

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, angioedema, arteritis temporal, vasculitis, polimialgia reumática, conjuntivitis, blefaritis, epiescleritis, 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.

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas más frecuentes (≥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
Ricardo Bruges, MD MSc
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

JULIO DE 2013 • VOLUMEN 2 - NÚMERO 2 [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 MSc
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] JULIO DE 2013 • VOLUMEN 2 - NÚMERO 2

EDITORIALES

- 10** ACHO: de la operatividad a la planeación estratégica
Martha Urueña
- 12** Análisis económico del trastuzumab en Colombia
Hernán Carranza, Carlos Vargas, Laura Bernal, Jorge Miguel Otero, Andrés Felipe Cardona

ARTÍCULO ORIGINAL

- 15** Acción de los antiagregantes plaquetarios sobre el recuento de plaquetas en el plasma rico en plaquetas
Maczy González, Melvis Arteaga-Vizcaíno, Ana Ruiz, Daniela Esis, Biagney González, Ricardo Rosmary Galue, Nelson Fernández

ARTÍCULO ESPECIAL

- 23** Hematología en ASCO 2013: creando puentes para conquistar el cáncer
Mauricio Lema

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 32** Guías latinoamericanas para el manejo de la emesis en oncología, hematooncología y radioterapia
Francisco Javier Ochoa-Carrillo, Ricardo Caponero, María Guadalupe Cervantes-Sánchez, Óscar Daniel Duarte, María Isabel León, Enrique López-Aguilar, Mauricio Mahave, Raimundo Manneh, Álvaro Menéndez-Leal, Andrea Ponce de León-Herrera, Ivo Rodríguez, José Federico Rojas-Montero, Juan Fernando Miguel Suazo-Casanova, María Alejandra Torres, Carlos Vargas

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

- 41** Auriculilla derecha que semeja tumor residual en un mesotelioma tratado con pleuropericardioneumonectomía, quimioterapia e IGRT
Diego Aguirre, Laura Bernal, Hernán Carranza, Carlos Vargas, Luis Gerardo García-Herreros, Jorge Miguel Otero, Gonzalo Ucrós, Patricia Bernal, Andrés Felipe Cardona
- 45** Trombosis cava con extensión auricular en un paciente con hepatocarcinoma
Diego Aguirre, Laura Bernal, Hernán Carranza, Carlos Vargas, Jorge Miguel Otero, Belén de Molano, Andrés Felipe Cardona

A LOS AUTORES

- 51** Instrucciones para desarrollo y publicación de artículos

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

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

EDITORIALS

- 10** ACHO: from operative issues to strategic planning
Martha Urueña
- 12** Economic analysis of trastuzumab in Colombia
Hernán Carranza, Carlos Vargas, Laura Bernal, Jorge Miguel Otero, Andrés Felipe Cardona

ORIGINAL ARTICLE

- 15** Antiplatelet action on the platelet count in platelet-rich plasma
Maczy González, Melvis Arteaga-Vizcaíno, Ana Ruiz, Daniela Esis, Biagney González,
Ricardo Rosmary Galue, Nelson Fernández

SPECIAL ARTICLE

- 23** Hematology at ASCO 2013: building bridges to conquer cancer
Mauricio Lema

REVIEW ARTICLE

- 32** Latin-American guidelines for the management of emesis in oncology,
haemato-oncology, and radiotherapy
Francisco Javier Ochoa-Carrillo, Ricardo Caponero, María Guadalupe Cervantes-Sánchez,
Óscar Daniel Duarte, María Isabel León, Enrique López-Aguilar, Mauricio Mahave, Raimundo Manneh,
Álvaro Menéndez-Leal, Andrea Ponce de León-Herrera, Ivo Rodríguez, José Federico Rojas-Montero,
Juan Fernando Miguel Suazo-Casanova, María Alejandra Torres, Carlos Vargas

IMAGES IN HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

- 41** Right atrial appendage resembling residual tumor in mesothelioma treated with extrapleural
pneumonectomy, chemotherapy and IGRT
Diego Aguirre, Laura Bernal, Hernán Carranza, Carlos Vargas, Luis Gerardo García-Herreros,
Jorge Miguel Otero, Gonzalo Ucrós, Patricia Bernal, Andrés Felipe Cardona
- 45** Inferior vena cava thrombosis with atrial extension in a patient with hepatocellular carcinoma
Diego Aguirre, Laura Bernal, Hernán Carranza, Carlos Vargas, Jorge Miguel Otero, Belén de Molano,
Andrés Felipe Cardona

TO THE AUTHOR'S

- 51** 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 acetonico) 60 mg Excipientes: Polisorbato 80 DR 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 $\geq 1,5 \times$ 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 fármaco-fármaco 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 descifrarse 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

J EVTANA[®]

permitiendo
la posibilidad
de una mayor
sobrevida¹.

**J EVTANA[®]**
(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].

ACHO: de la operatividad a la planeación estratégica

ACHO: from operative issues to strategic planning

► Martha Patricia Urueña¹

¹Directora administrativa, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) (Bogotá, Colombia).

Con el objetivo de estructurar organizacionalmente la Asociación dentro de un contexto formal y adaptarlo a las actuales necesidades del entorno, se dio inicio a la gestión por procesos con base en la definición de los elementos que permiten encuadrar, dentro de la política de calidad, un nuevo enfoque administrativo. Tradicionalmente, además de la Junta Directiva de la ACHO, la operación se ha realizado en la oficina que convencionalmente se ha ocupado de resolver las inquietudes de los asociados y dar alcance a las solicitudes, asuntos y necesidades de los clientes de la Asociación.

Es así como, dentro de los múltiples cambios actuales de la industria de la salud, ad portas de un sistema que se reforma y la conmoción que esto genera, sumado a la dinámica diaria de la normatividad, que exige una revisión y pronunciamiento de esta, se hace necesario que la Asociación adopte una estructura que le permita reaccionar con rapidez y asertividad.

El inicio de la gestión administrativa en la Gerencia de la ACHO se ha basado no solo en propender por el posicionamiento en espacios de opinión, participación y reconocimiento, sino en trabajar simultáneamente en el levantamiento, caracterización y desarrollo de los procesos que permiten estructurar una organización, con el fin de evitar reprocesos y atenuar riesgos, exponiendo necesidades y planteando alternativas de solución a ellas bajo la metodología de árbol de decisiones.

Varios han sido los retos para iniciar la aproximación de la Asociación hacia una gestión fluida, dinámica y en tiempo flexible como también para llevar a cabo el objetivo estratégico principal, que exige la actuación de todos los asociados y que conforma el eje central del trabajo gremial: mantener un alto sentido de pertenencia con la ACHO. Tal vez este sea el mayor desafío de todos, porque, adicionalmente, requiere que las generaciones actuales y futuras puedan construir sobre

las sólidas bases de sus antecesores, y será el motor que en última instancia mantendrá viva la esencia de la ACHO y garantizará su proyección en el largo plazo.

Por ello, es relevante destacar que una buena organización administrativa permite visualizar con óptica diferente los recursos, velando por generar ingresos adicionales que apalanquen su reinversión en beneficio de los asociados, como, por ejemplo, en los obtenidos con las pautas para las publicaciones, que se pueden utilizar en garantizar una estructuración clara administrativamente que permita cumplir a cabalidad la política de proveedores, lo que redundará en el fortalecimiento de las relaciones comerciales con los clientes y actores; en gestionar el manejo de la imagen y la información, de forma que en breve la Asociación contará con un área de comunicaciones que le ayudará a incursionar en las redes sociales y en la administración de los medios a fin de ganar participación y reconocimiento en los temas de interés específico, de gestionar la interlocución con las agremiaciones de pacientes y de mantener una activa interacción que contribuya a que la ACHO tome el liderazgo como referente en temas de hematología y oncología.

Planear estratégicamente significa definir, orientar, estructurar, socializar y medir; es por esto por lo que, dentro del plan de trabajo que gira en torno al asociado, se encuentra, de acuerdo con lo definido en los estatutos, la estructuración de un plan de beneficios, que se construirá con base en el reconocimiento y la identificación con claridad de las necesidades y expectativas, con el propósito de establecer prioridades y, posteriormente, avanzar hacia la fase de su materialización.

Planear estratégicamente significa seguir ordenadamente un plan de trabajo, cumpliendo objetivos y definiendo nuevos, lo que se hace posible cuando existe un interés común, un actuar cohesionado, característica

estructural de una agremiación e indispensable en este momento de la historia, donde se hace necesario sentar posiciones, actuar como experto en la evaluación de nuevas tecnologías en salud, debatir un fondo normativo y sus posibles implicaciones y proyectar la directriz, y, sobre todo, poder contar con la participación activa de los asociados, para lograr el menor impacto posible o la rápida reacción ante los cambios neoestructurales del sistema. Esto implica, sin duda, una colaboración sincrónica con participación activa en los comités académicos y de investigación, de recertificación, ético y gremial, que permite un abordaje integral y estructurado de los temas que permanentemente se revisan y se proponen hoy en día en la dinámica diaria de la Asociación.

Razón por la que cobra vital importancia, dentro de la educación médica, el proceso de recertificación y la necesidad de su aplicación como acción voluntaria dentro de los asociados, anticipándose a las disposiciones normativas como sello y garantía de calidad del recurso humano. Fortalecer y operativizar estas estructuras simultáneamente con el empoderamiento a nivel regional con miras a fundar los capítulos regionales y replicar el esfuerzo para dinamizar la participación local en educación médica y de referencia, estableciendo liderazgos estructurados, permitirá una construcción más amplia de los intereses y alcances de la Asociación.

El marco de referencia es muy amplio como también el camino que hay que recorrer; es claro que los avances en el corto plazo se vienen dando y cada vez se hace

más indispensable la vinculación activa y proactiva de cada uno de ustedes, pues, en realidad, la planeación es solo un paso para acercarse a la verdadera dinámica que la industria de la salud y el país están requiriendo.

Esta disertación, además, pretende ser una invitación y un llamado al cambio, a contribuir con una cuota mucho más que monetaria, de compromiso con su especialidad, pues justamente es el momento y la circunstancia la que hace que se tenga la oportunidad de participar, opinar, debatir, de ninguna otra forma existirá manera de escribir de una forma diferente la historia de la salud en nuestro país y sucederá de nuevo, probablemente, que con diversos elementos se definan normatividades con grandes implicaciones en la prestación y calidad en los servicios de salud de los pacientes. Ser referente tiene grandes beneficios, pero también grandes responsabilidades, y estar en el momento exacto es vital para exponer en la justa medida una posición que representa la realidad y sentir de un recurso humano tan valioso como escaso en la actualidad.

Por último y no por ser menos importante, fortalecer los lazos de colaboración con diferentes actores, como otras agremiaciones médicas en el ámbito local y global, permitirá igualmente alcanzar una mayor visibilidad dentro del espectro de la hematología y la oncología, reitero, siempre y cuando exista el concurso conjunto del centro y razón de ser de la Asociación: sus asociados.

Análisis económico del trastuzumab en Colombia

Economic analysis of trastuzumab in Colombia

► Hernán Carranza^{1,2}, Carlos Vargas^{1,2}, Laura Bernal¹, Jorge Miguel Otero^{1,2}, Andrés Felipe Cardona^{1,2}

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); investigador asociado ONCOLGroup.

En abril de este año se publicó en *Biomédica*, el órgano de difusión del Instituto Nacional de Salud, una evaluación económica del trastuzumab como terapia adyuvante para el cáncer de seno HER₂ positivo en Colombia; dicho análisis fue realizado por el Departamento de Farmacología y Toxicología de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia) en colaboración con otros departamentos de salud pública a nivel regional. La conclusión sugiere que la administración del trastuzumab durante 12 meses no es una intervención costo-efectiva en nuestro país, afirmación que podría tener repercusiones significativas en la atención de las mujeres con cáncer de seno, en especial, si se considera que la utilización del monoclonal constituye una recomendación IA, basada en el mejor nivel de evidencia.

De igual forma, múltiples análisis de costo-efectividad llevados a cabo en otros países de referencia diseñados bajo el modelo de evaluación del tercer pagador favorecen el uso regular del trastuzumab en pacientes con enfermedad temprana y avanzada¹. Al tratarse de un medicamento con gran impacto sobre los desenlaces primarios que ya se encuentra incluido en el Plan Obligatorio de Salud (POS) del Sistema General de Atención en Salud (SGAS), la información presentada por Buendía y colaboradores debe evaluarse con extrema rigurosidad².

La validez externa del estudio es controvertible, dado que empleó la perspectiva del tercer pagador cuando el trastuzumab ya está incluido en el POS. Desde el 2010, se han presentado cambios sustanciales en el precio, en la tasa de cambio y en la incorporación de nuevas tecnologías en el sistema sanitario nacional; no obstante, el estudio no hizo referencia al proceso de actualización del POS, ejecutado por el Ministerio de la Protección Social en ese año y que avaló la incorporación al Plan de beneficios del trastuzumab. Esta decisión se basó en un

reporte de la Universidad Nacional, en el cual, tras una descripción de la tecnología, una revisión sistemática de la literatura y una interpretación de los resultados con expertos locales, se recomendó la inclusión del trastuzumab y su utilización sin restricciones para los pacientes con cáncer de seno HER₂ positivo³. Lo anterior basado en el impacto presupuestal, herramienta idónea para mostrar si un sistema de salud tiene la capacidad para financiar una nueva tecnología.

El mismo grupo mostró que el trastuzumab como terapia adyuvante en cáncer de seno temprano que sobreexpresa el oncogén HER₂ tiene un impacto en la UPC del régimen subsidiado del 0,859% y en la del contributivo del 0,707%. Del mismo modo, en cáncer de seno metastásico, el impacto sobre la UPC del contributivo fue del 0,86% y del 0,707% en la del subsidiado. En el contexto actual, cualquier evaluación económica debería agregar valor en términos del impacto económico de la incorporación de dicha tecnología en el POS, lo que se omite en el texto en cuestión.

Por otro lado, es importante notar que, en la metodología descrita por Buendía y colaboradores, los costos y las utilidades fueron estimados a partir de la literatura, tomándolos de estudios anteriores y ajustándolos por la inflación actual a pesos colombianos. Por lo tanto, que los costos reportados sean extrapolados constituye un desliz metodológico de fuerza en una evaluación económica como esta, puesto que los costos son distintos en todos los contextos, evento por el que debieron utilizarse costos reales y actualizados para el caso local⁴. Las recomendaciones sobre la metodología reportadas en la literatura y la experiencia internacional establecen la existencia de factores que hacen que los datos económicos no sean fácilmente transferibles; por ejemplo, factores demográficos y epidemiológicos de la enfermedad, con amplias diferencias entre los distintos

países por la estructura de edad de su población y la gran variabilidad en la incidencia y prevalencia de las enfermedades.

La disponibilidad de recursos asistenciales es otro elemento que no es extrapolable, debido a que la gama de tratamientos y las instalaciones sanitarias disponibles en cada entorno difieren significativamente. También existen variaciones en la práctica clínica entre regiones que cuentan con las mismas opciones terapéuticas, que, igualmente, pueden hacer variar el análisis de costo-efectividad relativo de cada intervención. A su vez, los incentivos de remuneración en cada país afectan los precios o costos relativos. Así mismo, el emplear valores de utilidad estimados para otros países puede generar inconvenientes para interpretar los resultados en el ámbito colombiano, en especial, porque en el país no existen estimados sobre la utilidad.

Varios autores insisten en la relevancia del uso de datos locales y actuales en las evaluaciones económicas, y en la necesidad de indicar los costos unitarios por separado para aumentar la transparencia del análisis^{5,6}. Aunque en todos los casos es fundamental reportar las fuentes de los datos y los cálculos efectuados para llegar a la información que alimenta el modelo empleado, este proceso de costos incluidos para la evaluación económica no es descrito con amplitud ni en la metodología ni en las tablas de datos del trabajo de Buendía y colaboradores.

En general, estos cálculos deben realizarse de forma estándar: el costo de un recurso es el producto de dos elementos, la cantidad total de recurso consumido y el valor monetario de la unidad de dicho recurso (por ejemplo, el costo de una hora de trabajo del profesional de salud, o el costo de un día de estancia hospitalaria). De ahí, el análisis de costos requiere de tres procesos definidos: 1) *identificar los recursos*: ¿qué uso de los recursos es probable en un programa o tratamiento?, este punto se refiere a listar los recursos por costear; 2) *medir*: ¿qué volumen de recursos podrían ser usados en un programa o tratamiento?; y 3) *valorar*: ¿cuál es el valor de los recursos utilizados?⁷.

El trastuzumab es un medicamento que tiene el precio regulado en Colombia por la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPM-DM); en la actualidad, tiene un valor máximo de recobro registrado en la Circular 4 del 8 noviembre de 2012, publicada en el *Diario Oficial* N° 48608; en

el estudio no hay claridad sobre el uso de esta fuente. Adicionalmente, tampoco se describe el valor del PIB *per capita* empleado para el análisis, únicamente se hizo referencia dentro de la bibliografía a una consulta en la página oficial del Banco Mundial para el 2012, mientras que en el documento se referencia un ajuste por inflación al 2010. Por todo lo anterior, la metodología genera algunas dudas sobre los resultados del modelo para nuestro país, restándole relevancia. Son muchas las limitaciones de basar nuestra evaluación económica en los resultados de las consideraciones hechas en otros lugares, motivo que hace necesario reconsiderarlos y ajustarlos de forma meticulosa antes de extrapolarlos⁸⁻¹⁰.

En cuanto a la conclusión, el único criterio que usa el estudio para afirmar que el trastuzumab como tratamiento adyuvante en cáncer de mama HER₂ positivo no es costo-efectivo en Colombia es la definición del umbral propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que contempla tres veces el PIB *per capita*. Sin embargo, al realizar evaluaciones económicas para medicamentos empleados en fases terminales, es necesario considerar elementos de peso que van más allá del costo, ya que en este tipo de escenarios no es aceptable rechazar los tratamientos que demuestran ser capaces de extender la vida solo con criterios de costo-efectividad.

Así lo argumenta el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), al admitir que en estos pacientes es apropiado financiar el uso de tratamientos costo-efectivos que se encuentren por encima del umbral de referencia¹¹. Incluso, es válido considerar la construcción del umbral a partir del gasto que ya se está asumiendo (terapia tradicional), puesto que, en este tipo de enfermedades, la atención del umbral propuesta por el Banco Interamericano de Desarrollo (BID) y la OMS (de 1 y hasta 3 veces el PIB *per capita*) será pequeña. Para tomar estas decisiones, algunos países han comenzado a definir nuevos umbrales de costo-efectividad; conceptualmente hablando, se trata de precisar qué tantos recursos adicionales está dispuesta a invertir una sociedad en salud y calidad de vida agregados, cantidad que suele definirse utilizando estándares de precios en dólares¹². El costo de la terapia sin trastuzumab en el estudio publicado es de 75.315 dólares (144.898.528 pesos colombianos), lo que tampoco clasificaría dentro de la disponibilidad por pagar tomando como referencia el umbral citado.

La literatura mundial es enfática en los beneficios y la costo-efectividad de este tratamiento. Un estudio publicado en los Estados Unidos en el 2010 estimó, a partir de un modelo de Monte Carlo, que el uso de trastuzumab adyuvante podía prevenir un 38% de las recurrencias en mujeres HER₂ positivas, con una reducción total en los costos directos e indirectos que osciló entre 240 millones y 1,7 billones de dólares¹³. En el 2012, estos resultados fueron reiterados en un estudio publicado en Canadá, que evaluó una ganancia de 1,38 años de vida ajustados por calidad (QALY) y de 1,17 años de vida ganados con una relación costo-efectividad satisfactoria. Así mismo, en Europa se ha realizado otra serie de evaluaciones de costo-efectividad con resultados positivos en diversos países¹⁴⁻¹⁶.

En el Reino Unido, se reportó el análisis de 239 pacientes en los que se observó una mejoría significativa de la supervivencia global (SG) a 3 años en el grupo tratado con trastuzumab (98,5 vs. 87,6%), al igual que en la supervivencia libre de recaída (SLR) (90,3 vs. 73,3%)¹⁷. Otro trabajo efectuado en Suiza mostró un impacto positivo en la SG a 10 y 15 años (81,8 vs. 66,1% y 73,6 vs. 57,0%, respectivamente) junto con un ahorro de 8.497 euros por cada mujer después de 10 años de tratamiento con trastuzumab, y de 9.256 euros a los 15 años. En Asia, la costo-efectividad del trastuzumab se estableció en Japón¹⁸ y en China¹⁹, donde se encontró que la utilización del monoclonal en adyuvancia para el cáncer de seno temprano puede prolongar la vida en 2,87 años, en comparación con la quimioterapia convencional, hallazgo que fue costo-efectivo.

