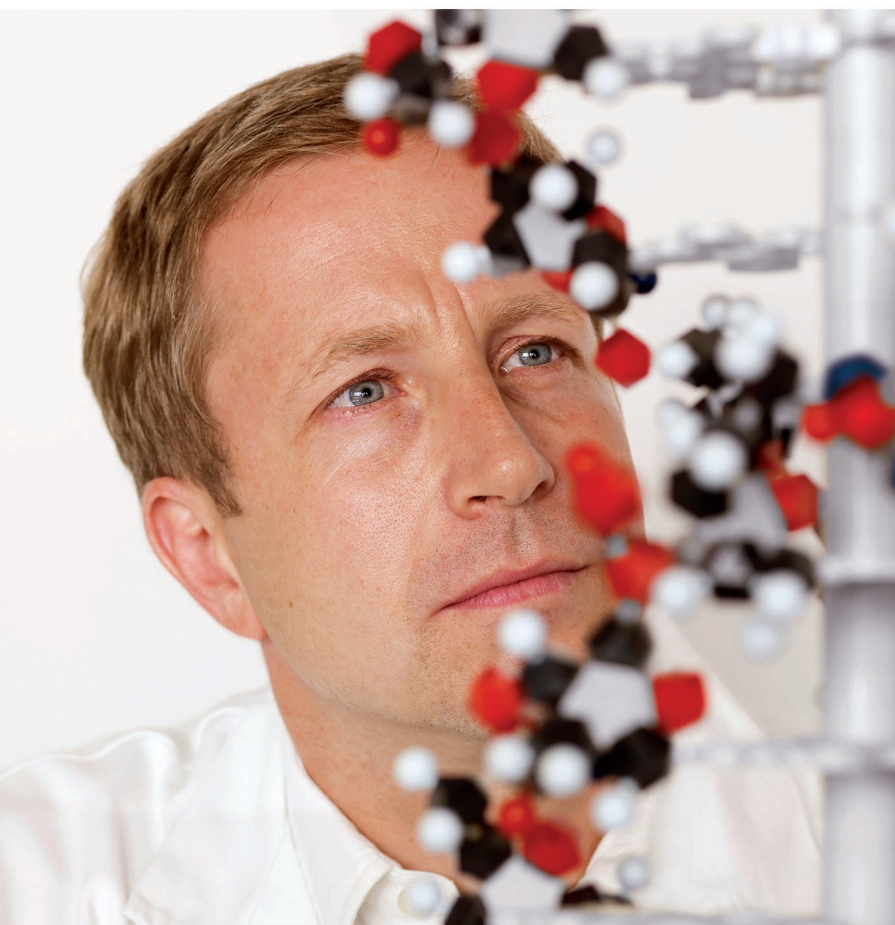
Es así como los congresos en investigación en las áreas de la medicina permiten ser un canal de

comunicación y difusión de resultados en investigación, ayudando a definir grupos, haciendo visibles los esfuerzos de los investigadores y siendo una plataforma para nuevas ideas, planteamiento de hipótesis, grupos de cooperación, motivación para otros investigadores y visibilidad para los grupos ya existentes. El objetivo principal del *Primer Congreso de Hematología y Oncología* es promover la difusión de la investigación desarrollada por los asociados profesionales y las diferentes entidades del país de la práctica de la hematología y la oncología.

También, se contemplan los siguientes aspectos: promover la integración de los miembros de la Asociación; integrar los programas académicos; abrir un espacio para la discusión y el análisis conjunto de los aspectos gremiales de la especialidad; discutir el avance de los registros de las enfermedades oncológicas y hematológicas; incentivar la participación activa de los asociados; y mostrar el trabajo multidisciplinario de las distintas áreas. Todos estos postulados con el fin de generar conocimiento y una plataforma para la publicación de los trabajos presentados.

