

# REVISTA DE ESPECIALIDADES MÉDICO-QUIRÚRGICAS

Órgano oficial de difusión científica del ISSSTE



GOBIERNO DE  
MÉXICO



ISSSTE  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

<http://www.remq-issste.com>

ISSN: 1665-7330

Volumen 26 | Mayo-Agosto 2022

Indexada en: Directorio de Revistas LATINDEX (folio 12681), BD-Periódica-UNAM, LILACS, ARTEMISA

## ARTÍCULOS ORIGINALES

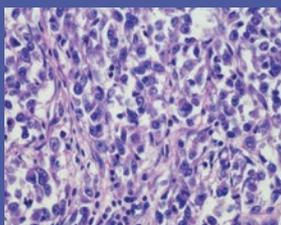
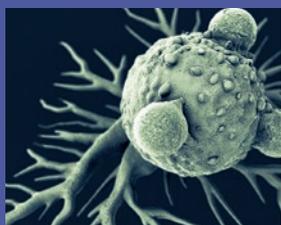
- 33 **Oxford Hip Score y su correlación con las zonas de Gruen en postoperados de artroplastia de cadera**  
*Leonardo F. Chávez-Gasque, Alejandro González-Rebattu y González y Martha B. Cárdenas-Turrent*
- 46 **Perfil inmunohistoquímico de cáncer de mama en pacientes de un Hospital Regional del ISSSTE, de 2015 a 2018**  
*Francisco Salazar-Macías y Sergio Guerrero-Vázquez*
- 61 **Disfunción eréctil en pacientes postoperados de RTUP monopolar: ISSSTE**  
*Rafael Martínez-Pineda, Lisandro C. Vázquez-Niño, Jorge O. Alvérez-González, Viridiana Rocha-Chávez y Patricio Cruz García-Villa*

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 69 **Pertuzumab y trastuzumab emtansina en (neo) adyuvancia en cáncer de mama HER2 positivo**  
*Denisse Añorve-Bailón y Ariadna C. Sánchez-Gámez*
- 76 **¿Cómo abordar y tratar actualmente el linfoma folicular?**  
*Juan M. Pérez-Zúñiga, Rosalinda Peñaloza-Ramírez, Eleazar Hernández-Ruiz, José L. Álvarez-Vera, José A. de la Peña-Celaya, Luara L. Arana-Luna, Leire Montoya-Jiménez, Ma. Eugenia Espitia-Ríos y Martha Alvarado-Ibarra*

## CASO CLÍNICO

- 87 **Isquemia digital inducida por vasopresores como reporte de un caso**  
*Jesús A. Martínez-Álvarez, Zyanya L. Tamayo-González, Mariela A. González-Quezada y Mario A. Méndez-Morales*



PERMANER MÉXICO  
[www.permayer.com](http://www.permayer.com)



# REVISTA DE ESPECIALIDADES MÉDICO-QUIRÚRGICAS

Órgano oficial de difusión científica del ISSSTE

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)

Indexada en: Directorio de Revistas LATINDEX (folio 12681), BD-Periódica-UNAM, LILACS, ARTEMISA

http://www.remq-issste.com

Volumen 26 | Número 2 | Mayo-Agosto 2022 - ISSN: 1665-7330

Director general	Director Normativo en Salud	Editora en jefe	Fundador	Cofundadora
Dr. Pedro Mario Zenteno Santaella <i>Dirección General del ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Ramiro López Elizalde <i>Dirección Normativa en Salud del ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dra. Denisse Añorve Bailón <i>Subdirección de Enseñanza e Investigación, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Manuel Antonio López Hernández* <i>Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís* <i>Servicio de Oncología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>

Coeditoras	Subdirectora de regulación y atención hospitalaria	Editor en inglés
Dra. Silvia García <i>Servicio de Investigación Clínica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dra. Dylan Lucía Díaz Chiguer <i>Subdirección de Regulación y de Atención Hospitalaria, Dirección Normativa en Salud, ISSSTE, Ciudad de México</i>	Dr. Paul Mondragón Terán <i>Coordinación de Investigación, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>
Dra. Martha Alvarado Ibarra <i>Dirección, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>		

Consejo editorial		
Dr. Sofía Alcaraz Estrada <i>División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Demetrio Arturo Bernal Alcántar <i>Servicio de Enseñanza, Hospital General Tacuba, Ciudad de México, México</i>	Dra. Ileana Patricia Canto Cetina <i>Facultad de Medicina, Unidad de Investigación en Obesidad, UNAM, Ciudad de México, México</i>
Dra. María del Rocío Thompson Bonilla <i>Laboratorio de Medicina Genómica, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Ramón Mauricio Coral Vázquez <i>Sección de Estudios de Posgrado, Escuela Superior de Medicina, IPN, Ciudad de México, México</i>	Dr. Asiselo de J. Villagómez Ortiz <i>Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>

Comité editorial			
Dra. Thelma Canto Cetina <i>Investigación, Universidad Autónoma de Yucatán (UADY), Mérida, Yuc., México</i>	Dr. José Luis Aceves Chimal <i>Cardiología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Juan Antonio Pineda Juárez <i>Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dra. Lilia Andrade Ortega <i>Reumatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>
Dr. Luis Davila Maldonado <i>Coordinación, Unidad de Educación, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México</i>	Dr. Luis Felipe Montaño Estrada <i>Facultad de Medicina, Departamento de Biología Celular, UNAM, Ciudad de México, México</i>	Dra. Erika Vargas Quevedo <i>Medicina Interna Pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. José Horacio Cano Cervantes <i>Neurología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>
Dr. Juan Antonio Suárez Cuenca <i>Servicio de Investigación Clínica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Fernando Aldaco Sarvide <i>Servicio de Oncología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Eduardo Cárdenas Cárdenas <i>Oncología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Jorge Chaurand Lara <i>Cirugía Maxilofacial, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>
Dr. Alejandro Flores Arizmendi <i>Servicio de Cardiología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	M. en C. Guillermo García Castillo <i>Laboratorio de Histocompatibilidad, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dra. Julieta Danira Morales Portano <i>Cardiología Intervencionista, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Ramón de Jesús Velarde Ayala <i>Servicio de Investigación, Hospital General Dr. Daniel Gurría Urgell, ISSSTE, Tabasco, Tab., México</i>
Dr. Sergio Sauri Suárez <i>Servicio de Neurología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Ángel Alfonso Garduño Pérez <i>Servicio de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Diego Méndez Rosito <i>Neurocirugía, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Bruno Ali López Luis <i>Infectología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>
Dra. Alma Vergara López <i>Servicio de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dra. Alma Benito Resendiz <i>Oncología Pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Antonio Torres Fonseca <i>Jefatura de Servicios, Dirección Normativa de Salud, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Manuel Nolasco Quirroga <i>Enseñanza e Investigación, Clínica Huachinango, ISSSTE, Puebla, Pue., México</i>
Dr. Arturo Pabel Miranda Aguirre <i>Servicio de Oncología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Alfredo Cortés Algara <i>Ginecología y Obstetricia, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. José Ángel Fonseca Alva <i>Unidad de Hemodíalisis, Clínica de Especialidades Nicolás Bravo, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Humberto García Aguilar <i>Cardiología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>
Dra. Verónica Andrade Almaraz <i>Enseñanza e Investigación, Hospital Regional Centenario de la Revolución, ISSSTE, Cuernavaca, Mor., México</i>	Dra. Mónica Escamilla Tilch <i>Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	Dr. Juan Alberto Tenorio <i>Oncología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México</i>	



**ISSSTE**



**PERMANER MÉXICO**  
www.permaner.com

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<https://publisher.remq-issste.permanyer.com/login.php>



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



**PERMANYER**  
www.permanyer.com

#### Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
permnyer@permnyer.com

#### Permanyer México

Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
Tel.: +52 55 2728 5183  
mexico@permnyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISSN: 1665-7330

Ref.: 7310AX222

#### Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

*Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2022 Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Publicado por Permanyer.

REVISTA DE ESPECIALIDADES  
**MÉDICO-QUIRÚRGICAS**  
Órgano oficial de difusión científica del ISSSTE

## ÍNDICE

### ARTÍCULOS ORIGINALES

**Oxford Hip Score y su correlación con las zonas de Gruen en postoperados de artroplastia de cadera** 33  
*Leonardo F. Chávez-Gasque, Alejandro González-Rebattu y González y Martha B. Cárdenas-Turrent*

**Perfil inmunohistoquímico de cáncer de mama en pacientes de un Hospital Regional del ISSSTE, de 2015 a 2018** 46  
*Francisco Salazar-Macías y Sergio Guerrero-Vázquez*

**Disfunción eréctil en pacientes postoperados de RTUP monopolar: ISSSTE** 61  
*Rafael Martínez-Pineda, Lisandro C. Vázquez-Niño, Jorge O. Alvírez-González, Viridiana Rocha-Chávez y Patricio Cruz García-Villa*

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

**Pertuzumab y trastuzumab emtansina en (neo) adyuvancia en cáncer de mama HER2 positivo** 69  
*Denisse Añorve-Bailón y Ariadna C. Sánchez-Gámez*

**¿Cómo abordar y tratar actualmente el linfoma folicular?** 76  
*Juan M. Pérez-Zúñiga, Rosalinda Peñaloza-Ramírez, Eleazar Hernández-Ruiz, José L. Álvarez-Vera, José A. de la Peña-Celaya, Luara L. Arana-Luna, Leire Montoya-Jiménez, Ma. Eugenia Espitia-Ríos y Martha Alvarado-Ibarra*

### CASO CLÍNICO

**Isquemia digital inducida por vasopresores como reporte de un caso** 87  
*Jesús A. Martínez-Álvarez, Zyanya L. Tamayo-González, Mariela A. González-Quezada y Mario A. Méndez-Morales*

**Instrucciones para los autores** 91

REVISTA DE ESPECIALIDADES  
**MÉDICO-QUIRÚRGICAS**  
Órgano oficial de difusión científica del ISSSTE

**INDEX**

**ORIGINAL ARTICLES**

**Correlation between Oxford Hip Score and Gruen's zones in postoperative hip arthroplasty** 33  
*Leonardo F. Chávez-Gasque, Alejandro González-Rebattu y González, and Martha B. Cárdenas-Turrent*

**Immunohistochemical profile of breast cancer in patients of an ISSSTE Regional Hospital from 2015 to 2018** 46  
*Francisco Salazar-Macías and Sergio Guerrero-Vázquez*

**Erectile dysfunction in post-operated patients with monopolar TURP: ISSSTE** 61  
*Rafael Martínez-Pineda, Lisandro C. Vázquez-Niño, Jorge O. Alvídrez-González, Viridiana Rocha-Chávez, and Patricio Cruz García-Villa*

**REVIEW ARTICLES**

**Pertuzumab and trastuzumab emtansine in (neo) adjuvant therapy in HER2 positive breast cancer** 69  
*Denisse Añorve-Bailón and Ariadna C. Sánchez-Cámez*

**How to currently approach and treat follicular lymphoma?** 76  
*Juan M. Pérez-Zúñiga, Rosalinda Peñaloza-Ramírez, Eleazar Hernández-Ruiz, José L. Álvarez-Vera, José A. de la Peña-Celaya, Luara L. Arana-Luna, Leire Montoya-Jiménez, Ma. Eugenia Espitia-Ríos, and Martha Alvarado-Ibarra*

**CLINICAL CASE**

**Vasopressor-induced digital ischemia as a case report** 87  
*Jesús A. Martínez-Álvarez, Zyanya L. Tamayo-González, Mariela A. González-Quezada, and Mario A. Méndez-Morales*

**Instructions for authors** 91

# Oxford Hip Score y su correlación con las zonas de Gruen en postoperados de artroplastia de cadera

Leonardo F. Chávez-Gasque<sup>1\*</sup>, Alejandro González-Rebattu y González<sup>2</sup> y Martha B. Cárdenas-Turrent<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Corta estancia, Grupo Dalinde-San Ángel Inn; <sup>2</sup>Ortopedia, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE; <sup>3</sup>Epidemiología, Hospital General 1° de Octubre, ISSSTE. Ciudad de México, México

## Resumen

**Introducción:** La artroplastia total de cadera (ATC) es un tratamiento quirúrgico que proporciona, en la artrosis, una mejoría en la calidad de vida. En el Hospital Regional 1° de Octubre no se cuenta con una valoración estandarizada de los pacientes postoperados de una ATC, imposibilitando determinar si existe o no un tratamiento quirúrgico exitoso. **Objetivo:** Calcular la correlación lineal y el coeficiente de correlación entre el resultado del cuestionario Oxford Hip Score (OHS) y el puntaje de las zonas de Gruen. **Material y métodos:** Este estudio está diseñado con una muestra no probabilística y por cuotas, como prospectivo, transversal y analítico. Se aplicó por conveniencia la autoevaluación (OHS) a todos los pacientes que acudieron a consulta en su 6° mes posquirúrgico. **Resultados:** Fueron encuestados y evaluadas las radiografías de 20 pacientes, con una edad media de 61.6 años. La correlación que se encontró fue de 0.16, la cual no es clínicamente aplicable. **Conclusiones:** OHS facilita la realización de seguimiento posquirúrgico de la calidad de vida de los pacientes postoperados de ATC. La valoración radiográfica del componente femoral tiene una utilidad limitada.

**Palabras clave:** Artroplastia. Oxford Hip Score. Zonas de Gruen.

## Correlation between Oxford Hip Score and Gruen's zones in postoperative hip arthroplasty

### Abstract

**Background:** Total hip arthroplasty (THA) is a surgical treatment that provides an improvement in the quality of life in osteoarthritis. At Hospital Regional 1° de Octubre, there is no standardized assessment of postoperative patients for a THA, making impossible to determine whether or not there is a successful surgical treatment. **Objective:** To calculate the linear correlation and the correlation coefficient between the Oxford Hip Score (OHS) questionnaire result and the Gruen zones score. **Material and methods:** This study is designed with a non-probabilistic sample and by quotas, as prospective, cross-sectional, and analytical. The self-assessment (OHS) was applied for convenience to all the patients who attended to their 6th post-surgical month consultation. **Results:** The radiographs of 20 patients, with a mean age of 61.6 years, were surveyed and evaluated. The correlation found was 0.16, which is not clinically applicable. **Conclusions:** OHS facilitates post-surgical follow-up of the quality of life of post-operative THA patients. Radiographic assessment of the femoral component has limited utility.

**Keywords:** Arthroplasty. Oxford Hip Score. Gruen's zones.

#### \*Correspondencia:

Leonardo F. Chávez Gasque  
E-mail: chavezgasque@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 13-08-2019  
Fecha de aceptación: 01-03-2021  
DOI: 10.24875/REMQ.19000075

Disponible en internet: 15-02-2023  
Rev Esp Méd Quir. 2022;26:33-45  
www.remq-issste.com

1665-7330 / © 2021 Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La artrosis de la cadera es una patología muy frecuente en la consulta externa ortopédica que se asocia con dolor y alteración funcional, y genera un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y altos costos para el sistema de salud<sup>1</sup>.

La artroplastia total de cadera es un tratamiento quirúrgico que actualmente está ampliamente difundido; la mayoría de los autores concuerdan en que sus beneficios funcionales superan los riesgos clínicos de la intervención y el coste de esta. Proporciona en la artrosis una mejoría de la calidad de vida de los pacientes, la cual parece ser independiente de la edad, género, lado y estado funcional previo<sup>2</sup>. Sin embargo, con respecto a la recuperación de la fuerza muscular o el desempeño normal de las actividades diarias, el reemplazo quirúrgico de la articulación de la cadera no siempre conduce a resultados favorables<sup>3-5</sup>. Se han descrito buenos resultados, pero la mayoría desde un punto de vista eminente clínico, basado en escalas de valoración y exploración objetiva<sup>6-8</sup>.

Actualmente se reconoce que en la valoración del resultado de una técnica ortopédica no solo debe contemplarse el resultado funcional clínico, sino también las expectativas del paciente y las variaciones en su estado de salud percibido, debido a que estas formas de evaluación no siempre son equivalentes<sup>9-12</sup>.

En la historia de las artroplastias totales de cadera se han diseñado múltiples sistemas de evaluación, tanto para asentar su indicación como para analizar sus resultados. Algunos de estos sistemas solo expresaron una apreciación personal del autor, sin definir claramente los criterios de evaluación. Otros utilizaron escalas donde se aplicaron diferentes valores para calificar los resultados. Los valores que se asignan a los pacientes antes y después de una operación pueden ser objetivos o subjetivos, numéricos o descriptivos. Sin embargo, para poder interpretar correctamente los resultados, cualquier método de evaluación debe medir estos valores.

En 1867 se desarrolló una evaluación usando un sistema numérico creado por Ferguson y Howorht, quien fue el precursor de estos métodos. Fue mejorado posteriormente por Merle d'Aubgne, y después por Judet<sup>13</sup>. Ambos sistemas calificaban el dolor, los arcos de movilidad y la marcha, con la limitante de que no

tomaron en cuenta la evaluación de la funcionalidad de los pacientes.

En 1954, Shepard<sup>14</sup>, junto con un grupo de investigación de la *British Association of Orthopaedia*, propuso una escala que consideraba dolor y movilidad activa, agregando una autoevaluación por el paciente.

Más tarde Dannielson<sup>15</sup> modificó el método de graduación de dolor, al diferenciar si este se presentaba al subir escaleras, durante la marcha o en reposo, mejorado la evaluación funcional del dolor.

Posteriormente, en 1968, Goodwin<sup>16</sup>, en nombre de la *American Academy of Orthopaedic Surgeons*, con una escala no numérica<sup>17</sup> agregó la valoración de la apariencia radiográfica.

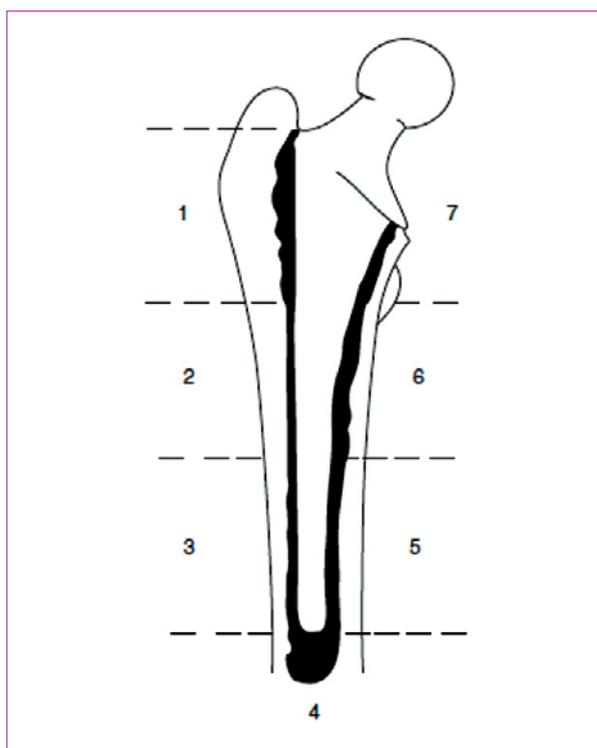
En 1969 Öhman<sup>18</sup> y en 1972 Andersson y Möller-Nielsen<sup>19</sup> modificaron este sistema, estableciendo escalas de rangos, con lo cual fue posible asignar valores globales y facilitar un mejor análisis estadístico.

Para 1972<sup>20</sup>, Charnley reconoció que los resultados comparativos de las artroplastias totales de cadera deben hacerse únicamente con enfermos similares, de tal forma que describió tres categorías, según el paciente presentara enfermedad monoarticular o biarticular y otras enfermedades limitantes de la actividad funcional.

En 1979 Gruen realizó la evaluación radiográfica identificando los cambios en el aspecto radiográfico a largo plazo y describió un conjunto de signos que relacionó con el aflojamiento aséptico. Propuso la división del componente femoral en siete zonas periféricas (Fig. 1) para la detección de líneas radiotransparentes, para facilitar la descripción de los hallazgos radiográficos, los cuales muestran objetivamente los fenómenos de remodelamiento óseo periprotésico. El método consiste en trazar una línea horizontal que pase por el borde superoexterno del cuello de la prótesis. Se dibuja otra línea paralela a las anteriores, que pase por el vértice del trocánter menor. Después se dibuja otra línea horizontal al nivel de la punta del vástago femoral y finalmente se traza una línea horizontal en la distancia media entre estas dos últimas líneas<sup>21</sup>.

En 1985, Kavanagh y Fitzgerald, de la Clínica Mayo<sup>22</sup>, propusieron una evaluación que dividieron en dos partes. La primera corresponde a los aspectos clínicos y la segunda a una evaluación radiográfica.

El *Oxford Hip Score* (OHS)<sup>23</sup> se desarrolló en 1996 en la Universidad de Oxford en inglés, con el fin de evaluar el impacto de estas patologías en la calidad de vida y crear una medición objetiva a partir de la percepción del paciente<sup>24</sup>. Este cuestionario se realizó



**Figura 1.** Zonas de Gruen. Sistema de división de la interfaz entre el componente femoral de la prótesis de cadera y el endostio femoral desde lateral hasta medial. Es útil para valorar las radiolucencias.

como un estudio prospectivo con 220 pacientes, 131 mujeres y 89 hombres, con una edad promedio de 70.5 años; 185 de estos pacientes con osteoartritis primaria, 12 con osteoartritis secundaria a displasia de desarrollo de cadera, 13 antecedentes de fractura de cuello femoral y 9 con artritis u osteonecrosis. Se aplicó antes de la cirugía y seis meses posteriores. Este sistema de puntuación fue sometido a pruebas de reproducibilidad con 68 pacientes, a los cuales se les aplicó en dos ocasiones el cuestionario con 24 horas de diferencia. Se calculó su fiabilidad interna usando alfa de Cronbach, la cual fue para los preoperatorios de 0.84 y a los seis meses de posquirúrgico 0.89.

La escala OHS es una herramienta que evalúa la calidad de vida. Consta de 12 preguntas, cada una con cinco opciones de respuesta, con puntuaciones de 0 a 4. El valor más bajo obtenido (0) corresponde a los pacientes más sintomáticos o con más dificultades y el más alto (48) hace referencia a aquellos que tienen menos afectada su calidad de vida. La calidad de vida se clasifica según los siguientes puntos de corte: excelente > 41, buena 34-41, moderada 27-33 y pobre < 27.

Esta escala es muy útil en la consulta diaria, donde se requiere una herramienta que permita medir la calidad de vida de los pacientes con coxartrosis. Igualmente facilita la realización de seguimiento posquirúrgico de la calidad de vida de dichos pacientes y brinda la posibilidad de llevar a cabo mediciones objetivas en estudios clínicos<sup>25</sup>.

La escala OHS se ha traducido y adaptado culturalmente al español para su aplicación en Latinoamérica, incluyendo a México<sup>26</sup>. La coherencia interna de la OHS versión en español fue evaluada mediante la  $\alpha$  de Cronbach, que arrojó un valor de 0.96. Esto es comparable con otros resultados obtenidos en validaciones realizadas en otros idiomas y con la versión original de la escala OHS. El cuestionario obtuvo un valor alto para el coeficiente de correlación intraclassa (0.98 y 0.99), lo cual indica una fiabilidad muy alta. Estos resultados fueron similares a los encontrados en validaciones en otros idiomas.

La artroplastia total de cadera tiene una vida limitada<sup>27</sup>, pues aparece el aflojamiento del implante en sus componentes<sup>28</sup>. La causa del fracaso protésico es la enfermedad de las partículas. Estas partículas de desgaste desencadenan una reacción invasora de tejido de granulación en la neocápsula articular. Esta reacción va acompañada por una infiltración de histiocitos, linfocitos y macrófagos y se liberan enzimas que inician la reabsorción del tejido óseo alrededor del implante. Al principio existe una osteólisis localizada en la proximidad de la cápsula, osteólisis periprotésica, pero gradualmente se va extendiendo y acaba produciendo el aflojamiento del implante.

El fracaso femoral no suele sobrepasar el 20% y utilizando técnicas de cementación de tercera generación disminuye al 5-10%, a 15 años de seguimiento<sup>29</sup>. El factor fundamental es el tipo de fijación del implante al esqueleto receptor. El cemento y su forma de utilización ejercen una influencia primordial en el descenso actual.

El fracaso del componente femoral tiene una expresión clínica inmediata<sup>30</sup>. La mayoría de las veces, el motivo de la consulta es dolor en el muslo, que antes no había, a la vez que el paciente nota que el miembro se le va quedando más corto debido al hundimiento del vástago<sup>31</sup>. Desde el punto de vista clínico los dos síntomas principales son el dolor y la cojera<sup>32</sup>. El dolor producido por el vástago femoral suele localizarse en el muslo, es de tipo mecánico, aumenta con la carga y mejora con la sedestación y el reposo<sup>3</sup>. Aparece

solamente al ponerse de pie, y el enfermo se ve obligado a utilizar nuevamente el bastón<sup>4</sup>. El dolor aumenta con las rotaciones.

## Objetivo

Calcular la correlación lineal y el coeficiente de correlación entre el resultado del OHS validado en español y la puntuación de las zonas de Gruen, con el propósito de valorar de forma objetiva y estandarizada el reemplazo articular de cadera, en pacientes postoperados de artroplastia total de cadera híbrida en el Hospital Regional 1.º de Octubre.

## Material y métodos

Este estudio fue diseñado con una muestra no probabilística y por cuotas, como prospectivo, transversal y analítico. Se aplicó la autoevaluación OHS a todos los pacientes que acudieron a consulta programada de control posquirúrgico del servicio de ortopedia en un periodo comprendido de 30 días posterior a la aceptación del protocolo por los comités respectivos. Por conveniencia, se tomó a todos los pacientes que acudieron a su consulta de control en su 6.º mes de posquirúrgico que pudieron contestar la autoevaluación de 12 preguntas que accedieron en un periodo de 30 días posteriores a que se aceptó este protocolo por parte de los comités de investigación y de ética en investigación.

## Criterios de inclusión

- Postoperados en su sexto mes de artroplastia total de cadera híbrida.
- Seguimiento de su valoración posquirúrgica programada en el servicio de ortopedia.
- De 18 años o más.
- Hombres y mujeres.

## Criterios de exclusión

- Pacientes sin radiografías.
- Pacientes con diagnóstico de demencia.
- Analfabetas.

## Criterios de eliminación

- Radiografía con deficiente técnica radiográfica.

- Pacientes que no quisieran contestar la autoevaluación.
- Pacientes que no contesten uno o más reactivos de la autoevaluación.
- Pacientes con radiografías de más de 30 días de haberse tomado con respecto a la fecha de la aplicación del cuestionario.

## Tipo de muestreo

El tipo de muestra fue no probabilístico y por conveniencia. Se tomaron todos los pacientes que acudieron a su consulta de control en el 6.º mes de posquirúrgico, que pudieron contestar la autoevaluación de 12 preguntas y que accedieron en un periodo aproximado de 30 días posteriores a la aceptación del protocolo por parte de los comités de investigación y de ética en investigación.

## Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

Se analizó el cálculo del tamaño muestral mínimo necesario para detectar un coeficiente de correlación de Spearman mayor a cero y cercana a uno (0.6), con un poder estadístico de 0.8, un nivel de seguridad del 0.95% y calculando pérdidas del 2%, quedando un tamaño muestral mínimo de 20, todo esto tomando en cuenta el marco teórico y la hipótesis de que una radioluminosidad en la radiografía anteroposterior de cadera calificando la conciliación de atributos entre el somatotipo femoral y la prótesis mayor a 2 mm es francamente patológica, y su puntuación total da como resultado una calificación de inaceptable, necesariamente la calidad de vida del paciente valorado mediante el OHS será moderada a pobre.

## Procesamiento y análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico utilizando la función de COEF.DE.CORREL en Excel®, para determinar la correlación del resultado global del OHS con los resultados de la valoración de las zonas de Gruen en la radiografía anteroposterior de cadera.

## Resultados

Los pacientes fueron encuestados en un formato de autoevaluación, previo consentimiento informado, y la

**Tabla 1.** Resultados por paciente de la autoevaluación y de la valoración entre el somatotipo femoral y la plantilla de la prótesis (zonas de Gruen)

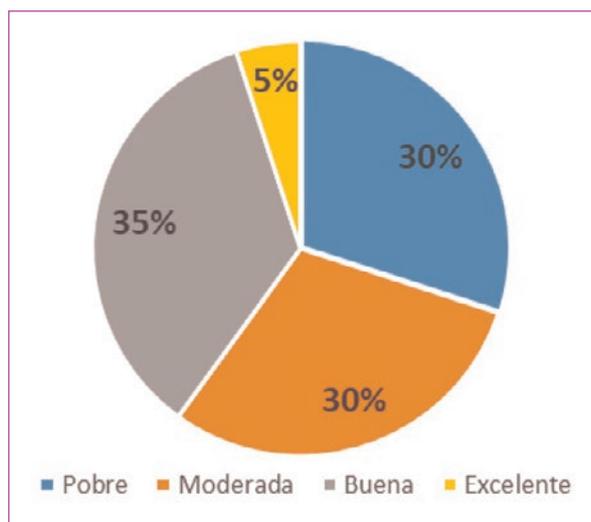
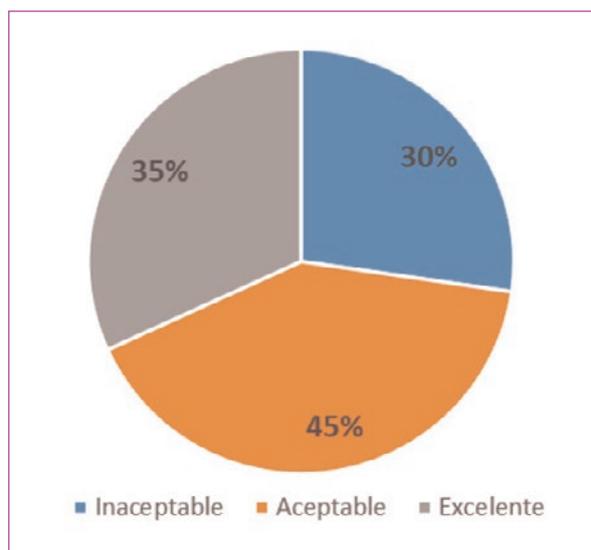
Paciente	Calificación OHS	Calificación zonas de Gruen
1	Buena	Aceptable
2	Pobre	Aceptable
3	Moderada	Aceptable
4	Moderada	Aceptable
5	Buena	Excelente
6	Buena	Excelente
7	Moderada	Aceptable
8	Buena	Excelente
9	Buena	Inaceptable
10	Pobre	Excelente
11	Excelente	Excelente
12	Moderada	Inaceptable
13	Moderada	Inaceptable
14	Pobre	Aceptable
15	Pobre	Aceptable
16	Pobre	Excelente
17	Pobre	Excelente
18	Moderada	Inaceptable
19	Buena	Aceptable
20	Buena	Aceptable

Se muestra el resultado de la calificación del cuestionario OHS.  
OHS: *Oxford Hip Score*.

radiografía de control fue interpretada por un médico especialista en ortopedia, con 20 años de realizar reemplazo articular de cadera. Ningún paciente fue excluido del estudio. Fueron encuestados y evaluadas las radiografías de 8 hombres y 12 mujeres (Tabla 1). El paciente con mayor edad fue de 88 años y el menor de 27, con una edad media de 61.6 años.