Esta información favorece a la prudencia e invita a la reflexión sobre la conducción e interpretación de los estudios de economía en salud en cáncer hechos en Colombia.

Referencias

- Carlson RW, Moench SJ, Hammond ME, Perez EA, Burstein HJ, et al.; NCCN HER2 Testing in Breast Cancer Task Force. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4 Suppl 3:S1-22; quiz S23-4.
- Buendía JA, Vallejos C, Pichón-Rivière A. Evaluación económica del trastuzumab como tratamiento adyuvante en cáncer de mama HER2-positivo en Colombia. *Biomédica*. 2013;33(3).
- Comisión de Regulación en Salud. Reporte de evaluación de posible inclusión al POS para trastuzumab. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas.
- Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Guía metodológica para el desarrollo de guías de atención integral.
- Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder S, Urdahl H, et al. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. *Health Technol Assess*. 2004;8(49):1-192.
- Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2009;12(4):409-18.
- Drummond MF, Sculper MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- Chicaíza L, Vega R. Determinantes de la utilización de la evaluación económica en la toma de decisiones dentro del sistema de salud colombiano. *Innovar Revista de Ciencias Administrativas y Sociales, Universidad Nacional de Colombia*. 2012;18(31):77-9.
- Garau M, Shah KK, Mason AR, Wang Q, Towse A, Drummond MF. Using QALYs in cancer: a review of the methodological limitations. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(8):673-85.
- Ferrusi IL, Leighl NB, Kulin NA, Marshall DA. Do economic evaluations of targeted therapy provide support for decision makers? *ajmc.com* [online] 2011 [cited 2013 Jul 8]. Available from: <http://www.ajmc.com/publications/supplement/2011/AJMC_11JOPmay/AJMC_11JOPmay_Ferrusi_SP61to70/4>.
- NICE. Appraising life-extending, end of life treatments. 2009. Available from: <<http://www.nice.org.uk/media/88A/F/supplementaryAdviceTACEoL.pdf>>.
- BID. Método de la costo-efectividad incremental. 2013. Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, et al. *Methods for the estimation of the NICE cost effectiveness threshold*.
- Danese MD, Lalla D, Brammer M, Doan Q, Knopf K. Estimating recurrences prevented from using trastuzumab in HER-2/neu-positive adjuvant breast cancer in the United States. *Cancer*. 2010;116(24):5575-83.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer. NICE technology appraisal guidance 107, 2006.
- Dedes KJ, Szucs TD, Imesch P, Fedier A, Fehr MK, Fink D. Cost-effectiveness of trastuzumab in the adjuvant treatment of early breast cancer: a model-based analysis of the HERA and FinHer trial. *Ann Oncol*. 2007;18(9):1493-9.
- Purmonen TT, Pänkäläinen E, Turunen JH, Asseburg C, Martikainen JA. Short-course adjuvant trastuzumab therapy in early stage breast cancer in Finland: cost-effectiveness and value of information analysis based on the 5-year follow-up results of the FinHer Trial. *Acta Oncol*. 2011;50(3):344-52.
- Webster RM, Abraham J, Palaniappan N, Caley A, Jasani B, Barrett-Lee P. Exploring the use and impact of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer patients in a large UK cancer network. Do the results of international clinical trials translate into a similar benefit for patients in South East Wales? *Br J Cancer*. 2012;106(1):32-8.
- Shirowa T, Fukuda T, Shimosuma K, Ohashi Y, Tsutani K. The model-based cost-effectiveness analysis of 1-year adjuvant trastuzumab treatment: based on 2-year follow-up HERA trial data. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(3):559-66.
- Chen W, Jiang Z, Shao Z, Sun Q, Shen K. An economic evaluation of adjuvant trastuzumab therapy in HER2-positive early breast cancer. *Value Health*. 2009;12 Suppl 3:S82-4.

Acción de los antiagregantes plaquetarios sobre el recuento de plaquetas en el plasma rico en plaquetas

Antiplatelet action over the platelet count in platelet-rich plasma

► Maczy González¹, Melvis Arteaga-Vizcaíno², Ana Ruiz³, Daniela Esis³, Biagney González³, Ricardo Rosmary Galue³, Nelson Fernández²

¹ Jefe Cátedra de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia (Venezuela).

² Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia (Venezuela).

³ Cátedra de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia (Venezuela).

Resumen

Objetivo: Evaluar el recuento plaquetario en el plasma rico en plaquetas (PRP) de sujetos sanos antes y después de la administración de antiagregantes plaquetarios.

Material y método: Se estudiaron 32 sujetos, 20 de sexo femenino y 12 de sexo masculino, entre 18 y 50 años, y aparentemente sanos. Se distribuyeron en dos grupos: 1) 16 sujetos que recibieron aspirina (100 mg) y 2) 16 con clopidogrel (75 mg), administrados en dosis única. En cada uno se extrajo 16,5 ml de sangre venosa antecubital para recuento plaquetario en sangre periférica y en PRP, se practicó agregación plaquetaria antes del tratamiento.

Resultados: En todos los sujetos estudiados, se encontró un conteo de plaquetas antes del tratamiento con antiagregantes en sangre periférica de $276,55 \pm 66,43 \times \text{mm}^3$ y 24 horas después de $281,38 \pm 81,55 \times \text{mm}^3$. El PRP de los sujetos antes de recibir aspirina fue de $566,86 \pm 109,16 \times \text{mm}^3$ y después de $526,34 \pm 90,55 \times \text{mm}^3$; antes de la ingesta de clopidogrel, fue de $444,76 \pm 100,65 \times \text{mm}^3$ y $388,82 \pm 71,94 \times \text{mm}^3$ después del tratamiento. Se halló una diferencia significativa para el conteo plaquetario solo para el clopidogrel ($p < 0,05$). La correlación para el conteo de plaquetas antes y después del tratamiento existe solo para aspirina ($r = 0,88$).

Conclusiones: En el presente trabajo, se evidenció una disminución significativa del recuento plaquetario después de administrar clopidogrel, sin correlación antes y después del tratamiento. Son necesarios más estudios que permitan evaluar un mayor número de casos y su efecto sobre la agregación plaquetaria.

Palabras clave: antiagregantes plaquetarios, recuento plaquetario, PRP, aspirina, clopidogrel.

Abstract

Objective: Evaluate the platelet count in the platelets-rich plasma (PRP) from healthy subjects before and after the administration of antiplatelet agents.

Material and method: It is studied 32 subjects, 20 female and 12 male, between 18 and 50 years old and apparently healthy. They were distributed in two groups: 1) 16 subjects who received aspirin (100 mg) and 2) 16 with clopidogrel (75 mg), these doses were unique for a day. In each subject is extracted 16,5 ml of venous blood antecubital for platelet count in peripheral blood and PRP, platelet aggregation before treatment is practiced.

Results: In all the studied subjects are found a platelet count before treatment with antiplatelet in peripheral blood of $276,55 \pm 66,43 \times \text{mm}^3$ and 24 hours after $281,38 \pm 81,55 \times \text{mm}^3$. In the PRP of subjects before to receiving aspirin was $566,86 \pm 109,16 \times \text{mm}^3$ and then $526,34 \pm 90,55 \times \text{mm}^3$; prior to clopidogrel ingestion was $444,76 \pm 100,65 \times \text{mm}^3$ and $388,82 \pm 71,94 \times \text{mm}^3$ after treatment. Significant differences for the platelet count were found only for clopidogrel ($p < 0,05$). The correlation for the count of platelets before and after the treatment only exists for aspirin ($r = 0,88$).

Conclusions: In this study showed a significant decrease in the platelet count after administering clopidogrel without correlation between them before and after treatment. Further studies are necessary to evaluate a larger number of cases and their effect on platelet aggregation.

Key words: antiplatelet agents, PRP, platelet count, aspirin, clopidogrel.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Maczy González Rincón, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad del Zulia (Maracaibo, Venezuela). Final Avenida 20 al lado de la Maternidad Castillo Plaza. **Teléfono:** 58 261 412 7225, 042 4669 2707. **Fax:** 58 261 412 7224.

Correos electrónicos: maczy.gonzalez@gmail.com, maczy.gonzalez@gmail.com

Declaración de conflictos de interés: ninguno.

Fecha de recepción: 11 de abril del 2013. **Fecha de aprobación:** 16 de junio del 2013.

Fuente de financiamiento: Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (Condes).

Introducción

Las plaquetas circulan por la sangre y están involucradas en la hemostasia primaria iniciando la formación de coágulos o trombos, miden aproximadamente de 2 a 4 μm y están desprovistas de núcleo, por lo que no se trata de verdaderas células, sino de fragmentos celulares. Su forma fisiológica es discoide, aspecto que se modifica con facilidad por las maniobras de extensión o centrifugación, adquiriendo un aspecto redondeado y emitiendo finas prolongaciones¹.

En la superficie plaquetaria, se expresan receptores complejos que son glicoproteínas: el complejo IIb-IIIa, este receptor se une al fibrinógeno y este sirve para que se unan complejos de glicoproteínas de la superficie de otras plaquetas, contribuyendo con la agregación plaquetaria. Simultáneamente se produce la liberación del contenido de los gránulos de las plaquetas, que liberan: tromboxano, ADP, calcio, entre otros, sustancias que estimulan la agregación plaquetaria. Esta unión es laxa en principio y después se consolida. El proceso finaliza con la activación coordinada de los factores de la coagulación y la consecuente transformación del fibrinógeno en fibrina².

La determinación de las plaquetas en sangre periférica se realiza mediante un examen denominado recuento plaquetario, donde se mide la cantidad de plaquetas por milímetro cúbico, cuyos resultados son determinados por recuento automatizado con equipamiento especializado o por el microscopio. Este recuento tiene como finalidad principal evaluar la eficiencia de la producción de estas células por la médula ósea, así como vigilar el efecto terapéutico. A su vez, ayuda en el diagnóstico de enfermedades que cursan con trombocitopenia y trombocitosis².

Los valores del recuento plaquetario normal se encuentran entre 150.000 a 450.000 plaquetas/ mm^3 ; por debajo de 50.000, se puede producir sangrado espontáneo. Por otra parte, si el número de plaquetas es demasiado alto, pueden formarse coágulos y ocasionar trombosis, los cuales obstruyen los vasos sanguíneos y generan accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio y embolismo pulmonar, entre otros. Cualquier anomalía o enfermedad de las plaquetas es denominada trombocitopatía, la cual puede ser provocada por un número reducido de plaquetas (trombocitopenia), por un déficit en la función (tromboastenia) o por un incremento en el número (trombocitosis)³.

La función de las plaquetas es adherirse y agregarse sobre el endotelio, puede ser inhibida por antiagregantes endógenos desencadenados durante la activación plaquetaria y debido a la generación de fibrina, que tiende a limitar la extensión del trombo y a prevenir la coagulación sistémica. Los más importantes inhibidores fisiológicos son la prostaciclina (PG I₂), el óxido nítrico, la antitrombina III, la proteína C y el sistema fibrinolítico. De igual manera, se conoce la acción que tienen ciertos fármacos denominados antiagregantes plaquetarios, cuyo efecto principal es inhibir la agregación de las plaquetas y, en consecuencia, la formación de trombos o coágulos en el interior de las arterias y venas. El fármaco antiagregante plaquetario ideal será aquel que inhiba las vías de activación plaquetaria o estimule las de inhibición, o ambas cosas a la vez⁴.

Los fármacos antiagregantes plaquetarios se pueden clasificar según su mecanismo de acción en dos grandes grupos: los inhibidores enzimáticos, dentro de los cuales se ubican los inhibidores de la ciclooxigenasa (inhiben la síntesis de tromboxano), como el ácido acetilsalicílico (AAS) o aspirina; y los inhibidores de receptores (inhibidores de receptores de ADP), como la ticlopidina, clopidogrel y prasugrel. La aspirina y el clopidogrel son los fármacos antiagregantes más usados en la prevención de las enfermedades cardiovasculares trombóticas en la medicina actual. La aspirina inhibe la formación de tromboxano A₂ en la plaqueta y de prostaciclina en el endotelio vascular. El clopidogrel, droga de la familia de las tienopiridinas, actúa a través de la inhibición de los receptores plaquetarios del ADP⁴.

La aspirina inhibe principalmente a la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y con mucho menos afinidad a la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La acción de la aspirina produce una acetilación en un residuo de serina del sitio activo de la COX. Con ello impide la metabolización del ácido araquidónico, producto de la acción de las fosfolipasas A₂ sobre los fosfolípidos de la membrana plaquetaria, y el resultado final es la disminución casi completa de la formación de tromboxano A₂, sustancia proagregante y vasoconstrictora. Como las plaquetas son células anucleadas, la falla en la generación de tromboxano A₂ se mantiene durante toda la vida de la plaqueta (8-10 días)⁵.

El AAS se administra por vía oral y se absorbe rápidamente por el tracto digestivo. Es hidrolizado

parcialmente a ácido salicílico durante el primer paso a través del hígado y se distribuye ampliamente por todos los tejidos del organismo. Después de la administración oral y dependiendo de las dosis administradas, se observan salicilatos en plasma a los 5-30 minutos y las concentraciones máximas se obtienen a los 0,25-2 horas. Las concentraciones plasmáticas deben ser por lo menos de 100 mg para obtener un efecto analgésico y se observan efectos tóxicos con concentraciones superiores a 400 mg. La aspirina se metaboliza en un 99% a salicilato y otros metabolitos, y la semivida de eliminación del plasma es de 15 a 20 minutos⁵.

El clopidogrel (C) es una prodroga que requiere la oxidación por el sistema enzimático citocromo P450-1A del hígado para adquirir actividad. Es metabolizado a 2-oxo-clopidogrel, el precursor inmediato del metabolito activo. En condiciones normales solo un 15% de la dosis administrada se deriva a sus metabolitos con acción sobre los receptores P2Y12 para el ADP, inhibiendo la agregación plaquetaria. El restante 85% se hidroliza hacia metabolitos inactivos por actividad de las esterasas. Por esta razón, actualmente se incrementa la carga del clopidogrel de 75 a 300-600 mg en situaciones de emergencia, para obtener una mayor cantidad de metabolitos activos y una más rápida acción de estos sobre la función plaquetaria^{6,7}. Se utiliza para prevenir episodios arterioscleróticos (infarto de miocardio, ictus y muerte vascular) en pacientes con historia reciente de accidente cerebrovascular, cardio o perivasculares. En general, la tolerancia asociada al empleo del clopidogrel es parecida a la de la aspirina, sin embargo, las hemorragias gastrointestinales son menos frecuentes con el primero⁴.

El clopidogrel se administra por vía oral. El compuesto activo es muy lábil y no ha podido ser identificado, por lo que el perfil farmacocinético corresponde al de un metabolito primario inactivo, un ácido carboxílico que supone aproximadamente el 85% de los metabolitos circulantes en el plasma. La absorción del clopidogrel es del 50% y no es afectada significativamente por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas del metabolito primario se consiguen una hora después de la dosis de 75 mg. Dos horas después de una dosis oral, ya no son detectables concentraciones plasmáticas del fármaco sin alterar. El clopidogrel y su principal metabolito se unen de forma reversible a las proteínas

plasmáticas (98 y 94%, respectivamente). Con dosis repetidas de 75 mg por día, el máximo de inhibición de la agregación plaquetaria se consigue a los 3-7 días. En condiciones de equilibrio, la agregación plaquetaria es inhibida en un 40-60%⁴.

Pocos trabajos de investigación se han llevado a cabo sobre el efecto de los antiagregantes plaquetarios en el recuento plaquetario, entre ellos se encuentra el de Hayasaka y colaboradores en el 2013, quienes realizaron un estudio comparativo de la alteración de los parámetros hematológicos en dos grupos de pacientes tratados con aspirina + clopidogrel y aspirina solamente, durante dos meses. Estos investigadores no hallaron diferencias significativas en el conteo plaquetario (basal y postratamiento), pero sí para otros parámetros hematológicos⁶.

En tanto, Cohen y colaboradores, en el 2012, observaron una disminución inicial del recuento plaquetario en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, luego de 72 horas de la cirugía y del inicio del tratamiento con AAS, con un posterior ascenso plaquetario siete días después⁷.

Es por ello por lo que el estudio de la acción de los antiagregantes plaquetarios y su relación con el recuento plaquetario es de gran relevancia, ya que permitirá inferir si estos antiagregantes alteran o no el recuento plaquetario en el PRP del paciente, y, de esta manera, se pueda valorar adecuadamente el efecto terapéutico del fármaco empleado. De allí que los objetivos planteados en este trabajo de investigación fueron los siguientes:

Objetivo general

Evaluar el recuento plaquetario en el PRP de sujetos sanos antes y después de la administración de antiagregantes plaquetarios.

Objetivos específicos

- Determinar el recuento plaquetario en el PRP de sujetos sanos que asisten al Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette de la Facultad de Medicina, de la Universidad del Zulia (LUZ), antes y 24 horas después de la ingestión de antiagregantes plaquetarios (aspirina y clopidogrel).
- Relacionar el recuento plaquetario en el PRP antes y después de la administración de antiagregantes plaquetarios (AAS o clopidogrel).

Material y método

Tipo y diseño de investigación

De acuerdo con los propósitos inmediatos que persiguen los autores de la investigación, esta se ubica en un nivel de estudio de corte transversal analítico⁸.

Población y muestra

La población objeto de estudio estuvo conformada por 80 sujetos adultos, de ambos sexos, aparentemente sanos, que acudieron de manera voluntaria al Servicio de Hematología del Instituto de Investigaciones Clínicas (IIC) Dr. Américo Negrette de la Facultad de Medicina de la LUZ, durante el período del 1º de septiembre al 15 de diciembre del 2012.

La muestra que se consideró en esta investigación fue por conveniencia, en la cual se realizó la selección de los elementos con base en criterios o juicios del investigador⁹. En ese sentido, la muestra que se seleccionó de la población antes descrita representó el 40%, 32 sujetos (20 de sexo femenino y 12 de sexo masculino), que correspondió solo a aquellos sujetos que cumplieron con los criterios de selección que se describen a continuación.

Criterios de selección

Se tomaron en cuenta los siguientes:

Inclusión:

- Edad entre 18 y 50 años.
- En ayunas.
- Sin enfermedad clínica de base conocida.
- Aparentemente sanos.
- Estudios de hemostasia y agregación plaquetaria normales.

Exclusión:

- Haber ingerido antiagregantes plaquetarios 11 días antes del estudio.
- Haber ingerido bebidas alcohólicas 10 días antes del estudio.
- Estar ingiriendo cualquier tipo de tratamiento.

A todos ellos se les requirió consentimiento informado por escrito, el cual contó con la aprobación del comité de ética de la Institución y se procedió de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki de 1975 (actualizada en el 2000) y con las recomendaciones elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en el 2002.

Procedimiento de laboratorio

Para el procesamiento de las muestras, se empleó un contador automático de células sanguíneas (Beckman Coulter AC-T USA), recogiendo los datos concernientes a plaquetas y glóbulos blancos. La agregación se efectuó según el método turbidimétrico de Born¹⁰, empleando un agregómetro (Chrono-log Corp. Haverton, PA, USA). El resultado obtenido se expresó en porcentaje.

Todos los sujetos fueron sometidos a un examen clínico y de laboratorio exhaustivo, con el fin de descartar enfermedades sistémicas. Estos se distribuyeron de la siguiente manera:

- Treinta y dos sujetos sin tratamiento previo con drogas antiagregantes plaquetarias.
- Se dividieron a su vez en dos subgrupos:
 - Uno constituido por 16 sujetos que recibieron aspirina a una dosis de 100 mg, una sola por un día.
 - El segundo por el resto de los 16 individuos, a quienes se les dio clopidogrel a una dosis de 75 mg en dosis única un solo día.

A 32 sujetos sin tratamiento, en ayunas, previa asepsia de la zona, se les extrajo 16,5 ml de sangre venosa antecubital, utilizando mariposas N° 21 y empleando la técnica de la doble jeringa para evitar la activación de las plaquetas:

1. La primera jeringa contenía 2,5 ml de sangre venosa que se dispensó en tubos de vidrio que tenían EDTA para estudio de hematología, y se recogieron los datos concernientes a plaquetas y glóbulos blancos, empleando un contador automático de las células sanguíneas (Beckman Coulter AC-T USA).