Referencias

1. Gutiérrez C, Mayta P. Publicación desde el pregrado en Latinoamérica: importancia, limitaciones y alternativas de solución. *CIMEL* 2003;8(1):54-60.
2. Parra Pérez V, Monge Salgado E, Vildósola Gonzales H. Factores relacionados con la producción científica de los médicos gastroenterólogos en Lima (Perú). *Rev Gastroenterol Perú*. 2009;29(3):226-33.
3. López J, Luján J. Observaciones sobre los indicadores de impacto social. *Revista Iberoamericana de Ciencia, Tecnología, Sociedad e Innovación*. 2002;3:1681-5645.
4. SCImago. SJR - SCImago Journal & Country Rank, 2007. Retrieved May 29, 2013, from <<http://www.scimagojr.com>>.
5. Miranda JF, Salazar M. La construcción de una institucionalidad y una política en ciencia y tecnología. *Ciencia y Tecnología*. 2006;24:6.
6. Sarewitz D. *Frontiers of illusion - Science, technology and the politics of progress*. Philadelphia: Temple Univ. Press; 1996.



Roche, Innovación al servicio de los pacientes con cáncer

Por más de 10 años hemos beneficiado a miles de pacientes colombianos, permitiendo su acceso a terapias innovadoras que han mejorado sustancialmente su calidad de vida.

Actualmente desarrollamos investigaciones en diversos campos de la oncología para llevar a los pacientes bienestar, salud y un mejor porvenir para ellos y sus familias.



COM-017-13

Nuestro mundo se centra alrededor de ellos

ACCIÓN

Como investigadores del cáncer, nos atrevemos a proponer vías inexploradas en la ciencia y la investigación

PROPÓSITO

Nos comprometemos y ejecutamos una visión, colaborando con la comunidad de oncología para ofrecer resultados personalizados y medibles que permitan mejorar y prolongar la vida.

IMPACTO

Nos esforzamos por avanzar en la lucha contra el cáncer, aplicando continuamente la investigación a la práctica clínica y adaptándonos a las necesidades individuales de las personas que viven con cáncer.

Este es nuestro compromiso. Esto es GSK Oncología.

Si usted desea reportar una situación clínica desfavorable ocurrida durante el uso de un producto de GlaxoSmithKline, favor comunicarse al teléfono 01 8000 11 86 86 o escribir al correo electrónico: programa.dirmedica@gsk.com
MAYOR INFORMACIÓN : GLAXOSMITHKLINE Colombia S.A., Calle 26 # 69B-45 Edificio Bogotá Corporate Center Piso 9.
Línea de información gratuita: 01 8000 118686. Página Web: www.gsk.com



GlaxoSmithKline
Oncología

Instrucciones para los autores

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología (RCHO)* es la publicación oficial de la **Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)**, tiene carácter trimestral y su finalidad es la expansión y difusión del conocimiento relacionado con la hematología, la oncología y otras áreas afines. La RCHO publica artículos sobre mecanismos moleculares relacionados con el desarrollo de diversas neoplasias; epidemiología del cáncer; características clínicas y tratamiento de diversos tumores y condiciones hematológicas benignas; y acciones de salud pública que permitan optimizar el control de la enfermedad a nivel local y global.

Se aceptarán para consideración manuscritos que contengan material original, entendiéndose que ni el artículo ni algunas partes de su contenido esencial, estadísticas o gráficas, hayan sido publicados o sometidos para publicación en otro medio diferente de la RCHO. No se aceptarán informes preliminares (resúmenes o carteles) presentados en reuniones científicas, ni informaciones periodísticas de reuniones programadas. Las copias de cualquier manuscrito entrarán a consideración del Comité Editorial de la revista, que asignará, después de una evaluación inicial, un par de revisores independiente, que no tendrá conocimiento del origen del manuscrito ni del nombre de los autores.

Excepcionalmente (por decisión del editor en jefe, ejecutivo o del Comité Editorial), podrán aceptarse publicaciones secundarias en el mismo idioma o en inglés, siempre y cuando cumplan ciertas condiciones que así lo justifiquen.

Los autores serán responsables de obtener el permiso para usar el texto, figuras o tablas de otras publicaciones. Los agradecimientos a las personas que presten el material deberán seguir las recomendaciones de los editores originales. De otra forma, se citarán el autor, el número de referencia y el editor. El material prestado deberá acompañarse de una carta de permiso por parte del dueño de los derechos de reproducción.