De los 20 pacientes encuestados obtuvieron una calificación de excelente el 5%, con calificación buena el 35%, moderada el 30% y mala el 30% (Fig. 2).

Así mismo, de este grupo de 20 pacientes, la valoración de la conciliación entre el somatotipo femoral y la plantilla de la prótesis fue excelente en el 35% de los pacientes, aceptable en el 45% e inaceptable en el 30% (Fig. 3).

**Figura 2.** Calificación del *Oxford Hip Score*.**Figura 3.** Calificación del resultado para las zonas de Gruen.

- Pregunta 1. En la descripción del dolor en cadera en las últimas cuatro semanas, la mitad del grupo estudiado manifestó de ningún dolor a leve (10) y la otra mitad de moderado a fuerte (10) (Fig. 4).
- Pregunta 2. En la descripción de algún problema para lavarse y secarse por sí mismo todo el cuerpo en las últimas cuatro semanas, la mitad de grupo manifestó de ningún dolor a leve (10) y la otra mitad de moderado a fuerte (10) (Fig. 5).
- Pregunta 3. En la descripción de algún problema para entrar o salir de un coche o para usar el transporte público a causa de dolor en cadera en las últimas cuatro semanas, el 75% (15) manifestó de

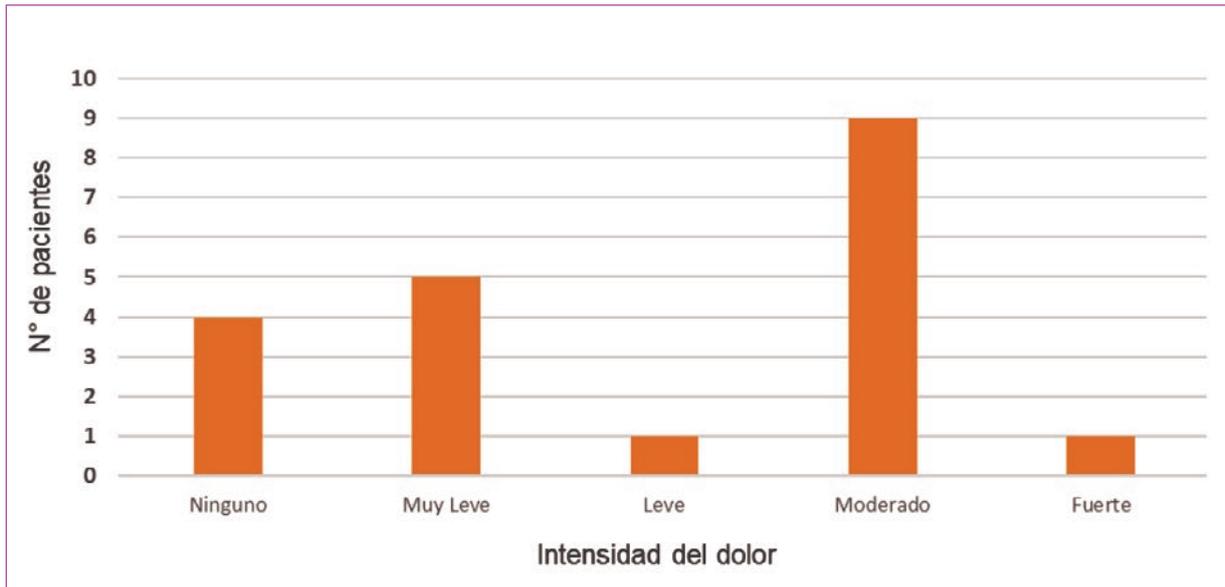


Figura 4. Descripción del dolor en la cadera durante las últimas cuatro semanas.

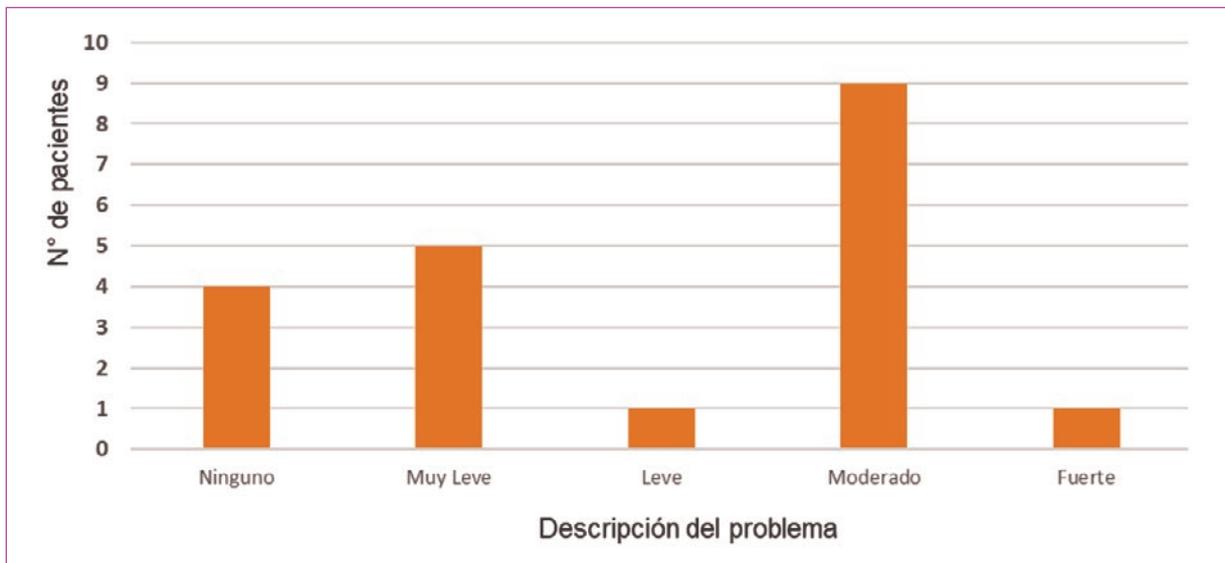


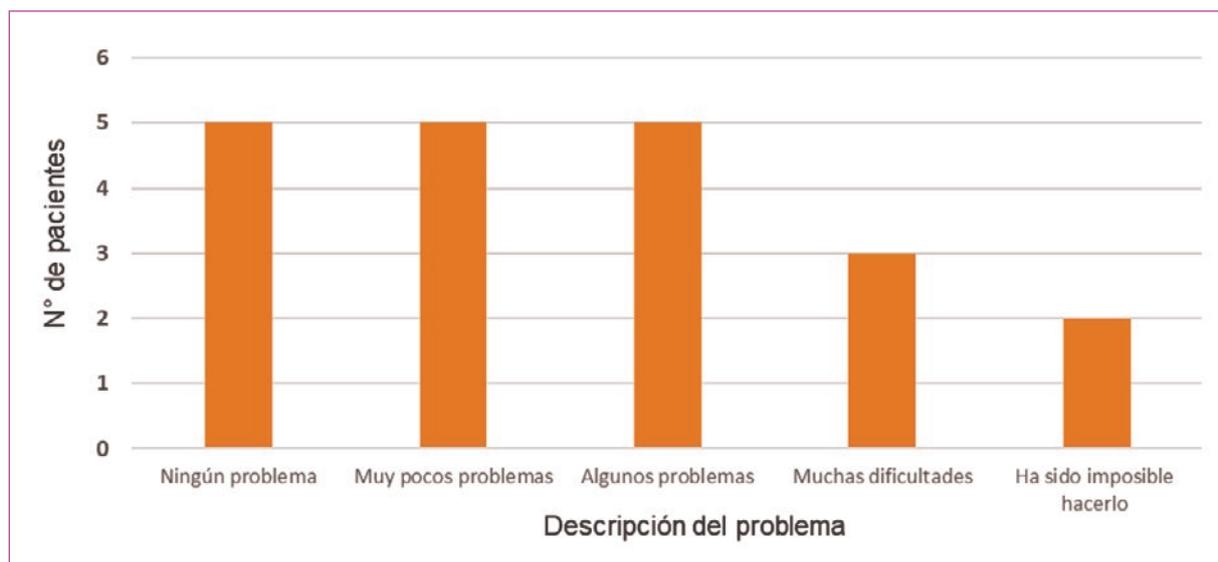
Figura 5. Problema para lavarse y secarse por sí mismo todo el cuerpo, en las últimas cuatro semanas.

ningún problema a algunos problemas y el 25% (5) refirió muchas dificultades a una imposibilidad para hacerlo (Fig. 6).

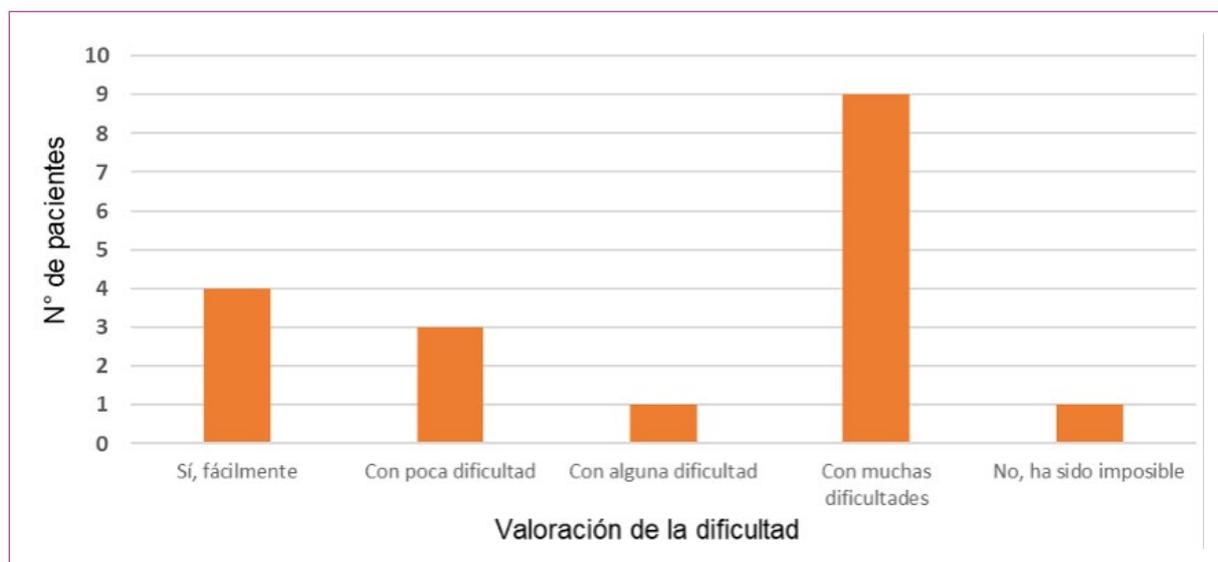
- Pregunta 4. En la valoración de la capacidad para ponerse zapatos, calcetines o medias durante las últimas cuatro semanas, el 65% manifestó facilidad a alguna dificultad, el 35% restante de muchas dificultades a imposibilidad para realizarlo (Fig. 7).
- Pregunta 5. En la valoración de la dificultad para realizar las compras domésticas por sí mismo, el 40% manifestó que fácil o con alguna dificultad y

el 60% restante, con muchas dificultades a imposibilidad para realizarlo (Fig. 8).

- Pregunta 6. En la medición del tiempo para caminar antes de comenzar el dolor en la cadera en las últimas cuatro semanas, el 30% de los pacientes no tuvo dolor al caminar por lo menos 30 minutos, el 40% de 16 a 30 minutos, el 20% de 5 a 15 minutos y solo el 5% no pudo caminar a causa del dolor (Fig. 9).
- Pregunta 7. En calificación de la capacidad para subir un tramo de escalera durante las últimas cuatro



**Figura 6.** Problema para entrar o salir de un coche o para usar el transporte público a causa del dolor de cadera durante las últimas cuatro semanas.



**Figura 7.** Capacidad de ponerse los zapatos, los calcetines o las medias durante las últimas cuatro semanas.

- semanas, el 65% lo pudo realizar fácilmente o con alguna dificultad, el 35% restante manifestó muchas dificultades o imposibilidad para realizarlo (Fig. 10).
- Pregunta 8. En la valoración del dolor en cadera para levantarse de la silla después de una comida en las últimas cuatro semanas, el 95% de los pacientes manifestó que ningún dolor a un dolor moderado y solo el 5% (1) manifestó mucho dolor (Fig. 11).
  - Pregunta 9. En la frecuencia de la cojera al caminar a causa de la cadera en las últimas cuatro semanas, el 65% valoró de rara vez a solo al principio de la

marcha y el 55% restante manifestó de la mayoría de las veces a todo el tiempo (Fig. 12).

- Pregunta 10. En el número de días en que han tenido un dolor repentino, fuerte, agudo, punzante o espasmódico a causa de la cadera afectada en las últimas cuatro semanas, el 50% manifestó de ningún día a solo dos días, el 40% a solo algunos días y el 10% de la mayoría de los días a todos los días (Fig. 13).
- Pregunta 11. En el grado de interferencia con el trabajo habitual que incluía actividades domésticas en las últimas cuatro semanas por el dolor de cadera,

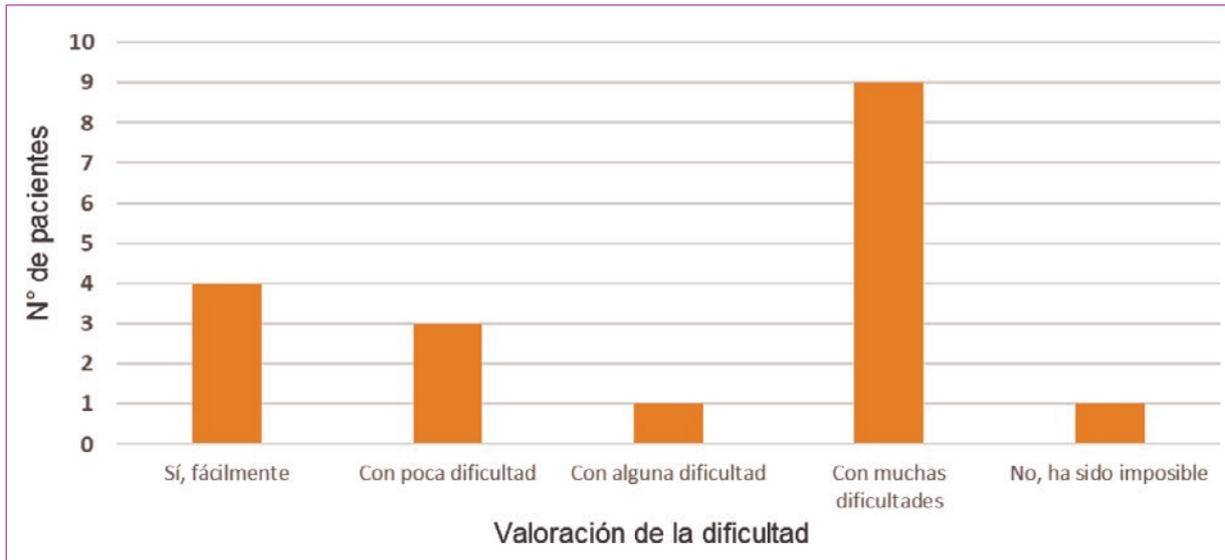


Figura 8. Capacidad para realizar las compras domésticas por sí mismo en las últimas cuatro semanas.

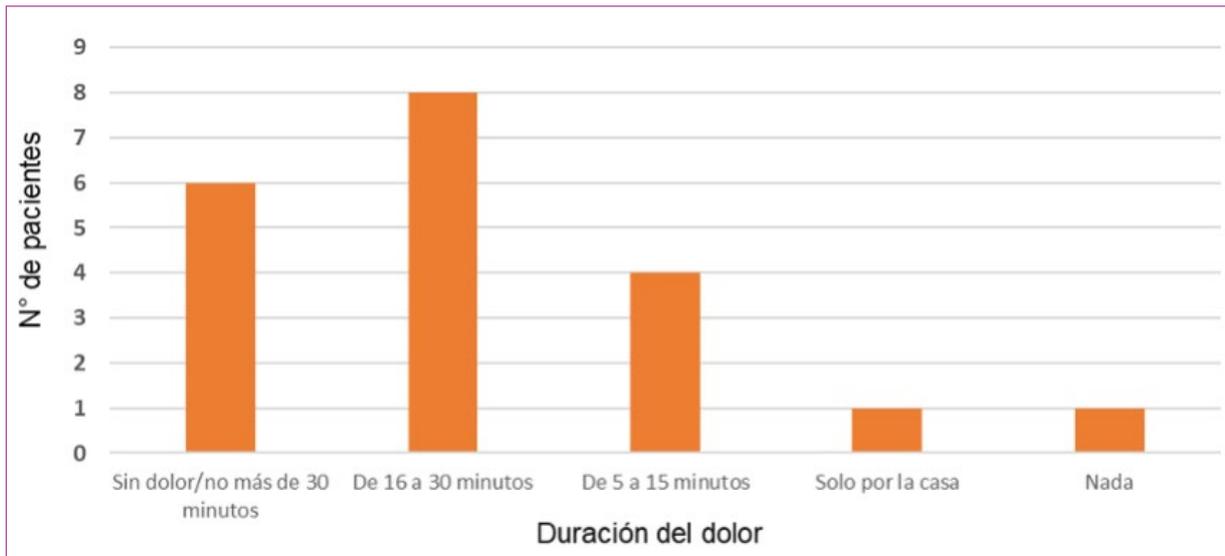


Figura 9. Tiempo en que ha sido capaz de caminar antes de que comience a doler fuertemente la cadera durante las últimas cuatro semanas.

el 75% contestó que nunca a moderadamente y solo el 5% de bastante a totalmente (Fig. 14).

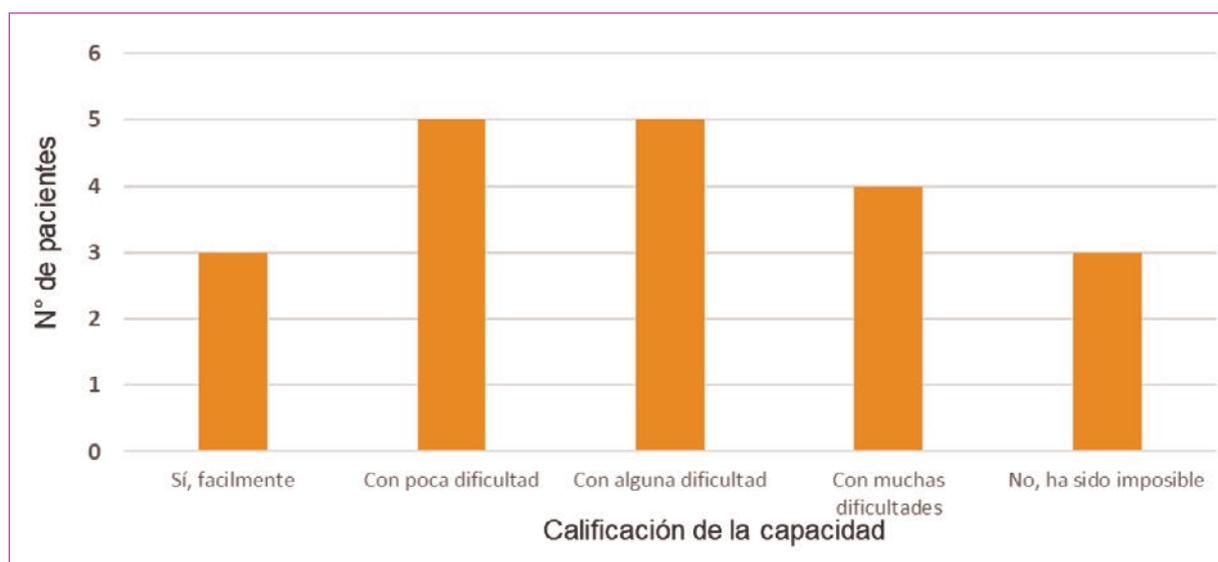
- Pregunta 12. En número de noches que ha tenido problemas para dormir a causa de dolor en la cadera en las últimas cuatro semanas, el 90% contestó que de ninguna a algunas noches y solo el 10% de la mayoría a todas las noches (Fig. 15).

Por último, se muestra la correlación de la calificación del cuestionario de 12 preguntas del OHS y la valoración de las zonas de Gruen, donde se encontró un coeficiente de relación positivo de 0.16 (Fig. 16).

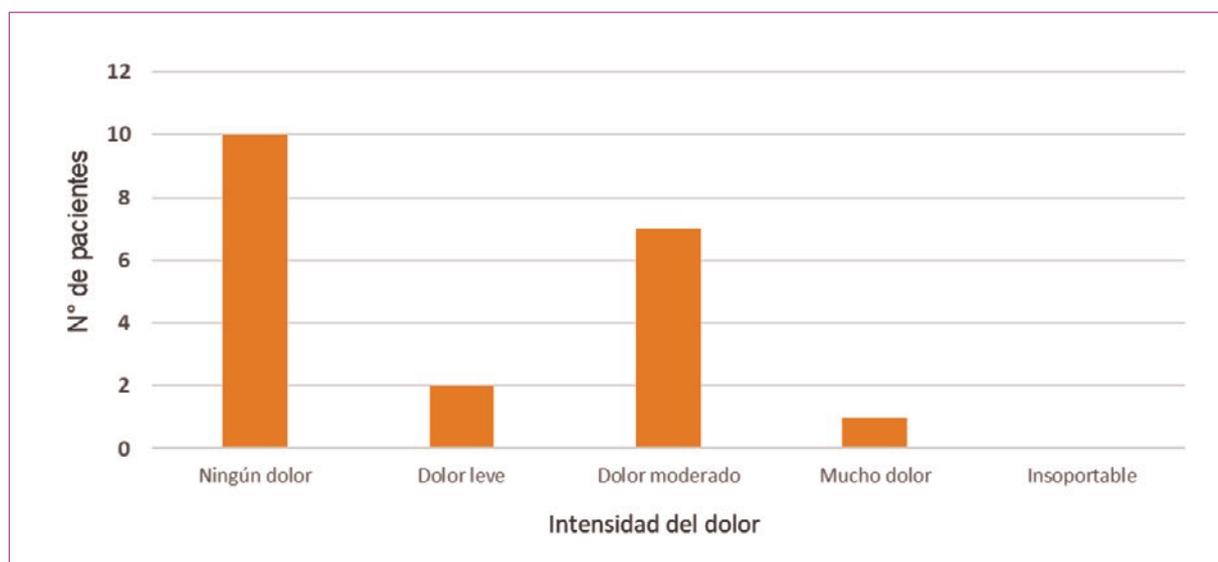
## Discusión

El propósito de esta investigación fue la evaluación de forma objetiva y estandarizada el reemplazo articular de cadera, usando el resultado del cuestionario OHS y la valoración de las zonas de Gruen.

Las características de los pacientes encuestados y sus valoraciones radiográficas fueron similares, pues se encontraron con el mismo tratamiento quirúrgico en el mismo tiempo de posquirúrgico. La anterior presentación de los resultados incrementa la comprensión de la



**Figura 10.** Capacidad para subir un tramo de escalera durante las últimas cuatro semanas.



**Figura 11.** Valoración del dolor en cadera al levantarse de la silla después de una comida en las últimas cuatro semanas.

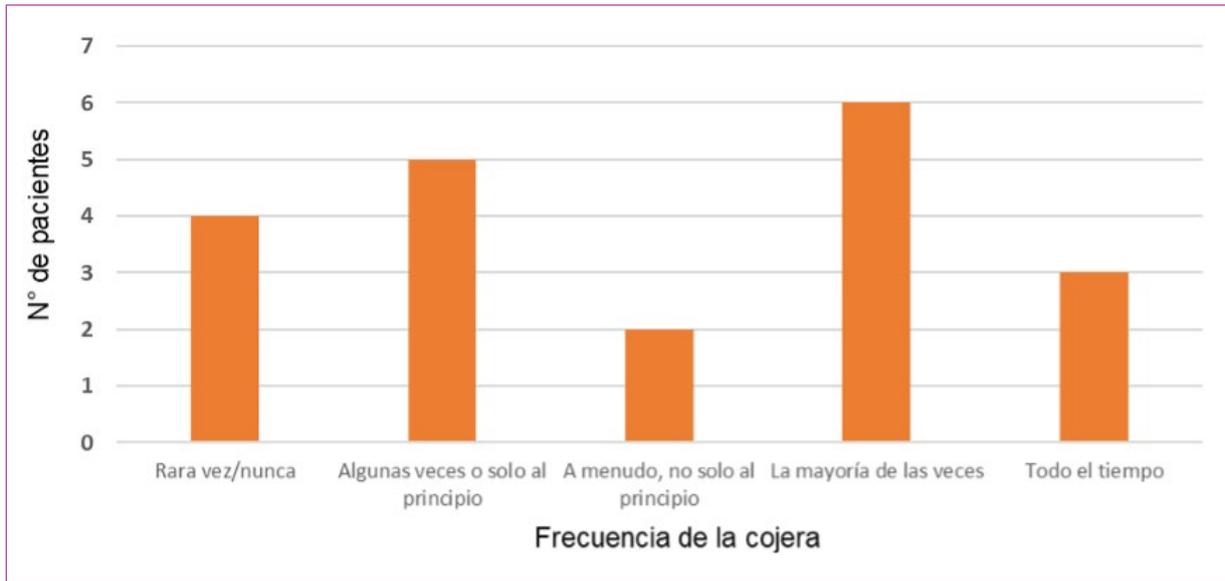
afectación a las funciones de la vida diaria desde el punto de vista médico con respecto al de los pacientes.

Queda claro que el reemplazo articular fue una opción de tratamiento paliativo de dolor, que permite continuar las actividades cotidianas de los pacientes, pues un 70% de ellos manifestó una calidad de vida moderada a excelente, y la valoración de las zonas de Gruen en sus radiografías, otro 70% una calificación de aceptable a excelente.

Respecto al cuestionario aplicado, de la muestra mínima obtenida mediante el cálculo para realizar la

correlación, se puede exponer la frecuencia de respuesta y porcentajes que representa. La intención del cuestionario tiene un carácter exploratorio de la sintomatología del dolor en diversas actividades de la vida diaria. La muestra permite, más que emitir un juicio de valor sobre el resultado, manifestar la realidad en los pacientes. Donde este nuevo enfoque sirva de referencia para enfrentar mejoras en el tratamiento quirúrgico.

Por otra parte, la correlación que se encontró fue de 0.16, siendo esta positiva, pero contrario a la hipótesis



**Figura 12.** Valoración de cojera al caminar a causa de la cadera durante las últimas cuatro semanas.

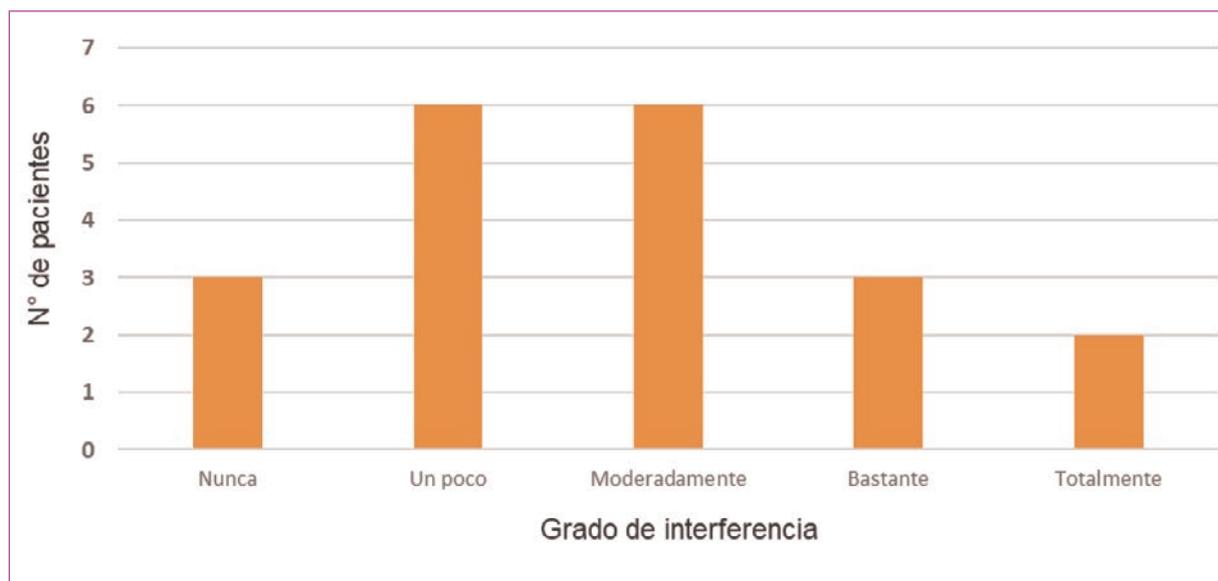


**Figura 13.** Número de días en que ha tenido algún dolor repentino, fuerte, agudo, punzante o espasmódico a causa de la cadera afectada.