2. La segunda jeringa contenía 5 ml de sangre venosa, que se procesó para la aplicación del protocolo de agregación plaquetaria, como se describe en texto suplementario anexo.

a) 9 ml de la muestra restante se colocaron en otro tubo plástico que contenía 1 ml de citrato de sodio al 3,8% (9/1), dejando reposar 20 minutos, y luego fueron sometidos a centrifugación, en centrífuga clínica a una velocidad de 1.400 r. p. m. por 7 minutos a 267 G y siguiendo la técnica de Anitua¹¹ para la obtención de PRP. Del volumen total obtenido en el PRP, se extrajeron 0,5 ml, que corresponden a plasma pobre en plaquetas (PPP) que se descartó. Al PRP obtenido se le hizo el recuento plaquetario en el contador hematológico automatizado.

- b) Al sujeto se le instruyó para que antes de consumir el desayuno ingiriese la dosis oral correspondiente al antiagregante respectivo (AAS 100 mg o clopidogrel 75 mg); y a las 24 horas se le extrajo 9 ml de sangre venosa antecubital, empleando mariposas N° 21 y siguiendo la técnica de la doble jeringa para evitar la activación de las plaquetas. Estos se colocaron en otro tubo plástico que contenía 1 ml de citrato de sodio al 3,8% (9/1), dejando reposar 20 minutos, y luego fueron sometidos a centrifugación, en centrifuga clínica a una velocidad de 1.400 r. p. m. por 7 minutos a 267 G y siguiendo la técnica de Anitua¹¹ para la obtención de PRP, al cual se le realizó el conteo plaquetario respectivo.
- c) Del volumen total obtenido en el PRP, se extrajeron previamente 0,5 ml, que corresponden a plasma pobre en plaquetas (PPP) que se descartó.

Valores referenciales

Se consideran los valores referenciales para plaquetas entre 150.000 a 450.000 x mm³ en sangre periférica¹², mientras que, para cada agonista plaquetario utilizado, se consideró lo descrito en la literatura, a saber: el 68-88% para ADP, el 70-94% para el colágeno y para epinefrina el 78-88%¹³.

Técnicas de procesamiento y análisis de datos

Para la tabulación y el análisis de los resultados obtenidos, se utilizó la estadística respectiva. Los datos se muestran en tablas y gráficos, en valores absolutos y porcentajes, así como media +/- 1 desviación estándar. Para establecer la correlación entre el número de plaquetas obtenido y el tipo de fármaco antiagregante administrado en los grupos de estudio respectivos (antes y después de la administración del fármaco), se empleó la correlación de Pearson, usando p < 0,05 como la menor probabilidad estadística¹⁴.

Resultados

En el presente estudio, de los 32 sujetos contemplados, 1 presentó cifras de plaquetas de 120 x 10⁹/l, por lo que fue excluido y remitido a especialista para su estudio y análisis. El total de la muestra quedó finalmente en 31 sujetos.

En la tabla 1, se expresan los valores promedios y desviación estándar del recuento plaquetario en sangre periférica y en el PRP obtenido en los 31 sujetos sanos

Tabla 1. Valores promedios y desviación estándar del recuento plaquetario en las diferentes muestras de los sujetos sanos estudiados antes y después del tratamiento con antiagregante plaquetario en el Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette, LUZ, 2012

Plaquetas (x mm ³)	Promedio ± desviación estándar		P
	Antes	Después	
Plaquetas sangre periférica n = 31	276,55 ± 66,43	281,38 ± 81,55	NS
PRP AAS n = 15	566,86 ± 109,16	526,34 ± 90,55	NS
PRP clopidogrel n = 16	444,76 ± 100,65	388,82 ± 71,94	p < 0,05

PRP: plasma rico en plaquetas. AAS: aspirina. n: número de individuos. p: probabilidad.

NS: no significativo.

Fuente: Sección de Hematología, IIC, Facultad de Medicina, LUZ.

objeto de estudio antes y después del tratamiento con antiagregante plaquetario y analizados en la Sección de Hematología del IIC, Facultad de Medicina, LUZ. Se observa que, al comparar los valores del conteo plaquetario en sangre periférica antes y después del tratamiento con AAS y/o clopidogrel, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (NS), lo mismo se observó con las cifras plaquetarias en el PRP antes y después de la administración de AAS (NS). Se notó que existe diferencia estadísticamente significativa solo para el clopidogrel (p < 0,05).

En la tabla 2, se muestra la correlación existente entre el recuento plaquetario antes y 24 horas después de la ingestión de AAS o clopidogrel. La correlación existe solo para el AAS (r = 0,88), para el clopidogrel fue de 0,37.

Tabla 2. Correlación del recuento plaquetario de los sujetos sanos estudiados tratados con AAS y clopidogrel, antes y 24 horas después de su ingestión

Plaquetas (x mm ³)	Promedio ± desviación estándar		Correlación (r)
	Antes	Después	
Con AAS n = 14	566,86 ± 109,16	526,35 ± 90,55	0,88
Con clopidogrel n = 17	444,76 ± 100,65	388,82 ± 71,94	0,37

PRP: plasma rico en plaquetas. AAS: aspirina. n: número de individuos. r: correlación.

Fuente: Sección de Hematología, IIC, Facultad de Medicina, LUZ.

Discusión

En la población objeto de estudio, el promedio de plaquetas en sangre periférica fue de 276,55 ± 66,43 x 10⁹/l antes de la administración del fármaco antiagregante, y 24 horas después de su ingestión (tabla 1), se encontró un ligero incremento que no fue estadísticamente significativo (281,38 ± 81,55 x 10⁹/l). Caso contrario se observó en las muestras contenidas en los tubos con citrato de sodio para obtener PRP, donde se halló un valor de 566,86 ± 109,16 x 10⁹/l antes de ingerir AAS y 444,76 ± 100,65 x 10⁹/l antes de la administración de clopidogrel. Solo para este último, la cifra de plaquetas disminuyó de manera significativa

($p < 0,05$) después de su ingestión ($444,76 \pm 100,65 \times 10^9$ vs. $388,82 \pm 71,94 \times 10^9/l$).

Es importante acotar que los sujetos de este trabajo son personas sanas, en quienes el recuento plaquetario se realizó antes y al día siguiente de la administración del fármaco antiagregante; estas personas no estuvieron sometidas a ningún procedimiento invasivo y no presentaban procesos de inflamación. En estas condiciones, no existe la presencia de factores que pudieran afectar el número de plaquetas, tal como ocurre en procesos inflamatorios o infecciosos que condicionan trombocitosis secundarias^{15,16}.

Al respecto, se reporta que el AAS ocasiona una producción de plaquetas de $5,5 \times 10^7$ células/día¹⁷, lo que pudiera explicar el discreto aumento que se observó en el recuento plaquetario el día siguiente solo en sangre periférica. No obstante, otros autores describen un incremento mayor al nuestro, justificado por un aumento acelerado de la producción de plaquetas conocido como recambio (*turnover*) plaquetario, esto ocurre en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en la primera semana del período posoperatorio, atribuyéndose al estímulo trombopoyético que provocan las citocinas inflamatorias que se liberan después de estos procedimientos^{17,18,19}.

Con respecto al AAS, se describe una relación entre el recuento plaquetario y los valores de agregación plaquetaria en el posoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica tratada con este antiagregante. Este efecto es igual a los que presentan grupos de sujetos sin este medicamento, pero con la misma condición patológica⁷, sugiriendo que, aunque varíe el número de plaquetas, el efecto de los diferentes agonistas sobre su agregación no se modifica.

En la presente investigación, la cifra de plaquetas disminuyó de manera no significativa 24 horas después de la administración del AAS, pero se mantuvo en el rango normal para la realización de agregación plaquetaria. Estos hallazgos discrepan de los obtenidos por Hayasaka y colaboradores en el 2013, quienes llevaron a cabo un estudio comparativo de la afectación de los parámetros hematológicos en dos grupos de pacientes tratados por dos meses con aspirina + clopidogrel y aspirina solamente, durante dos meses. Estos investigadores no encontraron diferencias significativas en el conteo plaquetario (basal y postratamiento), pero sí para la cuenta roja, blanca, hemoglobina y hematocrito⁶.

Los resultados del presente estudio permiten inferir que el AAS pareció afectar el recuento plaquetario discretamente, lo cual merece estudios posteriores con un mayor número de muestras y en un período más prolongado de tratamiento.

Así mismo, se observó una disminución de la cifra de plaquetas en los sujetos tratados con clopidogrel, siendo su función principal bloquear el receptor de ADP conocido como P2Y e interferir con el receptor plaquetario del fibrinógeno (gIIb-IIIa), impidiendo la vía de mayor amplificación de la agregación plaquetaria, lo cual pudiese haber condicionado la alteración de las cifras plaquetarias^{20,21}.

En ese orden de ideas, se encontró una correlación ($r = 0,88$) entre el recuento plaquetario antes y después de la administración de aspirina. Esto significa que, aunque varíe, este conteo no induce alteración sobre la respuesta esperada; no así para el clopidogrel (tabla 2), donde no se observó correlación entre estos dos elementos ($r = 0,37$). Esto sugiere que pudiese afectarse la respuesta de las plaquetas ante los agonistas plaquetarios, lo que habría de investigarse. No obstante, es importante destacar que el recambio plaquetario en condiciones normales después de la administración de antiagregante es de aproximadamente siete días¹⁵.

En resumen, el presente trabajo permitió evaluar el recuento plaquetario en el PRP de sujetos sanos antes y después de la administración de antiagregantes plaquetarios, encontrándose una disminución significativa solo para el clopidogrel 24 horas después de su administración. Los datos aquí mostrados son de interés clínico, pues permiten conocer cómo estos medicamentos de uso frecuente influyen en el cambio del recuento plaquetario, permitiendo al facultativo tomar las previsiones necesarias para evitar un efecto indeseado, como trombosis o hemorragia, que representan los dos efectos extremos no deseados. Son necesarios más estudios que permitan evaluar un mayor número de casos y su efecto sobre la agregación plaquetaria.

Agradecimiento

Esta investigación fue financiada por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia (Condes), a través del proyecto VAC-Condes-CC-0019-12. Los autores agradecen la dotación de materiales reactivos y equipo necesario para la ejecución

de este trabajo de investigación. Así mismo, se contó con la colaboración del Laboratorio de Hematología del Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, en cuyos laboratorios se llevó a cabo el análisis de las muestras recolectadas.

Referencias

1. Campbell NA. *Biología*. 8a ed. Londres: Editorial Pearson; 2008.
2. Hilman R, Kenneth A, Henry M. *Hematología en la práctica clínica*. 4ª ed. Editorial Manual Moderno; 2005.
3. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B et ál. Grupo de trabajo sobre el uso de agentes antiplaquetarios en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica de la Sociedad Europea de Cardiología. Documento de consenso de expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:963-80.
4. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. *Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events*. *Drug Saf*. 1999;21(4):325-35.
5. Tanasescu S, Lévesque H, Thuillez C. Farmacología de la aspirina. *Rev Med Int*. 2000;21:(1):18s-26s.
6. Hayasaka M, Takahashi Y, Nishida Y, Yoshida Y, Hidaka S, Asai S. Comparative effect of clopidogrel plus aspirin and aspirin monotherapy on hematological parameters using propensity score matching. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:65-70.
7. Cohen Arazimtsac H, Carnevalini M, Falconi E, Ovejero R, Giorgimtsac M, Carolimtsac C et ál. Relación entre el efecto antiagregante de la aspirina y el recuento plaquetario. Posibles implicaciones en la dosificación. *Rev Argent Cardiol*. 2012;80:114-20.
8. Hernández R, Fernández C, Baptista LP. *Metodología de la investigación*. 4ª ed. Iztapalapa-México D.F.: Editorial McGraw-Hill; 2006.
9. Arias FG. *El proyecto de investigación. Introducción a la metodología científica*. 5ª ed. Caracas: Editorial Episteme; 2006.
10. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine and its reversal. *Nature*. 1962;194:927-9.
11. Anitua E. La utilización de los factores de crecimiento plasmáticos en cirugía oral, maxilofacial y periodoncia. *RCOE*. 2001;6(3):305-15.
12. Ware JA, Collier BS. Platelet morphology, biochemistry and function. In: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, editors. *Williams hematology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1161-201.
13. Bick RL. Platelet function defects. In: Bick RL, editor. *Disorders of thrombosis and hemostasis: clinical and laboratory practice*. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 59-90.
14. Daniel W. *Estadística con aplicaciones a las ciencias sociales y la educación*. México, D.F.: McGraw-Hill; 1988.
15. Molina V, Arruzazabala L, Carbajal D, Más R. Farmacología de los agentes antiagregantes plaquetarios. *Revista Cenic Ciencias Biológicas*. 2005;36(1):3-12.
16. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, Richards F 2nd, Case LD. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. *Am J Med*. 1994;96(3):247-53.
17. Bizzozero J. On a new blood particle and its role in thrombosis and blood coagulation. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Clin Med*. 1882;90:261-332.
18. Folman CC, Ooms M, Kuennen BB, De Jong SM, Vet RJ, de Haas M, et al. The role of thrombopoietin in post-operative thrombocytosis. *Br J Haematol*. 2001;114(1):126-33.
19. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*. 2001;98(9):2720-5.
20. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*. 2009;23(4):177-89.
21. Schrör K. The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. *Platelets*. 1993;4(5):252-61.

Anexos

Técnica de agregometría

La segunda jeringa contenía 5 ml de sangre venosa, que se procesó como se describe a continuación:

4,5 ml se dispensaron en un tubo plástico que contenía 0,5 ml de citrato de sodio al 3,8% y se centrifugó a 800 r. p. m. (180 g) durante 10 minutos a temperatura ambiente para obtener PRP; luego, el remanente de cada muestra se centrifugó a 4.500 r. p. m. durante 20 minutos, en centrífuga refrigerada (Sorvall), para obtener PPP. Para realizar la agregación plaquetaria, la concentración de plaquetas se ajustó a $250 \times 10^9/l$ con el PPP. La prueba de agregación en las muestras se efectuó utilizando 0,45 ml de PRP y se le adicionaron los siguientes inductores: ADP (adenosina 5-difosfato): 5×10^{-6} M (concentración final: 2,14 $\mu g/ml$), colágeno: $1,2 \times 10^{-2}$ M (concentración final: 3 $\mu g/ml$), epinefrina: $0,6 \times 10^{-4}$ M (concentración final: 11 $\mu g/ml$). La agregación se llevó a cabo según el método turbidimétrico de Born¹⁰, empleando un agregómetro

Chrono-log (Corp. Haverton, PA, USA). El resultado conseguido se expresó en porcentaje.

Agregación plaquetaria

Una vez obtenida la muestra de sangre venosa y cuantificadas las plaquetas en la primera centrifugación, se realizó el ajuste a $250.0000 \times mm^3$ por μl , de la siguiente manera:

1. Se determinó un factor de dilución:
 $F = N^{\circ}$ de plaquetas en el PRP/250.000
2. Se dividió el volumen deseado con el que se va a trabajar entre el factor de dilución:
2,5 ml de PRP/F
3. La cantidad obtenida en el paso anterior se completó con el PPP conseguido en la segunda centrifugación, hasta completar los 2,5 ml deseados.
4. Una vez efectuado el ajuste, se procedió a hacer la agregación plaquetaria, utilizando 1 ml de la preparación (ajuste) para cada agregante plaquetario y 0,45 ml del agregante.
5. Se llevó a cabo la lectura en el agregómetro.

Hematología en 'ASCO 2013': creando puentes para conquistar el cáncer

Hematology at ASCO 2013: building bridges to conquer cancer

► Mauricio Lema¹

¹Departamento de Hematología y Oncología, Clínica Astorga/SOMA (Medellín, Colombia).

Resumen

Introducción: Cada año en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) se convocan los expertos más importantes del mundo en las disciplinas interesadas en las neoplasias malignas. La hematología oncológica tiene una representación robusta con una relevancia creciente año a año. Se hace una pequeña revisión de los resúmenes y presentaciones más significativas de la hematología oncológica en el ASCO 2013.

Metodología: Se lleva a cabo una selección semiestructurada de los resúmenes y presentaciones en el ASCO 2013 con mayor relevancia según el tipo de investigación clínica, impacto potencial a la práctica clínica, prueba de principios de mecanismos de acción novedosos y difusión mediática durante el Congreso, con énfasis en los expuestos en las secciones los Hitos del día. Se realiza un comentario sobre los resúmenes y presentaciones elegidos.

Resultados: Se seleccionaron 22 resúmenes/presentaciones que tienen como foco la hematología oncológica. Se resaltó la importancia de la terapia dirigida contra dianas como la tirosina quinasa tipo Bruton, el Bcl-2 y la subunidad delta de la PI3K en neoplasias linfoides B. Se expanden los usos potenciales de la lenalidomida a linfoma del manto. Se exploran medicamentos y esquemas de tratamiento específicamente diseñados para neoplasias linfoides de células T, como los nuevos inhibidores de histona deacetilasa, entre ellos el belinostat. En mieloma múltiple, se discuten los estudios que difunden el uso de la lenalidomida de mantenimiento postrasplante, así como la eficacia de los agentes carfilzomib, MLN9708, pomalidomida o elotuzumab. Se revisan estudios sobre la importancia del seguimiento estricto en los linfomas ya tratados.

Conclusión: Muchos y grandes avances se presentan en el ASCO 2013, constituyéndolo en una fuente importante de determinación de avances en la hematología oncológica.

Palabras clave: ASCO, avances, hematología.

Abstract

Introduction: The Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) gathers every year the leading world experts in malignant diseases. An ever increasing share of the ASCO is accounted by abstracts and presentations on hematologic oncology (HO). In this article, brief commentaries are presented on key abstracts submitted to the ASCO of 2013 on HO.

Methods: Key abstracts submitted to the 2013's ASCO on HO were selected based on type of research (favoring clinical trials), potential clinical relevance, translational medicine (favoring proof of principle of novel targets) and media attention, with emphasis on those selected for discussion during the Highlights of the day sessions during the ASCO. A short description and commentary is made of the selected abstracts.

Results: Twenty two abstracts on HO were selected. Of note, several abstracts underscore the therapeutic potential of novel targeted agents against Bruton tyrosine kinases, PI3k delta and Bcl-2 in mature B-cell malignancies. The efficacy of lenalidomide in heavily-pretreated mantle-cell lymphoma is also presented. Newer combination chemotherapies and targeted agents against T-cell malignancies including belinostat, a novel histone de acetylase inhibitor, were presented. In multiple myeloma, post high-dose melphalan maintenance with lenalidomide appears to improve clinical outcomes. Also in multiple myeloma, several new agents appear to be safe and effective including carfilzomib and the oral MLN9708 (proteasome inhibitors), pomalidomide (a new imid) and the anti CD38, elotuzumab. Two abstracts suggest that routine follow-up imaging studies after definitive therapy of both Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's lymphoma may be futile.

Conclusion: The yearly ASCO has become a relevant venue for the presentation, discussion and spread of worthwhile research in hematologic oncology.

Key words: ASCO, advances, hematology.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Mauricio Lema, MD, MSc. Dirección: Calle 8ª N° 43C-55, Medellín (Colombia). Teléfono: +574 326 6000.

Correo electrónico: mauriciolema@yahoo.com

Fecha de recepción: 5 de junio del 2013. **Fecha de aprobación:** 19 de junio del 2013.

Declaración de conflictos de interés: ninguno.

Introducción

Desde la creación de la American Society of Hematology (ASH), y a partir de la congregación académica de sus primeros 300 miembros en Abril de 1958, se abrió la generación sin límite del conocimiento en esta área. Desde entonces, se han publicado más de 35.000 artículos relacionados con diversas neoplasias derivadas del sistema hematolinfoide. Sin embargo, después de 50 años de divulgación ininterrumpida las posibilidades no tienen fin. Durante la última década el producto literario en hematología aumentó en un 345% y otras sociedades afines como ASCO (American Society of Clinical Oncology) disputan la presentación de la información más relevante cada año. En el pasado congreso de esta sociedad, más de 32.000 personas tuvieron la posibilidad de compartir nuevos datos sobre el comportamiento de múltiples vías de señalización de los linfomas y de la leucemia linfoide crónica. También, se discutió la utilidad de nuevos agentes antiapoptóticos, la perspectiva de la lenalidomida en pacientes con linfoma del manto, la secuencia óptima para el seguimiento del linfoma después del manejo estándar y numerosos estudios relacionados con la leucemia promielocítica, el mieloma múltiple y los linfomas de células T. A continuación se realiza un resumen estructurado de la mejor evidencia presentada durante ASCO 2013, analizando la posibilidad de que estos datos modifiquen en breve el curso de nuestra práctica rutinaria.