Categorías de publicación

- Editoriales: corresponden con manuscritos breves que harán referencia a temas de interés, local e internacional, realizados a solicitud del editor jefe, ejecutivo o del Comité Editorial (extensión máxima 1.000 palabras).
- Artículos originales: manuscritos que reportan resultados originales de estudios realizados en cualquiera de las áreas cubiertas por la RCHO. Se incluyen en esta categoría las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, siempre y cuando cumplan con la rigurosidad metodológica que requiere este tipo de trabajos (idealmente seguirán el formato descrito por la colaboración Cochrane, <www.cochrane.org>) (extensión máxima 4.000 palabras, 3 figuras, 4 tablas, 1 anexo o apéndice).
- Artículos de revisión: manuscritos resultado de una consulta cuidadosa y crítica de la bibliografía existente sobre un tema, que proporcionan una actualización narrativa y específica que sugiere pautas para nuevas investigaciones (extensión máxima 5.000 palabras, 3 figuras, 3 tablas, 1 anexo o apéndice).
- Casos clínicos: consisten en la presentación de casos clínicos de interés para la práctica hematológica y oncológica rutinaria, lo que implica una contribución significativa para la toma de decisiones y el desarrollo de la investigación (extensión máxima 1.500 palabras, 3 figuras, 1 tabla).
- Investigación en hematología y oncología: manuscritos que aportan al desarrollo del conocimiento referente a la metodología de la investigación en hematología y oncología. En lo posible, se desarrollarán por solicitud del editor jefe, ejecutivo o Comité Editorial (extensión máxima 2.500 palabras, 1-2 figuras, 2 tablas).
- Imágenes en hematología y oncología: presentación sucinta e ilustrada de un tema que muestra de forma didáctica un concepto referente a una enfermedad o diagnóstico hematológico u oncológico (extensión máxima 500 palabras, 2-3 figuras en formato de alta resolución: .tif).
- Cartas al editor: las cartas comentarán el contenido de la revista o algún tema de interés común para los profesionales relacionados con

la hematología, la oncología y otras áreas afines; en lo posible, serán enviadas a los correos electrónicos descritos antes de la presentación del siguiente número (extensión máxima 500 palabras).

- Artículos especiales: la revista no publicará de manera rutinaria manuscritos especiales, excepto un archivo histórico que se incluirá en cada número a consideración del editor jefe, ejecutivo o del Comité Editorial.

Sometimiento de los manuscritos

Del material, deberá enviarse el original y una copia completa en papel blanco, tamaño carta, a doble espacio, con márgenes de 2,5 cm y letra Arial 12 puntos. Las páginas de cada sección deberán estar en hojas separadas (hoja de presentación, resumen, abstract, texto, agradecimientos, referencias, tablas y figuras). El autor deberá enumerar las páginas de forma consecutiva empezando por la del título.

Dirija la correspondencia al editor jefe de la RCHO, en la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, localizada en la carrera 12 N° 97-80 Oficina 607, Edificio Punto Empresarial (Bogotá, Colombia) o a los correos electrónicos scho@etb.net.co o a_cardonaz@yahoo.com. El contenido debe adjuntar una copia en formato magnético (CD o memoria USB), siguiendo el formato Word 2003-2007 o Vista.

- Carta de presentación: el autor o autores deberán adjuntar una carta de presentación que aclare que el manuscrito no ha sido publicado parcial o totalmente en revistas en formato físico o digital (*e-journal*), y que es aceptado por todos los autores (firmas completas).
- Formato para sometimiento del manuscrito: incluye el título, el autor corresponsal y sus datos, la firma del resto de los autores, así como la declaración de derechos de autor. En esta se debe indicar si se presenta cualquier conflicto de interés.
- Declaración de conflicto de interés: solo se completará si el autor marcó "Sí" en el formato anterior. En caso de existir un conflicto, no se comprometerá la publicación del artículo mientras se informe (cada autor deberá describir cualquier interés financiero directo o indirecto que pudiera haber afectado el desarrollo o los resultados del proyecto editorial). Si el autor o autores no tienen seguridad respecto del conflicto de interés, deberán revelar al Comité Editorial todos los detalles relacionados y la publicación de esta información estará a discreción del director jefe o ejecutivo.