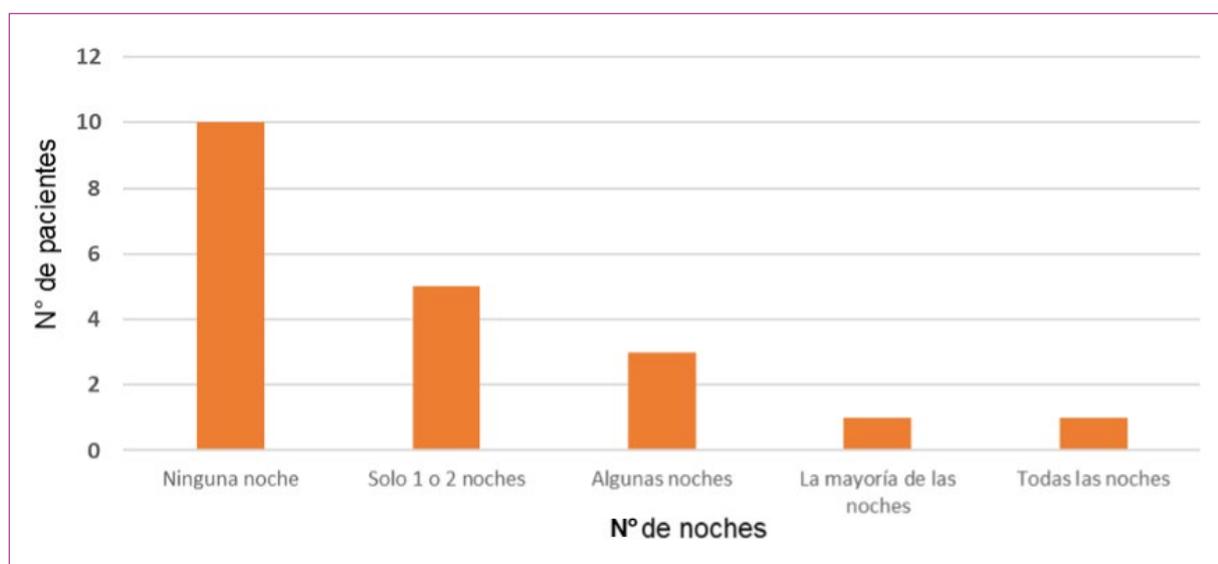
que originó nuestra pregunta de investigación, no es una correlación clínicamente aplicable, pues dentro de la escala de interpretación es de mala ( $< 0.5$ ).

Reconocimos que en la valoración del resultado de una técnica ortopédica no solo debe contemplarse el resultado del puntaje obtenido de forma metódica en las radiografías, sino también las afectaciones en la vida diaria del paciente y las variaciones en su estado de salud percibido, debido a que estas formas de evaluación en este trabajo no fueron equivalentes.

Queda clara la tendencia de que estos sistemas solo expresaron una apreciación personal del autor, sin definir los criterios de evaluación, como se pudo observar en las opciones de respuesta del OHS. Por ejemplo, la percepción en cantidad de la palabra «algunos». Consideramos que fueron debilidades en la utilización de este cuestionario donde se aplicaron diferentes valores para calificar los resultados. En cuanto a la valoración de las zonas de Gruen, los valores fueron únicamente numéricos, y las opciones de



**Figura 14.** Interferencia con el trabajo habitual (incluyendo actividades domésticas) por el dolor en cadera.



**Figura 15.** Número de noches en que ha tenido problemas para dormir a causa del dolor en la cadera en las últimas cuatro semanas.

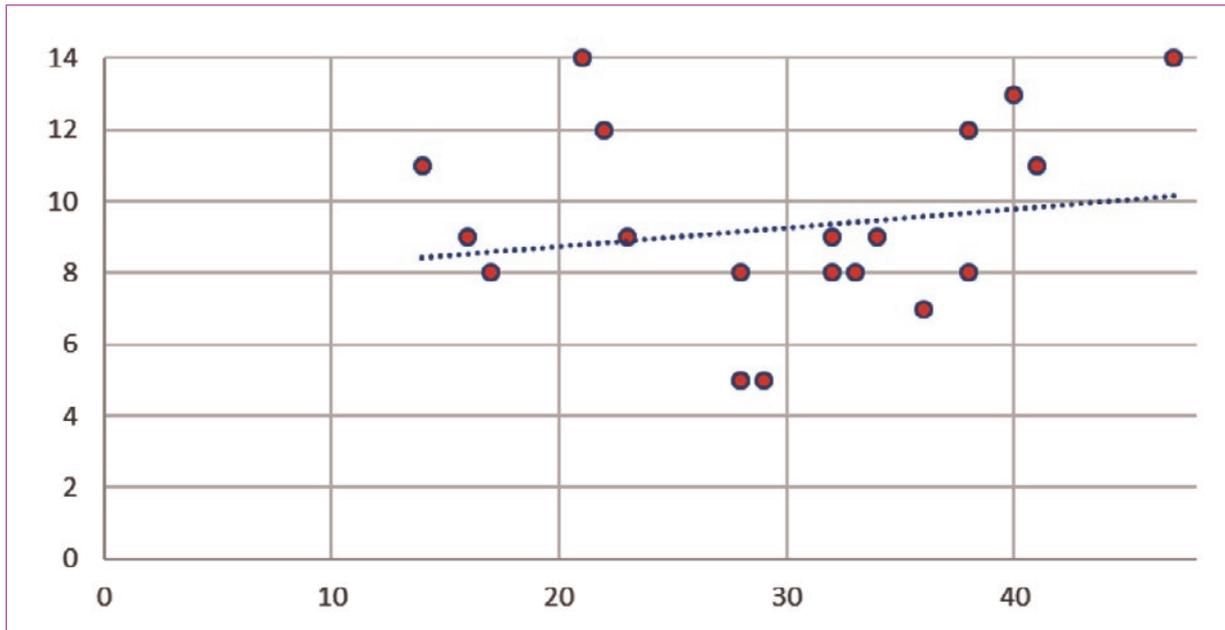
calificación son pocas (inaceptable, aceptable y excelente), dejando como tendencia a tener una calificación favorable.

## Conclusión

Encontramos una mala correlación entre los resultados del cuestionario de 12 preguntas OHS y la valoración radiográfica anteroposterior de cadera usando las zonas de Gruen.

El OHS facilita la realización de seguimiento posquirúrgico de la calidad de vida de los pacientes sometidos a una artroplastia de cadera y brinda la posibilidad de llevar a cabo mediciones en el expediente clínico basados en las funciones de la vida diaria de los pacientes, pues de forma indirecta podemos obtener información de la capacidad para realizar marcha independiente, si hay claudicación o si el reposo mejora la sintomatología del dolor.

La valoración radiográfica del componente femoral tiene una utilidad limitada, pues es la expresión clínica



**Figura 16.** Diagrama de dispersión con línea de tendencia de la correlación de la calificación del *Oxford Hip Score* y la valoración de las zonas de Gruen

de su fracaso, por ejemplo, acortamiento de la extremidad o dolor en el muslo, es la que la mayoría de las veces motiva las decisiones de modificar un tratamiento médico, plan de rehabilitación o indicar una artroplastia de revisión.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos

clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

## Bibliografía

- Gosens T, Hoefnagels NHM, de Vet RCW, Dhert WJA, van Langelaan EJ, Bulstra SK, et al. The Oxford Hip Score: the translation and validation of a questionnaire into Dutch to evaluate the results of total hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2005;76:204-11.
- Lizaur Utrilla A, Miralles Muñoz F, Elías Calvo R. La calidad de vida tras las artroplastias totales de cadera y rodilla. *Rev Ortop Traumatol.* 2002;1:31-5.
- Borja F, Latta LL, StinchWeld FE, Obreron L. Abductor muscle performance in total hip arthroplasty with and without trochanteric osteotomy. Radiographic and mechanical analyses. *Clin Orthop.* 1985;197:181-90.
- Gore DR, Murray MP, Gardner GM, Sepsic SB. Roentgenographic measurements after Muller total hip replacement. Correlations among roentgenographic measurements and hip strength and mobility. *J Bone Joint Surg Am.* 1977;59:948-53.
- Romero AC, Imrie S, Goodman SB. Sliding trochanteric osteotomy preserves favourable abductor biomechanics in revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2001;16:55-64.
- Bryant MJ, Kernohan WG, Nixon JR, Mollan RAB. A statistical analysis of hip scores. *J Bone Joint Surg.* 1993;75B:705-9.
- Gross AE, Hutchison CR, Alexeeff M, Mahomed N, Leitch K, Morsi E. Proximal femoral allografts for reconstruction of bone stock in revision arthroplasty of the hip. *Clin Orthop.* 1995;319:151-8.
- Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop.* 1989;248:13-4.
- Gómez Barrera E. Análisis de resultados finales en cirugía ortopédica y traumatología. *Rev Ortop Traumatol.* 1997;41:613-8.
- Guillemin F, Mainard D. La qualité de vie après chirurgie orthopédique des membres inférieurs. Une nouvelle approche. *Rev Chir Orthop.* 1996;82:549-56.
- Hernández Vaquero D, Barrera Cadenas JL. Sistemas de evaluación de los resultados en las artroplastias. *Rev Ortop Traumatol.* 1999;43:245-51.
- Lieberman JR, Dorey F, Shekelle P, Schumacher L, Thomas BJ, Kilgus DJ, et al. Differences between patients' and physicians' evaluations of outcomes after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 1996;78A:835-8.

13. Ferguson AB, Howorth MB. Slipping of the upper femoral epiphysis. A study of seventy cases. *J Med Assoc.* 1931;97(25):1867-1872.
14. Shepard MM. Assessment of function after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg.* 1957;36(B):354.
15. Dannielson LG. Incidence and prognosis of coxarthrosis. *Act Orthop Scand.* 1964;66(suppl):234.
16. Goodwin RA. The Austin-Moore prosthesis in fresh femoral fractures. *Am J Orthop Surg.* 1968;10:40.
17. Ilse M. Metallprothesen nach schenkelhalsfracturen: Nachuntersuchung von 75 prothesen. *Archiv Orthopäd Unfall-Chir.* 1968;135:27.
18. Öhman U, Björkegren NA, Fahlström G. Fracture of the femoral neck: A five-year follow-up. *Act Chirur Scand.* 1969;135:27.
19. Andersson G, Möller-Nielsen J. Results after arthroplasty of the hip with Morre's prosthesis. *Act Orthop Scand.* 1972;153:15.
20. Charnley J. The long-term results of low-friction arthroplasty of the hip performed as a primary intervention. *J Bone Joint Surg.* 1972;54-B:61.
21. Gruen TA, McNice GM, Amstutz NC. "Modes of failure" of cemented stem-type femoral components: A radiographic analysis of loosening. *Clin Orthop Rel Res.* 1979;141:17.
22. Kavanagh BF, Fitzgerald RH. Clinical and roentgenographic assessment of total hipo arthroplasty: A nex score. *Clin Orthop Relat Res.* 1985;193:133-40.
23. Dawson J, Fitzpatrick R, Carr A, Murray D. Questionnaire on the perceptions of patients about total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;78(2):185-90.
24. Murray DW, Fitzpatrick R, Rogers K, Pandit H, Beard DJ, Carr AJ, et al. The use of the Oxford hip and knee scores. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89:1010-4.
25. Castellet Feliu E, Vidal N, Conesa X, et al. Escalas de valoración en cirugía ortopédica y traumatología. *Trauma Fund MAPFRE.* 2010;21(Supl 1):34-43.
26. Sánchez-Sotelo J. Instrumentos de valoración del estado de salud en traumatología y cirugía ortopédica. *Rev Ortop Traumatol.* 2001;48:304-14.
27. Slooff TJ, Schreuers BW, Buma P, Gardeniers JW. Impactation morcellized allografting and cement. *Instr Course Lect.* 1998;47:265-74.
28. Rockborn P, Olsson SS. Loosening and bone resorption in Exeter hip arthroplasties. Review at a minimum of five years. *J Bone Joint Surg (Br).* 1993;75-B:865-8.
29. Asayama I, Naito M, Fujisawa M, Kambe T. Relationship between radiographic measurements of reconstructed hip joint position and the Trendelenburg sign. *J Arthroplasty.* 2002;17:747-51.
30. Delp SL, Wixson RL, Komattu AV, Kocmond JH. How superior placement of the joint center in hip arthroplasty affects the abductor muscles. *Clin Orthop.* 1996;328:137-46.
31. Johnston RC, Brand RA, Crowninshield RD. Reconstruction of the hip. A mathematical approach to determine optimum geometric relationships. *J Bone Joint Surg Am.* 1979;61:639-52.
32. McGrory BJ, Morrey BF, Cahalan TD, An KN, Cabanela ME. Effect of femoral offset on range of motion and abductor muscle strength after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1995;77:865-9.

# Perfil inmunohistoquímico de cáncer de mama en pacientes de un Hospital Regional del ISSSTE, de 2015 a 2018

Francisco Salazar-Macías<sup>1\*</sup> y Sergio Guerrero-Vázquez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Integral; <sup>2</sup>Departamento de Cirugía General. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jal., México

## Resumen

**Introducción:** El cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia y el segundo en mortalidad por cáncer. Identificar las características histológicas nos permite reconocer y agrupar patrones de tumores con diferentes dianas terapéuticas, con alto valor pronóstico de respuesta y supervivencia. **Objetivo:** Analizar los perfiles inmunohistoquímicos del cáncer de mama y las características clínicas y demográficas de cada perfil en pacientes que reciben atención médica en la Zona Metropolitana de Guadalajara, Jalisco, México. **Resultados:** Se revisaron 354 pacientes. La edad promedio fue de 57.3 años. Diagnóstico por estadio tumoral: T1 (23.2%), T2 (50%), T3 (26.6%) y T4 (0.3%). El 57% son luminal A, el 14% luminal B, el 14% HER-type y el 15% triple negativo. Luminales A: edad 4.4 años menor al diagnóstico (59.2 vs. 54.8;  $p = 0.001$ ), el 68.3% eran posmenopáusicas ( $p = 0.008$ ). En las triples negativas la edad fue mayor, con 58 vs. 54.2 años al diagnóstico ( $t: 3.8$ ;  $p = 0.037$ ). **Conclusiones:** La prevalencia del cáncer de mama con receptores hormonales positivos fue del 71% en la población derechohabiente del Hospital Regional Valentín Gómez Farías, del ISSSTE, superior a las descripciones en la literatura.

**Palabras clave:** Cáncer de mama. Perfil inmunohistoquímico. Genotipo. Tratamiento. México.

## Immunohistochemical profile of breast cancer in patients of an ISSSTE Regional Hospital from 2015 to 2018

### Abstract

**Background:** Breast cancer ranks first in incidence and second in cancer mortality. Identifying the histological characteristics allows us to recognize and group tumor patterns with different therapeutic targets, with a high prognostic value of response and survival. **Objective:** To analyze the immunohistochemical profiles of breast cancer and the clinical and demographic characteristics of each profile in patients receiving medical care in Metropolitan Area of Guadalajara, Jalisco, Mexico. **Results:** 354 patients were reviewed. The average age was 57.3 years; the diagnosis by tumor stage; T1 (23.2%), T2 (50%), T3 (26.6%) and T4 (0.3%). 57% are Luminal A, 14% Luminal B, 14% Her Type and 15% triple negative. The Luminals were age 4.4 years younger than the general diagnosis, (59.2 vs. 54.8  $p = 0.001$ ), 68.3% were postmenopausal, ( $p = 0.001$ ); of the triple negative, there was an older age of the groups with 58 vs. 54.2 years at diagnosis ( $t: 3.8$ ,  $p = 0.037$ ). **Conclusions:** The prevalence of breast cancer with positive hormonal receptors was (71%) in the population of the Valentín Gómez Farías Regional Hospital ISSSTE, superior to descriptions in the literature.

**Keywords:** Breast cancer. Histochemical immune profile. Genotype. Treatment. Mexico.

#### \*Correspondencia:

Francisco Salazar-Macías  
E-mail: dirsalazar@hotmail.com

Fecha de recepción: 09-03-2020  
Fecha de aceptación: 01-03-2021  
DOI: 10.24875/REM.Q.20000008

Disponible en internet: 15-02-2023  
Rev Esp Méd Quir. 2022;26:46-60  
www.remq-issste.com

1665-7330 / © 2021 Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Antecedentes

El cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en México, y es el segundo como causa de muerte por cáncer. El fenotipo oncológico es una de las manifestaciones clínicas más importantes de la mutación genética y es causante también de la desregulación del ciclo celular. Origina con ello clones aberrantes con expresión de proteínas capaces de ser reconocidas por estudios de inmunohistoquímica (IHQ). La determinación de las características histológicas en esta enfermedad tan heterogénea nos permite reconocer y agrupar patrones de tumores con diferentes dianas terapéuticas, con probado valor pronóstico de respuesta y supervivencia<sup>1</sup>.

El cáncer de mama, como la mayoría de las neoplasias, es una enfermedad no uniforme, que a pesar de compartir características histológicas, puede variar en cuanto a respuestas en el tratamiento y su pronóstico debido a la diversidad molecular que existe en tumores histológicamente similares<sup>1,2</sup>.

En países pobres y en vías de desarrollo el cáncer de mama presenta un 35-45% de supervivencia a cinco años, mientras que en los países desarrollados es del 80%. Estas diferencias significativas en las tasas de incidencia y mortalidad en México están dadas por el diagnóstico tardío, carencias técnicas y la falta de terapéuticas de vanguardia. Incluso la determinación molecular por IHQ del cáncer de mama en México todavía no se realiza en muchas unidades médicas.

Según la *International Agency for Research on Cancer*, en México en el 2013 se presentaron 23,687 casos nuevos, con 5,902 fallecimientos<sup>1-3</sup>.

El Hospital Regional Valentín Gómez Farías (HRVGF), del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los trabajadores del Estado (ISSSTE). Es una entidad federal que ofrece servicios de salud exclusivamente a los trabajadores y sus familiares de las diferentes secretarías de gobierno, por lo que su población no puede ser estandarizada a la población abierta que atienden, por ejemplo, el Instituto Mexicano del Seguro Social o el Seguro popular. El HRVGF ejerce un área de influencia delegacional correspondiente a la zona conurbada de la Zona Metropolitana de Guadalajara con extensión a Estados de la zona centro norte de la República Mexicana. La delegación de Jalisco del ISSSTE alberga un promedio de 500 mil derechohabientes, de los cuales 260 mil son mujeres. La tasa de

incidencia de cáncer de mama en Jalisco reportada por el Registro de Cáncer del Estado de Jalisco publicada por la Secretaría de Salud de Jalisco hasta 2011 es en promedio de 20 por cada 100 mil mujeres; en tal contexto, la delegación estatal del ISSSTE recibirá alrededor de 50 casos nuevos por año de este padecimiento.

La búsqueda de factores de riesgo en cáncer es una necesidad tan antigua como la misma oncología, es inherente al quehacer científico del médico oncólogo en la lucha por obtener pautas y estrategias de tratamiento que mejoren la supervivencia global, la respuesta clínica, los periodos libres de enfermedad o periodos libres de progresión de los enfermos. Algunos de estos factores, sobre todo aquellos relacionados con la expresión génica de los tumores, no solo brindan información de supervivencia, sino que incluso sirven como dianas y/o herramientas para la toma de decisiones terapéuticas. A estos últimos se les conoce ahora con el término de «biomarcadores» (BioM). Es necesario aclarar que estos BioM no siempre se encuentran de hecho en los tumores, sino que incluso pueden ser el resultado de la interacción del tumor con el tratamiento médico, el tiempo de evolución de la enfermedad, la respuesta inflamatoria, resistencia terapéutica, etc.

El BioM ideal tendría que ser entonces tanto de valor pronóstico como predictivo. En la actualidad, por ejemplo, pruebas génicas como MammaPrint, Blue Print y Oncotype Dx, entre otras, analizan en promedio la existencia de 71 genes en muestras frescas de tumores por medio de microarreglos o reacción reversa de las cadenas de polimerasa para determinar el potencial de metástasis y recurrencia en tumores de mama luminales<sup>3</sup>.

En la exploración de BioM concernientes al cáncer mamario se ha reconocido desde la antigüedad la capacidad de las hormonas para mediar la proliferación celular de los tejidos. En particular, los estrógenos, la progesterona y la prolactina son los responsables de los cambios fisiológicos inherentes al tejido mamario. Durante la década de 1950 el auge sobre los estudios para el control de la natalidad y la planificación familiar sentaron las bases para el descubrimiento del receptor de estrógenos y con ello el desarrollo de terapias dirigidas a bloquear el efecto del estradiol sobre el cáncer de mama.

El tamoxifeno, entonces, fue el resultado de investigaciones médicas concernientes al uso de terapias

diana sobre sistemas biológicos, en el contexto de la tumorigénesis.

Posteriormente, con la identificación del oncogén *HER2/Neu*, que codifica un receptor de tirosina cinasa transmembrana con amplia homología con el receptor de crecimiento epidérmico y su sobreexpresión en algunos tipos de cáncer de mama, se abrió la puerta para el inicio de una carrera en la búsqueda de BioM en el tratamiento del cáncer mamario.

A partir de los trabajos publicados en *Annals of Oncology* durante el 2011, durante el Consenso de St. Gallen<sup>4</sup> se estandarizaron cuatro subtipos moleculares de interés como determinantes pronósticos y terapéuticos en el cáncer de mama temprano. Y la determinación y evaluación de la existencia de receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP), factor de proliferación celular (Ki67) y sobreexpresión del receptor de tirosina cinasa (HER2) se convirtieron en el estándar de clasificación molecular de esta neoplasia.

La determinación de estos subtipos moleculares se puede realizar básicamente con métodos genéticos, o más comúnmente, con marcadores basados en tinciones de IHQ<sup>5</sup>. Actualmente se consideran las guías universales para la determinación de terapias dirigidas, tanto en la enfermedad primaria como en la enfermedad metastásica. De tal modo que hoy en día no se puede concebir el manejo profesional del cáncer de mama sin ellos<sup>6</sup>.

Una de las determinantes de éxito para la obtención verídica de la expresión molecular de estos BioM es sin duda el adecuado manejo del tejido. Las muestras frescas de tejido mamario deben fijarse tan pronto como sea posible, sin exceder de 15 minutos después de la separación tisular. La fijación debe de ser hecha con formol amortiguado al 10%. La fórmula estandarizada para lograr este formol *buffer* con pH ~ 6.8 es: formol puro 1 litro, agua destilada 9 litros, fosfato de sodio monobásico 40 gramos y fosfato de sodio dibásico 65 gramos.

Para proporcionar una medición semicuantitativa y estandarizada de la expresión molecular por IHQ, desde la década de 1980 se han utilizado no solo la observación manual, sino también el conteo con apoyo de análisis de imágenes por computadora<sup>7</sup>.

Se han establecido lineamientos específicos para asegurar la veracidad y regularidad en la calidad de los resultados de los estudios de IHQ, entre ellos se establece que un laboratorio certificado debe de

emplear para las pruebas clonas de anticuerpos validados, y teñir las muestras de estudio siempre junto con muestras de tejido sano o enfermo que se denominan controles positivos y negativos, cuyos porcentajes de positividad ya se encuentran predeterminados. Además de no entregar reportes en caso de artefactos de fijación y verificar que al menos exista viabilidad del 60% del tejido estudiado.

La determinación de la sobreexpresión del receptor HER2 en la superficie celular solo debe ser utilizada para cáncer invasor; no aplica para cáncer *in situ* y se considera positiva (3+) cuando la tinción de la membrana de las células neoplásicas es intensa y uniforme en > 10% de las células; indeterminado (2+) cuando se presenta una tinción de membrana completa pero débil en > 10% de células neoplásicas, y negativo (0 o 1+) en caso de no identificar tinción o que ella sea débil e incompleta y en menos del 10% de células.

Las pacientes con una sobreexpresión del receptor HER2 que reporten un resultado 2+ deben de recurrir a pruebas de hibridación *in situ*, de amplificación genética para su adecuada clasificación<sup>1-3,8,9</sup>.

De las técnicas para la amplificación del HER2 el estándar de oro es la hibridación *in situ* fluorescente, aunque existen variantes de esta técnica como la hibridación *in situ* cromogénica y la hibridación *in situ* con plata<sup>1,2,9,10</sup>.

Para reportar el Ki67 se deberá, al igual que con los demás métodos, incluir controles positivos y negativos, con índices de proliferación celular bien conocidos. La evaluación se deberá realizar en al menos 1,000 células, utilizando por lo general anticuerpos de la clona MIB1. La determinación de este BioM hace referencia a la población en estado de proliferación celular, ya que un índice mitótico alto se relaciona con mal pronóstico<sup>1,2,10</sup>.

Durante la observación para determinar el Ki67 se deberán identificar puntos «calientes», es decir, zonas en donde la tinción es más intensa, por el alto índice de proliferación celular. Estos puntos se denominan *hot spot*. Para la interpretación y reporte clínico de este BioM se considera punto de corte cuando es mayor del 20%<sup>2,10</sup>.

Desde las publicaciones de Carey, et al. en el 2006<sup>10</sup>, se demostró por sus repercusiones clínicas la necesidad de estandarizar y clasificar la biología molecular del cáncer de mama, motivo por el cual las pacientes fueron incluidas en los subtipos moleculares *basal-like*, *HER-type*, luminal A y luminal B.

En México, el reporte de estudios de clasificación molecular del cáncer de mama por IHQ no es generalizado, ni mucho menos estandarizado, y se limita a centros médicos de concentración de pacientes. Con el advenimiento del ya disuelto Seguro Popular, la cobertura económica de los gastos de atención médica para pacientes con cáncer de mama obligó a centros hospitalarios a utilizar y estandarizar el uso de este recurso biológico a fin de acceder a los fondos del Seguro Popular; esto ha permitido conocer en cierta medida que en promedio la población mexicana presenta receptores hormonales positivos en un 60%, HER2 positivos en un 20.4% y triples negativos en un 23.1%<sup>2,10</sup>.

Para muestra basta decir, por ejemplo, que el HRV-GF del ISSSTE, siendo el centro hospitalario de tercer nivel para los trabajadores del Estado y sus familias en el occidente del país, no tiene presupuestado el recurso para la determinación de estos BioM, su determinación corre por cuenta de convenios con la industria farmacéutica formal. Sin embargo, en el mundo ideal, de acuerdo con el Consenso Mexicano sobre el cáncer de mama 2019, los subtipos moleculares para análisis clínico que se recomienda utilizar en México son:

- Luminal A: tumores con RE +, RP > 20%, Ki67 < 20%, grado histológico 1 o 2, y HER-2 -.
- Luminal B: tumores con RE +, RP < 20%, Ki67 > 20%, grado histológico 3 y HER-2 + o -
- HER-type: tumores con HER-2 +, con RE y RP -, independientemente del grado histológico.
- Triple negativo: tumores con RE -, RP - y HER-2 -

En pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) se recomienda realizar BioM para citoqueratinas basales (ck 5/6, ck14, ck17), mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico, mutaciones del p53, expresión del ligando 1 de muerte programada, mutaciones del gen *BRCA* 1 y 2, y de receptores de andrógenos<sup>12</sup>.

Estos BioM adicionales han abierto un abanico de investigaciones biomédicas encaminadas a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas de este desafortunado grupo de pacientes con CMTN que por lo general están destinadas al uso exclusivo de quimioterapia. El CMTN, que corresponde del 15 al 23% en diferentes poblaciones, afecta principalmente a la raza afroamericana, a mujeres jóvenes y solo un 20% responderá a tratamientos ortodoxos, el 80% restante desarrollará enfermedad letal.

En la actualidad el CMTN se subdivide en seis subgrupos moleculares distintos: *basal-like* 1, *basal-like* 2, mesenquimales, mesénquimales *stem-like*, inmunomodulados y luminales con receptores de andrógeno positivos, dando la oportunidad a nuevas dianas terapéuticas en estos pacientes<sup>12</sup>.

El interés en la clasificación molecular del cáncer de mama no ha permeado solo en el ámbito de la determinación de bases moleculares y dianas terapéuticas, sino que también le ha otorgado al clínico una herramienta funcional para la actividad profesional del día a día al identificar rasgos clínicos y epidemiológicos comunes a estos grupos de pacientes.

Estudios en poblaciones mexicanas<sup>13</sup> mostraron que el cáncer de mama se presenta más comúnmente en mujeres con rangos de edad de  $53.3 \pm 11.4$  años, lo que representa al menos, una edad 11 años menor que los grupos europeos o estadounidenses<sup>14</sup>. México, como muchas otras naciones, ha adoptado como política de salud pública para el diagnóstico oportuno del cáncer mamario el uso racional de la mastografía; y aunque cuenta con una capacidad funcional instalada para cubrir al 15% de nuestra población, solo utiliza el 40%, lo que condiciona que el 75% de las pacientes en México son diagnosticadas con enfermedad localmente avanzada en estadios clínicos IIB y más<sup>15</sup>.