Metodología para la obtención y selección de la información

A través de la plataforma ASCO Search Media, incluida en el dispositivo portátil entregado en el Congreso ASCO 2013, se realizó una selección objetiva de los resúmenes correspondientes a los estudios de mayor impacto para la práctica clínica de diversos tumores sólidos. La clasificación se hizo, tras la evaluación de un investigador, considerando una escala entre 1 y 5 que contempló las siguientes variables: a) tipo de presentación; b) tipo de estudio (fase clínica); c) metodología (cegamiento, control de sesgos, poder estadístico, selección de desenlaces y su análisis, evaluación de pérdidas, etc.); d) aplicabilidad en nuestro medio; e) difusión en medios académicos durante (ASCO news, ESMO news, etc.) y después del Congreso. Posteriormente, se llevó a cabo una descripción narrativa de la

evidencia contemplando otras referencias representativas y se trató de estimar el impacto sobre la práctica clínica actual y futura.

Linfomas y leucemia linfoide crónica Inhibidores de las vías de señalización intracelular en linfomas y leucemia linfoide crónica

La vía de señalización del receptor de células B (BCR, por su sigla en inglés) se ha convertido en una atractiva diana molecular en pacientes con linfomas no Hodgkin B. Varios componentes de la cascada BCR se han transformado en dianas moleculares en neoplasias linfoides B. Dentro de estos, la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por su sigla en inglés) ha demostrado ser una diana efectiva en leucemia linfoide crónica B y linfoma del manto en recaída, en donde se han observado tasas de altas de respuesta (91 y 68%, respectivamente) que son duraderas en pacientes que han recibido múltiples tratamientos previos^{1,2}.

La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos ubicó hace unos pocos meses al ibrutinib en el selecto grupo *breakthrough* para acelerar el proceso de registro por su importante efecto potencial de salvar vidas. En el *Meeting* del ASCO 2013, se expanden los resultados del ibrutinib en neoplasias linfoides y se presentan los resultados de los inhibidores de la fosfoinositol 3-quinasa (PI3K, por su sigla en inglés), otro componente esencial de la cascada del BCR. Los inhibidores de la PI3K, como el idelalisib y el IPI-145, así como los estudios de ibrutinib combinados con otros agentes, fueron los focos de los trabajos presentados.

Steven Horwitz expuso los resultados de un estudio fase I/II en pacientes con linfomas B o T en recaída con IPI-145, un inhibidor oral dual de la PI3K-delta y PI3K-gamma³. En este estudio, se incluyeron 117 pacientes, 51 con linfomas de células B y 17 con linfomas de células T, todos previamente tratados (la mayoría con más de tres líneas previas de tratamiento). La dosis máxima tolerada fue 75 mg vía oral cada 12 horas. A esa dosis más del 50% de los pacientes experimentaba toxicidad grado 3 que incluyó neutropenia (22%) y elevación de transaminasas hepáticas (18%).

Las toxicidades más comunes observadas con el IPI-145 son elevación de las transaminasas, fiebre, fatiga, tos y neutropenia. En los 68 pacientes con linfomas B o T, se observaron complicaciones infecciosas en

el 15%, atribuidas a la inhibición dual B y T (pues la inhibición de la PI3K-gamma afecta la función de los neutrófilos y los linfocitos T). La tasa de respuesta en linfomas indolentes B fue del 68%. También se reportaron respuestas en otros linfomas indolentes y de células T. No hubo respuesta en ninguno de los 10 pacientes con linfomas agresivos. La dosis seleccionada para estudios subsecuentes es 25 mg dos veces por día, basada en la total abrogación de la actividad PI3K-delta y la casi total abrogación de la actividad PI3K-gamma a esa dosis.

El idelalisib (o GS 1101), un inhibidor oral de la PI3K-delta, exhibió actividad interesante en pacientes con linfomas del manto en un estudio presentado por Nina Wagner-Johnston⁴. Se trata de un estudio fase I que incluyó pacientes con linfoma del manto pretratados con un número mediano de líneas de tratamiento (4); en el que casi 1/3 habían recibido 6, o más líneas de tratamiento. Aproximadamente el 60% tenía enfermedad voluminosa y la edad mediana fue 69 años. Los pacientes recibieron idelalisib como agente único. Se encontró una tasa de respuesta del 40%, con enfermedad estable en un 47,5% adicional y supervivencia libre de progresión a un año del 22%. Por otro lado, la supervivencia libre de progresión mediana fue de 3,7 meses. Concluyen los investigadores que van a continuar el análisis del idelalisib en combinación con otros agentes en linfomas del manto.

El doctor Leonard⁵ expone los resultados del estudio 101-07 que incluyó 79 pacientes con linfomas no Hodgkin indolentes (foliculares, zona marginal y de linfocitos pequeños) tratados con una de tres combinaciones seleccionada a criterio del investigador (no aleatorio) así: idelalisib + rituximab (IR), idelalisib + bendamustina (IB) o idelalisib + rituximab + bendamustina (IRB). La bendamustina y el rituximab se administraban por seis ciclos, y el idelalisib (150 mg vía oral dos veces por día) se continuaba hasta completar 48 semanas. El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad de la combinación de estos agentes con el idelalisib. Todos los esquemas fueron bastante seguros, aunque solo el 46% completó las 48 semanas de tratamiento programado. La tasa de respuesta global fue del 78% con respuesta completa del 26%.

La tasa de respuesta completa con la combinación de los IRB fue del 43%, que se ve interesante, pero no debemos olvidar que en este estudio la asignación del

tratamiento no fue aleatoria. La supervivencia libre de progresión y la duración de respuesta a dos años fue del 63 y 69%, respectivamente. Los efectos secundarios más comunes fueron pirexia, náuseas, fatiga, exantema y tos, con muy pocas toxicidades grado 3, o mayor. El idelalisib se asocia a un incremento transitorio de las enzimas hepáticas que alcanza grado 3+ en la mitad de los pacientes, pero que no recurre en la mayoría de los pacientes luego de la reexposición a menor dosis.

La Dra. Wagner-Johnston exhibió los resultados de un estudio con diseño similar al anterior en 33 pacientes con linfoma del manto refractario o en recidiva que fueron tratados, también a discreción del investigador, en uno de tres brazos: everolimus + idelalisib (EI), bortezomib + idelalisib (BI) o idelalisib + rituximab + bendamustina (IRB)⁶. El objetivo de la investigación era evaluar la seguridad de las combinaciones con idelalisib. La tasa de respuesta fue del 49%, con un 12% con respuestas completas (2/18 con IE y 2/4 con IRB). Los pacientes que recibieron idelalisib + everolimus experimentaron citopenias mayores a las anticipadas. Las toxicidades más comunes fueron diarrea, rash, fatiga, tos, elevación de AST/ALT, neutropenia, anemia y trombocitopenia. Las toxicidades grado 3+ fueron trombocitopenia (39%), diarrea (12%), rash (12%), neutropenia (9%) y elevación de AST/ALT (6%).

Younes y colaboradores presentan un estudio fase I en 16 pacientes con linfomas no Hodgkin B no previamente tratados a los que se les administró ibrutinib (un inhibidor oral de la BTK) junto con R-CHOP con el objetivo de encontrar la dosis máxima tolerada de ibrutinib⁷. Se incluyeron pacientes con linfoma difuso de células grandes, linfomas foliculares y linfomas del manto. La tasa de respuesta fue del 100%, con respuesta completa en el 69%. No se encontraron toxicidades significativas, y la dosis máxima tolerada fue la máxima asignada. Es importante tener en cuenta que en linfomas difusos de células grandes B la inhibición de la BTK es solo eficaz en el subgrupo de célula B activado (ABC) y es totalmente ineficaz en el subgrupo centro germinal (GC).

En conjunto, estos estudios nos demuestran que los inhibidores de la BCR exhiben actividad clínica importante como agentes únicos y que las combinaciones de ibrutinib o idelalisib con otros agentes son posibles y bien toleradas. De igual forma, las combinaciones

exhiben actividad antineoplásica. Queda por establecer si hay un efecto aditivo de la combinación, o si se obtienen resultados clínicamente equivalentes con la secuenciación. Del mismo modo, no hay que esclarecer las poblaciones que van a derivar mayor beneficio. También debemos esperar estudios adicionales que nos informen sobre la duración de la respuesta, así como las toxicidades (incluyendo la económica) que se asocian a estas nuevas terapias.

Finalmente, se vislumbra un agente antiapoptótico activo: el ABT-199

La sobreexpresión de la molécula antiapoptótica Bcl-2 es central dentro de la biología de la leucemia linfocítica crónica (y otras neoplasias). Varios agentes anti-Bcl-2 se han estudiado sin lograr obtener los resultados deseados. Uno de los más prometedores, el ABT-263, exhibió eficacia clínica, pero causaba trombocitopenia limitadora de dosis. Se postula que este efecto secundario era el resultado de la inhibición no deseada de otros miembros de la familia Bcl, como el Bcl-x, Bcl-2 y el MCL-1. El Dr. Seymour expone un estudio clínico fase I con el ABT-199, un agente selectivo, potente, oral, que inhibe el Bcl-2⁸.

La dosis inicial seleccionada se caracterizó por una dramática caída de la linfocitosis y reducción de la linfadenopatía, pero tuvo que ser descartada, pues se desarrolló síndrome de lisis tumoral. En general, se encontró que el ABT-199 exhibió una gran actividad antitumoral con respuestas del orden del 84%, con más del 80% de respuestas en los pacientes de alto riesgo, como las del 17p, con toxicidades aceptables, incluyendo diarrea en un 41% (grado 3+ en un 1%), neutropenia y trombocitopenia grado 3+ del 38 y 11%, respectivamente. Este agente se convierte en una gran promesa para la manipulación farmacológica de la antiapoptosis, tan necesaria en oncología.

Lenalidomida, activa en pacientes con linfoma del manto

Se presentan dos estudios que muestran la actividad de la lenalidomida (un inmunomodulador) en pacientes con linfoma del manto en recaída^{9,10}. En el primero, Witzig muestra el análisis combinado de 206 pacientes con linfoma del manto refractario o en recaída tratados con lenalidomida y que hicieron parte de alguno de tres estudios fase 2: el NHL002, NHL004 y

MCL001. Estos pacientes habían recibido una mediana de cuatro líneas de tratamiento antes de incluirse en los estudios. La tasa de respuesta observada fue del 32%, con un tiempo mediano a la respuesta de 2,1 meses. La duración mediana de respuesta fue de 16,6 meses y la supervivencia mediana fue de 23 meses. La toxicidad fue la esperada, con citopenias grado 3+ en el 44% de los pacientes.

De interés, el 3% de los pacientes tratados con lenalidomida desarrolló neoplasias secundarias, como ha sido descrito previamente. En el estudio de Williams, se hace un análisis de los factores que permitirían identificar la respuesta a lenalidomida posrefractoriedad a bortezomib en pacientes con linfoma del manto. Se concluye que solo los niveles de lactato deshidrogenasa predicen pobre respuesta a la lenalidomida, con una tasa de respuestas de aproximadamente el 10%. El 5 de junio del 2013, la FDA aprobó la lenalidomida (25 mg día 1-21, cada 28 días) para linfoma del manto refractario o en recaída a tratamiento basado en bortezomib.

Reactivación de hepatitis B en pacientes con linfoma

La reactivación de la hepatitis B es una complicación reconocida y temida del tratamiento con quimioterapia, esteroides y rituximab en pacientes con linfoma. Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, <www.NCCN.org>) estipulan que todo paciente que va a recibir tratamiento con anti-CD20 debe ser evaluado con anticuerpos contra los antígenos S y C de la hepatitis B, y en los pacientes con alto riesgo se debe establecer la presencia o ausencia de antígeno E. Se recomienda tratamiento profiláctico a los portadores. Sin embargo, ningún estudio informa sobre cuál es la profilaxis ideal.

Un grupo chino liderado por el Dr. Huang presenta los resultados de un estudio en el que se aleatorizaron 121 pacientes portadores de hepatitis B en dos grupos, uno recibió profilaxis con entecavir (0,5 mg/día) y el otro recibió lamivudina (100 mg/día)¹¹. El tratamiento profiláctico comenzó una semana antes del inicio de quimioterapia y se extendió por seis meses después de terminada la quimioterapia. El desenlace principal fue hepatitis clínica. El estudio demostró la superioridad del entecavir sobre la lamivudina en hepatitis clínica (23,3% vs. 8,2%), así como en otros desenlaces relevantes. No

queda claro si el entecavir es intrínsecamente superior o solo refleja una alta prevalencia de resistencia a la lamivudina en la población estudiada.

Seguimiento radiográfico en pacientes con linfoma

La mayoría de los pacientes con linfomas agresivos se curan con la terapia inicial convencional. No obstante, un porcentaje de estos pacientes recaen. Estas recidivas ocurren dentro de los 2-3 años de terminado el tratamiento. Como hay tratamientos potencialmente curativos para estas recidivas, se ha advocated el uso de tomografías de seguimiento cada seis meses durante los primeros años como una estrategia válida de seguimiento (además de la evaluación clínica y de laboratorio) (www.NCCN.org). Ninguna investigación ha logrado demostrar, sin embargo, que esta estrategia es superior al seguimiento clínico exclusivo.

La Dra. Thompson muestra los resultados de un análisis retrospectivo de los patrones de recurrencia en 644 pacientes con linfoma difuso de células grandes tratados con R-CHOP para intentar establecer la contribución de las imágenes de seguimiento rutinario en la detección de las recidivas¹². En las 100 recidivas encontradas, se estableció que el 62% fueron detectadas porque los pacientes tuvieron síntomas que indujeron la investigación diagnóstica antes de la fecha programada para el seguimiento. En el 38%, los pacientes fueron detectados por las imágenes rutinarias. Veintiséis de esos 38 pacientes tenían síntomas que, quizás, hubieran sido suficientes para iniciar la investigación diagnóstica de la recidiva. Concluyen los investigadores que solo el 1,5% de los pacientes que recidivan se detecta solo por imágenes y no se recomiendan imágenes en el seguimiento rutinario de pacientes con linfoma difuso de células grandes B.

Un estudio retrospectivo similar fue expuesto por R. S. Pingale y colaboradores en 241 pacientes con linfoma de Hodgkin en los que se comparó la supervivencia global de aquellos que recibieron seguimiento rutinario con imágenes con los seguidos clínicamente¹³. En este análisis, se detectaron 11 recidivas (6 en el grupo de imágenes y 5 en el grupo clínico), y no se hallaron diferencias en la supervivencia entre los grupos. Como era de esperar, el costo por recidiva detectada es mayor en el grupo de imágenes rutinarias (aproximadamente medio millón de dólares por recidiva).

Cuando se discuten los hallazgos de estos dos estudios, se concluye que las recidivas de linfomas de Hodgkin y de linfomas difusos de células grandes B son a menudo detectadas clínicamente. Estas investigaciones sugieren que un seguimiento rutinario con imágenes en estas histologías puede no ser obligatorio. No obstante, ambos estudios fueron retrospectivos, la estrategia de seguimiento de imágenes de los grupos sin recidiva no es conocida en todos los pacientes. Tampoco informan sobre cuál sería entonces la estrategia idónea de seguimiento: ¿solo menos imágenes?, ¿ninguna imagen?, ¿seguir con PET? o ¿con CT?, etc.

Mucho énfasis se hizo en estos análisis durante el evento, pero debemos admitir que ambos estudios no son más que anécdotas que nos pueden servir para justificar cuando no queramos hacer seguimiento con imágenes a nuestros pacientes con linfomas, como, por ejemplo, aquellos que consideremos *a priori* que tienen bajo riesgo de recaer. No me imagino aplicando la misma estrategia en pacientes con alto riesgo de recidiva, y tampoco querría que las entidades regulatorias establecieran parámetros de cubrimiento de seguimiento basados en estudios de tan pobre calidad metodológica.

Linfomas de células T

Los linfomas de células T constituyen aproximadamente el 10-15% de los linfomas no Hodgkin en occidente, pero son comparativamente más frecuentes en Asia, donde pueden constituir hasta el 30% de los linfomas. En general, los linfomas de células T tienen desenlaces malos con una supervivencia mediana del 32% a cinco años en series de linfomas de células T periféricas tratados con esquemas similares a CHOP. Se presenta en este ASCO un estudio de CID ATT comparado con CHOP en pacientes con linfoma natural killer/T (NK/T) extranodal (en su mayoría de subtipo nasal)¹⁴. CID ATT incluye la alternancia de tres regímenes intensos: CHOP-B, IMVD (basado en ifosfamida) y DHAP (con citarabina y cisplatino).

Los pacientes aleatorizados a este brazo recibieron un ciclo con estos tres regímenes, que se repetía si había respuesta. Los pacientes aleatorizados a CHOP recibieron 3 ciclos y se continuó con otros 3 si había respuesta. En ambos grupos se consolidó con radioterapia, si estaba indicada. La supervivencia a cinco años fue del 64 y 32% a favor del grupo que

recibió CID ATT ($p = 0,02$), a expensas de una elevada toxicidad. Se concluye que CHOP no es un esquema particularmente eficaz en este grupo de pacientes. Es importante anotar que ningún esquema recibió Smile, el esquema basado en asparaginasa (y dexametasona, metotrexate, ifosfamida y etopósido) que se considera estándar de manejo actual para esta entidad¹⁵. Hubiera sido interesante observar cuáles hubieran sido los resultados si este esquema hubiera sido utilizado.

La leucemia linfoma de células T del adulto (ATLL, por su sigla en inglés) es una entidad rara con una supervivencia a largo plazo de aproximadamente el 10%. Las células tumorales se caracterizan por la expresión del receptor CCR4. Un grupo japonés muestra que la adición de mogalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-CCR4, exhibe resultados prometedores cuando se combina con el esquema mLSG15 utilizado en esta enfermedad en Asia¹⁶.

El belinostat es un inhibidor de las histonas desacetilasas clase I y II en investigación fase clínica temprana en linfomas de células T refractarios y en recaída¹⁷. Se mostraron resultados en unos 120 pacientes tratados con la dosis de 1.000 mg/m² cada día, por cinco días, con ciclos repetidos cada 21 días. Se encontró una tasa de respuesta del 26%. De notar es que aquellos pacientes que respondieron tuvieron una duración de respuesta de 13,6 meses.

Mieloma múltiple

La investigación en mieloma múltiple (MM) en los últimos años ha permitido identificar subgrupos con biología favorable y desfavorable. Este último subgrupo incluye los pacientes con t(14;16), t(14;20), del 17p, amplificación 1q21 (que confiere resistencia a los inhibidores de proteasoma) y, posiblemente, t(14;14). En forma similar, los perfiles de expresión génica (GEP, por su sigla en inglés) logran identificar con confiabilidad ese 15% de pacientes con MM con pronóstico desfavorable. Qué impacto tienen estos factores clínicos y biológicos en los pacientes con gammapatía monoclonal de significancia incierta (MGUS, por su sigla en inglés) y mieloma múltiple asintomático (AMM, por su sigla en inglés) fue el foco de un importante estudio presentado en el ASCO 2013¹⁸.

En este estudio se evaluaron 375 pacientes con MGUS o AMM, y se incluyeron 331 (152 MGUS, 179 AMM) para el análisis. Los pacientes fueron sometidos

a evaluaciones clínica, genética, inmunológica y por imágenes. Se buscó identificar los factores que predicen la progresión a MM que requiere tratamiento. Los investigadores encontraron que tres variables discriminaban eficazmente los pacientes con riesgo alto de progresión a MM activo: el puntaje de expresión genética alto con la plataforma GEP70, componente de proteína M de 3+ g/dl y el nivel sérico de cadena liviana comprometida mayor de 25 mg/dl. El 68% de los pacientes que exhibían 2 o 3 factores de riesgo progresaron a MM activo a los dos años de seguimiento, y solo el 3 y 22% de los pacientes con 0 y 1 factor lo hicieron, respectivamente.