Proceso de revisión

Una vez recibido el manuscrito (cumpliendo con todos los requisitos mencionados anteriormente), se le asignará un número que lo registrará en una base de datos identificando en adelante su evolución. Cada manuscrito será presentado en el Comité Editorial, donde se designará un revisor inicial que evaluará su pertinencia y relevancia, comentándola a la totalidad del grupo. En caso de ser aceptado, se dará paso a la revisión pareada externa por solicitud, excepto para los editoriales, la sección de investigación en hematología y oncología, las imágenes en hematología y oncología, y las cartas al editor. El Comité Editorial agradece que los autores sugieran en la carta de presentación al menos dos revisores potenciales, y la decisión sobre la aceptación, el rechazo y la necesidad de modificaciones se comunicarán al autor corresponsal vía correo electrónico. No se retornará ningún material de los artículos aceptados o rechazados.

Presentación de manuscritos

Esta guía está basada en los Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, publicados en *Ann Intern Med* 1997;126(1):36-47. (Versión original actualizada en <www.icmje.org>), según las normas del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (CIDRM), en su

quinta edición. Publicación original del grupo de Vancouver (1978) (<www.wame.org>).

- Idioma: se publicarán artículos en español y en inglés (en ambos casos deberán contener un resumen y el abstract).
- Hoja de presentación del manuscrito: en una página independiente se presentará el título, que debe ser conciso y descriptivo, no declarativo. Incluya los autores en el orden de aparición indicando solamente un nombre y un apellido. Si el autor solicita en la publicación más de un apellido, esto se realizará con una sola palabra, uniéndolos por un guión. Incluya la filiación institucional de cada autor señalando el departamento y la institución. La filiación institucional será incluida en una nota a pie de página en cada artículo. Identifique el autor corresponsal que mantendrá la comunicación con el Comité Editorial mencionando el nombre, la dirección completa, el teléfono, un correo electrónico principal y otro alternativo. Para los artículos originales, describa de manera breve y concisa las fuentes de financiación del estudio si las hubo.
- Palabras claves: se deben incluir entre 3 y 10 palabras claves, que serán extraídas de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) para español, y del Medical Subject Headings (MeSH) para inglés.
- Abreviaciones: excepto para las unidades de medida (medidas internacionales), las abreviaciones deben evitarse. Solo se aceptarán siglas y abreviaciones reconocidas internacionalmente. La primera vez que una abreviación aparezca deberá estar precedida del texto que explica su significado.

Contenido

Artículos originales

- Resumen: deberá figurar en una hoja aparte, en español, y con una extensión máxima de 250 palabras. Tendrá que ser estructurado, incluyendo cuatro elementos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones, los cuales describirán en forma breve el problema incluido en el estudio, cómo fue realizado, los resultados y qué concluyen los autores a partir de estos. En paralelo, se sugiere la remisión del abstract, que deberá seguir los mismos parámetros.
- Introducción: establecerá el propósito del artículo y resumirá la base de la observación. Tendrá que citar las referencias en estricto orden de aparición y no incluirá datos o conclusiones del trabajo reportado.
- Métodos: describirá el formato utilizado para la selección de los sujetos en estudio (pacientes o animales, incluyendo controles). Mencione las características de los sujetos. Identifique los métodos, aparatos (nombre del fabricante y dirección en paréntesis) y procedimientos con suficiente detalle para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Identifique las referencias de métodos estándares, incluyendo la estrategia estadística. Describa los procedimientos nuevos o que hayan sido sustancialmente modificados, presente las razones para usarlos y evalúe sus limitaciones. Identifique con precisión todos los medicamentos, químicos y sustancias biológicas utilizadas, incluyendo los nombres genéricos, las dosis y las rutas de administración.

Describa los modelos estadísticos con suficiente detalle como para que un lector con conocimiento y acceso a los datos originales verifique los resultados reportados. Cuando sea posible, cuantifique los hallazgos y preséntelos con indicadores apropiados, describiendo los errores de medición o variabilidad (como intervalos de confianza). Evite mencionar solo los valores "P" cuando está examinando pruebas de hipótesis. Discuta la elegibilidad de los sujetos de experimentación, aporte detalles sobre la aleatorización y el cegamiento de las observaciones. Reporte las pérdidas o deserciones en los ensayos clínicos, y especifique los programas o paquetes estadísticos empleados.