En nuestro país el subtipo molecular de cáncer de mama más común es el luminal A (65%), seguido del triple negativo (14%), luminal B (12%) y HER2 (9%). Otros estudios muestran que el 65% de las pacientes presenta receptores hormonales positivos, 21% HER2 positivo y 16% triple negativo en una muestra de 10 mil casos en nuestro país.

La presencia de receptores hormonales en el tejido tumoral mamario confiere a las pacientes ventajas de supervivencia sobre los otros grupos moleculares con supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a cinco años de más del 85%, frente al 73% para los HER-type y menos del 60% para los CMTN.

En el año 2018, según la IARC (*International Agency for Research on Cancer*), en México hubo 27,283 casos nuevos de cáncer de mama, con una mortalidad de 6,884 y una prevalencia a cinco años en todas las edades de 83,287 casos<sup>2,8</sup>.

La media de edad al momento del diagnóstico fue de 52.5 años, con presencia de comorbilidades en el 32% de los pacientes, media del tamaño del tumor de 3 cm. Con base en el inmunofenotipo, el 65%

**Tabla 1.** Estadísticos descriptivos. Medidas de tendencia central en la población general

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	30	90	57.36	12.48
Gestaciones	0	9	3.51	1.50
Edad menarca	9	21	12.51	1.45

presenta receptores hormonales positivos, el 21% HER2/Neu positivo y el 16% triple negativo en una muestra de 10 mil casos en nuestro país, bajo el esquema de Seguro Popular y atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), La fundación del cáncer de mama (FUCAM) y el Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM)<sup>2,8,16</sup>.

Entre los años 2007 y 2008 en el INCan se registraron 1,347 casos nuevos de cáncer de mama, siendo un 47% en menores de 50 años, con un 60% con enfermedad localmente avanzada. Encontrando los siguientes inmunofenotipos: 20% con sobreexpresión de HER2/Neu, 21.6% triples negativos y 58.4% con receptores hormonales positivos<sup>9</sup>.

Otros trabajos, como el realizado por Brenton, et al.<sup>10</sup>, reportan que el 67% de los tumores son luminales, el 20% de los tumores son *basal-like* y los restantes son sobreexpresión de HER2/Neu, según los subgrupos analizados.

## Material y métodos

Se analizaron los perfiles inmunohistoquímicos del cáncer de mama de 354 pacientes derechohabientes del ISSSTE atendidas durante un periodo comprendido entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2018 en el HRVGF de Zapopan, Jalisco, México, en asociación a variables clínicas de reconocido valor pronóstico para la enfermedad.

Se realizó una investigación descriptiva, observacional y transversal con 2,967 expedientes clínicos de pacientes con cáncer de mama atendidos en el HRVGF del ISSSTE, Zapopan, Jalisco, México, con los siguientes:

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama del 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2018.
  - Pacientes con reporte de IHQ.

- Descripción de las variables estudiadas en la historia clínica.
- Género femenino.

Fueron excluidos y eliminados todos los expedientes que no contaban con los criterios de inclusión.

- Variables independientes: edad, edad de menarca, edad de menopausia, antecedentes familiares de primer grado, menopausia, gestaciones, lactancia.
- Variables dependientes: tamaño tumoral, mal diferenciado, invasión vascular, afectación ganglionar, luminal A, luminal B, HER2/Neu, triple negativo.
- Cálculo del tamaño de la muestra. Se revisaron los casos de cáncer de mama en el periodo del 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2018 para determinar el tamaño de la población. Realizando una estimación del tamaño de población de 2,967 individuos, con nivel de confianza del 95% y margen de error del 5%, al análisis de los criterios de inclusión se obtiene un tamaño de muestra de 354.

## Resultados

Con base en el tamaño de muestra calculado, y considerando los criterios de inclusión, eliminación y exclusión del protocolo, se incluyeron finalmente 354 pacientes del HRVGF, del ISSSTE, Zapopan, Jalisco, realizando la captura de variables del expediente clínico. Mediante el apoyo del programa estadístico SPSS v. 20 se encontraron los siguientes resultados: en la muestra general se pudo determinar una presentación de edad en la población de 57.3 años al diagnóstico de cáncer de mama, considerando una media de gestaciones de 3.51 por paciente, las cuales reportan una edad de la menarca a los  $12.51 \pm 1.45$  años (Tabla 1).

En relación con las características nominales de los antecedentes de interés de las pacientes investigadas, se identificó una prevalencia de lactancia reportada en el 94.1% de los casos, con presencia de menopausia al diagnóstico del 62.7% y con el antecedente de familiar de primer grado con cáncer en el 7.9% (Tabla 2).

**Tabla 2.** Estadísticos descriptivos. Medidas de frecuencia y porcentaje en la población general

	Frecuencia	Porcentaje
Lactancia	333	94.1%
Menopausia	222	62.7%
Antecedente 1. <sup>er</sup> grado CA	28	7.9%

CA: cáncer.

**Tabla 3.** Estadísticos descriptivos de las características tumorales en la población general

	Frecuencia	Porcentaje
Tamaño tumoral		
T1	82	23.2%
T2	177	50.0%
T3	94	26.6%
T4	1	0.3%
Mal diferenciado	252	71.2%
Invasión vascular	61	17.2%
Afectación ganglionar	234	66.1%

Así mismo, en lo que respecta a las características tumorales, el tamaño tumoral más reportado correspondió al T2 en el 50% de los casos, como mal diferenciado en el 71.2%, con invasión vascular en el 17.2% y, finalmente, con afectación ganglionar en el 66.1% de las pacientes (Tabla 3).

La prevalencia observada según el tipo inmunohistoquímico correspondió principalmente al tipo luminal A con 202 casos (57%), el resto de los tipo IHQ se identifican en la tabla 4 (Fig. 1).

En el análisis comparativo según las variables estudiadas y el tipo IHQ reportado en el cáncer de mama se pudo determinar que la edad se relaciona directamente con la presentación de cáncer de tipo luminal A, observando una media de edad menor por 4.4 años que el resto de los grupos (59.2 vs. 54.8 años; t: 4.4; p = 0.001) (Tabla 5).

Reportando en la variable de antecedente de menopausia que se observó relación o significancia estadística en la presentación del cáncer luminal A en el 68.3% de los casos ( $\chi^2$ : 6.3; p = 0.008) (Tabla 6).

En el análisis comparativo para el tipo luminal B, ninguna de las variables observó significancia estadística,

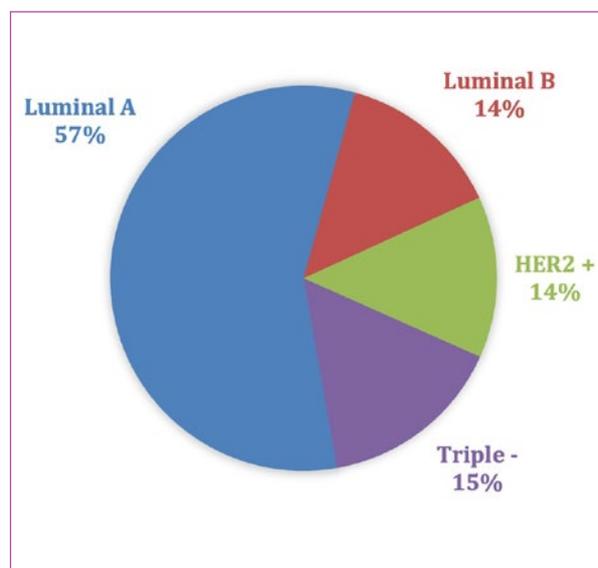
**Tabla 4.** Distribución porcentual del cáncer de mama según el tipo inmunohistoquímico (IHQ)

Tipo IHQ	Frecuencias	Porcentaje
Luminal A	202	57%
Luminal B	49	14%
HER2 +	48	14%
Triple -	55	15%

**Tabla 5.** Identificación de tendencia central de las variables cuantitativas de las pacientes con cáncer de mama y el perfil luminal A

	No	Sí	t de Student	p
	n = 152	n = 202		
Edad (años)			4.4	0.001
Media	59.2	54.8		
DE	12.6	11.7		
Gestaciones			0.247	0.126
Media	3.6	3.38		
DE	1.7	1.26		
Edad menarca (años)			0.161	0.306
Media	12.4	12.60		
DE	1.4	1.52		

DE: desviación estándar.



**Figura 1.** Distribución porcentual del cáncer de mama según el tipo inmunohistoquímico.

**Tabla 6.** Descripción de los antecedentes de relevancia de las pacientes con cáncer de mama y su relación con el tipo inmunohistoquímico luminal A

	n = 152	Luminal A	$\chi^2$	p
		n = 202		
Lactancia			0.2	0.41
No lactaron	10 6.6%	11 5.4%		
Sí lactaron	142 93.4%	191 94.6%		
Menopausia			6.3	0.008
Premenopáusicas	68 44.7%	64 31.7%		
Posmenopáusicas	84 55.3%	138 68.3%		
Antecedente 1.º grado CA			0.166	0.421
Sin antecedentes	141 92.8%	185 91.6%		
Con antecedentes	11 7.2%	17 8.4%		
Tamaño tumoral			2.02	0.568
T1	33 21.7%	49 24.3%		
T2	74 48.7%	103 51.0%		
T3	45 29.6%	49 24.3%		
T4	0 0.0%	1 0.5%		
Grado de diferenciación			1.52	0.132
G1-G2	49 32.2%	53 26.2%		
G3	103 67.8%	149 73.8%		
Invasión vascular			0.824	0.223
No	129 84.9%	164 81.2%		

(Continúa)

**Tabla 6.** Descripción de los antecedentes de relevancia de las pacientes con cáncer de mama y su relación con el tipo inmunohistoquímico luminal A (*continuación*)

	n = 152	Luminal A	$\chi^2$	p
		n = 202		
Sí	23	38		
	15.1%	18.8%		
Afectación ganglionar			1.5	0.13
No	57	63		
	37.5%	31.2%		
Sí	95	139		
	62.5%	68.8%		

CA: cáncer.

**Tabla 7.** Identificación de tendencia central de las variables cuantitativas de las pacientes con cáncer de mama y el perfil luminal B

	n = 305	Luminal B	t de Student	p
		n = 49		
Edad (años)			1.98	0.300
Media	55.7	57.6		
DE	10.8	12.7		
Gestaciones			0.23	0.300
Media	3.3	3.5		
DE	1.18	1.55		
Edad menarca (años)			0.005	0.980
Media	12.5	12.5		
DE	1.39	1.47		

por lo que no podemos aseverar que exista relación alguna entre las características o antecedentes de las pacientes y la presencia de este tipo inmunohistoquímico del cáncer de mama (Tablas 7 y 8).

De la misma forma, en el análisis comparativo para el tipo IHQ HER2+ no se encontró asociación estadística entre las variables estudiadas y el tipo de cáncer de mama en mención (Tablas 9 y 10).

Finalmente, en el análisis del tipo IHQ triple negativo se identificó para el valor promedio de edad que el cáncer se asocia a edades mayores, observando una diferencia de 3.8 años entre los grupos (58 vs. 54.2 años; t: 3.8; p = 0.037). El resto de las variables no se encontraron relacionadas con la presentación de este tipo IHQ (Tablas 11 y 12).

## Discusión

En relación con las variables descriptivas de la población, en los EE.UU. al momento del diagnóstico el promedio de edad de las mujeres para cáncer de mama oscila alrededor de los 67 años<sup>17</sup>, mientras que para la población mexicana (según el Consenso Mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario del 2019)<sup>9</sup> es de 52.5 años.

La población estudiada perteneciente al ISSSTE es de clase media y reporta en nuestra investigación una media de edad al diagnóstico de 57.3 años, observándose por encima de los reportes bibliográficos para México, quizá debido al tipo de población estudiada, correspondiente al bajo Centro norte-Occidente de

**Tabla 8.** Descripción de los antecedentes de relevancia de las pacientes con cáncer de mama y su relación con el tipo inmunohistoquímico luminal B

	El resto	Luminal B	Chi 2	p
	n = 305	n = 49		
Lactancia			1.8	0.149
No lactaron	16 5.2%	5 10.2%		
Sí lactaron	289 94.8%	44 89.8%		
Menopausia			0.754	0.238
Premenopáusicas	111 36.4%	21 42.9%		
Posmenopáusicas	194 63.6%	28 57.1%		
Antecedente 1.º grado CA			2.6	0.076
Sin antecedentes	278 91.1%	48 98.0%		
Con antecedentes	27 8.9%	1 2.0%		
Tamaño tumoral			4.8	0.187
T1	71 23.3%	11 22.4%		
T2	158 51.8%	19 38.8%		
T3	75 24.6%	19 38.8%		
T4	1 0.3%	0 0.0%		
Grado de diferenciación			0.409	0.315
G1-G2	86 28.2%	16 32.7%		
G3	219 71.8%	33 67.3%		
Invasión vascular			0.346	0.361
No	251 82.3%	42 85.7%		

(Continúa)

**Tabla 8.** Descripción de los antecedentes de relevancia de las pacientes con cáncer de mama y su relación con el tipo inmunohistoquímico luminal B (*continuación*)

	El resto	Luminal B	Chi 2	p
	n = 305	n = 49		
Sí	54 17.7%	7 14.3%	2.03	0.104
Afectación ganglionar				
No	99 32.5%	21 42.9%		
Sí	206 67.5%	28 57.1%		

**Tabla 9.** Identificación de tendencia central de las variables cuantitativas de las pacientes con cáncer de mama y el perfil luminal HER2 +

	El resto	HER2 +	t de Student	p
	No	Sí		
	n = 306	n = 48		
Edad (años)			3.1	0.110
Media	54.7	57.8		
DE	12.3	12.5		
Gestaciones			0.037	0.870
Media	3.5	3.52		
DE	1.3	1.53		
Edad menarca (años)			0.031	0.890
Media	12.5	12.51		
DE	1.2	1.49		

México, y a lo ya descrito en la literatura respecto a que no se realiza una detección y tratamiento oportunos en nuestro país.

Entre los factores observados en la población de estudio, se encontró de manera estadísticamente significativa y directamente relacionado con el inmunofenotipo, que la media de edad menor (54.8 años) fue para el tipo luminal A, siendo que para el tipo triple negativo la edad promedio se presentó a los 58 años, sin haber diferencias significativas en el estadio clínico comparando las triple negativas con el resto de la población estudiada, lo que significa que la edad media encontrada en las pacientes con tumores triple negativo no es un fenómeno causado por el retraso del diagnóstico.

Para el resto de las variables estudiadas, solamente el antecedente de menopausia en las pacientes con inmunofenotipo luminal A se relacionó con mayor porcentaje de prevalencia.

En el trabajo realizado por Brenton, et al.<sup>10</sup> estos reportan una casuística del 67% de tumores luminales, un 20% de tumores *basal-like* y un 13% de tumores con sobreexpresión de HER2/Neu. Landry, et al., en Canadá<sup>1</sup>, reportan un 65% de tumores con receptores hormonales positivos, un 21% de HER2/Neu positivo y un 16% triple negativo. En el trabajo realizado por Piñero-Madrona, et al.<sup>6</sup> los resultados obtenidos señalan un 69% de casos correspondientes a un inmunofenotipo luminal, de los que el 50.5% fueron del grupo luminal A

**Tabla 10.** Descripción de los antecedentes de relevancia de las pacientes con cáncer de mama y su relación con el tipo inmunohistoquímico HER2 +

	El resto	HER2 +	$\chi^2$	p
	n = 306	n = 48		
Lactancia			1.4	0.19
No lactaron	20 6.5%	1 2.1%		
Sí lactaron	286 93.5%	47 97.9%		
Menopausia			0.99	0.201
Premenopáusicas	111 36.3%	21 43.8%		
Posmenopáusicas	195 63.7%	27 56.2%		
Antecedente 1.º grado CA			0.014	0.544
Sin antecedentes	282 92.2%	44 91.7%		
Con antecedentes	24 7.8%	4 8.3%		
Tamaño tumoral			0.563	0.905
T1	70 22.9%	12 25.0%		
T2	152 49.7%	25 52.1%		
T3	83 27.1%	11 22.9%		
T4	1 0.3%	0 0.0%		
Grado de diferenciación			0.161	0.403
G1-G2	87 28.4%	15 31.2%		
G3	219 71.6%	33 68.8%		
Invasión vascular			0.012	0.55
No	253 82.7%	40 83.3%		

(Continua)

**Tabla 10.** Descripción de los antecedentes de relevancia de las pacientes con cáncer de mama y su relación con el tipo inmunohistoquímico HER2 + (*continuación*)

	El resto	HER2 +	$\chi^2$	p
	n = 306	n = 48		
Sí	53	8		
	17.3%	16.7%		
Afectación ganglionar			0.321	0.34
No	102	18		
	33.3%	37.5%		
Sí	204	30		
	66.7%	62.5%		

CA: cáncer.

**Tabla 11.** Identificación de tendencia central de las variables cuantitativas de las pacientes con cáncer de mama y el perfil luminal triple –

	El resto	Triple –	t de Student	p
	n = 299	n = 55		
Edad (años)			3.8	0.037
Media	54.2	58.0		
DE	12.3	12.4		
Gestaciones			0.19	0.374
Media	3.4	3.5		
DE	1.31	1.54		
Edad menarca (años)			0.32	0.127
Media	12.8	12.5		
DE	1.84	1.37		

y el 18.5% del luminal B, un 15.9% de los casos fueron triples negativos y el 6.7%, eran del tipo HER2/Neu. Finalmente, en la Guía de Práctica Clínica Interinstitucional para el Cáncer de Mama del 2017<sup>18</sup> se refieren los siguiente inmunofenotipos: 20% con sobreexpresión de HER2/Neu, 21.6% triples negativos y 58.4% con receptores hormonales positivos.

La prevalencia de los diferentes perfiles inmunohistoquímicos de la población analizada se muestra en la tabla 13.

Se observa, de forma comparativa, una prevalencia de cáncer de mama con receptores hormonales (71%) superior a las descripciones en la literatura, que corresponden principalmente a luminal A en el 57% de los casos; por otro lado, las prevalencias para sobreexpresión de HER2/

Neu están por debajo de la literatura mencionada en Canadá, Reino Unido y México en general, y para el CMTN los resultados son similares a los reportes bibliográficos.

Aunque no existen series grandes de pacientes en México estudiadas con cáncer de mama relacionado con las mutaciones *BRCA* 1 y 2, se conoce que en general los cánceres de mama *BRCA* 1 están relacionados morfológicamente con cánceres de tipo ductal no específico (75%) y medular atípico (10%), son generalmente de alto grado histológico (grado III; 75%), tienen receptores de estrógenos negativos (75%), mantienen una expresión del HER2/Neu negativa (95%), expresan p53 en el 50% y son ciclina D1 negativa (90%). Por lo que podría suponerse que esta mutación no es común en nuestra población de estudio, lo que

**Tabla 12.** Descripción de los antecedentes de relevancia de las pacientes con cáncer de mama y su relación con el tipo inmunohistoquímico triple

	El resto	Triple –	$\chi^2$	p
	n = 299	n = 55		
Lactancia			0.21	0.41
No lactaron	17 5.7%	4 7.3%		
Sí lactaron	282 94.3%	51 92.7%		
Menopausia			2.7	0.066
Premenopáusicas	106 35.5%	26 47.3%		
Posmenopáusicas	193 64.5%	29 52.7%		
Antecedente 1.º grado CA			0.804	0.25
Sin antecedentes	277 92.6%	49 89.1%		
Con antecedentes	22 7.4%	6 10.9%		
Tamaño tumoral			1.1	0.76
T1	72 24.1%	10 18.2%		
T2	147 49.2%	30 54.5%		
T3	79 26.4%	15 27.3%		
T4	1 0.3%	0 0.0%		
Grado de diferenciación			0.48	0.29
G1-G2	84 28.1%	18 32.7%		
G3	215 71.9%	37 67.3%		
Invasión vascular			0.32	0.36
No	246 82.3%	47 85.5%		

(Continua)

**Tabla 12.** Descripción de los antecedentes de relevancia de las pacientes con cáncer de mama y su relación con el tipo inmunohistoquímico triple – (continuación)

	El resto	Triple –	$\chi^2$	p
	n = 299	n = 55		
Sí	53 17.7%	8 14.5%		
Afectación ganglionar			0.04	0.48
No	102 34.1%	18 32.7%		
Sí	197 65.9%	37 67.3%		

CA: cáncer.

**Tabla 13.** Comparativo de inmunofenotipos para cáncer de mama por inmunohistoquímica (IHQ) de nuestro estudio con otras publicaciones

Estudio	R. hormonales +	HER2neu +	Triples –	Luminal A	Luminal B
Brenton, et al., 2005 <sup>10</sup> Reino Unido	67%	33%	SD	47%	20%
Landry, et al., 2019 <sup>1</sup> Canadá	65%	21%	16%		
Piñero-Madrona, et al., 2008 <sup>6</sup> España	69%	6.7%	15.9%	50.5%	27.8%
Guía de Práctica Clínica Interinstitucional para el Cáncer Mama México 2017 <sup>18</sup>	58.4%	20%	21.6%		
Presente estudio 2019 Guadalajara, México	71%	14%	15%	57%	14%

SD: sin descripción.

tiene más similitud con las características que guardan las pacientes con mutación en *BRCA 2*.

Para las instituciones mexicanas en salud, la prevalencia del paciente con cáncer de mama luminales implica para la mayoría de estas la posibilidad de manipulación hormonal tanto en adyuvancia como en paliación, con mejores posibilidades de supervivencia que para el resto de los tipos conocidos.

## Agradecimientos

Al HRVGF, del ISSSTE, Zapopan, Jalisco.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

## Bibliografía

- Landry AP, Zador Z, Haq R, Cusimano MD. Reclassification of breast cancer: Towards improved diagnosis and outcome. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217036.
- Ismael NEHS, Khairy RA, Talaat SM, El-Fattah FAA. Immunohistochemical expression of androgen receptors (AR) in various breast cancer subtypes. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(8):1259-65.
- Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist*. 2018;23(5):556-65.
- Guilbert M, Hornick J, Chikarmane S, Lester S. Hematologic malignancies of the breast: A contemporary series investigating incidence, presentation, accuracy of diagnosis on core needle biopsy, and hormone receptor expression. *Breast Cancer (Auckl)*. 2019;13:1-11.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, diario oficial, segunda sección. Ciudad de México: Gobierno de México, Secretaría de Salud; 2011
- Piñero-Madrona A, Polo-García L, Alonso-Romero JL, Salinas-Ramos J, Canteras-Jordana M, Sola-Pérez J, et al. Características inmunohistoquímicas del cáncer de mama: ¿hacia una nueva clasificación? *Cir Esp*. 2008;84:3:138-45.
- Bacus S, Flowers JL, Press MF, Bacus JW, McCarty KS Jr, et al. The evaluation of estrogen receptor in primary breast carcinoma by computer-assisted image analysis. *J Clin Pathol*. 1988;90(3):233-9.
- Herrera Gómez A, Granados García M. Manual de Oncología. Procedimientos Médico Quirúrgicos. 5.ª edición. McGraw Hill; 2013. pp. 627-668.
- Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Ciudad de México: Masson Doyma México; 2017.
- Brenton J, Carey L, Ashour A, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: Ready for clinical application? *J Clin Oncol*. 2005;23(29):7350-60.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295(21):2492-502.
- Wang DY, Jiang Z, Ben-David Y, Woodgett JR, Zacksenhaus E. Molecular stratification within triple-negative breast cancer subtypes. *Sci Rep*. 2019;9:19107.
- Globocan. Estimated number of deaths from 2018 to 2040 breast, females, all ages, Latin America [Internet]. Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-4th-edition.pdf>
- Reynoso Noverón N, Torres Domínguez JA. Epidemiología del cáncer en México: carga global y proyecciones. *Rev UNAM*. 2017;8:1-2017.
- Uscanga-Sánchez S, Torres-Mejía G, ángeles-Llerenas A, Domínguez-Malpica R, Lazcano-Ponce E. Indicadores del proceso de tamizaje de cáncer de mama en México: un estudio de caso. *Salud Pública Méx*. 2014;56:5.
- Arce-Salinas C, Lara-Medina FU, Alvarado-Miranda A, Castañeda-Soto N, Bargallo-Rocha E, Ramírez-Ugalde MT, et al. Evaluación del tratamiento del cáncer de mama en una institución del tercer nivel con el Seguro Popular, México. *Rev Invest Clin*. 2012;64:1:9-16.
- Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, Beck JR, Ross E, Wong YN, et al. Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States. *JAMA Oncol*. 2016;2(3):330-9.
- Guía de Práctica Clínica Interinstitucional para el Cáncer Mama México 2017. Tratamiento del cancer de mama en segundo y tercer nivel de atención. Ciudad de México: Gobierno de México, Secretaría de Salud; 2017.

## Disfunción eréctil en pacientes postoperados de RTUP monopolar: ISSSTE

Rafael Martínez-Pineda\*, Lisandro C. Vázquez-Niño, Jorge O. Alvidrez-González, Viridiana Rocha-Chávez y Patricio Cruz García-Villa

Servicio de Urología, Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México, México

### Resumen

Se realizó un estudio observacional, transversal y prospectivo de datos individuales, en pacientes postoperados de RTUP con equipo monopolar. Se les aplicó el IIEF-5, preoperatoriamente y 4 meses después de la intervención quirúrgica. Se identificaron 119 pacientes postoperados de RTUPm, de los cuales se excluyeron 42 pacientes (35%); se integraron al estudio 77 pacientes (65%), a los cuales se aplicó el IIEF-5. Se observó que 42 pacientes (55%) no presentaron DE y 35 pacientes (45%) presentaron algún grado de DE después RTUPm; se reportó un grado leve en 82.8%, leve a moderado 11.42%, moderado 5.8% y severo 0%. Se realizó un coeficiente de correlación de Spearman, de la edad con el grado de DE, en pacientes postoperados de RTUPm ( $\rho = 0.141$ ;  $p = 0.21$ ) y entre el grado de crecimiento prostático y el grado de DE en pacientes postoperados de RTUPm ( $\rho = 0.058$ ;  $p = 0.616$ ). Existe prevalencia de la presencia de un grado leve de DE tras una RTUPm. No existe una correlación entre el grado de crecimiento de la próstata y la presencia de DE en pacientes posoperados. No existe correlación entre edad y grado de DE presente en pacientes postoperados.

**Palabras clave:** Disfunción eréctil (DE). Resección transuretral de próstata monopolar (RTUPm). Índice internacional de función eréctil (IIEF-5).

### Erectile dysfunction in post-operated patients with monopolar TURP: ISSSTE

#### Abstract

An observational, cross-sectional, and prospective study of individual data was carried out in patients who had undergone TURP with monopolar equipment. The IIEF-5 was applied to them, preoperatively and 4 months after the surgical intervention. 119 postoperative mTURP patients were identified, of which 42 patients (35%) were excluded; 77 patients (65%) were included in the study, to whom the IIEF-5 was applied. It was found that 42 patients (55%) did not develop ED and 35 patients (45%) had some degree of ED after mTURP; a mild degree was reported in 82.8%, mild to moderate 11.42%, moderate 5.8% and severe 0%. A Spearman's coefficient of coincidence was made for age with the degree of ED in postoperative mTURP patients ( $\rho = 0.141$ ;  $p = 0.21$ ) and between the degree of prostate growth and the degree of ED in postoperative mTURP patients ( $\rho = 0.058$ ,  $p = 0.616$ ). There is a prevalence of the presence of a mild degree of ED after mTURP. There is no consequence between the degree of progression growth and the presence of ED in postoperative patients. There are no consequences between age and the degree of ED present in postoperative patients.

**Keywords:** Erectile dysfunction (ED). Monopolar prostate transurethral resection (TURP). International index of erectile function (IIEF-5).

#### \*Correspondencia:

Rafael Martínez-Pineda

E-mail: md.martinez.pineda@gmail.com

Fecha de recepción: 22-06-2020

Fecha de aceptación: 01-03-2021

DOI: 10.24875/REMQ.20000020

Disponible en internet: 15-02-2023

Rev Esp Méd Quir. 2022;26:61-8

www.remq-issste.com

## Antecedentes

La Organización Mundial de la Salud estableció que la salud sexual es parte de la salud mental y su estudio es un requisito indispensable para el desarrollo de la salud mental del individuo<sup>1</sup>.

Anteriormente se utilizaba el término «impotencia»; no obstante, su uso llevaba a confusiones, además de ser peyorativo, por lo cual en la actualidad se acepta como término más preciso y con menos connotaciones sociales «disfunción eréctil» (DE)<sup>1</sup>. La palabra impotencia, empleada para definir los problemas de la erección, fue sustituida en 1993, de acuerdo con el consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América, por un nuevo término que facilita el reconocimiento, la evaluación y el tratamiento de esta afección: disfunción sexual eréctil, que se define como la incapacidad permanente para lograr o mantener una erección lo suficientemente rígida y con el tiempo necesario para llevar a cabo una actividad sexual satisfactoria.

En las actuales sociedades es de completa importancia para mantener un nivel aceptable de función sexual masculina. Aunque un grupo de disfunción sexual en hombres abarque desordenes de la eyaculación y lívido inferior, la DE ha sido definitivamente el mayor problema a lo largo de la historia hasta tiempos modernos<sup>2</sup>.

La primera descripción de la DE aparece en un papiro egipcio de aproximadamente 2,000 años antes de Cristo. Se describen dos tipos de disfunción: la impotencia natural, en la cual el hombre era incapaz de culminar el acto sexual, y la impotencia sobrenatural, como resultado de la acción del demonio y brujería.