La evaluación de la enfermedad mínima residual (MRD, por su sigla en inglés) en MM no es fácil. Se ha observado que hay heterogeneidad grande en el volumen tumoral residual aun en pacientes con respuesta completa. Es por eso por lo que una evaluación de la MRD más precisa puede ser importante para el manejo de pacientes con MM. El grupo español presenta los resultados de un estudio retrospectivo en el que se valora la MRD por secuenciación profunda en 68 pacientes tratados en forma homogénea. Se logran identificar 10 pacientes MRD negativos por esta metodología y se logró establecer que este subgrupo de pacientes exhibía mucho mejor pronóstico que los 25 pacientes con respuesta completa pero con presencia de enfermedad residual por secuenciación profunda.

Otro estudio expuesto en ASCO 2013 informa sobre la importancia del mantenimiento con lenalidomida en pacientes con MM. A fines del 2012, se publicaron en un mismo número de *The New England Journal of Medicine* tres estudios que demostraron que la adición de lenalidomida de mantenimiento, luego del tratamiento estándar, quimioterapia o altas dosis de melfalán con autotrasplante, incrementa en forma sustancial la supervivencia libre de enfermedad^{19,20,21}. En el estudio que incluyó pacientes que no eran candidatos a trasplante, se encontró que el mantenimiento con lenalidomida luego de inducción con melfalán + prednisona + lenalidomida (MPR) duplicaba la supervivencia libre de progresión mediana (31 meses comparado con 14 meses en el grupo que recibió lenalidomida y placebo, respectivamente).

No todos los expertos en MM han adoptado la lenalidomida de mantenimiento por su elevado costo y por algunos eventos adversos, como la duplicación

del riesgo de cánceres secundarios al 7-8% en el grupo de lenalidomida, así como la duda sobre el verdadero significado de la supervivencia libre de progresión después de tratamiento para la historia natural del MM. Boccadoro muestra los resultados de su estudio del grupo Gimema que incluyó 402 pacientes con MM menores de 65 años a los que se les practicó cuatro ciclos de inducción con dexametasona + lenalidomida, seguidos por una primera aleatorización entre continuar con MPR por seis ciclos o dos cursos de melfalán 200 mg/m², seguidos por rescate de células madre hematopoyéticas autólogas²². Una segunda aleatorización se realizó entre mantenimiento con lenalidomida o no. Como era de esperar, los pacientes que recibieron melfalán a altas dosis exhibieron una supervivencia libre de progresión mediana de 38 meses comparada con 24 meses en el grupo tratado con MPR. La supervivencia global a 60 meses fue numéricamente superior en el mismo grupo (el 70% comparado con el 62%, respectivamente), pero no alcanzó significancia estadística.

En forma similar, los pacientes que recibieron mantenimiento con lenalidomida tuvieron mejor supervivencia libre de progresión mediana (37 meses vs. 26 meses, $p = 0,001$), así como un incremento en la supervivencia a cinco años del 75% (comparado con el 58% en el grupo sin mantenimiento, $p = 0,02$). Se concluye que no estamos en condiciones de prescindir del melfalán de altas dosis en pacientes con MM menores de 65 años y que la lenalidomida de mantenimiento incrementa la supervivencia.

Los inhibidores de proteasoma, como el bortezomib, se constituyeron en uno de los grandes avances en la terapia del MM en la década pasada. En julio del 2012, la FDA aprobó el carfilzomib, otro inhidor de proteasoma, para el tratamiento de pacientes con MM que habían progresado a dos líneas de tratamiento incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador (i. e., lenalidomida). El siguiente paso es investigar el carfilzomib en primera línea. Touzeau y colaboradores presentaron un estudio de escalamiento de dosis de la combinación carfilzomib + melfalán + prednisona en pacientes con MM mayores de 65 años, no previamente tratados²³.

La dosis máxima tolerada del carfilzomib fue 36 mg/m². En la expansión de cohorte (fase II) se incluyeron 66 pacientes que recibieron la dosis máxima tolerada de carfilzomib, encontrando una impresionante tasa

de respuesta del 91%, con una respuesta parcial muy buena (VGPR, por su sigla en inglés), o mejor, del 56%. El seguimiento mediano es corto, pero la supervivencia global es del 87%, con tan solo tres fallecimientos por progresión de la enfermedad. Las toxicidades grado 3+ más importantes son neutropenia y anemia con una frecuencia del 22 y 21%. Otras toxicidades incluyen trombocitopenia, falla cardíaca congestiva, infección y náuseas. La neuropatía periférica, un problema sustancial con el bortezomib, fue comparativamente rara y leve con el carfilzomib (19 y 5% para grados 1 y 2, respectivamente). El 11% de los pacientes suspendieron el tratamiento por eventos adversos.

La Dr. Weisel expone el estudio MM-003 en 455 pacientes con mieloma refractarios o en recaída aleatorizados a pomalidomida, un nuevo + dexametasona bajas dosis (LoDex) comparado con dexametasona altas dosis (HiDex)²⁴. Se les indicó profilaxis para trombosis venosa profunda a los pacientes que recibieron pomalidomida o con historia previa de trombosis venosa profunda. La supervivencia libre de progresión fue de 4 meses en el grupo que recibió pomalidomida comparada con 1,9 meses en el grupo control, con un HR de 0,48, $p < 0,001$. La supervivencia global fue de 12,7 meses comparado con 8,1 meses, con un HR de 0,74 y un $p = 0,028$, aun teniendo en cuenta que aproximadamente la mitad de los pacientes en el grupo control recibieron pomalidomida al progresar.

Los eventos adversos fueron similares entre los dos grupos, con la excepción de mayor neutropenia, neutropenia febril e infecciones en el grupo que recibió pomalidomida. De interés, la neuropatía periférica y el embolismo pulmonar ocurrió en tan solo el 1% en el grupo que recibió pomalidomida, sin diferencias apreciables con el grupo control. Los investigadores concluyen que la pomalidomida + LoDex se convierte en un nuevo estándar de tratamiento en este grupo de pacientes. La depuración de creatinina no afecta la eficacia y la seguridad de pomalidomida + LoDex, como fue presentado en un subanálisis del mismo MM-003 expuesto por Weisel²⁵.

Las células plasmáticas del MM expresan gran cantidad de CS1, una glicoproteína de membrana, que es la diana de un anticuerpo monoclonal llamado elotuzumab. El Dr. Lonial presenta los resultados de un estudio fase I/II en 73 pacientes con MM refractario o en recaída. Los pacientes recibieron elotuzumab +

lenalidomida + dexametasona²⁶. Se estudiaron dos cohortes con dos dosis distintas de elotuzumab: 10 mg/kg y 20 mg/kg. La tasa de respuesta en el grupo de elotuzumab 10 mg/kg fue del 92%, con respuesta completa del 14% y VGPR del 50%. La supervivencia libre de progresión mediana en el mismo grupo es de 33 meses. Se han iniciado estudios fase III de elotuzumab en pacientes con MM.

Otros agentes, como el daratumumab, un anticuerpo anti-CD38, y el inhibidor de proteasoma oral ixazomib, también exhiben actividad en pacientes con MM en estudios clínicos tempranos^{27,28}.

Leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo e intermedio se puede tratar con solo agentes diferenciadores

Finalmente, en la ya tradicional sesión combinada ASH/ASCO, el Dr. Lo-Coco presentó los resultados del estudio APL 0406, un análisis de no inferioridad que incluyó 154 pacientes con leucemia promielocítica aguda de riesgo intermedio/bajo (< 10.000 leucocitos/mm³) a la quimioterapia convencional del esquema AIDA (antraciclinas + ATRA) comparado con ATO consistente en la combinación de ATRA + trióxido de arsénico. La tasa de respuesta completa fue del 95 y 100% en los grupos AIDA y ATO, respectivamente. Las cuatro muertes durante la fase de inducción ocurrieron en los pacientes tratados con AIDA. El síndrome de diferenciación fue similar en ambos grupos (20%, severo en el 7-8%).

Las toxicidades hematológicas fueron más frecuentes en el grupo con AIDA. En cambio, la prolongación del QTc, hepatotoxicidad y leucocitosis fueron más comunes con ATO. No hubo diferencias en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad entre los grupos. La supervivencia global fue del 97% en el grupo ATO y del 91% en el grupo AIDA. La supervivencia libre de evento a dos años fue también superior a favor del grupo ATO. Se concluye que ATRA+ATO es por lo menos no inferior al AIDA en pacientes con leucemia promielocítica aguda de riesgo intermedio/bajo. Además, ATO se asocia a menos toxicidades hematológicas y a mayor toxicidad hepática, así como a mayor prolongación del QTc, manejable. Los autores concluyen que ATO se constituye en un nuevo estándar de tratamiento para este subgrupo de pacientes. El estudio fue publicado casi simultáneamente en *The New England Journal of Medicine*²⁹.

Desde la perspectiva de la oncología hematológica, el *ASCO Meeting 2013* expandió los horizontes de la terapia dirigida en neoplasias hematológicas, así como de nuevas indicaciones y forma de uso de medicamentos ya previamente utilizados.

Referencias

1. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32-42.
2. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507-16.
3. Horwitz SM, Finn I, Patel MR, et al. Preliminary safety and efficacy of IPI-145, a potent inhibitor of phosphoinositide-3-kinase- δ,γ , in patients with relapsed/refractory lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31 (suppl): abstr 8518.
4. Spurgeon SEF, Wagner-Johnston ND, Furman RR, et al. Final results of a phase I study of idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase P110 δ (PI3K δ), in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL). *J Clin Oncol*. 2013;31 (suppl): abstr 8519.
5. Leonard J, Wagner-Johnston ND, Coutre SE, et al. Tolerability and activity of combinations of the PI3K δ inhibitor idelalisib (GS-1101) with rituximab and/or bendamustine in patients with previously treated, indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL): updated results from a phase I study. *J Clin Oncol*. 2013;31 (suppl): abstr 8500.
6. Wagner-Johnston ND, Vos DB, Leonard J. Preliminary results of PI3K δ inhibitor idelalisib (GS-1101) treatment in combination with everolimus, bortezomib, or bendamustine/rituximab in patients with previously treated mantle cell lymphoma (MCL). *J Clin Oncol*. 2013;31 (suppl): abstr 8501.
7. Younes A, Flinn I, Berdeja JG. Phase Ib study combining ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8502.
8. Seymour JF, Davids MS, Pagel JM, et al. Updated results of a phase I first-in-human study of the BCL-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 7018.
9. Witzig TE, Vose J, Zinzani PL. Combined analysis of single-agent lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8533.
10. Williams ME, Goy A, Sinha R, et al. Lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma post-bortezomib: SUBGROUP analysis of the MCL-001 study. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8534.
11. Huang H, Li XY, Li HR, et al. Preventing hepatitis B reactivation in HBsAg-positive patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma with R-CHOP chemotherapy: a prospective study to compare entecavir and lamivudine. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8503.
12. Thompson CA, Maurer MJ, Ghesquieres H, et al. Utility of post-therapy surveillance scans in DLBCL. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8504.

13. Pingali SR, Jewel S, Havlat L, et al. Clinical or survival benefit to routine surveillance imaging for classical Hodgkin lymphoma patients in first complete remission. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8505.
14. Lin T, Huang H, Yong Liang C, et al. Phase II/III randomized trial of CID-ATT with radiotherapy compared with CHOP with radiotherapy as first-line treatment for previously untreated early staging extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKL). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl); abstr 8508.
15. Kwong YL, Kim WS, Lim ST, Kim SJ, Tang T, Tse E, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood* 2012;120(15):2973-80.
16. Jo T, Ishida T, Takemoto S, et al. Randomized phase II study of mogamulizumab (KW-0761) plus VCAP-AMP-VECP (mLSG15) versus mLSG15 alone for newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8506.
17. O'Connor OA, Masszi T, Savage KJ, et al. Belinostat, a novel pan-histone deacetylase inhibitor (HDACi), in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (R/R PTCL): results from the BELIEF trial. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8507.
18. Dhodapkar MV, Sexton R, Waheed S, et al. Clinical, genomic, and imaging predictors of malignancy: analysis of the first U.S. cooperative group prospective clinical trial in asymptomatic monoclonal gammopathies (SWOG S0120). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8515.
19. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366(19):1770-81.
20. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366(19):1782-91.
21. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366(19):1759-69.
22. Boccadoro M, Cavallo F, Ga F, et al. Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (MEL200) plus lenalidomide maintenance or no maintenance in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8509.
23. Touzeau C, Kolb B, Hulin C, Effect of CMP, carfilzomib (CFZ) plus melphalan-prednisone (MP), on response rates in elderly patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Results of a phase (Ph) I/II trial. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8513.
24. San-Miguel JF, Weisel KC, Moreau P, et al. MM-003: a phase III, multicenter, randomized, open-label study of pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8510.
25. Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): MM-003 analysis of patients (pts) with moderate renal impairment (RI). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8527.
26. Lonial S, Jagannath S, Moreau P, et al. Phase (Ph) I/II study of elotuzumab (Elo) plus lenalidomide/dexamethasone (Len/dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RR MM): updated Ph II results and Ph I/II long-term safety. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8542.
27. Lokhorst HM, Plesner TP, Gimsing P, et al. Phase I/II dose-escalation study of daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8512.
28. Kumar S, Bensinger W, Zimmerman TM, et al. Weekly MLN9708, an investigational oral proteasome inhibitor (PI), in relapsed/refractory multiple myeloma (MM): results from a phase I study after full enrollment. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8514.
29. Lo-Coco F, Avisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369(2):111-21.

Guías latinoamericanas para el manejo de la emesis en oncología, hematooncología y radioterapia*

Latin-American guidelines for the management of emesis in oncology, haemato-oncology, and radiotherapy*

► Francisco Javier Ochoa-Carrillo¹, Ricardo Caponero², María Guadalupe Cervantes-Sánchez³, Óscar Daniel Duarte⁴, María Isabel León⁵, Enrique López-Aguilar⁶, Mauricio Mahave⁷, Raimundo Manneh⁸, Álvaro Menéndez-Leal⁹, Andrea Ponce de León-Herrera¹⁰, Ivo Rodríguez¹¹, José Federico Rojas-Montero¹², Juan Fernando Miguel Suazo-Casanova¹³, María Alejandra Torres¹⁴, Carlos Vargas^{15,16}

¹Instituto Nacional de Cancerología de México, presidente de la Academia Mexicana de Cirugía (México D.F., México).

²Clinica de Oncología Médica, Hospital Brigadeiro (São Paulo, Brasil).

³Servicio de Oncología Médica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE (México D.F., México).

⁴Hospital General de Agudos Santojanni (Buenos Aires, Argentina).

⁵Clinica Latinoamericana, Solca (Cuenca, Ecuador).

⁶Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI (México D.F., México).

⁷Fundación Arturo López Pérez (Santiago de Chile, Chile).

⁸Sociedad de Oncología y Hematología del Cesar (Valledupar, Colombia).

⁹Instituto Salvadoreño, Seguro Social (San Salvador, El Salvador).

¹⁰Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI (México D.F., México).

¹¹Servicio de Radioterapia y Radiocirugía, Hospital de Clínicas Caracas (Caracas, Venezuela).

¹²Servicio de Oncología, Hospital San Juan de Dios (San José, Costa Rica).

¹³Departamento de Oncología, Oncosalud-AUNA (Lima, Perú).

¹⁴Clinica Santa Sofía (Caracas, Venezuela).

¹⁵Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

¹⁶Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC) (Bogotá, Colombia).

Resumen

El tratamiento del paciente oncológico es complejo debido a que la naturaleza de la patología requiere un manejo sistémico. Las distintas terapias que buscan restablecer la salud de los pacientes, o al menos procurarles calidad de vida, deben modificarse constantemente, porque sus efectos adversos a menudo provocan que los pacientes interrumpan su tratamiento o lo abandonen por completo. Tal es el caso de la náusea y el vómito inducidos por radioterapia y quimioterapia, que provocan mayor malestar a los pacientes y que, desde hace más de dos décadas, han tratado de ser controlados con antieméticos cada vez más efectivos. Desde hace tiempo, diversas instituciones oncológicas internacionales han publicado guías para homologar los criterios del manejo de la náusea y vómito inducidos por quimioterapia; sin embargo, hasta el momento, se ha carecido de guías y lineamientos específicos adaptados para Latinoamérica, región donde existen circunstancias particulares referentes a la disposición de fármacos y al acceso a recursos. Ante ese panorama, un grupo de especialistas oncólogos, hematólogos y oncólogos pediátricos de Latinoamérica se reunió con el propósito de consensuar el manejo general y las recomendaciones específicas sobre el uso de los fármacos antieméticos, solos o en combinación, y conformar las guías del manejo de la emesis, de acuerdo con las particularidades del contexto latinoamericano. Los expertos contestaron un cuestionario Delphi que contenía los conceptos fundamentales del tratamiento antiemético. Los calificaron mediante parámetros de *acuerdo* y *desacuerdo*. Posteriormente, se reunieron para llegar a un consenso en los que requerían discusión y revisaron los reportes más relevantes de las publicaciones internacionales (incluidas las guías de MASCC, NCCN y ASCO). Finalmente, se redactaron las guías latinoamericanas para el control de la emesis.

Palabras clave: Quimioterapia, radioterapia, efectos adversos, emesis, vómito, náusea, antineoplásicos, antieméticos.

Abstract

The treatment for the oncological patient is complex because the pathology in itself requires a systemic management. The different therapies –which search for restoring the health of the patients, or at least improving their quality of life– constantly must be modified because their adverse effects usually make the patients to interrupt the treatment or abandon it altogether. Such is the case of nausea and vomiting induced by radiotherapy and chemotherapy, which cause troublesome

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Francisco Javier Ochoa, MD. **Dirección:** Academia Mexicana de Cirugía, Av. Cuauhtémoc 330, 3^{er} piso, bloque B de la Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Col. Doctores, C.P. 06720, México D.F., México. **Teléfonos:** (+54) 5588-0458 / 5761-2581 / 5568-5013 / 4596-0294.

Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx

Fecha de recepción: 22 de enero del 2013. **Fecha de aprobación:** 1^o de marzo del 2013.

Declaración de conflictos de interés: ninguno.

*Este artículo se reproduce sin modificaciones por autorización del Comité Editorial de la Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO), órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMO).

ailments to the patients and that have been treated with more effective antiemetics for over two decades. Long time ago, several international oncological institutions have published guidelines to homogenize the management criteria of the nausea and vomiting induced by chemotherapy. Nevertheless, there has been a lack of specific and adaptive guidelines for Latin-America, region where there are particular circumstances related to drugs availability and access to resources. Taking all this into account, a group of oncologists, haematologists, and paediatric oncologists from Latin-America gathered with the purpose of agreeing about the general management and specific recommendations of the antiemetic drugs administration alone or in combination; as well as to establish the management of emesis guidelines according to the Latin-American context. The experts answered a Delphi questionnaire which contained the basic concepts of the antiemetic treatment. They graded them with the criteria agree and disagree. Later on, they assembled again to discuss the controversial concepts, reviewed the most outstanding literature reports (including the MASCC, NCCN, and ASCO guidelines), and finally, they draw up the Latin-American guides for the control of emesis.

Key words: Chemotherapy, radiotherapy, adverse effects, emesis, vomiting, nausea, antineoplastic, antiemetics.

Introducción

Pese a que la quimioterapia y la radioterapia –solas o combinadas– son opciones terapéuticas en el manejo del paciente oncológico, la náusea y el vómito que provocan ponen en riesgo la salud de los pacientes, porque disminuyen la adhesión al tratamiento, alteran el equilibrio hidroelectrolítico e, incluso, pueden producir desnutrición¹⁻⁴.

Ante este panorama, los autores de este documento colaboraron con la Sociedad Mexicana de Oncología, la Asociación Brasileña de Cuidados Paliativos, la Sociedad Ecuatoriana de Oncología y otras sociedades oncológicas latinoamericanas, con el propósito de conformar un conjunto de lineamientos para el manejo de la emesis, en concordancia con las particularidades del contexto latinoamericano. De acuerdo con Chambers (tabla 1)⁵, el vómito y la náusea pueden clasificarse en cinco grados (1 a 5), donde el 1 es el mínimo y el 5 el más grave. Así mismo, el vómito y la náusea pueden presentarse de modo independiente, pero su patogénesis es la misma; es decir, se originan en un estímulo recibido por el centro del vómito (CV) en el bulbo raquídeo. Los estímulos que llegan al CV son mediados principalmente por los nervios simpáticos y vagales, después de la activación de al menos una de las siguientes cuatro zonas⁴:

1. Zona activadora quimiorreceptora, en la que se encuentran los receptores de dopamina y serotonina.

2. Zona vestibular, la cual origina el vómito cuando se estimulan los receptores muscarínicos-colinérgicos de histamina (H1).
3. Zona gastrointestinal y biliar, estimulada por distensión e irritación peritoneal y de la mucosa gastrointestinal.
4. La corteza cerebral, donde tiene lugar la náusea y el vómito anticipatorios.