- Resultados: presente los resultados en secuencia lógica, incluya cuadros estadísticos e ilustraciones. Evite repetir en el texto los datos de las tablas y enfatice o resume solo las observaciones más importantes. Use gráficas como alternativas a los cuadros estadísticos con muchas entradas y no duplique los datos.
- Discusión: resalte los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones derivadas de este. No repita en detalle los datos u

otro material dado en la introducción o los resultados. Incluya en la discusión las implicaciones de sus hallazgos, así como las limitaciones y los aportes para futuras investigaciones. Relate las observaciones relevantes de otros estudios similares y relacione las conclusiones con los objetivos del estudio, evitando calificar o concluir a partir de lo obtenido. Intente establecer nuevas hipótesis cuando se requiera, pero menciónelas claramente como tales.

Artículos de revisión

El Comité Editorial considera conveniente que estos artículos presenten por lo menos entre 25 y 30 referencias bibliográficas. Una de las secciones del artículo deberá establecer los procedimientos involucrados para encontrar las fuentes de información (revistas, libros, documentos y otras consultas). El manuscrito debe incluir el tratamiento a fondo de un tema específico, realizando una amplia revisión bibliográfica, su análisis y los comentarios acerca de los trabajos de otros autores.

- Resumen: máximo 250 palabras, no estructurado.
- Introducción: debe establecer el propósito y fundamento de la revisión. Se recomienda incluir un párrafo independiente que describa los procedimientos para la búsqueda y los criterios de selección de la información.
- Desarrollo de tema: debe incluir un análisis crítico de la literatura y datos propios de los autores. En lo posible, se sugiere contemplar al menos dos referencias locales o regionales, obtenidas en índices internacionales, como Lilacs. El manuscrito tendrá que incluir tablas, esquemas y figuras que lo hagan ágil, ofreciendo una comprensión rápida de su contenido. El desarrollo del tema se puede estructurar en capítulos de acuerdo con la temática establecida y estos, a su vez, pueden organizarse mediante subtítulos. Tal organización debe seguir una frecuencia lógica.
- Conclusiones: se sugiere incluir algunas consideraciones para quienes toman decisiones sobre el tema.

Casos clínicos

- Resumen: de máximo 150 palabras, no estructurado.
- Introducción: debe establecer el propósito y justificación del reporte de caso.
- Descripción del caso: debe ser descriptivo, secuencial y seguir en lo posible un orden temporal.
- Discusión: explique las consideraciones éticas y precauciones tomadas para proteger la confidencialidad del paciente. Se recomienda incluir al menos 10 referencias bibliográficas.

Imágenes en hematología y oncología

Debe incluir un comentario corto que resalte la importancia del tema ilustrado, extremando la nitidez de los hallazgos reportados señalándolos con símbolos. Intente no realizar montajes ni hacer leyendas incorporadas. Estas deben presentarse en una hoja aparte y ser explicativas, para no tener que recurrir al texto.

Cartas al editor

Las cartas deberán recibirse dentro de las cuatro semanas de la publicación del artículo al que se hace referencia.

Referencias (para todas las categorías de publicación)

Las referencias deben ser escritas a doble espacio y numeradas consecutivamente como hayan sido citadas. Las referencias citadas en las leyendas de gráficas o figuras deben ser numeradas de modo que ellas estén en secuencia con las referencias citadas en el texto. El estilo de las referencias es el mismo del Index Medicus. Escriba todos los autores cuando son seis (6) o menos; cuando haya siete (7) o más, escriba los seis (6) primeros y luego "et al.". Las referencias numeradas, como comunicaciones personales, datos no publicados y manuscritos como "en preparación" o "remitido para publicación", serán aceptadas siguiendo los lineamientos internacionalmente descritos.

Para sus pacientes con CMM**, después del fallo inicial de antraciclinas y taxanos



Considere IXEMPRA® como terapia combinada o monoterapia.*

ADVERTENCIA: TOXICIDAD EN ALTERACIÓN HEPÁTICA

IXEMPRA® en combinación con capecitabina está contraindicado en pacientes con AST o ALT >2,5 x LSN o bilirrubina >1 x LSN debido al riesgo aumentado de muerte relacionada con toxicidad y neutropenia.