En la comprensión griega y romana de la sexualidad, la penetración era una prueba de la edad viril y un requisito previo para una buena reputación. Al mismo tiempo, doctores ofrecían recetas como agentes restaurativos, mientras que los autores indecentes escribieron historias cómicas de los hombres que fallaron en la prueba crucial<sup>3</sup>. Hipócrates describe la impotencia masculina en pacientes ricos de la ciudad y concluye que la causa era montar a caballo en exceso. A los pobres no les afectaba, pues ellos viajaban a pie. Aristóteles describe que tres ramas nerviosas se encargaban de llevar la energía y el espíritu al pene para que un influjo de aire iniciara la rigidez<sup>3</sup>.

Durante el siglo XVIII, los filósofos abrazaron la noción de que hombres y mujeres habitaban esferas

sexuales distintas, mientras intentaban curar y explicar la disfunción sexual masculina. Aristóteles dijo que los nervios del pene llevaban espíritu y energía para la erección, lo cual fue aceptable hasta que en el año 1505, durante el Renacimiento, apareció el «efecto da Vinci» en las teorías del sistema de la erección, cuando luego de experimentos en cadáveres de recién ejecutados, postuló que la erección era producida por sangre y no por aire (como sostenía el concepto hipocrático imperante hasta ese momento), sin embargo, sus escritos fueron mantenidos en secreto hasta inicios del siglo XX.

En la Edad Media, la DE era considerada de origen demoníaco y sometida a exorcismo para su tratamiento. A finales del siglo XV aparecen en Europa los primeros indicios de enfermedades de transmisión sexual y fueron consideradas un castigo celestial por los excesos sexuales. En el siglo XIX la DE se atribuyó a exceso de masturbación y de actividad sexual.

En ese periodo, los autores de los manuales del matrimonio para la clase media popularizaron la teoría de la «economía espermática», según la cual los excesos llevaban a una disminución del vigor de los hombres que podía finalmente dar lugar a impotencia. Los peligros de la masturbación, de la prostitución y de enfermedades de transmisión sexual también fueron destacados<sup>3</sup>.

Actualmente existen pruebas para el diagnóstico que indican la existencia de causas orgánicas responsables de la DE, siendo las alteraciones vasculares y neurológicas las más frecuentes<sup>4</sup>.

La DE de origen neurológico se puede definir en sentido amplio como la incapacidad para obtener o mantener el pene en erección como consecuencia de una lesión o trastorno funcional neurológico y puede aparecer secundaria a una intervención quirúrgica<sup>5,6</sup>.

Hargreave y Stephenson reportaron en 1977 que el 40% de los hombres con completa potencia sexual antes de ser operados se vuelven impotentes después de una cirugía prostática. Se supone que la pérdida de la potencia se debe en alguna forma al proceder quirúrgico y no por problemas de causas psicológicas<sup>7,8</sup>. Se encuentran descripciones que demuestran que algunas intervenciones quirúrgicas como la cirugía prostática, entre otras, pueden provocar lesión de la inervación autonómica de los cuerpos cavernosos (trayecto o recorrido del nervio cavernoso). Una lesión traumática o quirúrgica sobre los nervios cavernosos puede ocasionar una alteración de la transmisión neurológica y una DE secundaria.

Lue, et al. en 1984 y Lepor, et al. en 1985 lo identificaron también en cadáveres y realizaron un estudio detallado de la neuroanatomía de la erección del pene mediante preparados histológicos adecuados y demostraron que los nervios cavernosos corren contiguos a la cápsula prostática<sup>7,8</sup>. Los nervios cavernosos que inervan los cuerpos cavernosos son ramas del plexo pélvico y llevan fibras simpáticas (fundamentalmente) y parasimpáticas. Estos nervios viajan a lo largo de la cara posterolateral de vesículas seminales y de la cápsula prostática en las horas 5 y 7 de la posición de las manecillas del reloj, acompañando después a la uretra membranosa a través del diafragma urogenital.

La distancia entre la cápsula y los nervios es de solo pocos milímetros, lo que sugiere que la DE después de la cirugía prostática es debida a lesiones iatrogénicas de estas estructuras nerviosas. Estas lesiones pueden producirse por varios mecanismos según la técnica quirúrgica utilizada<sup>9</sup>.

Cytron, et al. encontraron DE en el 33% de los tratados por resección transuretral de próstata (RTUP), abordaje que se realiza a través de la uretra. Suele aparecer por una coagulación excesiva de la cápsula, la extravasación de fluidos, hematomas, edemas o fibrosis secundaria, entre otras causas. Silva, et al. aportaron que la RTUP ha contribuido a elevar la aparición de DE de un 5 a un 65%<sup>10</sup>.

Los grados de DE pueden ser valorados de diversas formas: desde exploraciones neurológicas hasta la aplicación del índice internacional de función eréctil (IIEF-5). Más del 90% de los expertos consideraron que las preguntas del IIEF evaluaban los dominios y el constructo (validez de contenido)<sup>11</sup>.

En nuestro país no existe literatura alguna que comente sobre el tema de esta investigación, aunque debemos referir que en países extranjeros es una temática más conocida y tratada, llevándose a cabo estudios relacionados con la aparición de la DE después de RTUP, por ello la importancia del estudio para tomar de base el reconocimiento de la presencia de dicha complicación directa de este procedimiento, que afecta a la calidad de vida del paciente, tanto sexual como psicológica.

## Definición del problema

En servicio de la consulta externa de urología, en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los

Trabajadores del Estado (ISSSTE), se ha observado incremento, en pacientes sexualmente activos, de DE de algún grado o progresión en pacientes con diagnóstico de crecimiento prostático obstructivo (CPO) o hiperplasia prostática obstructiva después de ser sometidos a una cirugía prostática, en este caso RTUP con equipo monopolar (RTUPm), con repercusión en su calidad de vida. Por ello, la aplicación del IIEF-5 es una herramienta que nos ayudará a valorar la presencia o descarte de DE o algún grado de esta en la población correspondiente a esta unidad, además de proporcionar bases para un estudio multicéntrico del reporte de esta complicación.

## Justificación

En el estudio de la DE en pacientes postoperados de RTUPm no existe documentación establecida en la población mexicana. Algunos estudios aleatorizados de reportes de caso en países de Sudamérica y EE.UU. refieren gran controversia porque unos reportan una tasa baja de casos, con resultado que reporta la no significancia de los estudios, y otros avalan la presencia de una disfunción leve como resultado final. Los resultados de esta evaluación contribuirán a resaltar el cuidado que se debe tener al realizar el proceder quirúrgico de la cirugía prostática de afecciones benignas, para evitar la aparición de algún grado de DE en pacientes sexualmente activos. Así como demostrar en nuestra población, en especial en nuestro centro, qué tan frecuente es la presencia de esta complicación después de RTUPm, lo cual puede servir como pauta para desarrollar a largo plazo, para decidir qué tipo de medicamentos prescribir en el caso particular de estos pacientes en algún estudio complementario.

## Objetivo general

De acuerdo con la compilación de información presente en el sistema integral médico farmacéutico (SI-MEF) y el expediente clínico del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos entre marzo 2018 y marzo 2019, se recopiló información de pacientes sin enfermedades cronicodegenerativas, con diagnóstico de CPO o hiperplasia prostática obstructiva, en los cuales como medida de tratamiento se realizó una RTUPm, sin importar la técnica utilizada en la resección ni la cantidad de material resecado en el procedimiento, que presenten sintomatología de cualquier

grado de DE. Mediante la aplicación del IIEF-5 se recopiló, ordenó y procesó la información sobre los grados de DE que pudieran presentarse en los pacientes sometidos a RTUPm para criterios de exclusión del estudio, y después de esta. Se reportó si existían casos reportados después de cuatro meses del procedimiento. Se espera encontrar un resultado que respalde las hipótesis.

### Objetivos específicos

- Describir la frecuencia de aparición de la DE y los diferentes grados que se pueden presentar en pacientes con diagnóstico de crecimiento prostático, que fueron sometidos a una RTUPm.
- Identificar por medio del IIEF-5 la presencia de algún grado de DE en pacientes después de cuatro meses de haber sido intervenidos por RTUPm.
- Comparar con la literatura internacional y mundial la incidencia de esta complicación.
- Correlacionar factores de riesgo que se presenten durante el estudio.

### Diseño metodológico

Se realizó un estudio observacional, trasversal y prospectivo, de datos individuales, donde se incluyeron los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión: pacientes sin afecciones cronicodegenerativas, con diagnóstico de hiperplasia prostática benigna o CPO, con criterios quirúrgicos para realizar una RTUPm, en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, en la Ciudad de México, en los que se aplicó el IIEF-5 (Anexo 1). Preoperatoriamente para criterios de inclusión del estudio y cuatro meses después de la intervención quirúrgica, durante el periodo comprendido entre marzo de 2018 y marzo de 2019.

### Muestra

Fueron estudiados todos los pacientes tratados quirúrgicamente por una uropatía obstructiva baja secundaria a hiperplasia prostática obstructiva o CPO en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, en la Ciudad de México. Se realizó la técnica de autorreporte con la aplicación del IIEF-5, que se aplicó preoperatoriamente y cuatro meses después de la intervención quirúrgica. Periodo comprendido entre marzo de 2018 y marzo de 2019.

### Definición de variables y unidades de medida

Se aplicó el IIEF-5, del cual se obtuvieron las siguientes variables:

- Edad.
- Presencia de DE, antes y después de una RTUPm (sí, no).
- Puntuación del IIEF-5, en consignación de un grado de DE. La puntuación obtenida en el IIEF caracteriza la gravedad de la DE de la manera siguiente:
 

• Puntuación	Grado
• 22-25	No hay DE
• 17-21	DE leve
• 12-16	DE leve a moderada
• 8-11	DE moderada
• 5-7	DE severa
- Se obtuvo el volumen de la próstata prequirúrgica con técnica de tacto rectal, el cual estaba registrado en el expediente clínico y representado en grados:
 

• Grados	Gramaje en tacto rectal
• Grado I	20 a 40 gramos
• Grado II	41 a 60 gramos
• Grado III	61 a 80 gramos
• Grado IV	> 80 gramos

### Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión considerados para la selección de los pacientes fueron los siguientes:

- Paciente sin afecciones cronicodegenerativas.
- Paciente con expedientes completos.
- Pacientes que de forma voluntaria quisieran participar en el estudio, dando su consentimiento informado para ello.
- Pacientes con edad mínima para participar en el estudio de 50 años.
- Pacientes con vida sexual activa antes de someterse a la intervención quirúrgica.
- Pacientes con CPO o hiperplasia prostática obstructiva, con criterios para realización de una RTUPm.

### Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión considerados para la selección de los pacientes fueron los siguientes:

- Pacientes con afecciones cronicodegenerativas de importancia (hipertensión arterial, diabéticos,

neuropatías, cardiopatías, pacientes en tratamiento con ansiolíticos o antidepresivos).

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata.
- Pacientes con presencia de DE de cualquier grado antes de someterse a una RTUP.
- Pacientes con algún tratamiento de DE.
- Pacientes sin vida sexual activa un año antes de la intervención quirúrgica.

### **Criterios de eliminación**

Los criterios de eliminación considerados para la selección de los pacientes fueron los siguientes:

- Pacientes con expedientes incompletos.
- Pacientes que no desearan participar de manera voluntaria en el estudio.

### **Técnica de procesamiento**

La totalidad de la información fue procesada de forma automatizada. Para ello se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS versión 25.0 y Excel como hoja de cálculo para recopilación de datos y realización de gráficas.

### **Técnica de análisis**

Se llevó a cabo un análisis observacional con reporte de los resultados, así como la realización de coeficiente de correlación de Spearman aplicado en SPSS versión 25.0.

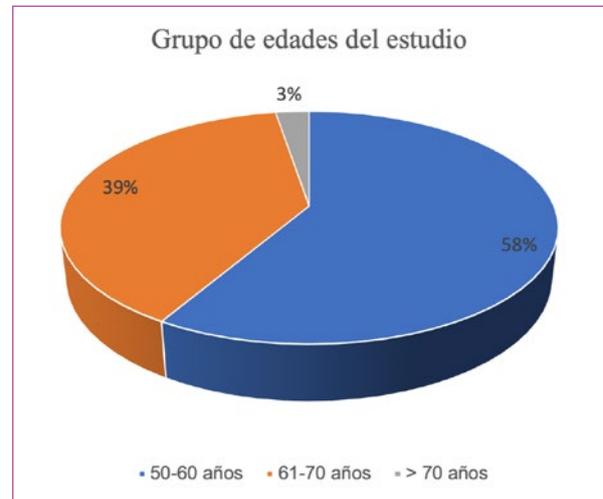
### **Resultados**

Se revisó por medio del SIMEF del Hospital regional Adolfo López Mateos, del ISSSTE, de la Ciudad de México. Se realizó la búsqueda de pacientes que fueron sometidos a RTUPm, en el periodo comprendido del 1 marzo de 2018 al 31 marzo de 2019. Se utilizaron palabras claves para la búsqueda, como RTUP, resección transuretral de próstata, CPO, hiperplasia prostática obstructiva, postoperado RTUP, postoperado resección transuretral de próstata. Se encontraron 119 pacientes en el SIMEF.

De los 119 pacientes que se encontraron, 42 presentaron criterios de exclusión para este estudio, por presentar una enfermedad cronicodegenerativa (que es la que mas figuró), seguida de los pacientes con tratamiento a base inhibidores de la 5 fosfodiesterasa tipo

**Tabla 1.** Grupos de edades del estudio

Grupo	Pacientes por edad	Porcentaje
50-60 años	45	58%
61-70 años	30	39%
> 70 años	2	3%
Total	77	100%



**Figura 1.** Setenta y siete pacientes, por grupos de edades. Grupo de 50 a 60 años, 45 pacientes (58%); grupo de 61 a 70 años, 30 pacientes (39%), y grupo de mayores de 70 años, 2 pacientes (3%).

5, por presentar algún grado previo de DE y, como último criterio, no tener una vida sexual activa por decisión propia o de la pareja.

En este estudio se incluyeron 77 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos, el total de ellos dieron su consentimiento para participar de alguna manera en el estudio.

Se calculó una n (tamaño de la muestra) tomando como total de la población homogénea 77 pacientes con un intervalo de confianza del 95% y un margen de error del 5%, dando el valor de  $p = 50\%$  y  $q = 50\%$ , ya que no existen estudios previos para comparación de punto de corte para este estudio, dándonos como resultado una  $n = 65$  pacientes; para fines de este estudio se tomó la totalidad de la muestra presente.

Se realizó una división de los 77 pacientes por grupo de edades: grupo de 50 a 60 años de edad, con 45 pacientes (58%); grupo de 61 a 70 años de edad, con 30 pacientes (39%), y grupo de mayores de 70 años de edad, con 2 pacientes (3%) (Tabla 1, Fig. 1).

**Tabla 2.** Media aritmética del grupo de edades en el estudio de 58.81 edad

Edad		
Media	n	Desviación estándar
59.81	77	5.368

**Tabla 3.** Tamaño de la próstata al tacto rectal previo a la operación en los pacientes sexualmente activos

Grado prostático	Pacientes	Porcentaje
Grado I	3	4%
Grado II	35	45%
Grado III	7	9%
Grado IV	32	42%
Total	77	100%

**Tabla 4.** Pacientes con/sin disfunción eréctil después de resección transuretral de próstata monopolar

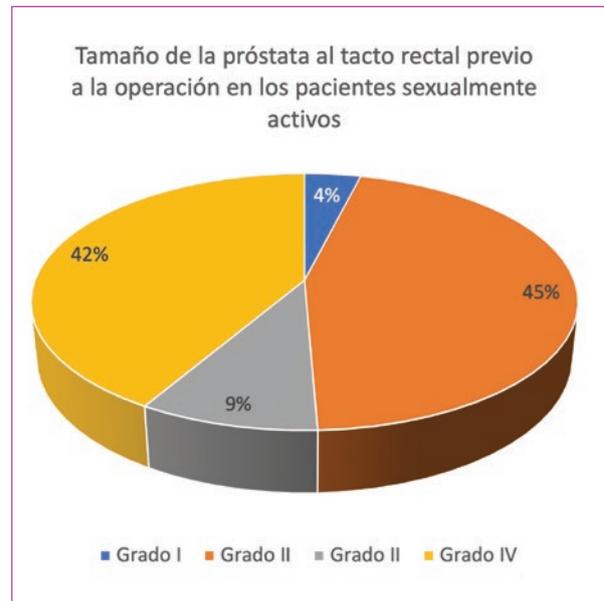
Disfunción eréctil	No. de pacientes	Porcentaje
Sin disfunción	42	55%
Con disfunción	35	45%
Total	77	100%

La media aritmética de edades en el estudio fue de 58.81 años (50-76) (Tabla 2).

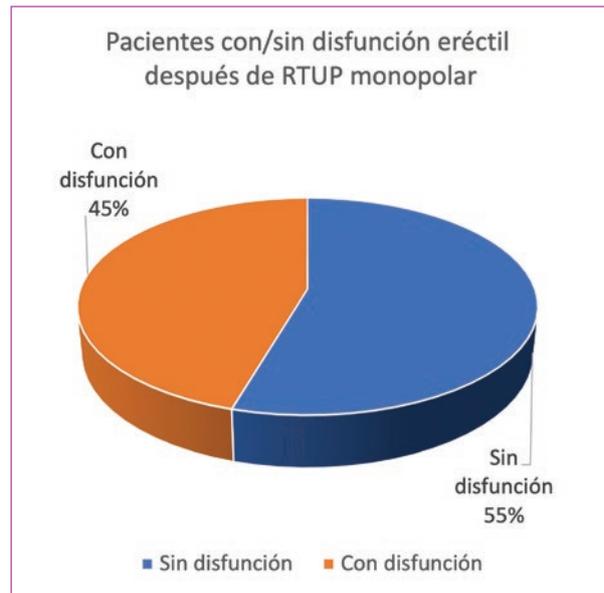
Se tomaron parámetros de volumen (tamaño), con la realización de un tacto rectal digital, a los 77 pacientes antes de la intervención quirúrgica programada, el cual se reportó en grados de crecimiento. Se observó que el grado que predominaba era el grado II, con 35 pacientes (45%), seguido del grado IV con 32 pacientes (42%), el grado III con 7 pacientes (9%) y el grado I con 3 pacientes (4%) (Tabla 3, Fig. 2).

El total de la muestra de 77 pacientes se realizó el IIEF-5, cuatro meses después del procedimiento quirúrgico programado. Se observó que 42 pacientes (55%) no presentaban ningún grado de DE al momento de la realización del test. Se reportó que 35 pacientes (45%) presentaron algún grado de DE después del procedimiento quirúrgico (Tabla 4, Fig. 3).

De los 35 pacientes que presentaron algún grado de DE después de la intervención quirúrgica, según los resultados del IIEF-5, a los cuatro meses se encontró una prevalencia de un grado leve en 29 pacientes



**Figura 2.** Parámetros de volumen (tamaño), con la realización de un tacto rectal digital, a los 77 pacientes antes de la intervención quirúrgica programada, el cual se reportó en grados de crecimiento. Se observó que el grado que predomina más es el grado II, con 35 pacientes (45%), seguido del grado IV con 32 pacientes (42%), el grado III con 7 pacientes (9%) y el grado I con 3 pacientes (4%).



**Figura 3.** A 77 pacientes se les evaluó según el índice internacional de función eréctil (IIEF-5) 4 meses después del procedimiento quirúrgico programado. Se observó que 42 pacientes (55%) no presentaban ningún grado de disfunción eréctil al momento de la realización del test. Se reportó que 35 pacientes (45%) presentaban algún grado de disfunción eréctil después del procedimiento quirúrgico. RTUP: resección transuretral de próstata.



**Figura 4.** Treinta y cinco pacientes presentaron algún grado de disfunción eréctil después de la intervención quirúrgica según los resultados del índice internacional de función eréctil (IIEF-5). A los 4 meses se encontró una prevalencia de un grado leve en 29 pacientes (82.8%), leve a moderado en tan solo 4 pacientes (11.42%), moderado en el 5.8% y sin reporte de casos en grado de severo. RTUP: resección transuretral de próstata.

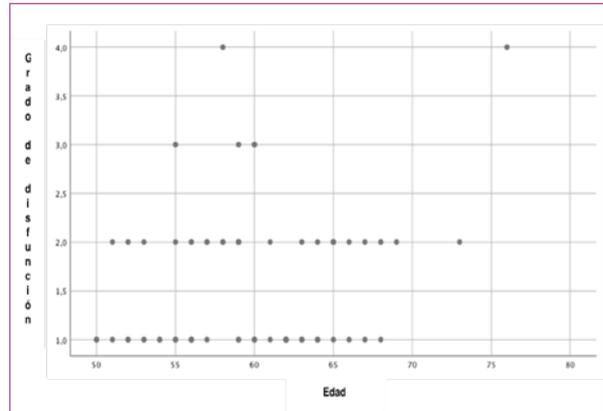
**Tabla 5.** Grados de disfunción eréctil en pacientes a 4 meses después de la realización resección transuretral de próstata monopolar

Grados de disfunción eréctil	Pacientes	Porcentaje
Leve	29	82.8%
Leve a moderado	4	11.4%
Moderado	2	5.8%
Severo	-	-
Total	35	100%

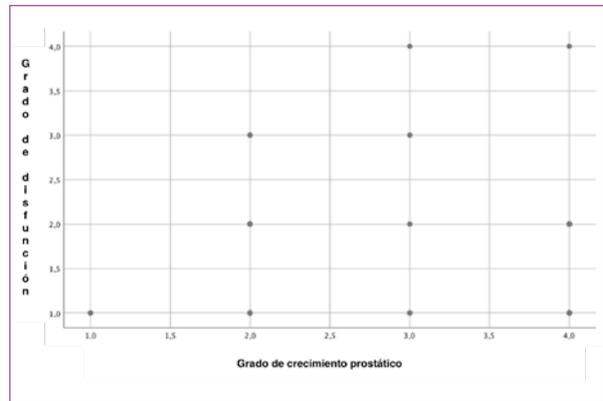
(82.8%), leve a moderado en tan solo 4 pacientes (11.42%), moderado en un 5.8% y sin reporte de casos en grado de severo (Tabla 5, Fig. 4).

Se realizó un coeficiente de correlación de Spearman entre edad y el grado de DE en pacientes postoperados de RTUPm. Se reporta una rho de 0.141 ( $p = 0.21$ ), lo que explica que hay una muy baja correlación entre la edad con el grado de DE en pacientes postoperados de RTUPm. Es decir, que existen otros factores que pueden influenciar los resultados (Fig. 5).

Se realizó un coeficiente de correlación de Spearman entre el grado de crecimiento prostático y el grado de DE en pacientes postoperados de RTUPm. Se



**Figura 5.** Gráfica de dispersión de la correlación entre la edad y el grado de disfunción eréctil en pacientes postoperados de resección transuretral de próstata monopolar ( $\rho = 0.141$ ;  $p = 0.21$ ).



**Figura 6.** Gráfica de dispersión de la correlación entre el grado de crecimiento prostático y el grado de disfunción eréctil en pacientes postoperados de resección transuretral de próstata monopolar ( $\rho = 0.058$ ;  $p = 0.616$ ).

reporta una rho de 0.058 ( $p = 0.616$ ), lo que explica que hay una muy baja correlación entre el grado de crecimiento prostático y el grado de DE en pacientes postoperados de RTUPm. Es decir, que existen otros factores que pueden influenciar los resultados (Fig. 6).

## Conclusiones

Con los resultados del presente estudio se puede llegar a estas conclusiones:

- La disfunción eréctil se presenta con frecuencia en pacientes operados de RTUPm con diferentes grados de disfunción, en la población del Hospital Regional Adolfo López Mateos, del ISSSTE, de la Ciudad de México.

- Existe prevalencia en este estudio de la presencia de un grado leve de DE de una RTUPm, en la población del Hospital Regional Adolfo López Mateos, del ISSSTE, de la Ciudad de México.
- Se demostró en este estudio que no existe una correlación entre el grado de crecimiento de la próstata y el presencia de DE en pacientes que se sometían a una RTUPm, en la población del Hospital Regional Adolfo López Mateos, del ISSSTE, de la Ciudad de México ( $\rho$ : 0.141;  $p$  = 0.21).
- Se demostró en el estudio que no existe correlación entre edad y grado de disfunción eréctil presente, en pacientes postoperados de RTUPm, en la población del Hospital Regional Adolfo López Mateos, del ISSSTE, de la Ciudad de México. ( $\rho$ : 0.058;  $p$  = 0.61).

Esto demuestra que hay múltiples factores que pueden influir en los resultados. Tomando en cuenta la revisión literaria del estudio nos damos cuenta de que existen factores que pueden correlacionarse, como la presencia de lesiones en la cápsula prostática, las cuales para fines de estudio y por la escasez de información en la base de datos y en los expedientes no fue posible correlacionar con este factor.

Este estudio puede ser un parteaguas para estudios de controles, en los cuales se comparen cuántas de estas manifestaciones de DE son temporales y permanentes; con cotejo de los resultados que obtuvimos para establecer un grupo de control.

No existen estudios previos en la república mexicana. Hacen faltan estudios similares para comparar los resultados en los diferentes centros donde se realiza este tipo de cirugía como tratamiento.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

## Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/REMQ.20000020. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado *online* para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

## Bibliografía

1. Zavala G, Núñez RC, Portillo JE, Reyes GA, Bourdeth AA, Orellana SD, et al. Disfunción eréctil en población masculina mayor de 35 años en la ciudad de Siguatepeque, Honduras. *Rev Fac Cienc Méd.* Enero - Junio 2011.
2. McLaren A. *Impotence: A cultural History.* Chicago: The University of Chicago Press Books; 2007.
3. Aboseif SR, Breza J, Lue TF, Tanagho EA. Penile venous drainage in erectile dysfunction. Anatomical, radiological and functional considerations. *Br J Urol.* 1989;64(2):183-90.
4. Aytac IA, Mc Kinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase of erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int.* 1999;84(1):50-6.
5. Aytac IA, Mc Kinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase of erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int.* 1999;84(1):50-6.
6. Schout B, Meuleman EJ. [Erectile dysfunction and incontinence after prostatectomy. Treating the complications of surgery for prostate cancer]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012;156(44):A4667.
7. Semans JH, Langworthy OR. Observations on neurophysiology of sexual function in the male cat. *J Urol.* 1938;40(6):836-46.
8. Wagner G, Mulhall J. Pathophysiology and diagnosis of male erectile dysfunction. *BJUI.* 2001;88(3):3-10.
9. Morley JE. Impotence. *Am J Med.* 1986;80(5):897-905.
10. Cytron S, Simon D, Segenreich E, Servadio C. Changes in the sexual behavior of couples after prostatectomy. A prospective study. *Eur Urol.* 1987;13(1-2):35-8.
11. Zegarra L, Loza C. [Psychometric validation of the international index of erectile function in patients with erectile dysfunction in Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011;28(3):477-83.

# Pertuzumab y trastuzumab emtansina en (neo) adyuvancia en cáncer de mama HER2 positivo

Denisse Añorve-Bailón<sup>1\*</sup> y Ariadna C. Sánchez-Gámez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Subdirección de Enseñanza e Investigación, Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; <sup>2</sup>Jefatura de Oncología Médica, Hospital General Aquiles Calles Ramírez, Tepic, Nay. México

## Resumen

Es innegable que los avances en las terapias dirigidas contra el HER2 han mejorado enormemente las expectativas de supervivencia de los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. El tratamiento estándar para la enfermedad localizada ha sido la quimioterapia y un año de terapia adyuvante dirigida contra HER2, generalmente con el anticuerpo anti-HER2 trastuzumab, aunque sigue existiendo un grupo de pacientes para los que esta terapia no es eficaz. Por ello en los últimos tiempos se ha instaurado el tratamiento combinado con dos agentes anti-HER2, trastuzumab y pertuzumab, que han mejorado aun más la supervivencia. En este artículo se resumen los resultados de los principales estudios realizados con estos fármacos en el contexto del tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama.

**Palabras clave:** Cáncer de mama. HER2 positivo. Adyuvancia. Neoadyuvancia. Pertuzumab. Trastuzumab emtansina.

## Pertuzumab and trastuzumab emtansine in (neo) adjuvant therapy in HER2 positive breast cancer

### Abstract

It is undoubtedly true that advances in HER2-targeted therapies have greatly improved the survival chances of patients with HER2-positive breast cancer. The standard of care for localized disease has been chemotherapy and one year of adjuvant therapy directed against HER2, usually with the anti-HER2 antibody trastuzumab, although remains a group of patients in whom this therapy is not effective. For this reason, combined treatment with two anti-HER2 agents, trastuzumab and pertuzumab, has been introduced, which have further improved survival. This article summarizes the results of the main studies carried out with these drugs.

**Keywords:** Breast cancer. HER2-positive. Adjuvant. Neoadjuvant. Pertuzumab. Trastuzumab emtansine.

### \*Correspondencia:

Denisse Añorve-Bailón  
E-mail: denisseanorveb@gmail.com

Fecha de recepción: 18-01-2023  
Fecha de aceptación: 19-01-2023  
DOI: 10.24875/REMQ.M23000007

Disponible en internet: 15-02-2023  
Rev Esp Méd Quir. 2022;26:69-75  
www.remq-issste.com

1665-7330 / © 2023 Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El cáncer de mama (CM) representa en el mundo el 30% de todos los cánceres que afectan a las mujeres<sup>1</sup> y es curable en el 70-80% de las pacientes si se detecta en estadios iniciales y sin metástasis<sup>2</sup>. Aproximadamente el 10% de todos los CM son hereditarios y están asociados a antecedentes familiares, variando esta predisposición en función del país y del origen étnico<sup>1,2</sup>.

El CM es muy heterogéneo, diferenciándose en luminal A y luminal B, que expresan receptor estrogénico (RE) y receptor de progesterona (RP), HER2 (*Human Epidermal Growth factor receptor 2*) que puede ser positivo (si lo expresa) o negativo (si no lo expresa) y triple negativo (CMTN) que no expresa RE, RP ni HER2<sup>1,2</sup>.