Ambas alteraciones han podido ser controladas durante dos décadas, pero aún no se han logrado prevenir los síntomas del todo, debido a que son resultado de un complejo conjunto de factores³. Primero, se pensaba que el vómito y la náusea eran provocados por la reacción concentrada en el CV⁶. A ello se sumó el descubrimiento de vías de señalización neurológica –que parten desde el sistema límbico y el cerebro– involucradas en el mecanismo de la náusea y el vómito después de recibir un estímulo psicológico, como el estrés, o alguna emoción, como la ansiedad^{7,8}. Luego, se afirmó que el causante del reflejo de náusea-vómito es un conjunto de neuronas y receptores (5-HT3 y neurocinina 1) que se encuentran en la zona gatillo y el CV⁸.

El 5-HT3 se encarga sobre todo de los vómitos agudos al ser estimulado por la serotonina, que, en mayor medida, se libera en las células enterocromafines del duodeno; la neurocinina (NK-1), en cambio, provoca vómitos tardíos por la liberación y agonismo de la

Tabla 1. Graduación del vómito y náusea

Condición	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Vómito	Pérdida de apetito sin alteración de los hábitos de alimentación	Disminución de la ingesta sin pérdida significativa de peso, deshidratación, desnutrición o uso de líquidos IV por menos de 24 horas	Ingesta inadecuada de líquidos o calórica, con requerimiento de rehidratación por vía IV, alimentación parenteral o TPN por un período mayor a 24 horas	Consecuencias que ponen en riesgo la vida	Muerte
Náusea	Un episodio en 24 horas	2-5 episodios en 24 horas y requerimiento de líquidos IV por menos de 24 horas	> 6 episodios en 24 horas o requerimiento de TPN por más de 24 horas	Consecuencias que ponen en riesgo la vida	Muerte

sustancia P en el sistema nervioso central. Sin duda, todo ese conocimiento ha sido el punto de partida para poder cumplir los principales objetivos del tratamiento antiemético: evitar el vómito y la náusea inducidos por quimioterapia (*chemotherapy-induced nausea and vomiting*, CINV) y radioterapia (*radiation-induced nausea and vomiting*, RINV), preservar la calidad de vida de los pacientes bajo tratamiento oncológico y disminuir los costos del sistema de salud.

Clasificación de la CINV

La CINV se divide en: 1) aguda, 2) tardía y 3) anticipatoria. La *aguda* se presenta entre las 0 y 24 horas posteriores a la quimioterapia; la *tardía* aparece de 24 a 120 horas después de haber recibido el agente antineoplásico; la *anticipatoria* ocurre antes de la administración de la quimioterapia, a causa de algún sabor, olor, imagen, pensamiento o ansiedad, sobre todo en los pacientes que ya han recibido varios ciclos de quimioterapia^{1,9,10}.

Emetogenicidad de los fármacos antineoplásicos

Contar con una clasificación del grado de emetogenicidad de los antineoplásicos es de gran utilidad, ya que ello facilita la elección del antiemético más adecuado para los pacientes. En general, a los antineoplásicos se los clasifica como de riesgo emetogénico *elevado*

(90%), *moderado* (30-90%), *bajo* (10-30%) y *mínimo* (< 10%) (tabla 2)^{9,10}.

Más de dos décadas de investigaciones y artículos publicados respecto al tema han encontrado que la terapia antiemética para los pacientes tratados con agentes antineoplásicos puede prevenir del 70 al 80% de CINV¹¹.

Durante el decenio de 1980, el estándar de oro para controlar la emesis inducida por quimioterapia eran las dosis altas de metoclopramida. Una década más tarde se administraban antagonistas de serotonina (5-HT3) + corticosteroides, combinación que resultó efectiva y poco tóxica¹².

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de la CINV más comunes se clasifican en dos:

Relacionados con el tratamiento:

- Tipo de quimioterapia
- Dosis de agentes antineoplásicos
- Momento de la administración
- Vía de administración

Relacionados con los pacientes^{1,9,10}:

- Género femenino
- Paciente joven (menor de 50 años)
- Emesis durante el embarazo

Tabla 2. Clasificación del riesgo emetogénico de la quimioterapia

Riesgo	Fármaco	Riesgo	Fármaco	
Alto (> 90%)	Intravenoso Cisplatino (50 mg/m ² o más)	Bajo (10-30%)	Intravenoso Topotecan Gemcitabina Doxorrubicina liposomal Mitoxantrona Docetaxel Paclitaxel Etopósido Pemetrexed Metotrexate Mitomicina 5-Fluoruracilo Citarabina <100 mg/m ² Bortezomib Trastuzumab	
	Oral Temozolamida a dosis altas (150 mg/m ² /día o más) Mecloretamina Estreptozotocina Dacarbazina Ciclofosfamida >1.500 mg/m ² Combinaciones AC (doxorrubicina/ciclofosfamida) o EC (epirubicina/ciclofosfamida)		Oral Capecitabina Fludarabina Topotecan	
Moderado (30-90%)	Procabazina Intravenoso Oxaliplatino Citarabina >1.000 mg/m ² Ciclofosfamida <1.500 mg/m ² Doxorrubicina Epirubicina Daunorrubicina Idarrubicina Irinotecan Vinblastina		Mínimo (< 10%)	Intravenoso Bleomicina Busulfan (dosis bajas) Cladribina Fludarabina Vincristina Vinblastin Vincristina Bevacizumab Cetuximab
	Oral Ciclofosfamida Etoposido Temozolamida a dosis bajas (75 mg/m ² /día) Imatinib			

- Antecedentes de CINV
- Mareo durante algún movimiento
- Presencia de algún tumor
- Ansiedad o labilidad emocional
- Reacciones adversas por interacción de fármacos

Recomendaciones generales

1. A los pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia se les deben suministrar antieméticos de acuerdo con la emetogenicidad de la quimioterapia, a menos que el riesgo emético de la radioterapia sea mayor (en abdomen superior) (tabla 3)¹³.
2. Los pacientes que reciben quimioterapia combinada también deben ser tratados con antieméticos apropiados para los agentes antineoplásicos que tienen mayor riesgo emético. Las combinaciones de antraciclinas + ciclofosfamida son altamente emetogénicas¹³.
3. Es recomendable administrar antieméticos según la clasificación del riesgo de emetogenicidad de la quimioterapia. Los pacientes deben recibirlos cada día de la quimioterapia y dos días después de ella. Los pacientes a los que se les brinda regímenes de cisplatino durante cinco días deben ser tratados con antagonistas de 5-HT3 + dexametasona + aprepitant¹³.
4. Los fármacos recomendados para prevención de emesis en quimioterapia IV de alto riesgo emetogénico son granisetron IV (1 mg máximo¹¹), ondasetron (16 mg), o palonosetron (0,25 mg IV) + dexametasona (12 mg IV más 8 mg VO, días 2-4) + aprepitant (125 mg, día 1 + 80 mg VO, días 2 y 3), con lorazepam (0,5-1 mg VO, días 1-4) + bloqueador H2 o inhibidor de la bomba de protones, ambos a criterio médico¹³. Así mismo, se sugiere el fosaprepitant (150 mg IV), en dosis única el primer día. Cuando se administra VO, las dosis son 125 mg el día 1 y 80 mg los días 2 y 3¹⁵. Con todo, la combinación fosaprepitant + palonosetron + dexametasona es en verdad efectiva.
5. Cuando los pacientes reciben agentes con emetogenicidad mínima, no es necesaria la administración de antieméticos¹³.
6. En casos de náusea y vómito anticipatorios, se sugiere la administración de antieméticos activos para prevenir emesis aguda o tardía. Estos pueden administrarse en quimioterapia inicial, más que evaluar la respuesta emética de los pacientes con un tratamiento menos efectivo. Si sobreviene un episodio de emesis anticipatoria, se sugiere una terapia de conducta, acompañada de la desensibilización sistemática¹³. No obstante, es preciso recordar que el mejor tratamiento antiemético es la prevención.
7. Los pacientes jóvenes que han experimentado con frecuencia náusea y vómito intensos después de los primeros tratamientos con quimioterapia presentan un riesgo alto de desarrollar vómito y náusea anticipatorios¹⁶.
8. El mejor tratamiento para la emesis anticipatoria es el control de las emesis aguda y tardía¹⁶.
9. La náusea y el vómito anticipatorios son difíciles de controlar mediante fármacos, de ahí que se recurra a terapias de conducta, particularmente desensibilización sistemática¹⁷. Cuando existe un bloqueo completo (triple esquema: aprepitant + dexametasona + palonosetron), la náusea y el vómito disminuyen. Si bien el mecanismo no es muy conocido, parece que, al bloquear los de tipo agudo y tardío, la dopamina no cumple su papel de memoria-recompensa y no quedan registrados.

Tabla 3. Grado de emetogenicidad de la radioterapia

Nivel de riesgo	Área irradiada	Guías manejo de náusea y emesis	Nivel de consenso MASCC	Nivel de evidencia/grado de recomendación ESMO
Alto (> 90%)	Irradiación corporal total, irradiación ganglionar total	Profilaxis con antagonistas de 5HT3 + dexametasona	Alta recomendación Adición de dexametasona (grupo moderada/alta emetogenicidad)	IIB (para la adición de dexametasona IIC)
Moderado (60-90%)	Irradiación al abdomen superior, hemicorporal o del hemicuerpo superior	Rescate con antagonistas de las receptores de la dopamina	Alta recomendación Adición de dexametasona (grupo moderada/alta emetogenicidad)	IIA (para la adición de dexametasona IIB)
Bajo (30-60%)	Irradiación craneal o craneoespinal, de cabeza y cuello, de la región baja del tórax o de la pelvis	Rescate con antagonistas de las receptores de la dopamina	Moderada/alta recomendación Adición de dexametasona (para rescate baja/alta recomendación)	IIB (para rescate N/C)
Mínimo (<30%)	Extremidades, tórax	Antagonistas de 5HT3 + dexametasona	Bajo/alto	N/D

Fuente: adaptado de ficha 2010.

10. En caso de no tener respuesta con el triple esquema (aprepitant + dexametasona + palonosetrón), las principales técnicas conductuales que podrían controlar la náusea y el vómito anticipatorios son hipnosis, biorretroalimentación, yoga, entrenamiento de relajación muscular progresiva, desensibilización sistemática¹⁶.
11. Una dosis baja de lorazepam (0,5 a 2 mg/día), complementaria a un programa de apoyo psicológico que incluye entrenamiento de relajación muscular progresiva, es efectiva y también controla el insomnio¹⁶.
12. El lorazepam y la difenhidramina son fármacos complementarios a los antieméticos, pero no se recomiendan como monoterapia¹³.
13. En los casos de vómito y náusea inducidos por radioterapia de alta emetogenicidad, se aconseja que todos los pacientes reciban antagonistas de 5-HT3 antes de cada fracción, al menos durante 24 horas posteriores a la radioterapia. A los pacientes también se les debe dar dexametasona por cinco días durante las fracciones 1 a 5¹³.
14. Los 5-HT3, NK-1-RA y los corticosteroides son los antieméticos más importantes¹³.
15. A pesar de que la mayoría de los pacientes tratados con antieméticos logra una protección completa con 5-HT3, NK-1-RA y corticosteroides, un número considerable sigue cursando con CINV¹³.
16. Los antagonistas del receptor de serotonina (5-HT3) y los antagonistas del receptor de neurocinina 1 (NK-1-RA) son efectivos como terapia contra CINV^{10,18}.
17. El concepto de profilaxis antiemética de un día requiere mayor investigación¹³.
18. Los pacientes en tratamiento con agentes emetogénicos bajos deben recibir una sola dosis de 8 mg de dexametasona antes de la quimioterapia¹³. En su defecto, es posible utilizar un bloqueador del receptor de 5-HT3^{14,19}.

Recomendaciones para el uso de antagonistas del receptor de 5-HT3, corticosteroides, benzodiacepinas, antagonistas del receptor de neurocinina 1, terapia combinada y cannabinoides

1. A pesar de que la profilaxis sea óptima, los pacientes pueden experimentar náusea y vómito, antes de concluir que se trata de un fracaso terapéutico. Los

especialistas deben evaluar los factores de riesgo individuales (opioides, hipercalcemia, metástasis al SNC, obstrucción intestinal, entre otros). Una vez excluidos estos factores, es posible complementar con lorazepam y metoclopramida, e incrementar la dosis de esteroides o cambiar el setrón^{14,20}.

2. Los antagonistas del receptor de serotonina o 5-HT3 son eficaces y seguros en la emesis aguda¹⁰.
3. Dado que el palonosetrón se une con el receptor de 5-HT3 (100 veces más que ondansetrón, granisetrón y dolasetrón, y una vida media de 40 horas¹), proporciona mayor control de la náusea y el vómito, comparado con los antagonistas de 5-HT3, en especial durante las 24 a 120 horas posteriores a la quimioterapia¹³.
4. El palonosetrón, al igual que los otros antagonistas de los receptores de 5-HT3, no se recomienda como monoterapia²¹. Debe ser usado con dexametasona (doble esquema) en riesgo moderado. En caso de riesgo bajo de emetogenicidad, puede ser una opción.
5. Los antagonistas inhibidores de serotonina han sido los antieméticos más empleados en el manejo de CINV¹³.
6. En la actualidad, se encuentran disponibles cinco antagonistas del receptor de serotonina o 5-HT3: ondansetrón, granisetrón, tropisetrón, dolasetrón y palonosetrón¹³.
7. En el manejo de náusea retardada (por quimioterapia moderadamente emetogénica), los antagonistas de 5-HT3 son una terapia alternativa a la dexametasona¹⁰.
8. En la terapia moderadamente emetogénica, el palonosetrón es la primera elección. En caso de no contar con palonosetrón, se puede administrar dolasetrón (solo vía oral), granisetrón u ondansetrón^{13,14}.
9. Para los pacientes que reciben radioterapia de emetogenicidad moderada, se recomiendan antagonistas de 5-HT3 antes de cada fracción durante todo el tiempo que se administre la quimioterapia¹³.
10. Cuando los pacientes reciben radioterapia de baja emetogenicidad, se aconseja la administración de antagonistas de serotonina 5-HT3 solo como terapia de rescate. Se sugiere que los pacientes que presentan náusea y vómito inducida por

- radiación –mientras reciben terapia de rescate– continúen con tratamiento profiláctico hasta que se complete la radioterapia¹³.
11. En caso de intolerancia a los inhibidores de 5-HT₃, se puede administrar metoclopramida¹⁰.
 12. Se recomiendan dexametasona y antagonistas de 5-HT₃ para pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia por trasplante de médula ósea y células progenitoras de sangre periférica¹³.
 13. Los pacientes pediátricos que reciben quimioterapia de emetogenicidad moderada o alta deben ser tratados con antagonistas 5-HT₃ a una dosis más alta basada en el peso corporal¹³.
 14. El palonosetrón a dosis de 0,25 mg, independientemente del peso, en combinación con dexametasona, es una opción segura y eficaz²². *Recomendación A1*.
 15. La adición de dexametasona (4 a 8 mg/m²) al antagonista 5-HT₃ de elección duplica la posibilidad de un control completo de la náusea y vómito en pacientes pediátricos con quimioterapia altamente emetogénica²³.
 16. Los cannabinoides son probablemente eficaces, pero producen altos niveles de efectos secundarios en pacientes pediátricos, por lo que no se recomienda su uso²³.
 17. El granisetron puede ser más eficaz a mayor dosis (20 µg/kg) para el control de pacientes pediátricos que reciben quimioterapia emetogénica moderada²³.
 18. El uso de aprepitant en adolescentes que reciben quimioterapia de alta emetogenicidad es bien tolerado. El régimen de dosificación para adultos es apropiado para adolescentes²⁴.
 19. En casos de radiación de riesgo moderado, se aconseja un antagonista de serotonina 5-HT₃ antes de cada fracción; administrar dexametasona durante cinco días es opcional en la radiación que incluye la región superior del abdomen¹³.
 20. Se debe considerar el uso de un esteroide en la terapia moderadamente emetogénica¹⁰.
 21. Se debe considerar la administración de dexametasona durante las fracciones 1 a 5¹³.
 22. En terapia moderadamente emetogénica, la dosis de dexametasona baja es de 20 a 12 mg; y la administración de lorazepam debe ser opcional en todos los niveles de emetogenicidad¹³.
 23. Aunque se desconoce el mecanismo de acción de los esteroides, y no están aprobados como agentes antieméticos, sí se utilizan en combinación con otros agentes antieméticos, pues estos aumentan su efecto terapéutico en la prevención de náusea y vómito inducidos por quimioterapia¹⁰. La dexametasona es el esteroide más usado (aunque también se podría utilizar metilprednisolona o prednisona en caso de no contar con dexametasona)^{10,15,25}. Se recomienda la administración de 20 mg de dexametasona (12 mg cuando se prescribe aprepitant) en pacientes con riesgo alto, una dosis de 12 mg cuando la quimioterapia es de riesgo moderado y de 8 mg en riesgo bajo^{1,10,26,27}.
 24. Usar esteroides durante un plazo corto (máximo cinco días) no provoca reacciones adversas importantes, a menos de que tenga una contraindicación relativa como hiperglucemia o hipertensión no controladas¹⁰.
 25. No se recomienda la combinación metoclopramida + esteroides para tratar la prevención de náusea y vómito inducidos por quimioterapia¹⁰. *Recomendación A1*.
 26. El aprepitant duplica la AUC (área bajo la curva) de la dexametasona¹.
 27. El aprepitant se combina con dexametasona y palonosetrón para el control de la emesis¹³.
 28. Los antagonistas del receptor de neurocinina (aprepitant, fosaprepitant, casopitant, netupitant y rolapitant) inhiben el receptor NK-1 en los sistemas nerviosos central y periférico¹⁷.
 29. El triple esquema aprepitant + 5-HT₃ (ondansetrón o palonosetrón) + dexametasona ha demostrado reducir significativamente la emesis aguda y tardía en pacientes que reciben quimioterapias alta y moderadamente eméticas, en comparación con el esquema existente de 5-HT₃ + dexametasona para control de emesis aguda y tardía^{1,28,29}. *Recomendación B-1*.
 30. Fosaprepitant IV (1 día) y aprepitant oral son equivalentes en respuesta completa y control de emesis y náusea¹³. En dosis de 150 mg, el fosaprepitant sería más efectivo que el aprepitant por su efectividad, potencia antiemética, mayor vida media y cantidad de dosis. El fosaprepitant solo requiere 150 mg IV día 1, con disminución de

la dosis de dexametasona, contra el aprepitant, que precisa tres dosis de 125, 80 y 80 mg con dexametasona en dosis total^{15,30,31}. *Recomendación A-1*.