INDICACIONES Y USO

IXEMPRA® está indicado en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes con cáncer mamario metastático o local avanzado después del fracaso con una antraciclina y un taxano. IXEMPRA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer mamario metastático o localmente avanzado después del fracaso con una antraciclina, un taxano y capecitabina.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a fármacos formulados con Cremophor® EL o sus derivados.
- Pacientes con un recuento de neutrófilos <1.500 células/mm³ o un recuento de plaquetas <100.000 células/mm³.
- IXEMPRA® en combinación con capecitabina está contraindicado en pacientes con AST o ALT >2,5 x LSN o bilirrubina >1 x LSN debido al mayor riesgo de toxicidad y muerte relacionada con neutropenia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Neuropatía periférica: Controlar los síntomas de neuropatía. Se debe ser cauto en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus o neuropatía periférica preexistente. Es posible que los pacientes que experimentan nuevos síntomas o empeoramiento requieran una reducción o retraso en la dosis de IXEMPRA®.
- Mielosupresión: Se manifiesta principalmente como neutropenia. Se recomienda realizar recuentos de células sanguíneas periféricas frecuentes para todos los pacientes que reciben IXEMPRA® y ajustar la dosis cuando sea apropiado.
- Los pacientes tratados con IXEMPRA® como monoterapia deben recibir una dosis reducida dependiendo del grado de insuficiencia hepática. No se recomienda el uso de IXEMPRA® en pacientes con AST o ALT >10 x LSN o bilirrubina >3 x LSN.
- Reacciones de hipersensibilidad: Todos los pacientes deben ser medicados previamente con un antagonista H1 y H2 aproximadamente 1 hora antes de la infusión de IXEMPRA® y deben ser observados para detectar reacciones de hipersensibilidad.
- IXEMPRA® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres que no queden embarazadas mientras reciben IXEMPRA®.
- Reacciones adversas cardíacas: Se debe ser cauto con los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca. En los pacientes que desarrollan isquemia cardíaca disminuida se debe considerar la suspensión de IXEMPRA®.
- Dado que IXEMPRA® contiene alcohol deshidratado USP, se debe considerar la posibilidad de efectos sobre el sistema nervioso central y otros efectos del alcohol.

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más comunes (≥20%) fueron neuropatía sensorial periférica, fatiga/astenia, mialgia/arthralgia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis/mucositis, diarrea y dolor musculoesquelético. Las siguientes reacciones adicionales ocurrieron en un ≤20% en el tratamiento combinado: síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (mano-pie), anorexia, dolor abdominal, trastornos en las uñas y estreñimiento.
- Las anomalías hematológicas más comunes (>40%) incluyen neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia.
- Se ha informado dermatitis de recuerdo de la radiación durante el uso posterior a la comercialización de IXEMPRA®.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Los inhibidores de CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ixabepilona. Si no se puede administrar un tratamiento alternativo, se debe considerar un ajuste de dosis.
- Los inductores de CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ixabepilona. Por lo tanto, deben considerarse agentes terapéuticos con bajo potencial inductor enzimático.
- La ixabepilona no inhibe las enzimas CYP a concentraciones clínicamente relevantes y no se espera que altere las concentraciones plasmáticas de otros fármacos.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- En el período de lactancia se debe tomar una decisión en cuanto a la interrupción de la lactancia o de la administración de IXEMPRA® teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.
- No se ha establecido la eficacia en pacientes pediátricos.

Referencia: Inserto en español del producto actualizado a octubre de 2011. Código: 1243915A6.



Material Dirigido Exclusivamente Al Cuerpo Médico.