El 15-20% de los cánceres de mama presentan sobreexpresión de HER2, considerándose un fenotipo más agresivo, el cual se asocia con un peor pronóstico para las pacientes<sup>2,3</sup>, por lo que es importante evitar las recaídas metastásicas.

Existen distintos fármacos anti-HER2 que actualmente se utilizan en el CM HER2+ e incluyen<sup>3,4</sup>:

- Anticuerpos monoclonales que se unen al dominio extracelular de HER2, como trastuzumab y pertuzumab, con efectos antitumorales directos al inhibir la señalización de HER2 y una actividad indirecta mediante la participación del sistema inmunitario del huésped para provocar una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
- Inhibidores de la tirosina cinasa de moléculas pequeñas, como lapatinib, neratinib y afatinib, que se unen a los dominios de tirosina cinasa intracelulares de HER2 y otros miembros de la familia HER.
- Conjugado anticuerpo-fármaco, como trastuzumab emtansina (T-DM1), compuesto por un anticuerpo monoclonal dirigido contra HER2 extracelular unido a un agente citotóxico.

La adición de la terapia anti-HER2 (principalmente trastuzumab y pertuzumab) a la quimioterapia (QT) ha cambiado enormemente la historia natural de esta enfermedad y el pronóstico de las pacientes<sup>1,3</sup>, habiéndose observado que la adición de trastuzumab a la QT mejora significativamente la supervivencia en pacientes con CM HER2+ en estadios iniciales y en metastásicos<sup>3</sup>. El tratamiento estándar para la enfermedad localizada ha sido la QT y un año de terapia adyuvante dirigida a HER2, habitualmente con el anticuerpo anti-HER2 trastuzumab<sup>4</sup>.

## Adyuvancia

El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido específicamente contra el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína HER2, por lo que bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER3 y HER4. Como resultado, el pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteincinasa activada por mitógenos y la fosfoinositol 3-cinasa. La inhibición de estas vías de señalización puede originar detención del crecimiento y la apoptosis de las células, respectivamente. Además, el pertuzumab media en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos<sup>5</sup>.

La evaluación de la eficacia de pertuzumab como tratamiento adyuvante se basa en el estudio APHINITY<sup>6</sup>.

El estudio APHINITY es un estudio clínico internacional de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se valoró la eficacia de pertuzumab más trastuzumab y QT (basada en taxanos) como tratamiento adyuvante, después de cirugía, de pacientes con CM precoz HER2 positivo que no habían recibido previamente tratamiento neoadyuvante, comparado con tratamiento con trastuzumab más QT más placebo<sup>7</sup>. El estudio incluyó más de 4,800 mujeres con CM operable, de las cuales el 63% tenía ganglios positivos (37% 1-3 ganglios y 25% > 4 ganglios) y el 36% receptor hormonal negativo. El 77% de las pacientes recibió regímenes adyuvantes con antraciclinas y el 22% el esquema carboplatino-docetaxel. El 40% de las pacientes tenía tumores menores de 2 cm y solo un 6-7% tumores de 5 o más cm de diámetro<sup>6,7</sup>.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi). Como objetivos secundarios se valoraron: supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE), seguridad cardiaca, seguridad global y calidad de vida. Cabe destacar que los criterios de elegibilidad incluían mujeres con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) inicial  $\geq 55\%$ .

La mediana de seguimiento de estas pacientes, en el primer análisis de resultados publicado en 2017, fue de 45 meses<sup>7</sup>. Se observó una reducción del riesgo de tumor invasivo del 19% en el grupo de mujeres tratadas con pertuzumab comparado el grupo placebo (*hazard ratio* [HR]: 0.81; intervalo de confianza del 95%

[IC95%]: 0.66-1.00;  $p = 0.045$ )<sup>7,8</sup>. En el grupo de mujeres con ganglio positivo, el índice de SLEi a los tres años fue del 92 y 90% respectivamente (HR: 0.77; IC95%: 0.62-0.96;  $p = 0.02$ ). De esta forma se demostró que la adición de pertuzumab mejoraba significativamente los índices de SLEi en las pacientes con CM HER2 positivo operable<sup>7</sup>.

Posteriormente, en 2019, se publicaron los datos de un análisis descriptivo de la SLEi (basado en 508 eventos) con una media de seguimiento de seis años, demostrando que este beneficio en la SLEi se mantenía (90.6% en el grupo con pertuzumab y 87.8% en el grupo placebo, con un beneficio neto del 2.8% favorable a pertuzumab)<sup>9</sup>. El grupo de pacientes con ganglios positivos seguían manteniendo el beneficio de la adición de pertuzumab (87.9 frente a 83.4% respectivamente, con un beneficio neto del 4.5%), aunque este beneficio no se observó en las mujeres con ganglio negativo<sup>9</sup>. De esta forma, las ganancias absolutas medias en la SLEi a los seis años fueron de  $2.8 \pm 0.9$  en global y de  $4.5 \pm 1.2$  para las mujeres con ganglio positivo<sup>10</sup>. Este análisis confirmó el beneficio en la SLEi de añadir pertuzumab a la terapia adyuvante estándar para pacientes con CM precoz positivo para HER2 y con ganglios positivos<sup>9</sup>.

Un metaanálisis realizado por el EBCTCG (*The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*), comparó la eficacia del tratamiento con QT + trastuzumab frente al tratamiento solo con QT en mujeres con CM HER2 positivo en estadios iniciales. Dicho metaanálisis incluyó siete estudios, representando casi 14,000 mujeres tratadas durante 14.4 meses de media y seguidas durante 10.7 años. El estudio demostró que la adición de trastuzumab reducía el índice de recurrencia del CM en el 34% y la mortalidad en el 33% comparado con el tratamiento con QT<sup>11</sup>. El mismo metaanálisis demostró una reducción absoluta media de recurrencia del cáncer a los 10 años del 9% y una reducción de la mortalidad por CM a los 10 años del 6.4% independientemente de las características del tumor (incluido el estatus RE), sin observar aumento de muertes no relacionadas con el CM<sup>11</sup>.

## Neoadyuvancia

La terapia neoadyuvante inicialmente se realizó para las pacientes con CM inoperable<sup>8,12</sup>, habiéndose convertido en la actualidad en el tratamiento estándar para ciertos subtipos de CM, incluso en etapas tempranas,

proporcionando reducción del estadio del tumor y mayor uso de la cirugía conservadora de mama<sup>8</sup>. La evidencia indica que existe correlación entre la respuesta patológica y el pronóstico después del tratamiento neoadyuvante<sup>12</sup>. Las pacientes que alcanzan una respuesta patológica completa (pCR) después de la terapia neoadyuvante muestran una SLEi significativamente mejor que aquellas con enfermedad residual, especialmente en pacientes con CM HER2 positivo y triple negativo<sup>12</sup>. Sin embargo, no hay regímenes adyuvantes específicos para aquellas pacientes con CM precoz HER2 en las que queda enfermedad residual tras la terapia neoadyuvante y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo de recurrencia tumoral y menor supervivencia<sup>13</sup>. En la actualidad, se considera como estándar de tratamiento el uso de terapia neoadyuvante con pertuzumab-trastuzumab más QT, ya que mejora significativamente la pCR comparado con el uso de un solo anti-HER2 más QT<sup>14</sup>.

El T-DM1 es un conjugado anticuerpo-fármaco compuesto por un anticuerpo monoclonal dirigido contra HER2 extracelular unido a un agente citotóxico, el DM1<sup>3,15</sup>. La conjugación de DM1 a trastuzumab confiere selectividad al agente citotóxico por las células de tumores que sobreexpresan HER2, lo que potencia el transporte intracelular de DM1 directamente hacia el interior de las células malignas<sup>15</sup>.

Los resultados del estudio KRISTINE de fase III se publicaron en 2017. En este estudio participaron 444 pacientes con CM HER2 positivo operable en estadio II-III (> 2 cm) que se distribuyeron en dos grupos. El grupo A recibió seis ciclos de T-DM1 más pertuzumab y el grupo B recibió seis ciclos de docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab<sup>16</sup>. El objetivo primario fue comparar el número de pacientes que alcanzaban pRC. En el análisis final se observó mejor pRC en el grupo que recibió pertuzumab y trastuzumab en relación con el brazo que recibió T-DM1 (55.7 vs. 44.4%;  $p = 0.016$ )<sup>16</sup>. Sin embargo, se observaron más eventos adversos graves y de grado 3-4 en el grupo de QT más trastuzumab y pertuzumab<sup>16</sup>.

La evaluación de la eficacia de T-DM1 como tratamiento adyuvante de pacientes adultos con CM precoz HER2-positivo con enfermedad residual invasiva tras tratamiento neoadyuvante basado en taxanos y terapia dirigida a HER-2 se basa en el estudio KATHERINE.

El estudio KATHERINE de fase III comparó el beneficio de utilizar TDM-1 en 1,486 pacientes con CM precoz HER2 positivo con enfermedad residual invasiva en

mama y/o en ganglios linfáticos, después de tratamiento neoadyuvante basado en taxanos y trastuzumab y que recibieron posteriormente adyuvancia con trastuzumab o TDM-1 durante 14 ciclos. Se incluyeron 1,486 pacientes que fueron estratificadas según el estado clínico en el momento de la presentación (operable vs. inoperable), el estado del receptor hormonal, la terapia dirigida a HER2 preoperatoria (trastuzumab, trastuzumab más el agente/s dirigido/s a HER2 adicional) y el estado ganglionar patológico evaluado después de la terapia preoperatoria<sup>17</sup>. Las pacientes debían haber completado al menos seis ciclos de QT preoperatoria convencional (16 semanas) con un mínimo de nueve semanas de tratamiento con taxanos y nueve semanas con trastuzumab, y se permitió el uso de antraciclinas y agentes alquilantes según los estándares locales. También se permitió la radioterapia y/o la terapia hormonal (para pacientes con tumores con receptor hormonal positivo) concurrentes con el tratamiento del estudio. Los pacientes que suspendieron el tratamiento con T-DM1 podían completar el tratamiento con trastuzumab hasta la duración del tratamiento de estudio prevista (hasta 14 ciclos), según las consideraciones de toxicidad<sup>17</sup>.

El objetivo primario del estudio fue la SLEi definida como el tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y la fecha de la aparición de un evento invasivo. Los objetivos secundarios incluyeron la SLEi incluyendo segundos tumores primarios distintos a CM, supervivencia libre de progresión, SG e intervalo libre de recurrencia a distancia<sup>17</sup>.

Los resultados, después de un seguimiento mediano de 41 meses, demostraron que la SLEi era significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con TDM-1 que en el grupo tratado con trastuzumab (HR: 0.50; IC95%: 0.39-0.64;  $p < 0.001$ ), lo que representa una reducción del riesgo de recurrencia del cáncer invasivo o de muerte del 50% con el tratamiento adyuvante con TDM-1<sup>17</sup>. Este beneficio se observó también en todos los subgrupos analizados independientemente del estado del receptor hormonal, el estado patológico del ganglio, pacientes sin enfermedad primaria invasiva residual o con enfermedad primaria residual de 1 cm o menos en mama, y el tratamiento anti-HER2 utilizado combinado con la QT (trastuzumab solo o trastuzumab más pertuzumab). El porcentaje estimado de pacientes que permanecían libres de enfermedad invasiva o muerte a los tres años fue del 88.3% en el grupo tratado con T-DM1 y del 77.0% en

el grupo con trastuzumab, asociándose a un incremento absoluto de SLEi a tres años del 11.3%<sup>17</sup>.

La recurrencia a distancia fue el primer evento de enfermedad invasiva y se observó menos en el grupo tratado con TDM-1 que en el grupo de trastuzumab (10.5 frente a 15.9%)<sup>17</sup>. Un subgrupo de pacientes presentó recurrencia en sistema nervioso central (SNC) como primer evento (5.9% en el grupo TDM-1 y 4.3% en el grupo trastuzumab)<sup>17</sup>. En las pacientes que solo presentaron recurrencia en SNC, el tiempo hasta la detección de las metástasis en SNC fue más prolongado en el grupo TDM-1 que en el grupo de trastuzumab (17.5 frente a 11.9 meses)<sup>14</sup>. Estos resultados sugieren que el TDM-1 proporciona un buen control de la enfermedad visceral, al tiempo que pone de manifiesto una necesidad médica no satisfecha de un tratamiento posneoadyuvante eficaz para prevenir la recurrencia en el SNC<sup>14</sup>.

Un análisis por subgrupos de los pacientes del estudio KATHERINE demostró que la incidencia de neuropatía periférica era similar en ambos grupos independientemente del tipo de taxano utilizado en neoadyuvancia<sup>18</sup>. Por otra parte, el tratamiento previo con platino se asoció con más trombocitopenia de grado 3-4 en el grupo tratado con T-DM1 (13.5 frente a 3.8%), aunque no se observaron hemorragias de grado  $\geq 3$  en estas pacientes<sup>18</sup>. El riesgo de recurrencia se redujo con T-DM1 comparado con el grupo tratado con trastuzumab en las pacientes que recibieron QT neoadyuvante basada en antraciclinas (HR: 0.51; IC95%: 0.38-0.67), QT neoadyuvante sin antraciclinas (HR: 0.43; IC95%: 0.22-0.82), tenían tumores cT1, cN0 o tumores de riesgo elevado<sup>18</sup>.

Por tanto, el T-DM1 es una buena opción de tratamiento para aquellas pacientes con CM HER2 positivo que reciben terapia neoadyuvante estándar y no consiguen pCR<sup>8</sup>, así como en los pacientes con tumores pequeños y particularmente los tumores de alto riesgo<sup>18</sup>.

## Seguridad

El estudio BERENICE, de fase II, abierto, multicéntrico, no aleatorizado, se realizó para valorar la eficacia y seguridad de pertuzumab combinado con trastuzumab más QT basada en antraciclinas como tratamiento neoadyuvante en pacientes con CM HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o en etapa inicial<sup>19</sup>. Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos de tratamiento neoadyuvante de forma que el grupo A

recibió cuatro ciclos de dosis densas de doxorubicina y ciclofosfamida (ddAC) seguido de 12 ciclos de paclitaxel semanal, mientras que el brazo B recibió cuatro ciclos de fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) seguido de cuatro ciclos de docetaxel. En ambos grupos se administraron cuatro ciclos de trastuzumab y pertuzumab cada tres semanas que se iniciaron juntamente con los taxanos y se continuaron hasta los 13 ciclos para completar un año de tratamiento<sup>19</sup>. El objetivo primario del estudio fue la seguridad cardiaca del tratamiento neoadyuvante, basada en la incidencia de insuficiencia cardiaca de clase III y IV de la *New York Heart Association* (NYHA) y en el descenso de la FEVI<sup>19</sup>. Tres pacientes (1.5%) del grupo A presentaron insuficiencia cardiaca grado III-IV de NYHA, mientras que no se observó en el grupo B. El descenso de la FEVI se observó en el 6.5 y 2% de las pacientes de los grupos A y B respectivamente<sup>19</sup>. La pRC fue del 61.8% en el grupo A y del 60.7% en el grupo B. En el análisis de subgrupos se observó mayor pRC en las pacientes HER2 positivo con receptor hormonal negativo comparado con quienes tenían receptor hormonal positivo. Esto indica que las pacientes con receptor hormonal negativo responden mejor a estos tratamientos que quienes tienen receptor positivo. Por otra parte, entre las pacientes con receptor hormonal negativo, las que recibieron ddAC presentaron más pRC que quienes recibieron FEC (81.5 frente a 68%)<sup>19</sup>.

En el estudio APHINITY, los hallazgos relacionados con la seguridad del fármaco fueron consistentes con los observados en estudios previos<sup>14</sup>. En este estudio se observó una mayor incidencia de diarrea en el brazo tratado con pertuzumab (71.2%) comparado con el brazo con placebo (45.2%). La diarrea de grado  $\geq 3$  se notificó en el 9.8% de las pacientes tratadas con pertuzumab frente al 3.7% de las tratadas con placebo. La mayoría de las reacciones notificadas fueron de grado 1 o 2 de intensidad. La incidencia más alta de diarrea (todos los grados) se notificó durante el periodo en el que las pacientes recibieron terapia dirigida y QT con taxano (61.4% con pertuzumab frente al 33.8% con placebo)<sup>7</sup>. Ni en el análisis inicial ni en el análisis realizado después de seis años de seguimiento medio se observaron efectos cardiacos.

Por su parte, también se evaluó la seguridad del T-DM1 en el estudio KATHERINE, y los hallazgos fueron consistentes con el perfil de seguridad ya conocido del TDM-1, incluyendo elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia<sup>14</sup>.

## Recomendaciones basadas en el conocimiento actual

Las recomendaciones actuales indican que la QT neoadyuvante más pertuzumab-trastuzumab es adecuada para pacientes con CM temprano HER2 positivo de alto riesgo (diámetro del tumor  $\geq 2$  cm, y/o enfermedad ganglionar positiva)<sup>14</sup>.

Así mismo, indican que las pacientes con pCR deben continuar con el tratamiento anti-HER2 hasta completar 18 ciclos (antes y después de cirugía)<sup>14</sup>. De igual forma, las pacientes con tumores  $\geq 2$  cm y/o enfermedad con ganglios positivos en el momento del diagnóstico, que presentan una pCR después del bloqueo dual, deben continuar con pertuzumab-trastuzumab en el entorno adyuvante para completar un año (18 ciclos) de tratamiento<sup>14</sup>.

De hecho, las recomendaciones actuales indican que la paciente con enfermedad residual tras QT neoadyuvante estándar más terapia contra HER2 debe recibir T-DM1 posneoadyuvancia para completar 14 ciclos de tratamiento<sup>14</sup>.

## European Society for Medical Oncology 2019

Las guías de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2019 señalan que el trastuzumab en adyuvancia y neoadyuvancia es altamente eficaz y se debe recomendar a todos los pacientes con CM HER2 positivo siempre que no tengan contraindicaciones para su uso, y el tratamiento debe mantenerse un año. El bloqueo dual con trastuzumab/pertuzumab se debe considerar en pacientes de alto riesgo, definido como N positivo o ER negativo, durante un año e iniciarse antes o después de la cirugía<sup>20</sup>.

En enfermedad residual invasiva tras completar neoadyuvancia con QT combinada con anti-HER2 se puede cambiar el uso de trastuzumab adyuvante por TDM1<sup>20</sup>.

## National Comprehensive Cancer Network

El trastuzumab se recomienda en pacientes con CM HER2 positivo como tratamiento adyuvante conjuntamente con QT<sup>21</sup>.

En caso de enfermedad residual tras tratamiento neoadyuvante, las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) del 2022 recomiendan el uso

de T-DM1 durante 14 ciclos como tratamiento adyuvante. Si aparece toxicidad que obligue a suspender el T-DM1, se puede administrar trastuzumab más pertuzumab hasta completar un año de tratamiento y si existe receptor hormonal positivo, se recomienda añadir terapia hormonal al tratamiento<sup>21</sup>.

## Conclusiones

El pertuzumab ha demostrado eficacia y seguridad en combinación con QT y trastuzumab en pacientes con CM HER2 positivo en estadios precoces y con características de alto riesgo definidas por la presencia de ganglios positivos. Los resultados del estudio APHINITY demostraron que la adición de pertuzumab mejoraba significativamente los índices de SLEi en las pacientes con CM HER2 positivo operable<sup>7</sup>.

En el CM precoz, en la indicación de adyuvancia, el pertuzumab debe ser administrado en combinación con trastuzumab hasta un total de un año (hasta 18 ciclos o hasta recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes) como parte de un régimen completo para el CM precoz e independiente del momento en que se haya realizado la cirugía<sup>6</sup>.

El estudio KATHERINE estableció un nuevo estándar de tratamiento en los pacientes con CM HER2 positivo con enfermedad residual después de tratamiento neoadyuvante<sup>14</sup>.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

La Dra. Denisse Añorve-Bailón declara conflicto de intereses con el laboratorio farmacéutico Roche, por haber recibido honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria, financiación de programas educativos o actividades de formación, apoyo y financiamiento de una investigación.

## Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

## Bibliografía

- Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet*. 2021;397:P1750-1769.
- Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):66.
- Ban M, Petrić Miše B, Vrdoljak E. Early HER2-positive breast cancer: Current treatment and novel approaches. *Breast Care (Basel)*. 2020;15(6):560-9.
- Goutsouliak K, Veeraraghavan J, Sethunath V, De Angelis C, Osborne CK, Rimawi MF, et al. Towards personalized treatment for early stage HER2-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(4):233-50.
- Ficha técnica Pertuzumab [Internet]. European Medicines Agency [recuperado: 3 de enero de 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_es.pdf)
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de evaluación de fármacos (pertuzumab) [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica [recuperado: 3 de enero de 2023]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/Pertuzumab\\_Adyuvancia\\_Informe\\_Evaluacion\\_SEOM.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Pertuzumab_Adyuvancia_Informe_Evaluacion_SEOM.pdf)
- von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122-31.
- Cortés J, Ciruelos E, Pérez-García J, Albanell J, García-Estévez L, Ruiz-Borrego M, et al. Contextualizing pertuzumab approval in the treatment of HER2-positive breast cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2020;83:101944.
- Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al.; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1448-57.
- Gelber RD, Wang XV, Cole BF, Cameron D, Cardoso F, Tjan-Heijnen V, et al.; APHINITY Steering Committee and Investigators. Six-year absolute invasive disease-free survival benefit of adding adjuvant pertuzumab to trastuzumab and chemotherapy for patients with early HER2-positive breast cancer: A Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot (STEPP) analysis of the APHINITY (BIG 4-11) trial. *Eur J Cancer*. 2022;166:219-28.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1139-50.
- Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(3):32.
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de evaluación de fármacos (trastuzumab emtansina) [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica [recuperado: 11 de enero 2023]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes\\_SEOM/IEV\\_SEOM\\_Trastuzumab\\_emtansina.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_Trastuzumab_emtansina.pdf)
- Jackisch C, Cortazar P, Geyer CE Jr, Gianni L, Gligorov J, Machackova Z, et al. Risk-based decision-making in the treatment of HER2-positive early breast cancer: Recommendations based on the current state of knowledge. *Cancer Treat Rev*. 2021;99:102229.
- Ficha técnica Trastuzumab emtansina [Internet]. European Medicines Agency [recuperado: 3 de enero de 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_es.pdf)
- Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):115-26.

17. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28.
18. Mamounas EP, Untch M, Mano MS, Huang CS, Geyer CE Jr, von Minckwitz G, et al. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1005-14.
19. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol.* 2018; 29(3):646-53.
20. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8): 1194-220.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 4.2022. Breast Cancer [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; junio de 2021. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>

## ¿Cómo abordar y tratar actualmente el linfoma folicular?

Juan M. Pérez-Zúñiga<sup>1</sup>, Rosalinda Peñaloza-Ramírez<sup>2</sup>, Eleazar Hernández-Ruiz<sup>1</sup>, José L. Álvarez-Vera<sup>1</sup>, José A. de la Peña-Celaya<sup>1</sup>, Luara L. Arana-Luna<sup>1</sup>, Leire Montoya-Jiménez<sup>1</sup>, Ma. Eugenia Espitia-Ríos<sup>1</sup> y Martha Alvarado-Ibarra<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología; <sup>2</sup>Servicio de Patología. Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

### Resumen

El linfoma no Hodgkin (LNH) es una neoplasia con una incidencia ajustada a edad de 5 a 121 casos por 100,000/habitantes/año. El subtipo histológico más frecuente de LNH es el difuso de células grandes B, seguido del linfoma folicular (LF), que corresponde al 30% de los subtipos de linfoma B. El diagnóstico integral del LF se basa en las características histológicas, inmunohistoquímica, estudio genético, estadificación con estudio de médula ósea, RM y PET-CT. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2016 ha sido modificada en el 2022 y recategoriza a los LF. La decisión de tratamiento se basa en la carga tumoral de acuerdo con los criterios GELF. Realizamos una revisión del tema y presentamos un caso clínico, describiendo la citomorfología, infiltración a médula ósea, histología del hueso, ganglio y reclasificación por la OMS 2022. Se describen también los factores pronósticos desfavorables de los linfomas foliculares.

**Palabras clave:** Linfoma folicular. Clasificación. Factores pronósticos. OMS.

### How to currently approach and treat follicular lymphoma?

#### Abstract

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is a neoplasm with an age-adjusted incidence of 5 to 121 cases per 100,000/inhabitants/year. The most frequent histological subtype is diffuse large B-cell lymphoma in NHL, followed by follicular lymphoma (FL), which corresponds to 30% of B-lymphoma subtypes. The integral diagnosis of FL is based on histological characteristics, immunohistochemistry, genetic study, staging with study bone marrow, MRI and PET-CT. The 2016 WHO classification has been modified in 2022 and recategorizes FL. The treatment decision is based on the tumor load according to the GELF criteria. We review the subject and present a clinical case, describing the cytomorphology, bone marrow infiltration, bone histology, lymph node, and reclassification by WHO 2022. Unfavorable prognostic factors for follicular lymphomas are also described.

**Keywords:** Follicular lymphoma. Classification. Prognostic factors. WHO.

#### \*Correspondencia:

Martha Alvarado-Ibarra

E-mail: normoblasto@gmail.com

Fecha de recepción: 16-01-2023

Fecha de aceptación: 17-01-2023

DOI: 10.24875/REMQ.M23000006

Disponible en internet: 15-02-2023

Rev Esp Méd Quir. 2022;26:76-86

www.remq-issste.com

## Epidemiología

El linfoma folicular (LF) es un tipo de linfoma no Hodgkin (LNH) que se caracteriza por la traslocación (14:18)(q32;q21), que conduce a la sobreexpresión de BCL2, una proteína antiapoptótica. Al impedir la muerte celular programada, se suelen acumular linfocitos en regiones nodales y extranodales, lo cual genera el cuadro clínico característico de la enfermedad. El LF es el segundo LNH en incidencia, solo detrás del linfoma difuso de células grandes de fenotipo B. El LF representa en el mundo aproximadamente el 30% de todos los LNH<sup>1</sup>. Según GLOBOCAN en 2020, en el mundo el LNH representó la causa número 12 de cáncer, con alrededor de 544,000 casos nuevos al año<sup>2</sup>, la incidencia estandarizada y ajustada por edad va de 5 a 12 casos por cada 100,000 habitantes/año<sup>3</sup>. En México el porcentaje de LF representa alrededor del 20%<sup>4,5</sup>. La mediana de edad al diagnóstico es de 60 años, aunque es notable un incremento en la incidencia desde los 40 años y su pico máximo a los 80 años, la proporción por sexo tiene un ligero predominio en hombres<sup>6</sup>.

## Clínica

El involucro de la enfermedad es nodal en el 90% de los casos y un 10% solo con enfermedad extranodal. De las regiones con involucro nodal: el 50% tiene enfermedad a ambos lados del diafragma, el 23% infra-diafragmático y el 17% supradiafragmático. Los sitios de mayor involucro son mesentéricos, periaórticos, ilíacos, axilares y cervicales. La mediana en centímetros de la enfermedad supradiafragmática suele ser de 2.7 cm, pero en la enfermedad infradiafragmática de hasta 4.8 cm suele tener involucro medular en más del 60% de los casos<sup>7</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico suele establecerse con biopsia, a la que debe realizarse descripción histológica e inmunohistoquímica (IHQ), la cual se recomienda sea escisional y reservar la biopsia con aguja gruesa (CORE) solo para donde no sea accesible retirar el ganglio o tumor. La acumulación de linfocitos en los centros germinales se caracteriza por un patrón de crecimiento folicular (nodular), así como por diversos grados de crecimiento difuso de la neoplasia, lo cual genera una heterogeneidad marcada con variantes

morfológicas y subtipos específicos. Por lo anterior el LF se considera el prototipo de linfoma con origen centro germinal<sup>8</sup>. Se suelen evaluar los centrocitocitos y centroblastos para una clasificación morfológica, y la IHQ suele ser positiva a CD20, CD10, BCL2 y una variable expresión de Ki67<sup>9</sup>.

## Histopatología

Macroscópicamente el ganglio linfático afectado en la superficie de corte presenta un patrón vagamente nodular, con una lesión neoplásica sólida de color café claro con aspecto de «carne de pescado».

En el ganglio linfático afectado por LF (derivado de una población de células B del centro germinal del folículo linfoide) se observa una sustitución de la morfología habitual por una proliferación de folículos neoplásicos que contienen centros germinales atípicos y zonas del manto atenuadas o ausentes con patrón de crecimiento folicular (también llamado nodular), difuso y en menor frecuencia interfolicular y perifolicular. Los folículos están compuestos por dos tipos principales de células neoplásicas, centrocitocitos y centroblastos, que a menudo presentan un aspecto monótono, borrando el patrón característico en cielo estrellado y la zonificación de los centros germinales reactivos. Los centrocitocitos son las células predominantes, de pequeño tamaño, con un núcleo y con escaso citoplasma. Se acompañan de los centroblastos, células grandes con un núcleo oval, cromatina vesicular y varios nucleólos dispuestos en la periferia, y que están presentes en un número inferior al de los centrocitocitos; también se identifican células T reactivas y células dendríticas foliculares, pero los macrófagos con cuerpos teñibles suelen ser pocos o están ausentes<sup>10</sup>.