31. Algunos estudios sugieren que la gabapentina puede ser efectiva en la profilaxis de náusea y vómito inducidos por quimioterapia alta o moderadamente emetogénica en combinación con un antagonista 5-HT₃ + dexametasona (con o sin aprepitant), especialmente después de que la combinación estándar no tenga resultados satisfactorios³².
32. Un estudio indica que la náusea y el vómito agudos también pueden disminuir con gabapentina. La administración de gabapentina a 300 mg (día 1), 300 mg/dos veces al día (día 2) y 300 mg tres veces al día (días 1 al 5) parece prevenir la náusea y el vómito de inicio tardío en pacientes que recibieron esquemas de quimioterapia de moderada o alta emetogenicidad³³.
33. Aunque no se encuentra disponible en América Latina, el tratamiento óptimo para prevenir náusea y vómito en pacientes que reciben agentes antineoplásicos altamente emetogénicos es la combinación de antagonista del receptor de neurocinina 1 (días 1 a 3 con aprepitant; solo día 1 con fosaprepitant) + antagonista de serotonina 5-HT₃ (día 1 solamente; si es ondasetrón, días 1 y 2) + dexametasona (días 1 a 3 o 1 a 4)¹³. El fosaprepitant ya ha sido aprobado por la EMEA y la FDA³⁰.
34. En casos de quimioterapia de dosis alta con trasplante de células progenitoras (ya sea de médula ósea o sangre periférica), los pacientes deben recibir una combinación de antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ + dexametasona. También, se puede administrar aprepitant, pero la evidencia muestra que su uso es limitado¹³.
35. En la terapia moderadamente emetogénica, se utiliza la combinación de antagonistas de serotonina (5-HT₃) + antagonistas de neurocinina + esteroide¹³.
36. En la terapia moderadamente emetogénica, se utiliza la combinación antagonistas de serotonina (5-HT₃) (palonosetrón preferentemente)¹⁰ + antagonistas de neurocinina + esteroide¹³. En general, la combinación de palonosetrón + dexametasona logra un mayor control de la náusea y vómito inducidos por quimioterapia que la combinación ondasetrón o granisetrón + dexametasona^{10,13,15,25}.
37. La combinación aprepitant + dexametasona + palonosetrón es efectiva y alcanza respuestas completas generales (ausencia de vómito y de necesidad de medicamentos de rescate) en el 51% de los pacientes, en el 76% de estos con náusea y vómito agudo, y en el 66% de pacientes con CINV de inicio retardado¹. *Recomendación A-1*.
38. Los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetogénica deben recibir terapia combinada de antagonista de neurocinina 1 (NK-1) + antagonista 5-HT₃ + dexametasona¹³. *Recomendación A1*.
39. En general, la terapia elegida en casos de quimioterapia emética moderada es palonosetrón + dexametasona¹³.
40. La utilidad de los cannabinoides es limitada debido a sus efectos tóxicos: mareo, disforia, alucinaciones¹⁰.
41. El tratamiento psicológico conductual es apropiado en casos de náusea y vómito anticipatorios, porque reduce los niveles de ansiedad y angustia¹⁷.
42. No hay terapia complementaria recomendable para el control de la emesis, solo lorazepam en casos de ansiedad extrema¹³.
43. El lorazepam se indica como ansiolítico para reducir la incidencia de náusea y vómito inducidos por quimioterapia anticipatoria, así como en pacientes con emesis refractaria y de aparición súbita^{10,14,34}.
44. El lorazepam reduce la incidencia de náusea y vómito anticipatorios; sin embargo, la sedación y amnesia moderadas son comunes¹⁶.
45. La acupuntura pudiera utilizarse para reducir la náusea y el vómito relacionados con quimioterapia solo cuando el paciente lo solicite, debido a que se carece de evidencia sobre su efectividad¹⁷.

Conclusiones

La náusea y el vómito inducidos por fármacos utilizados en quimioterapia son dos de los principales efectos adversos del tratamiento antineoplásico.

Aunque se ha logrado un avance importante en el manejo y prevención de la náusea y vómito inducidos por quimioterapia en la oncología mundial, mediante la conformación de estas guías, se intenta proveer de recomendaciones –basadas en las guías de MASCC, ASCO, NCCN y de expertos latinoamericanos– a todos los involucrados en la oncología latinoamericana de acuerdo con la disponibilidad de los fármacos en Latinoamérica. De esta forma, se alentará el uso adecuado de los recursos existentes y, con ello, se logrará una mejor calidad en el cuidado de los pacientes oncológicos.

Referencias

- Feyer P, Jordan K. Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies. *Ann Oncol.* 2011;22(1):30-8.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinery LW, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2971-94.
- Chung SK, Ahn MJ, Yoo JY, Choi M, Hyang N, Woo SR, et al. Implementation of best practice for chemotherapy-induced nausea and vomiting in an acute setting. *Int J Evid Based Healthc* 2011;9(1):32-8.
- Rodríguez R. Náusea crónica y vómito en el paciente con cáncer. Disponible en: <<http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/nc/palliative-care-08.pdf>>.
- Chambers P, Daniels S. Antiemetic guidelines for adult patients receiving chemotherapy and radiotherapy. University College Hospital NHS Foundation Trust; 2012. p. 1-15.
- Maule WF. Nausea and vomiting. Chapter 84. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations.* 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990.
- Morrow GR. Chemotherapy-related nausea and vomiting: etiology and management. *CA Cancer J Clin.* 1989;39(2):89-104.
- Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2482-94.
- Herrsted J, Dombernowsky P. Anti-emetic therapy in cancer chemotherapy: current status. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;101(3):143-50.
- Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *The Oncologist.* 2007;12(9):1143-50.
- Valle-Solís AE, Cervantes-Sánchez G, Franco-González EE, García G, Hernández-Chávez GA, López-Hernández M, et al. Guías de manejo de antieméticos en oncología, hematología y radioterapia. *GAMO.* 2011;10 (supl 4):1-20.
- Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer.* 2004;100(10):2261-8.
- Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4189-98.
- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. ASCO guidelines 2011, MASCC y ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5):v232-43.
- NCCN clinical practice guidelines in oncology. Antiemesis. 2012. Available in: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf>.
- Roscoe JA, Morrow GR, Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2011;19(10):1533-8.
- Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2005;13(2):117-21.
- Roila F, Del Favero A, Gralla RJ, Tonato M. Prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced emesis: results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol.* 1998;9(8):811-9.
- Durand JP, Madelaine I, Scotté F. [Guidelines for prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting]. *Bull Cancer.* 2009;96(10):951-60.
- de Wit R, de Boer AC, vd Linden GH, Stoter G, Sparreboom A, Verweij J. Effective cross-over to granisetron after failure to ondansetron, a randomized double blind study in patients failing ondansetron plus dexamethasone during the first 24 hours following highly emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer.* 2001;85(8):1099-101.
- Navari RM. Palonosetron: a second-generation 5-hydroxytryptamine receptor antagonist. *Future Oncol* 2006;2(5):591-602.
- Sepúlveda-Vildósola AC, Betanzos-Cabrera Y, Lastiri GG, Rivera-Márquez H, Villasis-Keever MA, Del Ángel VW, et al. Palonosetron hydrochloride is an effective and safe option to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Arch Med Res.* 2008;39(6):601-6.
- Phillips RS, Gopaul S, Gibson F, Houghton E, Craig JV, Light K, et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD007786.
- Gore L, Chawla S, Petrilli A, Hemenway M, Schissel D, Chua V, et al. Aprepitant in adolescent patients for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(2):242-7.
- Likun Z, Xiang J, Yi B, Xin D, Liu-Tao Z. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *The Oncologist.* 2011;16(2):207-16.
- McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL, et al. Effects of neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74(1):17-24.
- Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. Italian Group for Antiemetic Research. *J Clin Oncol.* 1998;16(9):2937-42.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4112-9.

- 29.** Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, El-dridge K, Hipple A, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*. 2003;97(12):3090-8.
- 30.** Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol--EASE. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1495-501.
- 31.** NCCN guidelines version 3.2011. Antiemesis. Available in: <<http://www.nccn.org/index.asp>>.
- 32.** Cruz FM, de Iracema Gomes Cubero D, Taranto P, Lerner T, Lera AT, da Costa Miranda M, et al. Gabapentin for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2012;20(3):601-6.
- 33.** Menéndez-Leal A, Quijano C, Menéndez-Rivera A. Is gabapentin effective for preventing delayed NV after moderately and highly emetogenic CT. *ASCO 2006 Abstr* 18575.
- 34.** Razzavi D, Delvaux N, Farvacques C, De Brier F, Van Heer C, Kaufman L, et al. Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam. *J Clin Oncol*. 1993;11(7):1384-90.

Auriculilla derecha que semeja tumor residual en un mesotelioma tratado con pleuropericardioneumonectomía, quimioterapia e IGRT

Right atrial appendage resembling residual tumor in mesothelioma treated with extrapleural pneumonectomy, chemotherapy and IGRT

► Diego Aguirre¹, Laura Bernal², Hernán Carranza^{3,4}, Carlos Vargas^{3,4}, Luis Gerardo García-Herreros⁵, Jorge Miguel Otero^{3,4}, Gonzalo Ucrós⁶, Patricia Bernal⁶, Andrés Felipe Cardona²⁻⁴

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

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

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

⁴Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC) (Bogotá, Colombia).

⁵Departamento de Cirugía General, Sección Cirugía de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁶Departamento de Imágenes Diagnósticas, Sección Medicina Nuclear, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es una neoplasia agresiva que presenta una incidencia de 2.200 casos/año en los Estados Unidos, con una mayor frecuencia en la población masculina (relación hombre:mujer 4:1). El número de casos se ha incrementado en un 50% en la última década y se espera que continúe en ascenso de forma consistente en los siguientes 30 años, proyectando que, entre el 2008 y 2042, el MPM será responsable de 68.000 muertes en ese país^{1,2}. El pilar del tratamiento curativo en los estados tempranos es la cirugía, en especial, la pleuropericardioneumonectomía (PPN), seguida de quimiorradiación (tratamiento trimodal)².

Las tasas de recurrencia varían según la intervención, oscilando entre el 12 y 88% a nivel local, y el 9 y 100% a distancia³. La recaída local suele ser más frecuente después de la decorticación o pleurectomía, y la extensión a distancia es mayor luego de la PPN⁴. Baldini y colaboradores reportaron una mediana de tiempo a la recaída de 20 meses posterior a la PPN más quimiorradiación, versus 11 meses en quienes no recibieron el tratamiento trimodal. El 67% de las recurrencias ocurrieron en el hemitórax ipsilateral; el 33%, en el contralateral; el 50%, en el abdomen; y el 8%, como metástasis a distancia³.

Por su estructura compleja y su crecimiento asimétrico, el diagnóstico imagenológico del MPM no deja de ser un reto a pesar de los múltiples avances tecnológicos⁵.

Hasta hace poco, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) eran los métodos preferidos de seguimiento para detectar recurrencia, pero estos presentan ciertas limitaciones⁶. En la tomografía por emisión de positrones (PET/TAC) los valores de atenuación de la pleura, del tejido pleural fibrótico inflamatorio, de la musculatura de la pared torácica, de las porciones de pulmón atelectásico y del derrame pleural proteináceo suelen ser similares, lo que dificulta su distinción⁷. Adicionalmente, el MPM no muestra realce significativo con el contraste, aunque la adquisición de imágenes tardías puede mejorar su caracterización. Por lo general, la enfermedad coexiste con placas pleurales benignas parcialmente calcificadas, y tiene un patrón de crecimiento multiplanar discontinuo, lo que limita su identificación.

Por estos motivos, la RM ha reemplazado progresivamente a la TAC, dada su mayor resolución, la cual permite discriminar con mayor facilidad los tejidos blandos, demostrando una sensibilidad (Se) y especificidad (Sp) del 100 y 93%, respectivamente⁴. Gracias a estos valores, la RM mejora la visualización de las estructuras mediastinales, detecta invasión transdiafragmática, del pericardio y del mediastino, y facilita la posible reseccabilidad del tumor. Sin embargo, la evaluación del parénquima pulmonar es limitada y se ve afectada por los movimientos del corazón y de la respiración, que modifican la resolución causando artefactos.

Recientemente, el PET se ha convertido en una herramienta fundamental por su capacidad para caracterizar el MPM⁸⁻¹⁰. Kato y colaboradores estudiaron 48 pacientes con MPM, encontrando una elevada expresión de GLUT-1, que se asocia con una mayor captación de la fluorodesoxiglucosa (FDG) durante el PET¹¹. Las variantes epiteliales tienden a ser menos activas metabólicamente y la captación suele ser leve o ausente, lo que puede generar falsos negativos¹².

Múltiples estudios han evaluado la Se y Sp del PET en MPM, tanto para el diagnóstico inicial como en el momento de recaída (tablas 1 y 2). Dicha evidencia estableció la superioridad del PET/TAC para estudiar la enfermedad primaria antes de la cirugía, pronosticando además la agresividad biológica de esta y los desenlaces a mediano y largo plazo^{13,14}. No obstante, las imágenes deben interpretarse con cautela debido a la presencia de falsos positivos y negativos. Entre las lesiones que se han reportado como falsos positivos, se encuentran las placas

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad reportada en estudios de PET en MPM

Estudio	Número de pacientes	Sensibilidad	Especificidad	Número de falsos positivos
Bénard ¹⁰ (1998) FDG-PET	28	92% 91% (SUV > 2)*	75% 100% (SUV > 2,0)	1
Gerbaudo (2002) FDG-PET	29	97%	80%	1
Yildirim ¹⁰ (2009) FDG-PET/CT	31	88,2% 94% (SUV > 2,2)	92,9% 100% (SUV > 2,2)	1
Orki (2009) FDG-PET/CT	83	100%	94,8%	2

*Se y Sp para un punto de corte de valor de captación estándar.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad reportada en estudios de PET en MPM para detectar recurrencia

Estudio	Número de pacientes	Sensibilidad	Especificidad	Número de falsos positivos
Tan (2010) FDG-PET/CT	25	94%	100%	1
Gerbaudo (2011) FDG-PET/CT	50	97,6%	75%	1

secundarias a exposición al asbesto, la pleuritis benigna inflamatoria, la tuberculosis de la pleura y el pericardio, el derrame paraneumónico y las fistulas broncopleurales.

Figura 1. Imágenes de PET/TAC 18-FDG, en los planos axial y coronal (A y B), demuestran cambios posquirúrgicos por neumonectomía derecha (ocupación del hemitórax derecho por el hígado) y foco hipercaptante mediastinal (flechas), lateral a raíz aórtica, en continuidad con aurícula derecha (no visualizada).

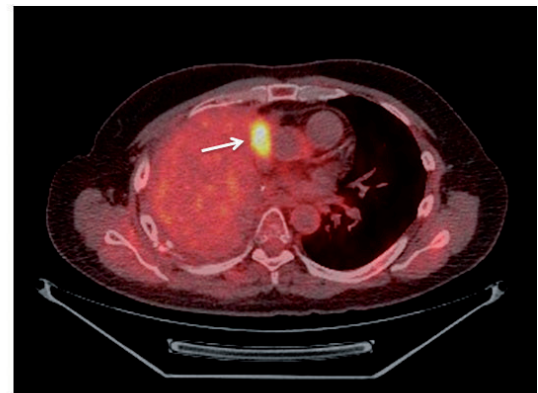
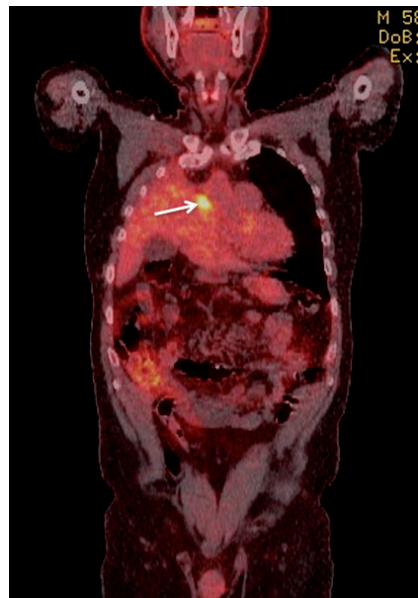
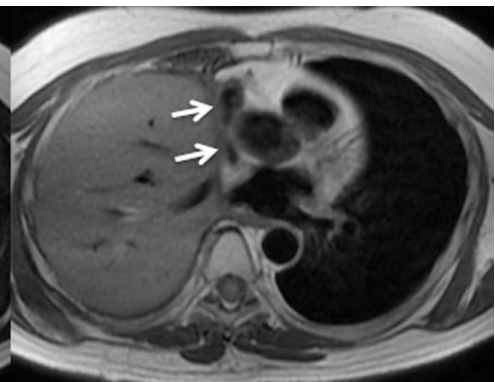
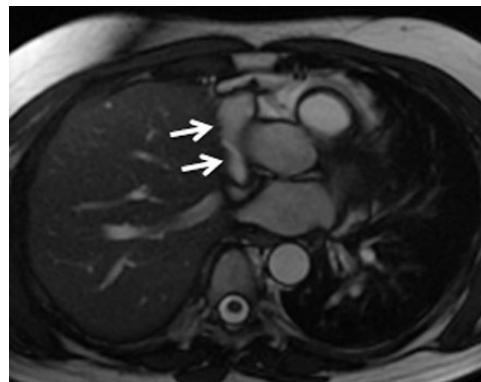


Figura 2. Imágenes por resonancia magnética del tórax, en el plano axial (FIESTA y T1), demuestran que foco hipercaptante de FDG visualizado en el PET/CT corresponde a auriculilla derecha, en continuidad con aurícula derecha (flechas).



En la secuencia de imágenes de nuestro caso, se observa hipercaptación de la auriculilla simulando actividad tumoral residual. La literatura disponible evidencia que la captación de la FDG por el miocardio es altamente variable; en el 2007, Inglese y colaboradores describieron una serie de 26 pacientes en los que se halló una gran heterogeneidad espacial y temporal en el patrón de captación del marcador en el corazón¹⁵. Otros estudios han descrito una gran variabilidad intraobservador¹⁵. La captación de FDG por el miocardio es dependiente del nivel plasmático de glucosa, de los ácidos grasos libres y de la insulina, sin que se haya logrado caracterizar una relación entre la duración del ayuno y la captación del miocardio.

El PET como herramienta para el seguimiento de la respuesta en oncología se realiza con seis horas de ayuno; sin embargo, a pesar del adecuado cumplimiento de esta norma, es difícil predecir el grado de captación fisiológica de la FDG por el miocardio. Con cierta frecuencia, se han identificado algunos patrones de captación normales que pueden interpretarse como tumor residual, entre otros, la actividad focal en los músculos papilares, las aurículas, la base y la región anteroapical distal del ventrículo izquierdo. También puede evidenciarse aumento de la captación por hipertrofia lipomatosa del septo interatrial, de la grasa epicárdica y pericárdica, por fibrilación auricular, sarcoidosis, endocarditis, miocarditis o pericarditis¹⁶. Así mismo, se observa hipercaptación en presencia de daño miocárdico inducido por radiación¹⁷.

Israel y colaboradores estudiaron 504 pacientes para buscar la correlación entre la captación miocárdica y 51 variables clínicas, concluyendo que hay una mayor captación en pacientes menores de 30 años, cuando el ayuno es menor a cinco horas, en individuos con falla cardíaca y entre quienes están recibiendo benzodiazepinas¹⁸. En pacientes con isquemia, también puede haber alteraciones en el miocardio que cambian el metabolismo basado en ácidos grasos por uno dependiente de glucosa¹⁶. Algunas investigaciones han informado alteraciones en la captación de la FDG poscirugía y radioterapia en sujetos con MPM que pueden confundirse de forma rutinaria con enfermedad residual, entre ellos el más importante es la intensidad de la auriculilla derecha.

Referencias

1. Yanagawa J, Rusch V. Surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* [online] 2013 [cited 2013 Jun 19];23(1):73-87, vi.
2. Weder W, Opitz I, Stahel R. Multimodality strategies in malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* [online] 2009 [cited 2013 Jun 19];21(2):172-6.
3. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, DeCamp MM Jr, Swanson SJ, Liptay MJ, et al. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* [online] 1997;63(2):334-8.
4. Gerbaudo VH, Katz SI, Nowak AK, Francis RJ. Multimodality imaging review of malignant pleural mesothelioma diagnosis and staging. *PET Clin*. 2011;6(3):275-97.
5. Nguyen BD. PET/CT Demonstration and Monitoring of Thoracic and Abdominal Wall Mesothelioma. *Clin Nucl Med*. 2013;1-4.
6. Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(2):254-9.
7. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol*. 2002;41(1):1-9. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11750145>>.
8. Gill RR, Gerbaudo VH, Sugarbaker DJ, Hatabu H. Current trends in radiologic management of malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;21(2):111-20.
9. Yamamuro M, Gerbaudo VH, Gill RR, Jacobson FL, Sugarbaker DJ, Hatabu H. Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol*. 2007;64(3):356-66.
10. Orcajo Rincón J, Alonso Farto JC, Rotger Regi A, Hernández Pérez R, Hualde AM, Pérez Aradas V. [Usefulness of 18F-FDG PET-CT in the presurgical assessment of malignant pleural mesothelioma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Rev Esp Med Nucl*. 2011;30(5):307-10.
11. Kato Y, Tsuta K, Seki K, Maeshima AM, Watanabe S, Suzuki K, et al. Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. *Mod Pathol*. 2007;20(2):215-20.
12. Fuccio C, Spinapoliche EG, Ferretti A, Castellucci P, Marzola MC, Trifirò G, et al. (18)F-FDG-PET/CT in malignant mesothelioma. *Biomed Pharmacother*. 2013;8-11.
13. Subramaniam RM, Wilcox B, Aubry MC, Jett J, Peller PJ. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging of malignant pleural mesothelioma.
14. Serman DH, Albelda SM. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology*. 2005;10(3):266-83.
15. Inglese E, Leva L, Matheoud R, Sacchetti G, Secco C, Gandolfo P, et al. Spatial and temporal heterogeneity of regional myocardial uptake in patients without heart disease under fasting conditions on repeated whole-body 18F-FDG PET/CT. *J Nucl med*. 2007;48(10):1662-9.
16. Maurer AH, Burshteyn M, Adler LP, Steiner RM. How to differentiate benign versus malignant cardiac and paracar-

- diac 18F FDG uptake at oncologic PET/CT. *Radiographics*. 2011;31(5):1287-305.
17. Zöphel K, Kotzerke J. High intraindividual variability of global myocardial 18F-FDG uptake over time. *J Nucl Med*. 2008;49(9):1570.
18. Israel O, Weiler-Sagie M, Rispler S, Bar-Shalom R, Frenkel A, Keidar Z, et al. PET/CT quantitation of the effect of patient-related factors on cardiac 18F-FDG uptake. *J Nucl Med*. 2007;48(2):234-9.
19. Bénard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography.
20. Yildirim H, Metintas M, Entok E, Ak G, Ak I, Dundar E, et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. *J Thor Oncol*. 2009;4(12):1480-4.