* Cobham M, Donovan D. Ixabepilone: a new treatment option for the management of taxane-resistant metastatic breast cancer. Cancer Management and Research 2009;1: 69-77

** Cáncer de Mama Metastático

Dosis inicial en LMC fase crónica

Una tableta,
Una vez al día¹
100mg



✓ **SPRYCEL®** ofrece una respuesta duradera y mejora la supervivencia libre de progresión.¹

✓ **SPRYCEL®** mantiene bajas tasas de transformación a fases avanzadas de la enfermedad.¹

✓ Un cambio temprano a **SPRYCEL®** conduce a mejores respuestas.²

✓ **SPRYCEL®** tiene un perfil de seguridad bien caracterizado, con bajas tasas de interrupción del tratamiento.^{3,4}

INDICACIONES Tratamiento de adultos con Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente. LMC Ph+ en fase crónica, acelerada, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluido imatinib. Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia a tratamiento previo.

CONTRAINDICACIONES **Sprycel®** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a dasatinib o a cualquier otro componente de **Sprycel®**.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES **Mielosupresión:** Puede presentarse trombocitopenia, neutropenia y anemia. Generalmente fue reversible y habitualmente manejada con suspensión temporal o reducción de la dosis. Deben realizarse recuentos completos de sangre de forma regular. **Eventos relacionados con sangrado:** La mayoría de los eventos de sangrado estuvieron asociados con trombocitopenia grave. Utilizar **Sprycel®** con precaución en pacientes que requieren tomar medicamentos inhibidores de la función plaquetaria o anticoagulantes. **Retención de líquido:** **Sprycel®** se asocia con la retención de líquido. Estos eventos generalmente se manejaron con medidas de atención complementaria que incluyen diuréticos o tratamientos cortos con esteroides. **Prolongación del intervalo QT:** **Sprycel®** debe administrarse con precaución a pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc. **Insuficiencia cardíaca congestiva, Disfunción ventricular izquierda e infarto de miocardio:** Se debe monitorear a los pacientes para detectar los signos o síntomas consistentes con la disfunción cardíaca y deben recibir el tratamiento adecuado. **Hipertensión Arterial Pulmonar:** Evaluar al paciente para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar tratamiento con **Sprycel®** y durante el tratamiento. Si se confirma hipertensión arterial pulmonar, se deberá discontinuar permanentemente el tratamiento con **Sprycel®**. **Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con **Sprycel®**.**

REACCIONES ADVERSAS Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en ≥10% de los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica incluyeron mielosupresión, eventos de retención de líquidos (derrame pleural, edema localizado superficial, edema generalizado), diarrea, cefalea, dolor musculoesquelético y erupción. Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en ≥20% de los pacientes con resistencia o intolerancia a tratamiento previo con imatinib incluyeron mielosupresión, eventos de retención de líquidos, diarrea, cefalea, disnea, erupción cutánea, fatiga, náuseas y hemorragia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Debe evitarse el uso concomitante de **Sprycel®** y los fármacos que inhiben CYP3A4. Los inductores de CYP3A4, pueden disminuir los niveles de dasatinib. Si debe administrarse **Sprycel®** con un inductor CYP3A4, debe considerarse un aumento de la dosis de **Sprycel®**. Si se requiere tratamiento con antiácidos, la dosis de antiácidos debe administrarse con dos horas de diferencia de la dosis de **Sprycel®**. No se recomienda el uso concomitante de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones con **Sprycel®**. Se debe considerar el uso de antiácidos en su lugar. Los sustratos de CYP3A4 que tienen un índice terapéutico estrecho deben ser administrados con cuidados en pacientes que reciben **Sprycel®**.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS En la etapa de lactancia, se debe decidir si se interrumpirá el amamantamiento o el uso del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre. No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Sprycel®** en pacientes menores de 18 años de edad. Se recomienda precaución al administrar **Sprycel®** a pacientes con disfunción hepática.

REFERENCIA Inserto en español del producto actualizado a octubre de 2011. Código: 1292897A0.

REFERENCIAS

- Shah N, Cortes JE, Schiffer F, et al. Five-year follow-up of patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) receiving dasatinib. Presentado en la Reunión Anual de la American Society of Clinical Oncology: Junio 3-7, 2011; Chicago, IL. *J Clin Oncol*.
- Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009;115:4136-4147.
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib vs imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362:2260-2270.
- Laneville P, Baccarani M, Cortes J, et al. Analysis of patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) who develop pleural effusion on first-line dasatinib: management and outcomes. Presentado en: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology: June 3-7, 2011; Chicago, IL. *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl): abstract 6605.