En la clasificación previa (Organización Mundial de la Salud [OMS] 2016) se contemplaba el número absoluto de los centroblastos en los folículos neoplásicos para establecer el grado: grado 1, se observan 0-5 centroblastos por campo de alto poder (CAP); grado 2, de 6-15 centroblastos/CAP, y grado 3, más de 15 centroblastos/CAP. El grado 3 se puede subdividir en grado 3a, en el que los centrocitocitos todavía están presentes, y grado 3b, en el que se observan únicamente sábanas de centroblastos; sin embargo en la clasificación actual (OMS 2022) se omitió la gradación, conservando únicamente el grado 3b<sup>10</sup>. La nueva clasificación comprende dentro de los LF ganglionares al LF clásico (anteriormente LF grado 1-3a), LF de células grandes B

(3b) y el LF con características poco comunes (BCL2 negativo)<sup>11</sup>. La afectación de la médula ósea está presente en al menos el 60-70% de los pacientes formando agregados linfoides paratrabeculares, mientras que la afectación de otros órganos es poco común<sup>7,12</sup>.

## Inmunofenotipo

Las células neoplásicas por IHQ expresan CD19, CD20, CD10 y son negativas para CD5, CD23, CD43 y ciclina D1. En la mayoría de los casos las células de LF sobreexpresan la proteína BCL2. Es fuertemente positiva en casi todos los pacientes con subtipos grado 1 y 2. La BCL6 se expresa en algunas de las células neoplásicas en todos los tumores de LF. La incidencia de reordenamiento BCL6 es más frecuente en alto grado histológico (más común en grado 3b) y parece estar asociado con un curso clínico más agresivo. La mayoría de los pacientes con grados 1-2 tienen una proliferación de Ki-67 < 20%<sup>12-14</sup>.

## Genética

Un gran porcentaje de los linfomas foliculares presentan característicamente la translocación t(14;18)(q23.3;q21.3), dicha traslocación aparece en estadios iniciales en la maduración del linfocito B durante la recombinación VDJ de los genes IgV en la médula ósea y tiene como consecuencia la sobreexpresión de BCL2. La proteína BCL2 es una molécula antiapoptótica que regula la muerte celular<sup>15,16</sup>. Esta alteración se puede detectar a bajas frecuencias en un 50-70% de adultos sanos. La presencia de niveles más altos de este gen de fusión (> 1 por cada 10,000 células sanguíneas) se ha identificado como factor de riesgo para el desarrollo de LF<sup>17</sup>.

El LF es una enfermedad indolente, pero el 30-40% de los casos se someten a transformación histológica a una neoplasia maligna agresiva, típicamente representada por linfoma difuso de células B grandes. El conocimiento actual de la biología de la transformación sugiere la participación de factores heterogéneos genéticos, epigenéticos y dependientes del microambiente como mutaciones en TP53, inactivación del gen supresor tumoral p16, desregulación del protooncogén BCL6 y cambios en la expresión de C-MYC<sup>3</sup>.

Las mutaciones genéticas modificadoras de la cromatina (KMT2D, CREBBP, EZH2) son una característica común del FL<sup>15</sup>.

## Factores de riesgo

Los factores que se han descrito a lo largo del tiempo consideran: a) grado histológico, ya que un paciente con un grado 1 suele tener una mediana de supervivencia de 12.4 años, en tanto un grado histológico 3b solo de 4.4 años<sup>18</sup>; b) la edad mayor a 70 años otorga un *hazard ratio* (HR) de 2.3, e incluso el HR es de 4.5 en mayores de 80 años; c) un estado funcional medido por escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) cuando es de 2 incrementa el riesgo de muerte con un HR de 3.8, pero llega a un HR de 15.5 para un ECOG de 4<sup>19</sup>; d) las comorbilidades juegan un rol importante, con dos o más comorbilidades el pronóstico es peor, la supervivencia global a cinco años fue de 92 vs. 76%<sup>20</sup>, y e) la carga tumoral medida por criterios GELF (Grupo de Estudio de Linfomas Foliculares), la alta carga tumoral con al menos un criterio GELF presente otorga una mediana de supervivencia a cinco años del 57 vs. 78% para aquellos pacientes sin criterios positivos<sup>21</sup>. Los factores antes mencionados se han agrupado en los índices pronósticos FLIPI y FLIPI2 (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*).

El FLIPI considera riesgo bajo, intermedio y alto, a 10 años la supervivencia global es del 70, 50 y 35% respectivamente<sup>22</sup>. La revisión del FLIPI, que concluyó en el FLIPI2, discrimina mejor a los pacientes de alto riesgo. Así mismo, considera la llegada del rituximab al tratamiento e introduce la medición de la  $\beta$ 2-microglobulina, con una mediana de supervivencia libre de progresión a cinco años del 79, 51 y 18% para riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente.

## Tratamiento

El tratamiento para los pacientes con LF ha cambiado a lo largo del tiempo: ha pasado de la cirugía a la radioterapia, de la radioterapia a la quimioterapia, de la quimioterapia a la quimioinmunoterapia y de esta última a los esquemas libres de quimioterapia, e incluso ver y esperar, hasta contar con indicación para tratamiento<sup>23</sup>. Históricamente, la cirugía fue utilizada en la llamada enfermedad de Brill-Symmers (LF gigante), sobre todo en las variantes intestinales, pero se dejó de utilizar, ya que el retiro de un sitio afectado voluminoso no reduce el crecimiento de nuevas regiones nodales y extranodales por la biología de la enfermedad, siendo una opción terapéutica no eficaz en LF, por lo que se abandonó tempranamente<sup>24</sup>.

Posteriormente, se manejaron casos con éxito con la radioterapia, sobre todo la enfermedad localizada<sup>25</sup>, pero el fracaso para la mayoría de pacientes con etapas avanzadas obligó a buscar nuevas opciones de tratamiento. No fue hasta los años 70, con la llegada de la quimioterapia<sup>26</sup>, que sentó precedente para el manejo del LF, la combinación con ciclofosfamida, *Hydroxydaunomycin* (doxorubicina), Oncovin (vincristina) y prednisona, conocida con el acrónimo CHOP, se ha utilizado hasta la actualidad. En 1998 se comenzó a utilizar la inmunoterapia, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 introducido fue el rituximab, en monodroga y combinación con CHOP, que aun en la actualidad sigue siendo la opción de tratamiento más utilizada<sup>27</sup>. En el año 2000 se reintroduce la bendamustina, un fármaco ya utilizado años antes en otras indicaciones, pero en combinación con rituximab, como agente único de quimioterapia vs. CHOP con resultados equivalentes, y algunos beneficios a favor de la bendamustina<sup>28</sup>.

El obinutuzumab, también anti-CD20, pero con características farmacológicas distintas y no dependiente del peso para su aplicación, ha mejorado los resultados en el tratamiento, además puede combinarse con CHOP o bendamustina y aplicarse durante el mantenimiento<sup>29</sup>. Recientemente, el manejo con inmunomoduladores como la lenalidomida, más anticuerpos anti-CD20, representan una nueva alternativa de tratamiento, conocidos como libres de quimioterapia para un grupo de pacientes<sup>30</sup>.

En la actualidad suelen considerarse para el inicio de tratamiento el grado histológico, la etapa clínica, la carga tumoral, el riesgo y las comorbilidades, lo cual hace complejo el manejo y establece diversas combinaciones posibles para estos pacientes con LF, basadas en las opciones de tratamiento antes mencionadas.

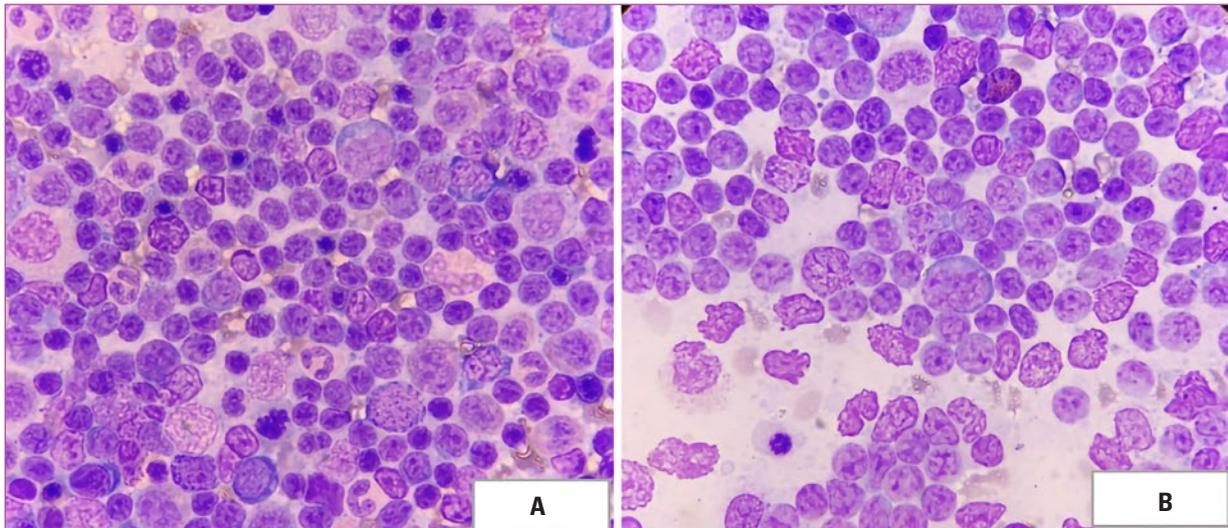
Los pacientes con etapa I generalmente son sometidos a biopsia para el diagnóstico y la misma biopsia representa el tratamiento, algunos pacientes con esta etapa también se benefician de la radioterapia. Los pacientes con etapas II representan un verdadero desafío y es primordial clasificar la enfermedad con PET-CT (tomografía por emisión de positrones) para decidir el mejor tratamiento, ya que en diversos estudios este grupo ha cursado con un peor pronóstico debido a los tratamientos localizados como radioterapia o ver y esperar, en los casos que es mejor dar tratamiento sistémico. Las etapas clínicas III o IV no necesariamente representan alta carga tumoral, si no cumplen criterios GELF suelen manejarse con inmunoterapia,

rituximab monodroga semanal por cuatro dosis, esquema que reduce la necesidad de inmunquimioterapia en un grupo de pacientes, los pacientes con alta carga tumoral suelen recibir quimioinmunoterapia en inducción por seis ciclos, con mantenimiento a base de anti-CD20 durante dos años; el manejo con solo agentes inmunomoduladores más anti-CD20 como inducción, seguido de mantenimiento con ambos agentes es una realidad<sup>31,32</sup>.

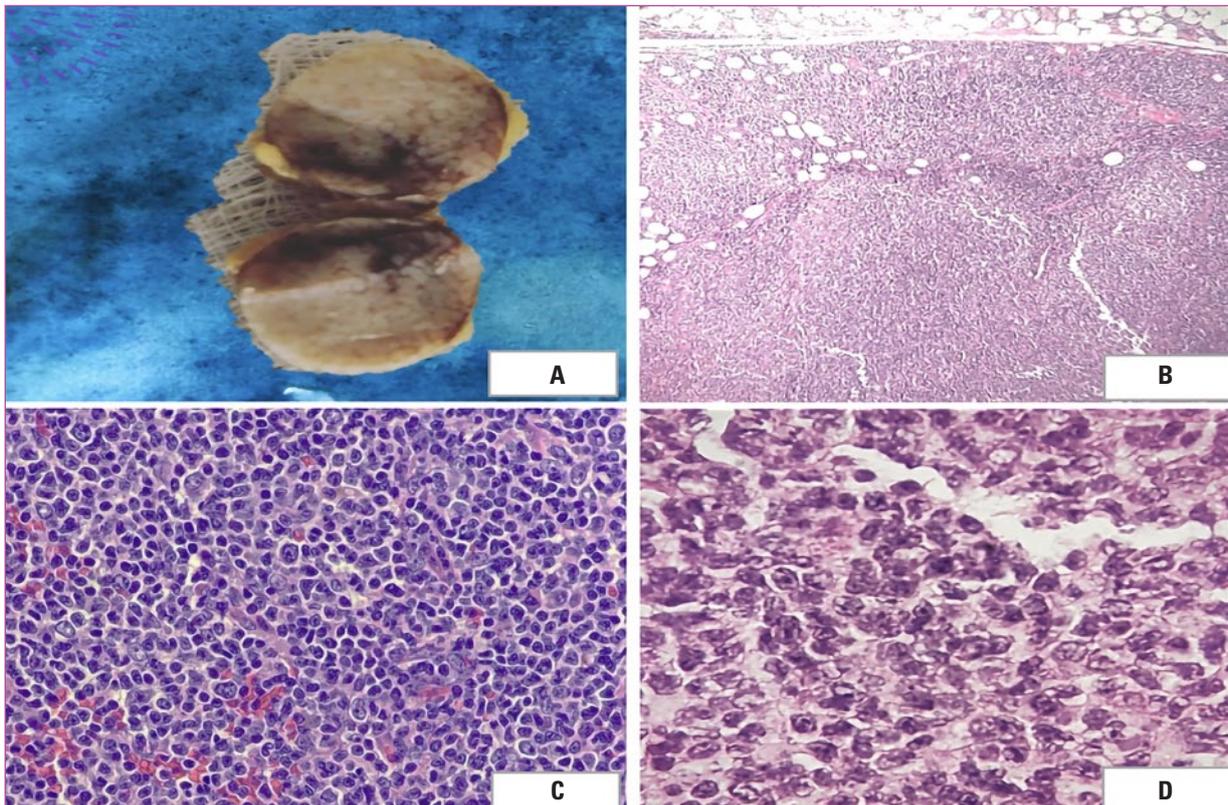
## Aplicación en caso clínico

Presentamos el caso clínico de una mujer de 36 años de edad, sin antecedentes de importancia. Inicia padecimiento actual en febrero de 2020 con diaforesis vespertina y nocturna, adenopatías cervicales, crecimiento abdominal y edema de extremidades, lesión tumoral en párpado superior de 15 días de evolución. En la evaluación inicial clínicamente con ECOG 2, frecuencia cardíaca 110, saturación 88%, tensión arterial 110/70 mmHg, frecuencia respiratoria 26, temperatura 36.7 °C, con lesión en párpado superior derecho de 1.5 cm, derrame pleural bilateral predominio derecho del 40%, adenopatías múltiples en cuello, axila y región inguinal, incremento de volumen abdominal con masa palpable de 10 cm. 03-06-2020: la biometría hemática mostró leucocitos 2,320/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 1000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 11.1 g/dl, plaquetas 119,000/mm<sup>3</sup>, lactato deshidrogenasa 158 u/l, creatinina 0.6 mg/dl. Se realizó frotis de sangre periférica, observando linfocitos hendididos. El aspirado de médula ósea con infiltración por LNH se describe en la figura 1. Para realizar el diagnóstico definitivo se realizó biopsia de lesión extraconal y de adenopatía cervical, concluyendo LF grado 2 (Fig. 2). Se corroboró con estudio de IHQ de lesión extraconal, biopsia de glándula lacrimal con infiltración por LF grado 2. CD20+, CD3-, CD5-, BCL2+, BCL6+, CD10+. Ki 67 30%. En la adenopatía cervical se realizó IHQ: CD20+, BCL2+, CD10+. CICLINA D1, LF grado 2 (Fig. 3). Se complementó el estudio con biopsia de hueso con infiltración y la citometría de flujo fue característicamente de LF por expresión de CD10, CD20, y negativa a marcadores para CD5, CD23, CD200 y CD43 (Figs. 4 y 5).

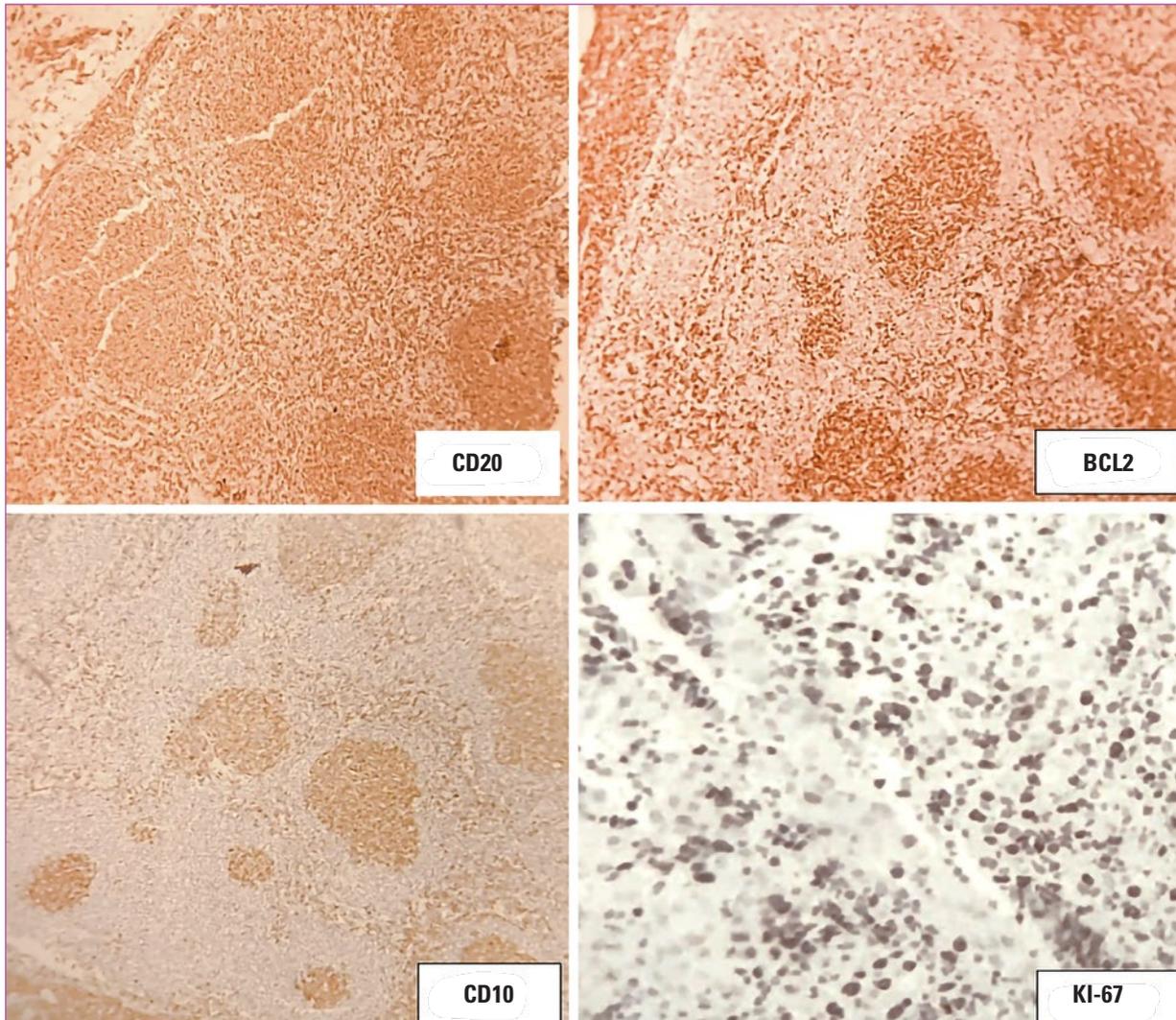
Se realiza estadificación del caso con estudio de resonancia magnética de órbita con lesión extraconal, por PET-CT con actividad supradiagmática-infradiagmática e infiltración ósea y hepática; el líquido cefalorraquídeo fue negativo a infiltración (Figs. 6 y 7).



**Figura 1.** Aspirado de médula ósea. Celularidad incrementada (3-4), megacariocitos normales, pronormoblastos 0%, normoblastos 10%, blastos 0%, granulocitos jóvenes 4%, granulocitos adultos 16%, linfocitos 59%, monocitos 0%, células plasmáticas 0%, centroblastos 11%. Médula ósea infiltrada por dos poblaciones de células neoplásicas, la predominante corresponde a linfocitos pequeños maduros y hendidos, la población minoritaria por centroblastos.



**Figura 2.** Cortes histológicos de ganglios linfáticos. **A:** superficie de corte de ganglio linfático sustituido por una lesión de aspecto nodular de color blanco. **B:** se observa imagen de corte histológico con H-E con patrón nodular a 5x. **C:** ganglio linfático con LF (centrocitos) 100x H-E. **D:** ganglio linfático con LF (centroblastos) 100x H-E. En los cortes histológicos se observa tejido linfoide con sustitución de su morfología por una proliferación de folículos neoplásicos dispuestos en patrón nodular conformados principalmente por centrocitos de pequeño tamaño, con un núcleo angulado y con escaso citoplasma. Se acompañan de los centroblastos, células grandes con un núcleo oval, cromatina vesicular y varios nucleolos dispuestos en la periferia; se identifican 6-10 centroblastos.



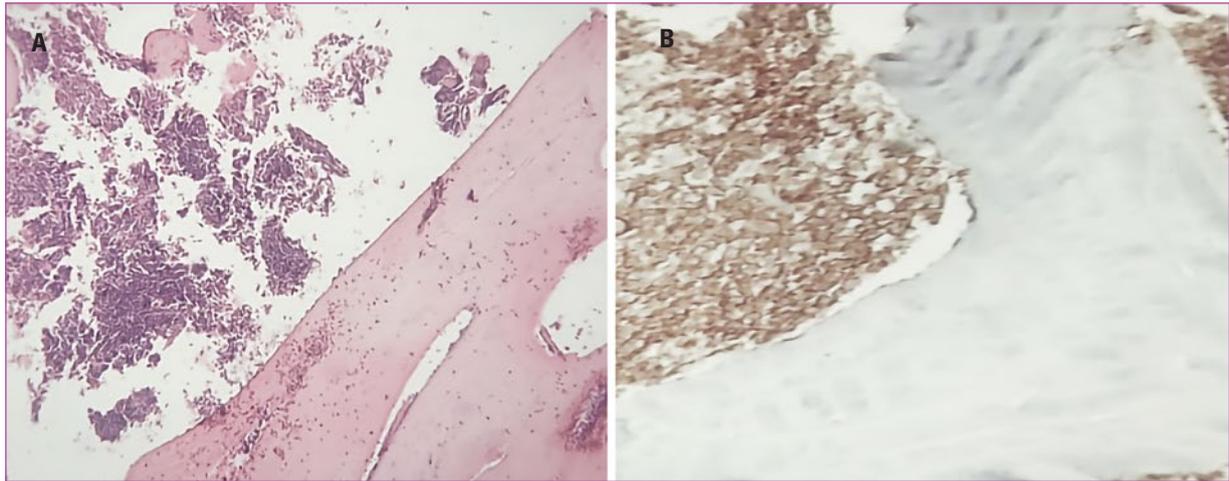
**Figura 3.** Estudio de inmunohistoquímica. La batería de inmunohistoquímica muestra positividad en células neoplásicas para CD20, BCL2 y CD10, concluyente a un linfoma no Hodgkin folicular grado 2 con índice de proliferación del 40% (OMS 2016). En la clasificación 2022 se clasifica como linfoma no Hodgkin folicular clásico.

El caso se clasificó como LNH folicular grado 2. Etapa clínica IV por Ann Arbor y Lugano, con escala de FLIPI riesgo alto. Se decidió dar esquema de quimioterapia con R-CHOP seis ciclos, alcanzando remisión completa por PET-CT, biopsia de hueso, la citometría de flujo con enfermedad mínima residual. Se decidió dar tratamiento con terapia de mantenimiento con rituximab bimestral, actualmente ha recibido 12 dosis y se mantiene en remisión completa.

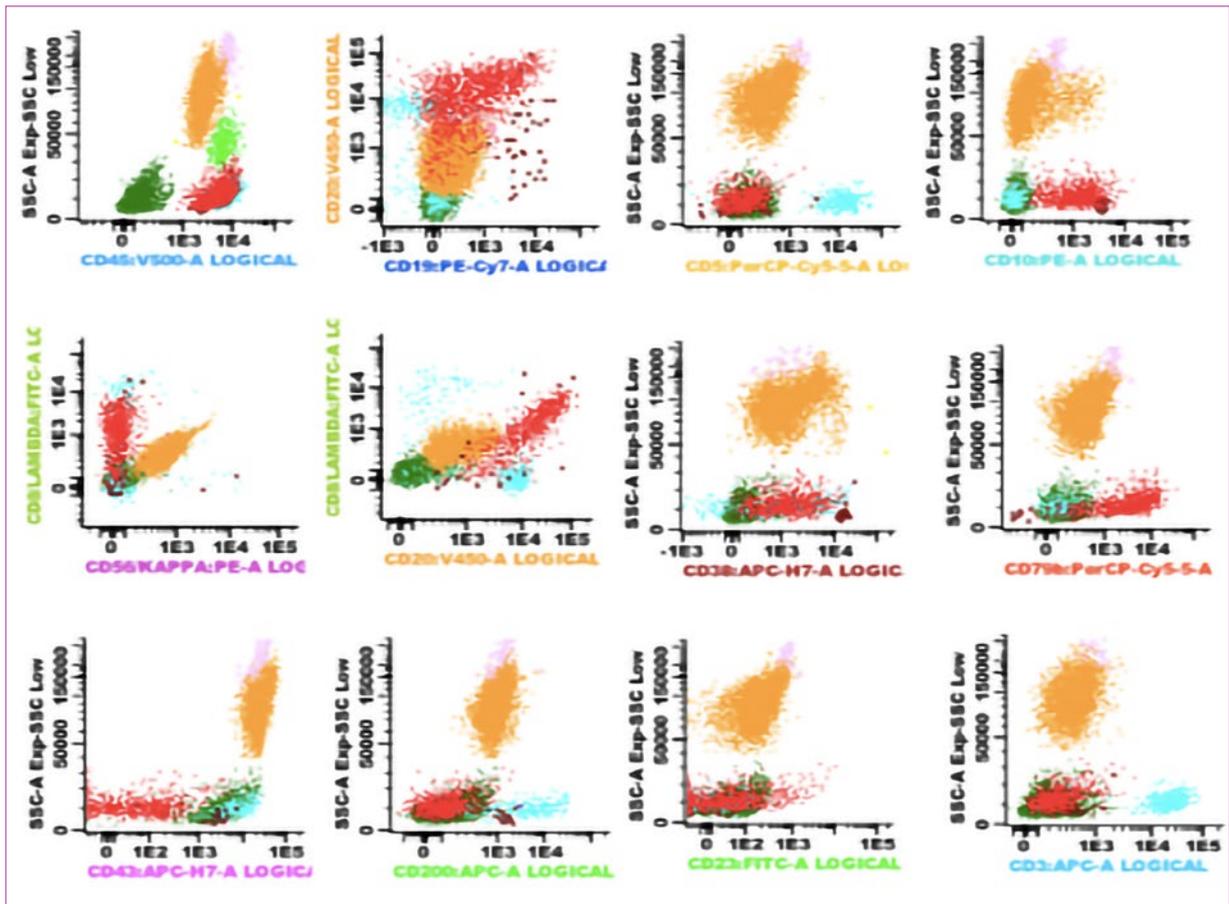
## Discusión

El caso que se presenta se trata de una mujer de 36 años de edad, quien presenta síndrome constitucional,

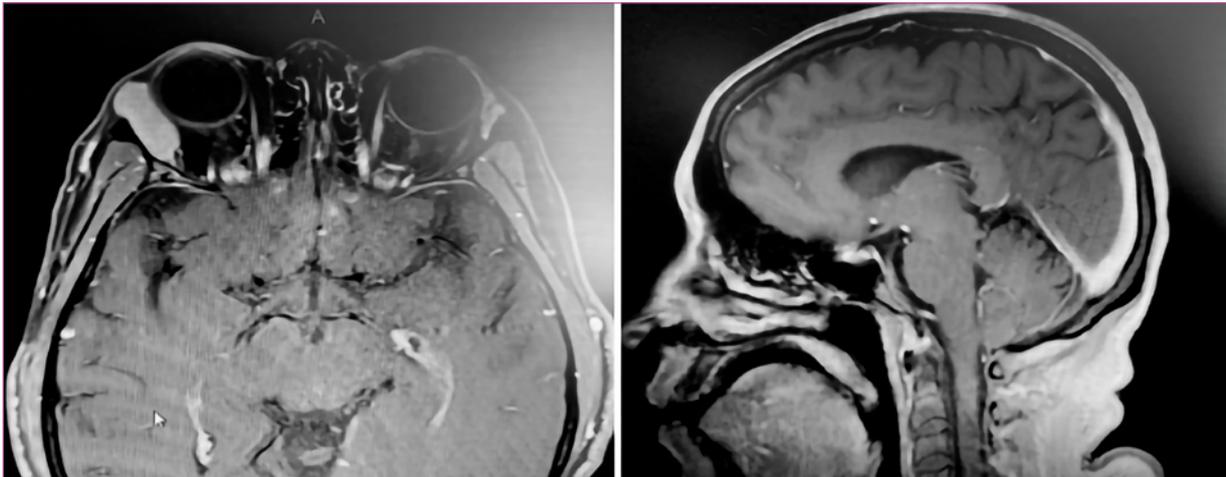
síndrome de derrame pleural y síndrome infiltrativo. Al completar el protocolo de estudio se concluye que se trata de un LF grado 2 de la clasificación de la OMS 2016, en la clasificación actual del 2022 corresponde a un LF clásico. En cuanto a la edad, encontramos una paciente con la edad menor a la mediana esperada para esta variante histológica, ya que su mediana de presentación corresponde a los 60 años<sup>33,34</sup>. Característicamente, esta variante de LNH tiene una variabilidad por género, se ha reportado con predominio en mujeres una proporción 1.7:1 con respecto a hombres<sup>35</sup>, sin embargo los estudios epidemiológicos en EE.UU. tienen una relación hombre:mujer cercanos a la unidad<sup>36</sup>. Este tipo de linfoma es el segundo en



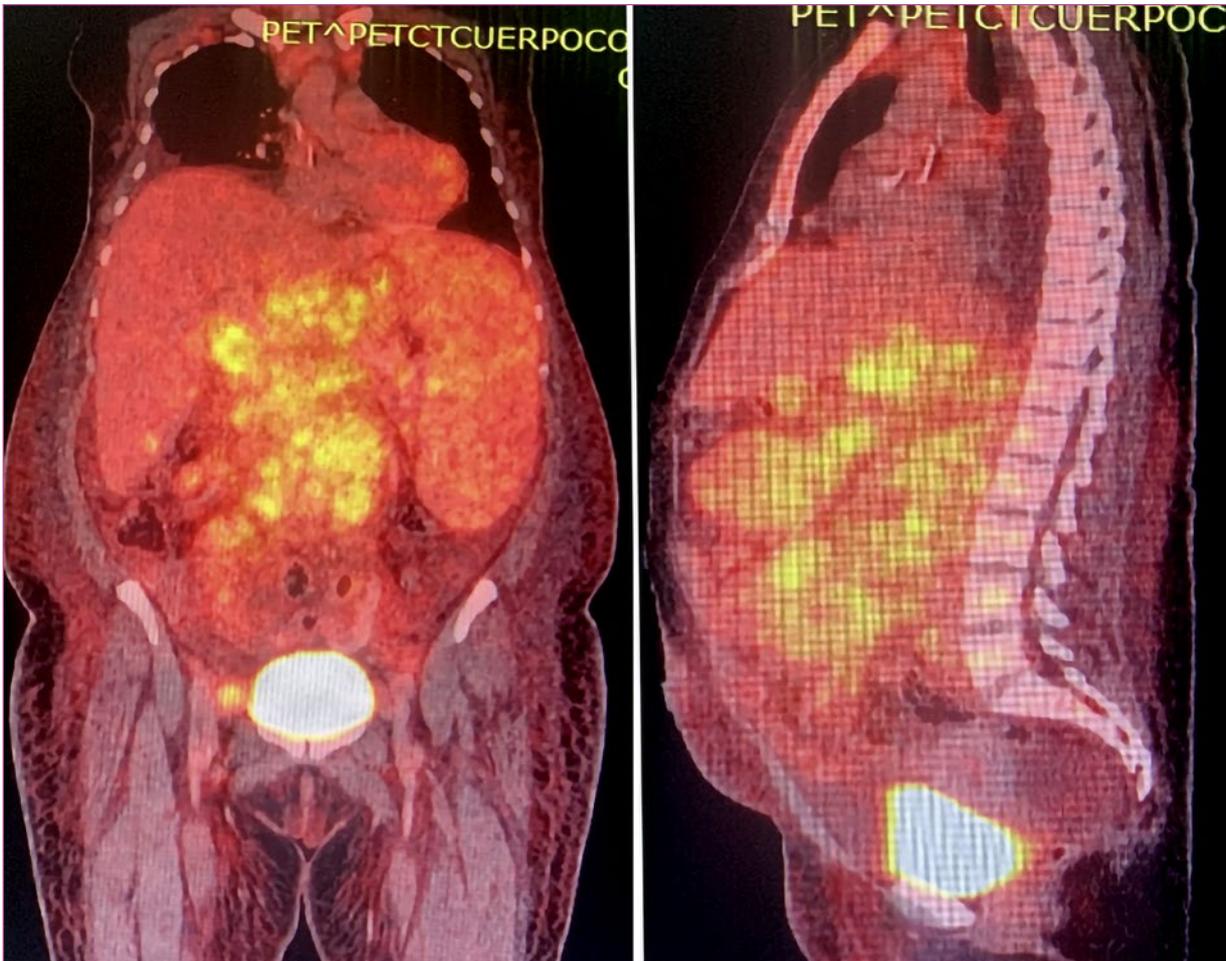
**Figura 4.** Biopsia de hueso. BAMO con infiltración 5x H-E. Biopsia de médula ósea subóptima con cuatro espacios intertrabeculares valorables. La celularidad es aproximadamente del 50%, con elementos de tres series hematopoyéticas, con una relación mieloide:eritroide de 2:1 con hemodilución. La serie mieloide con localización normal y maduración regular hasta bandas y segmentados, la serie eritroide con maduración regular y no se observan elementos de la serie. Se observa una proliferación de células linfoides de tamaño pequeño con un núcleo angulado y con escaso citoplasma con disposición paratrabecular. Fibrosis reticulínica leve estromal.