Trombosis cava con extensión auricular en un paciente con hepatocarcinoma

Inferior vena cava thrombosis with atrial extension in a patient with hepatocellular carcinoma

► Diego Aguirre¹, Laura Bernal², Hernán Carranza^{3,4}, Carlos Vargas^{3,4}, Jorge Miguel Otero^{3,4}, Belén de Molano⁵, Andrés Felipe Cardona²⁻⁴

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

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

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

⁴Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC) (Bogotá, Colombia).

⁵Departamento de Medicina Interna, Sección Gastroenterología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

El hepatocarcinoma (HC) es una neoplasia con cierta propensión a invadir estructuras vasculares, como la vena porta y la hepática, donde causa trombosis tumoral, hallazgo que representa un importante predictor de mortalidad. La frecuencia de invasión vascular se ha estimado en el 7,5%, aunque algunas series han informado frecuencias que oscilan alrededor del 30% en autopsias¹. La frecuencia aumenta de forma significativa según el tamaño tumoral², y, en algunos casos, el trombo tumoral de la vena hepática puede extenderse hasta la cava inferior (VCI) y a la aurícula derecha, evento reportado entre el 3,8 y 6%, y el 2 y 11%, respectivamente³⁻⁴. La presencia de trombosis es mayor en pacientes con HC localmente avanzado o metastásico. No obstante, la trombosis tumoral con extensión a la VCI y a la aurícula derecha es bastante rara, ya que se han reportado menos de 300 casos.

En general, el pronóstico de pacientes que presentan esta condición es bastante pobre, con una mediana de supervivencia global (SG) de 1,9 meses y una supervivencia estimada a 6 y 12 meses del 24 y 0%, respectivamente. Si la obstrucción de la VCI es total, se puede desarrollar un síndrome de Budd-Chiari secundario, pero, en el caso contrario, puede no haber síntomas ni signos clínicos específicos, por lo que la mayoría de los diagnósticos se realizan post mórtem. Con los avances tecnológicos en imaginología, el reconocimiento de esta condición clínica ha venido en aumento, permitiendo reconocer otras complicaciones, como el infarto pulmonar y la falla cardíaca, que se asocia a muerte súbita en presencia de obstrucción aguda de la válvula tricúspide, con compromiso del tracto de salida ventricular o embolismo pulmonar⁶.

La literatura es escasa respecto de la fisiopatología de la trombosis tumoral en el HC. Entre las alteraciones encontradas, se han identificado algunas moléculas de adhesión, como MT1-MMP y MMP-2, y se ha observado sobreexpresión del factor tisular (FT). Este último ha sido identificado en células tumorales de HC y representa un mecanismo importante implicado en el desarrollo de un estado hipercoagulable que promueve la trombosis local y sistémica⁷. El FT induce la migración y adhesión celular, y promueve la angiogénesis, en parte mediada por el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (vascular endothelial growth factor, VEGF), que, a su vez, contribuye con la progresión y la metástasis. Las proteínas que se generan por la activación del sistema de coagulación en respuesta al daño tisular coadyuvan con la angiogénesis propia de la reparación tisular.

Esta neovascularización activa es un mecanismo identificado de progresión en el HC, donde provee oxígeno y nutrientes, facilitando el crecimiento tumoral y una ruta para la invasión del sistema circulatorio. Así, los niveles de expresión del FT se han correlacionado positivamente con la presencia de invasión venosa y trombosis tumoral⁸; esto podría sugerir que los valores de FT sirven para determinar la progresión tumoral de forma independiente, sin embargo, se requieren más estudios para aclarar su valor predictivo y pronóstico^{9,10}. Por otro lado, los niveles de VEGF parecen útiles para predecir la invasión venosa por el HC, encontrando también deficiencia de proteína C, S y antitrombina III, incluso en ausencia de enfermedad hepática preexistente.

Varios estudios han establecido que el tamaño tumoral y el nivel de alfa fetoproteína (AFP) son

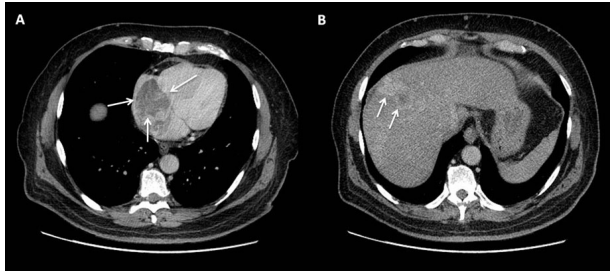


Figura 1. Imágenes de escanografía con contraste, en bases pulmonares (A), demuestran trombo endoluminal en aurícula derecha (flechas), heterogéneo. En la imagen a la altura del hígado (B), se observa lesión focal irregular, hipervasculosa, en lóbulo derecho (flechas), sospechosa de lesión neoplásica.

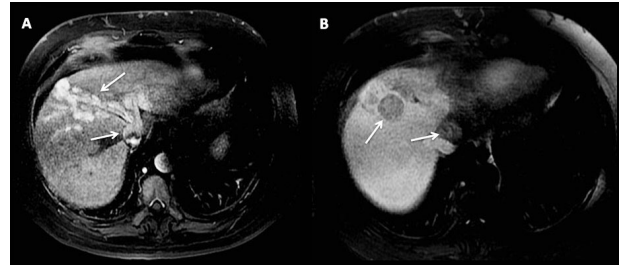


Figura 2. Imágenes del abdomen superior por resonancia magnética, con información gradiente de eco, posterior a la administración de medio de contraste paramagnético, durante la fase arterial (A) y venosa portal (B), que demuestran lesión hipervasculosa, con compromiso de venas hepáticas media e izquierda por trombo tumoral, con extensión a vena cava inferior (flechas). Obsérvese que la lesión nodular dominante presenta lavado de contraste en la fase portal, al igual que el trombo tumoral de vena cava inferior (flechas).

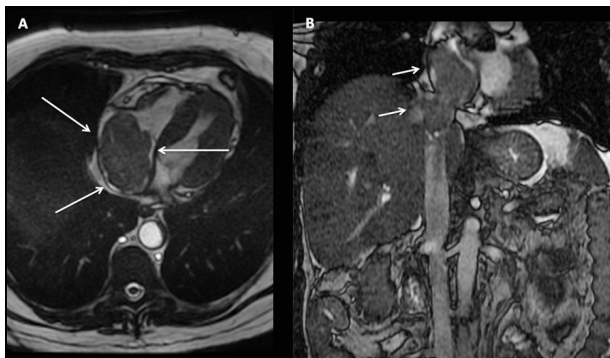
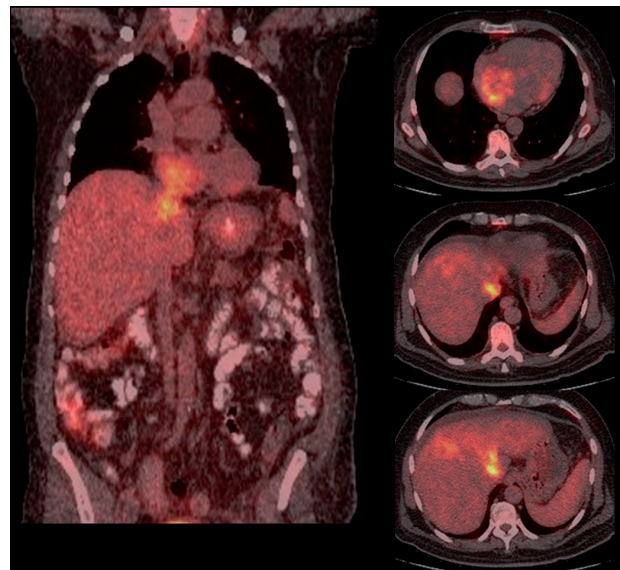


Figura 3. Imágenes por resonancia magnética cardíaca en los planos axial (A) y coronal (B), secuencia Fiesta, que demuestran trombo endoluminal en aurícula derecha, el cual se extiende desde la vena cava inferior porción hepática (flechas).

Figura 4. Imágenes de PET/CT 18-FDG en los planos coronal y axial (A y B), que demuestran lesión hipermetabólica que se extiende desde el parénquima hepático, compromete la vena cava inferior, hasta la aurícula derecha, correspondiente a carcinoma hepatocelular, con trombosis tumoral de venas hepática, vena cava inferior y aurícula derecha.



predictores de la presencia o ausencia de invasión vascular. Se ha mostrado mayor incidencia de trombosis tumoral en pacientes con niveles de AFP superiores a 1.000 ng/ml². Koo y colaboradores describieron un posible mecanismo fisiopatológico de tipo mecánico, donde la obstrucción del flujo sanguíneo generada por la compresión tumoral contribuye con el desarrollo de un estado protrombótico⁴. Por último, se ha establecido una clara relación entre la infección por el virus de hepatitis B (VHB), la coinfección por hepatitis C y el desarrollo de trombosis tumoral.

El proceso carcinogénico iniciado por el VHB se da a través de la instauración de un estado inflamatorio procoagulante, con extensa activación de múltiples citoquinas. Estos cambios patológicos contribuyen con la trombosis tumoral, que se asocia con el aumento en los niveles de ADN circulante del VHB. Un estudio publicado recientemente demostró en pacientes VHB

positivos la activación de la vía TGFβ-miR-34a-CCL22, responsable de la inmunosupresión en el microambiente tumoral y en el sistema venoso circundante, que favorece la diseminación de las células anormales¹¹. También, se han hallado niveles alterados de micro-RNA resultantes de la expresión aberrante de algunos genes, que contribuyen con el desarrollo de metástasis, incluyendo el micro-RNA-135a y el FOXM1-miR-135a-MTSS1¹².

La remoción quirúrgica del trombo tumoral es técnicamente difícil y altamente mórbida; de igual forma, la mortalidad informada después de este procedimiento excede el 15% en las cuatro semanas siguientes a la intervención. La dificultad es mayor, considerando que los pacientes se encuentran en un estado avanzado de la enfermedad, con cirrosis grave y una reserva funcional hepática limitada. Sin embargo, la hepatectomía radical más trombectomía

se realiza con cierta frecuencia luego del desarrollo de la técnica de exclusión vascular hepática total (THVE, por su sigla en inglés)¹³. Aunque este procedimiento sea exitoso, el trombo recurre en el 30% de los casos, por lo que siempre se requiere terapia anticoagulante, que no modifica la supervivencia reportada entre los 8 y 12 meses.

Referencias

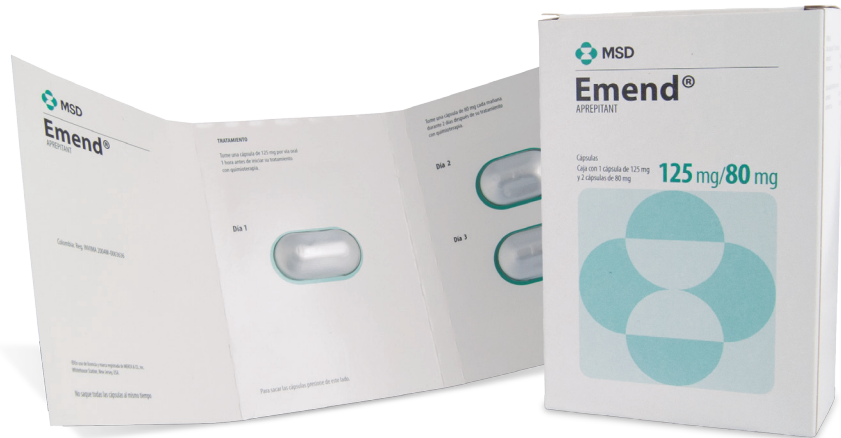
1. Inoue Y, Hayashi M, Katsumata T, Shibayama Y, Tanigawa N. Hepatocellular carcinoma with right atrial tumor thrombus: report of a case. *Surgery Today*. 2011;41(8):1122-9.
2. Panduranga P, Al-Mukhaini M, Ratnam L, Al-Harthy S. Mobile right atrial thrombus with pulmonary thromboembolism in a patient with advanced hepatocellular carcinoma and disseminated tumor thrombosis. *Heart Views*. 2011;12(4):173-7.
3. Georgen M, Regimbeau J-M, Kianmanesh R, Marty J, Farges O, Belghiti J. Removal of hepatocellular carcinoma extending in the right atrium without extracorporeal bypass. *J Am Coll Surg*. 2002;195(6):892-4.
4. Sung AD, Cheng S, Moslehi J, Scully EP, Prior JM, Loscalzo J. Hepatocellular carcinoma with intracavitary cardiac involvement: a case report and review of the literature. *Am J Cardiol*. 2008;102(5):643-5.
5. Tse HF, Lau CP, Lau YK, Lai CL. Transesophageal echocardiography in the detection of inferior vena cava and cardiac metastasis in hepatocellular carcinoma. *Clin Cardiol*. 1996;19(3):211-3.
6. Lin HH, Hsieh CB, Chu HC, Chang WK, Chao YC, Hsieh TY. Acute pulmonary embolism as the first manifestation of hepatocellular carcinoma complicated with tumor thrombi in the inferior vena cava: surgery or not? *Dig Dis Sci*. 2007;52(6):1554-7.
7. Masci G, Magagnoli M, Grimaldi A, Covini G, Carnaghi C, Rimassa L, et al. Metastasis of hepatocellular carcinoma to the heart: a case report and review of the literature. *Tumori*. 2004;90(3):345-7.
8. Poon RT, Lau CP, Ho JW, Yu W, Fan S, Wong J. Tissue factor expression correlates with tumor angiogenesis and invasiveness in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2003;9(14):5339-45.
9. Connolly GC, Chen R, Hyrien O, Mantry P, Bozorgzadeh A, Abt P, et al. Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma. *Thromb Res*. 2008;122(3):299-306.
10. Belting M, Ahamed J, Ruf W. Signaling of the tissue factor coagulation pathway in angiogenesis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(8):1545-50.
11. Yang P, Li Q, Feng Y, Zhang Y, Markowitz GJ, Ning S, et al. TGF- β -miR-34a-CCL22 signaling-induced Treg cell recruitment promotes venous metastases of HBV-positive hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*. 2012;22(3):291-303.
12. Liu S, Guo W, Shi J, Li N, Yu X, Xue J, et al. MicroRNA-135a contributes to the development of portal vein tumor thrombus by promoting metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(2):389-96.
13. Li AJ, Zhou WP, Lin C, Lang XL, Wang ZG, Yang XY, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus: a new classification for surgical guidance. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013;12(3):263-9.
14. Liu J, Wang Y, Zhang D, Liu B, Ou Q. Comparison of survival and quality of life of hepatectomy and thrombectomy using total hepatic vascular exclusion and chemotherapy alone in patients with hepatocellular carcinoma and tumor thrombi in the inferior vena cava and hepatic vein. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(2):186-94.

Calidad de Vida para el paciente Oncológico

Línea de Soporte MSD Oncología

EMEND®
(aprepitant, MSD)

Registro Sanitario INVIMA 2004 M-0003636



EMEND® IV
(fosaprepitant dimeglumina, MSD)

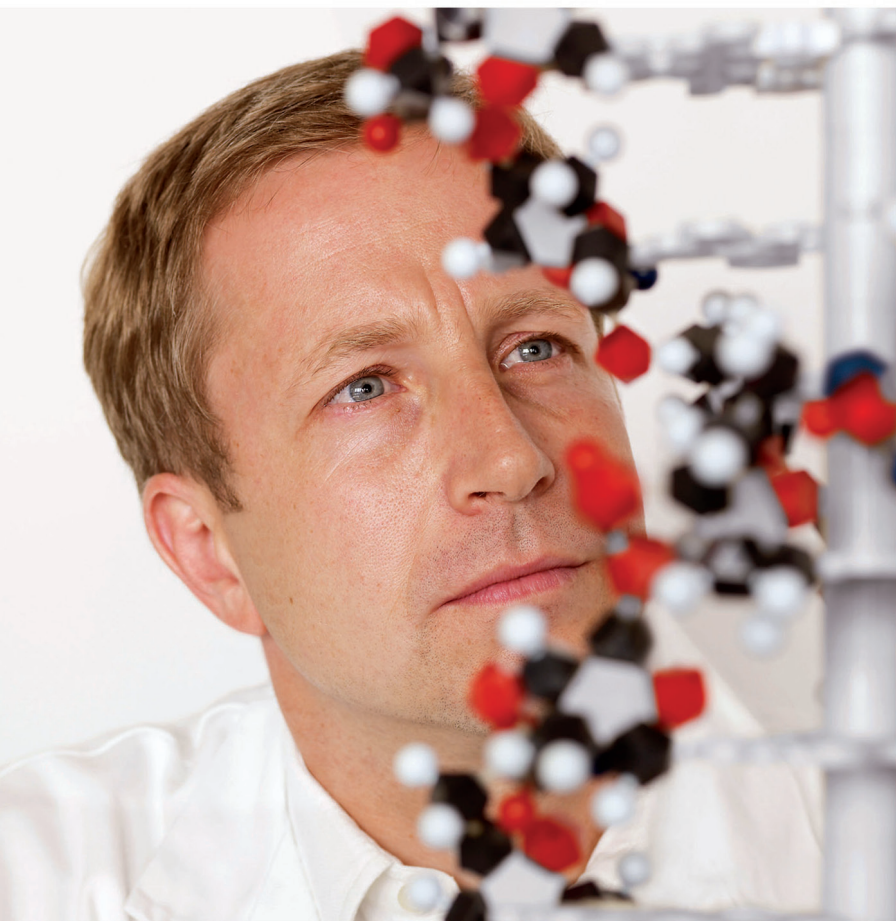
Registro Sanitario INVIMA 2011M-0012508



Onicit®
palonosetrón

Registro Sanitario INVIMA 2006 M-0005887





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, uniendo los apellidos 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 resuma 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 bilirubina >1 x LSN debido al riesgo aumentado de muerte relacionada con toxicidad y neutropenia.

INDICACIONES Y USO

Ixemptra® 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. Ixemptra® 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.
- Ixemptra® en combinación con capecitabina está contraindicado en pacientes con AST o ALT >2,5 x LSN o bilirubina >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 Ixemptra®.
- Mielosupresión: Se manifiesta principalmente como neutropenia. Se recomienda realizar recuentos de células sanguíneas periféricas frecuentes para todos los pacientes que reciben Ixemptra® y ajustar la dosis cuando sea apropiado.
- Los pacientes tratados con Ixemptra® como monoterapia deben recibir una dosis reducida dependiendo del grado de insuficiencia hepática. No se recomienda el uso de Ixemptra® en pacientes con AST o ALT >10 x LSN o bilirubina >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 Ixemptra® y deben ser observados para detectar reacciones de hipersensibilidad.
- Ixemptra® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres que no queden embarazadas mientras reciben Ixemptra®.
- Reacciones adversas cardíacas: Se debe ser cauto con los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca. En los pacientes que desarrollan isquemia cardíaca o función cardíaca disminuida se debe considerar la suspensión de Ixemptra®.
- Dado que Ixemptra® 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/artralgia, 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 Ixemptra®.

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 Ixemptra® 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

** Cancer de Mama Metastático

Dosis inicial en LMC fase crónica

Una tableta,
Una vez al día¹
100mg



✓ **SPRYCEL®** ofrece una respuesta duradera y mejora la sobrevida 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 distensión 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.