**Figura 5.** Estudio de citometría de flujo de médula ósea. La población de color rojo correspondiente a población neoplásica de baja complejidad, positivo a CD45, CD20, CD19, CD10, CD79 B, Lambda; negativo a CD5, CD23, CD43, CD3C, D56, CD200.



**Figura 6.** Estudio de resonancia magnética nuclear con infiltración extraconal de 1.8 x 1.2 mm con realce con medio de contraste.



**Figura 7.** Estudio de tomografía por emisión de positrones (PET-CT) con 18-fluorodesoxiglucosa. PET-CT con actividad hipermetabólica supradiaphragmática e infradiaphragmática, con derrame pleural bilateral, inversión de radiofármaco de hígado-bazo, bazo SUV máx 2.5, hígado SUV máx 3.3, bazo volumen de 2300 cc, hígado de 23.7 cm, conglomerado ganglionar abdominal con SUV máx de 6.1, encajonan la aorta, vena cava inferior, arterias ilíacas comunes e infiltración de la raíz del mesenterio; aumento difuso del metabolismo de la médula ósea en esqueleto axial y apendicular.

frecuencia de presentación de los LNH de fenotipo B, es considerado como un tipo de linfoma indolente y característicamente se diagnostica en estadios avanzados hasta en un 66% de los casos<sup>37</sup>, como es en nuestro caso, que se estadificó en etapa IV tanto de la clasificaciones de Ann Arbor como de Lugano.

El LF con afección local suele tener involucro ocular de hasta el 21.7%, no así en los casos de afección sistémica, en donde esta localización se vuelve menos frecuente<sup>38</sup>. Nuestra paciente presentó afección a nivel ocular cuando tenía afección sistémica con alta carga tumoral. Por otro lado, la infiltración a médula ósea en este tipo de linfoma se encuentra hasta en un 70% de los casos al diagnóstico<sup>39</sup>, en nuestra paciente se documentó de forma ilustrativa en el aspirado de médula ósea la infiltración de dos diferentes componentes de células que correspondían a centrocitos y centroblastos característicos del LF. En los linfomas indolentes como el LF, la estadificación por PET-CT es relevante para la evaluación de enfermedad nodal y extranodal, y así determinar la etapa clínica y carga tumoral; adicionalmente, los estudios de aspirado de médula ósea y biopsia de hueso son de suma importancia para correcta estadificación, ya que el PET-CT nos permite detectar afección a médula ósea si es por captación focal; sin embargo, las variantes con captación difusa por PET-CT se asocia a un 32.7% de falsos positivos. Por otra parte, la evaluación visual de la médula ósea por aspirado o biopsia tiene un valor predictivo negativo del 100% y un valor predictivo positivo del 48.5%<sup>40</sup>.

Referente a la clasificación histológica del LF, la nueva clasificación del 2022 comprende dentro de los LF ganglionares al LF clásico (anteriormente LF grado 1-3a), LF de células grandes B (3b) y el LF con características poco comunes (BCL2 negativo). Actualmente se puede seguir dando gradación a los LF clásicos, lo cual es opcional. El LF de células grandes B engloba LF con ausencia frecuente de la expresión de BCL2 y fuerte expresión de BCL6 con traslocaciones. En el caso presentado, las características histopatológicas, la IHQ y la clínica del paciente en la clasificación OMS 2016 se diagnosticó como LNH folicular grado 2 (con patrón predominantemente folicular más del 75 y 25% difuso), mientras que en la clasificación actual se diagnosticaría como LNH folicular clásico, quedando opcional el grado y el patrón, aunque se recomienda siempre reportar esos datos dentro del reporte histopatológico<sup>41,42</sup>.

En el LF la opción terapéutica es variable, depende en la mayoría de los casos de: la etapa clínica,

los criterios de carga tumoral, el estado funcional y la presencia o no de comorbilidades principalmente. Para la etapa clínica se utilizan las escalas de Ann Arbor o Lugano; para medir la carga tumoral se utilizan generalmente criterios GELF. Nuestra paciente al diagnóstico presentó esplenomegalia, más de tres ganglios mayores de 3 cm, derrame pleural, síndrome compresivo, síntomas B, esplenomegalia mayor de 16 cm, como criterios de alta carga tumoral teniendo indicación para tratamiento y en una etapa IV<sup>43,44</sup>.

En los casos de LF con riesgo FLIPI alto el esquema tradicional ha sido basado en R-CHOP con tasas de respuestas global del 96%, con una respuesta completa (RC) del 19.7%<sup>45</sup>, o como en el estudio BRIGHT, con una RC del 25% comparado con el esquema de bendamustina, que ofrece un grado de RC del 31%, sin embargo, sin mostrar diferencia en la supervivencia global<sup>46,47</sup>. Actualmente, para los pacientes de alto riesgo por FLIPI, una opción terapéutica en primera línea puede ser con obinutuzumab + quimioterapia, ya que en el estudio GALLIUM mostró una reducción del 32% de riesgo relativo de requerir tempranamente una nueva terapia antilinfoma y presentar una progresión en los primeros 24 meses del 9.2%, conocido como POD24 (del inglés *early Progression Of Disease*), en comparación con el 16% para los que reciben rituximab<sup>48</sup>. Aunque actualmente hay aprobación de esquemas libres de quimioterapia, la combinación de un anti-CD20 con inmunomoduladores logra respuestas aceptables, pero suelen reservarse a pacientes no elegibles a quimioterapia.

En los próximos años, los nuevos anticuerpos bi-específicos como mosunetuzumab<sup>49</sup>, los anticuerpos conjugados como el polatuzumab vedotin<sup>50</sup>, los inmunomoduladores y la llegada de las pequeñas moléculas, todos con diversas combinaciones y que al momento se encuentran con estudios fase I y II con resultados muy prometedores<sup>51</sup>, se están probando ya en estudios fase III, lo que permitirá definir su rol en el LF. En nuestra opinión, observamos la tendencia en esta variedad de linfoma a utilizar menos quimioterapia y más terapia dirigida, esto ha llevado a los clínicos e investigadores a intentar responder la pregunta: ¿Cómo debemos tratar al LF en la actualidad, es mejor con más, o con menos es realmente más?, haciendo alusión a la quimioterapia y sus combinaciones, el tiempo y los estudios nos permitirán responderla, aunque algunos expertos ya han publicado su postura<sup>52</sup>.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

- Kaseb H, Ali MA, Koshy NV. Follicular lymphoma [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855794/>
- GLOBOCAN. World Health Organization. Estimated number of new cases in 2020, World, both sexes, all ages [Internet]. World Health Organization; 2020. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=34&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=0&projection=natural-earth&color\\_palette=default&map\\_scale=quantile&map\\_nb\\_colors=5&continent=0&show\\_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=34&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D)
- Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Med Sci (Basel)*. 2021; 9(1):5.
- Carballo Zarate A, Garcia Horton A, Palma Berre L, Ramos-Salazar P, Sanchez-Verin-Lucio R, Valenzuela-Tamariz J, et al. Distribution of lymphomas in Mexico: a multicenter descriptive study. *J Hematopathol*. 2018;11(4):99-105.
- Hernandez-Ruiz E, Alvarado-Ibarra M, Juan Lien-Chang LE, Banda-Garcia L, Aquino-Salgado JL, Barragan-Ibanez G, et al. Epidemiology and clinical characteristics of non-Hodgkin lymphoma in Mexico. *World J Oncol*. 2021;12(1):28-33.
- Non-Hodgkin lymphoma statistics [Internet]. Cancer Research UK; 2019. Disponible en: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma>
- Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4555-62.
- Carbone A, Roulland S, Ghoghini A, Younes A, von Keudell G, López-Guillermo A, et al. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):83.
- van den Brand M. Lymph Node. En: Molina TJ, ed. Springer International Publishing; 2020. pp. 292-299.
- Martínez-Hernández D, Campo Guerri E. Unidad didáctica I. Aspectos biológicos del linfoma folicular. Cuadernos de Hematología [Internet]. Disponible en: <http://www.leucemiylinfoma.com/publicaciones/cuadernos-de-hematologia/2013/>
- Katzenberger T, Kalla J, Leich E, Stöcklein H, Hartmann E, Barnickel S, et al. A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36. *Blood*. 2009;113(5):1053-61.
- Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2020;95(3):316-27.
- Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review. *Eur J Haematol*. 2019;103(3):152-63.
- Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2022;97(12):1638-51.
- Pasqualucci L, Khiabani H, Fangazio M, Vasishta M, Messina M, Holmes AB, et al. Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell Rep*. 2014;6(1):130-40.
- Montoto S, Fitzgibbon J. Transformation of indolent B-cell lymphomas. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1827-34.
- Mozas P, Sorigué M, López-Guillermo A. Follicular lymphoma: an update on diagnosis, prognosis, and management. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(9):440-8.
- Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, Holte H, Delabie J, Smeland EB, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol*. 2012;156(2):225-33.
- Provensio M, Sabin P, Gomez-Codina J, Torrente M, Calvo V, Llanos M, et al. Impact of treatment in long-term survival patients with follicular lymphoma: A Spanish Lymphoma Oncology Group registry. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177204.
- Watanabe A, Imai Y, Mitsuhashi K, Mitsuhashi K, Shinohara A, Tanaka N, et al. Retrospective analysis of treatment outcomes for patients with follicular lymphoma and comorbidities. *Blood*. 2015;126(23):5082.
- Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haiou C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):1110-7.
- Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-65.
- Salles G. How do I sequence therapy for follicular lymphoma? *Hematology*. 2020;2020(1):287-94.
- van Besien K, Schouten H. Follicular lymphoma: a historical overview. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(2):232-43.
- Carde P, Burgers JM, van Glabbeke M, Hayat M, Cosset JM, Somers R, et al. Combined radiotherapy-chemotherapy for early stages non-Hodgkin's lymphoma: the 1975-1980 EORTC controlled lymphoma trial. *Radiother Oncol*. 1984;2(4):301-12.
- McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, Haut A, Talley RW, Stephens R, et al. Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer*. 1976;38(4):1484-93.
- Legat GA, Czuczman MS. Use of rituximab, the new FDA-approved antibody. *Curr Opin Oncol*. 1998;10(6):548-51.
- Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3383-9.
- Salles GA, Morschhauser F, Solal-Céligny P, Thieblemont C, Lamy T, Tilly H, et al. Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2920-6.
- Flowers CR, Leonard JP, Fowler NH. Lenalidomide in follicular lymphoma. *Blood*. 2020;135(24):2133-6.
- Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, Christian B, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(11):1218-30.
- Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):298-308.
- Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology*. 2011;58(1):4-14.
- Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol*. 1998;9(7):717-20.
- Khanlari M, Chapman JR. Follicular lymphoma: updates for pathologists. *J Pathol Transl Med*. 2022;56(1):1-15.

36. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265-76.
37. Duarte IX, Domeny-Duarte P, Wludarski SCL, Natkunam Y, Bacchi CE. Follicular lymphoma in young adults: a clinicopathological and molecular study of 200 patients. *Mod Pathol*. 2013;26(9):1183-96.
38. Zschoche M, Zimpfer A, Scheef BO, Jünemann AM, Guthoff RF, Jungmann C, et al. Histopathological features and Ann Arbor Stage in periocular lymphoma. *In Vivo (Brooklyn)*. 2020;34(4):1965-74.
39. Katz BZ, Polliack A. Discrepancies in quantitative assessment of bone marrow involvement in lymphoma: Do they reflect specialized micro-environmental cellular niches and cell-stromal interactions? *Leuk Lymphoma*. 2006;47(9):1730-1.
40. Perry C, Lerman H, Joffe E, Sarid N, Amit O, Avivi I, et al. The value of PET/CT in detecting bone marrow involvement in patients with follicular lymphoma. *Medicine*. 2016;95(9):e2910.
41. Schraders M, de Jong D, Kluin P, Groenen P, van Krieken H. Lack of Bcl-2 expression in follicular lymphoma may be caused by mutations in the BCL2 gene or by absence of the t(14;18) translocation. *J Pathol*. 2005;205(3):329-35.
42. Martinez AE, Lin L, Dunphy CH. Grading of follicular lymphoma: comparison of routine histology with immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(7):1084-8.
43. Barraclough A, Yoo E, Cheah CY, Talaulikar D, Nguyen B, Turner M, et al. The 'Real World' Uptake and Prognostic Impact of GELF in newly diagnosed follicular lymphoma: An Australasian Alliance Initiative. *Blood*. 2019;134:3986.
44. Chen Q, Ayer T, Nastoupil LJ, Seward M, Zhang H, Sinha R, et al. Initial management strategies for follicular lymphoma. *Int J Hematol Oncol*. 2012;1(1):35-45.
45. Siddhartha G, Vijay P. R-CHOP versus R-CVP in the treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis and critical appraisal of current literature. *J Hematol Oncol*. 2009;2:14.
46. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-52.
47. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, Hawkins T, MacDonald D, et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984-91.
48. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331-44.
49. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1055-65.
50. Diefenbach C, Kahl BS, McMillan A, Briones J, Banerjee L, Cordoba R, et al. Polatuzumab vedotin plus obinutuzumab and lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a cohort of a multicentre, single-arm, phase 1b/2 study. *Lancet Haematol*. 2021;8(12):e891-e901.
51. Abramson JS, Ghosh N, Smith SM. ADCs, BiTEs, CARs, and small molecules: A new era of targeted therapy in non-Hodgkin lymphoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;(40):302-313.
52. Maddocks K. Follicular lymphoma: is more better or is less really more? *Lancet Haematol*. 2021;8(12):e865-e867.

## Vasopressor-induced digital ischemia as a case report

Jesús A. Martínez-Álvarez\*, Zyanya L. Tamayo-González, Mariela A. González-Quezada, and Mario A. Méndez-Morales

Internal Medicine Service, Hospital General Dr. Belisario Domínguez Palencia, ISSSTE Tuxtla, Gutiérrez, Chis., Mexico

### Abstract

Female patient admitted with hypotension (60/40 mmHg) secondary to septic shock of urinary origin, which was refractory to treatment with crystalloids; initiating vasopressor support with norepinephrine (NE) at response doses without improvement of the picture, presenting peripheral digital ischemia induced by vasopressor. Of the patients admitted to the emergency department with clinical and biochemical data of septic shock, 46% need one or more vasopressors, with NE being the most used, to maintain a stable hemodynamic state. In most patients, it is necessary to rule out other entities such as autoimmune diseases and systemic lupus erythematosus.

**Keywords:** Septic shock. Vasopressor. Norepinephrine. Digital ischemia. Sepsis.

### Isquemia digital inducida por vasopresores como reporte de un caso

#### Resumen

Paciente de género femenino que ingresa con hipotensión (60/40 mmHg) secundaria a shock séptico de origen urinario, refractaria al tratamiento con cristaloides; inicia soporte vasopresor con norepinefrina a dosis de respuesta sin mejoría del cuadro, presentando isquemia digital periférica inducida por vasopresor. De los pacientes ingresados en urgencias con datos clínicos y bioquímicos de shock séptico, el 46% necesita uno o más vasopresores, siendo la norepinefrina el más utilizado, para mantener un estado hemodinámico estable. En la mayoría de los pacientes es necesario descartar otras entidades como enfermedades autoinmunes, lupus eritematoso sistémico.

**Palabras clave:** Choque séptico. Vasopresor. Norepinefrina. Isquemia digital. Septicemia.

#### \*Correspondence:

Jesús A. Martínez-Álvarez

E-mail: drjesusmartineza@gmail.com

Date of reception: 13-03-2022

Date of acceptance: 30-11-2022

DOI: 10.24875/REMQ.22000003

Available online: 15-02-2023

Rev Esp Méd Quir. 2022;26:87-90

www.remq-issste.com

## Introduction

According to the recommendations of the *third international consensus on sepsis and septic shock*, sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection and septic shock as a subset, in which metabolic, cellular, and circulatory abnormalities, particularly deep sepsis, are associated with a higher risk of mortality than sepsis alone. Patients with septic shock are clinically identified by the need for vasopressors to maintain a mean arterial pressure of 65 mmHg or more, a serum lactate  $> 2$  mmol/L ( $> 18$  mg/dL) in the absence of hypovolemia<sup>1</sup>. Critically, ill patients with circulatory shock may need rescue treatment with high doses of norepinephrine (NE), which may be associated with a poor outcome due to excessive vasoconstriction<sup>2</sup>. Digital ischemia reduces digital perfusion with impaired tissue viability and can often lead to digital ulcers. Digital ischemia can be manifested by connective tissue diseases, vasculitis, diffuse arterial disease, occupational diseases, paraneoplastic syndromes, theft phenomenon, radial artery cannulation, septic shock, and anatomical variants<sup>3</sup>. In septic shock, the mortality rate is 25-50%, so the early treatment is essential<sup>4</sup>, and the recognition of its complications as will be seen in the presentation of the case.

## Presentation of the case

This is a 54-year-old female patient with a history of significant chronic kidney disease with peritoneal dialysis-type renal replacement therapy, insulin-dependent type 2 diabetes mellitus plus long-standing systemic hypertension, denies first-degree relatives with autoimmune diseases, hair loss, or joint pain. Admitted to the internal medicine floor with data of systemic inflammatory response syndrome progressing to septic shock manifested by fever of 39°C, hypotension 60/40 mmHg, anuria ( $< 200$  mL/24 h), alteration of mental status (Glasgow of 10 points); with laboratories on admission reporting leukocytosis of 21.8 ( $10 \times 3/L$ ), normochromic normocytic anemia grade II of the WHO, hemoglobin: 8.9 (12.5-13.5 g/dL), neutrophils 95% (45.0-64.0%), general urine test: positive nitrites, cloudy appearance, leukocyturia, and bacteriuria. Urine culture reports with *Candida albicans* sp. and *Pseudomonas aeruginosa* with sensitivity to carbapenem, so it was managed with meropenem adjusted to



Figure 1. Ischemia of the toes of the left lower extremity.

renal dose. Electrocardiogram with data of the left ventricular hypertrophy with left axis deviation ( $-35^\circ$ ) without evidence of block, ischemia, injury, or necrosis. On admission with a SOFA scale of 12 points, NEWS2 Score of 10 points, for which it was addressed as septic shock of urinary focus. Managed with crystalloid-based water therapy at doses of 20 mL/kg/day, without hemodynamic response, so it was decided to implement vasopressor NE at a dose of 8 mg in infusion of 0.9% saline solution 100 cc at 10 mL/h, achieving a BP: 100/60 mmHg (MAP: 73.3 mmHg), with persistent anuria. 48 h of the infusion with vasopressor presented distal acrocyanosis in pulpejos of both hands, progressing to lips, and orthojos of lower extremities, so microvascular involvement was suspected, as shown in figures 1 and 2, so it was evaluated by rheumatology who determines the cause of vascular origin. Antibodies were requested to rule out autoimmune pathology being these negative. Angiology reviews the case who makes the recommendation of surgical management (amputation) of the ischemic parts, due to the hemodynamic conditions of the patient, surgical management is deferred, presenting



**Figure 2.** Digital ischemia of the left upper extremity.

cardiorespiratory arrest, five cycles are performed without response of the spontaneous circulation, asystole is corroborated by electrocardiogram, and death is declared due to multiorgan failure.

## Discussion

According to the clinical case discussed above where the cause of death was sepsis of urinary origin due to candida and pseudomonas, presenting peripheral digital ischemia induced by vasopressor; a complication little documented in our environment due to the prolonged use of vasopressors which require their recognition and timely treatment. The first-line vasopressor NE indicated for the management of septic shock, with action on beta 1 adrenergic receptors and alpha-adrenergic receptors, stimulates the myocardium favoring cardiac output and increasing systemic blood pressure and coronary arterial flow. Peripheral digital ischemia occurs due to inadequate blood supply to digital tissue by sustained vasoconstriction, studies have shown that occlusion of small blood vessels is due to the drop in intraluminal pressure below

36 and 60 mmHg<sup>5</sup> decreasing blood flow to the extremities and causing such a complication, so it is important to publish this publication to guide health professionals on the subject and prevention of this complication.

## Conclusions

Regarding peripheral digital ischemia as a complication due to the use of NE, as mentioned above, adequate identification is required with the monitoring of capillary filling and the adjustment of vasopressors constantly. Vasopressor-associated morbidity is significant within the first 30 days and reported amputation rates range from 10% to 30% with a mortality rate of 15%, Livesey et al. makes a recommendation as the first phase of management, limb elevation in an attempt to minimize local edema, heat the affected limb with hot water to promote vasodilation, and promoting blood flow to the affected area<sup>6</sup>. There are few studies on NE with moderate immunosuppressive effects and bacterial growth promoters in preclinical models that could increase the risk of infection, so it is still uncertain<sup>7</sup>.

## Funding

This research has not received any specific grants from agencies in the public, commercial, or for-profit sectors.

## Conflicts of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

## Ethical disclosures

**Protection of human and animal subjects.** The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

**Confidentiality of data.** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Right to privacy and informed consent.** The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

## References

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
2. Daroca-Pérez R, Carrascosa MF. Digital necrosis: a potential risk of high doses of norepinephrine. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8:259-61.
3. Valenzuela A, Adeduntan R, Chung L. Management of digital ischemia. In: Wigley F, Herrick A, Flavahan N, editors. *Raynaud's Phenomenon*. New York: Springer; 2015.
4. Pacori YD, Duque OG. Ischemic necrosis of all fingers and orthojos after the use of norepinephrine in gynecological patients. *Ann Faculty Med*. 2018;79:149-52.
5. Jesani S, Elkattawy S, Noori M, Ayad S, Abuita S, Gergis K, et al. Vasopressor-induced digital ischemia. *Cureus*. 2021;13:e16595.
6. Livesey M, Jauregui JJ, Hamaker MC, Pensy RA, Langhammer CG, Eglseider WA. Management of vasopressor-induced ischemia. *J Orthop*. 2020;22:497-502.
7. Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med*. 2019;45:1503-17.

# REVISTA DE ESPECIALIDADES MÉDICO-QUIRÚRGICAS

Órgano oficial de difusión científica del ISSSTE

## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* es el órgano oficial de difusión científica del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Es una revista dirigida a los profesionales de la salud que busca fomentar la generación y diseminación de conocimiento acerca de la medicina clínica y quirúrgica en México. La revista publica investigaciones originales en las siguientes áreas:

La *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* se publica cuatro veces al año en español y recibe manuscritos originales que, de ser aceptados por el Comité editorial, no podrán ser publicados parcial o totalmente en otra parte sin el consentimiento de la revista. Todos los trabajos enviados deberán apegarse a los formatos que se describen a continuación y serán sujetos a revisión por expertos y por el Comité editorial para dictaminar su aceptación.

La *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* considerará contribuciones en las siguientes secciones:

- «Artículos originales».
- «Artículos de revisión».
- «Casos clínicos».

### Artículos originales

Los artículos originales deberán contener en la página frontal el título, conciso e informativo, del trabajo; nombre y apellido(s) de cada autor; departamentos institucionales en los cuales se realizó el trabajo; nombre y dirección actual del autor responsable de la correspondencia; nombre y dirección del autor a quien se solicitarán los reimpresos; en su caso, mencionar las fuentes de financiamiento de la investigación; un título corto de no más de 40 caracteres (contando espacios y letras), y las palabras clave para facilitar la inclusión en índices internacionales. Se sugiere consultar la página de los requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas (Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas) (<http://www.wame.org/urmspan.htm>) para mayor información sobre la preparación de los manuscritos.

### Resumen en español

Se presentará en un máximo de 200 palabras, e indicará el propósito de la investigación, los procedimientos básicos (selección de la muestra, de los métodos analíticos y observacionales), principales hallazgos (datos concretos y en lo posible su significancia estadística), así como las conclusiones relevantes y la originalidad de la investigación. Al final se anotarán de 3 a 6 palabras clave para facilitar la inclusión

en índices internacionales. Se recomienda emplear los términos del *Medical Subject Headings del Index Medicus* más reciente.

### Resumen en inglés

Será escrito en un máximo de 200 palabras con las mismas características que el resumen en español. Se iniciará con una versión del título del trabajo en el idioma inglés. También se señalarán de 3 a 6 palabras clave (*key words*). Se sugiere que este párrafo sea revisado por un traductor experimentado a fin de garantizar la calidad del mismo.

### Introducción

Deberá incluir los antecedentes, el planteamiento del problema y el objetivo del estudio en una redacción libre y continua debidamente sustentada en la bibliografía.

### Material y métodos

Se señalarán claramente las características de la muestra, los métodos empleados con las referencias pertinentes, de forma que la lectura de este capítulo permita a otros investigadores realizar estudios similares. Los métodos estadísticos empleados deberán señalarse claramente con la referencia correspondiente.

### Resultados

Deberá incluir los hallazgos importantes del estudio, comparándolos con las figuras o tablas estrictamente necesarias y que amplíen la información vertida en el texto.

### Discusión

Deberán contrastarse los resultados con lo informado en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el trabajo. Los artículos originales no deberán incluir sección de «Conclusiones».

### Agradecimientos

En esta sección se describirán los agradecimientos a personas e instituciones, así como los financiamientos.

### Bibliografía

Se presentará de acuerdo con los requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas (Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas), que se encuentran en la página de Internet <http://www.wame.org/urmspan.htm>. Las referencias se indicarán con números arábigos de forma consecutiva y en el orden en que aparecen por primera vez dentro del texto. Se referirán en el texto, tablas y pies de figuras con los números correspondientes.

En las citas con múltiples autores (más de seis autores), se deberán incluir únicamente los tres primeros autores del trabajo, seguidos de et al. después de la abreviatura del nombre o nombres del tercer autor. En el caso de seis o menos autores, todos se deberán incluir en la cita.

Los artículos publicados en revistas periódicas deberán aparecer en el formato siguiente:

Welt CK, Chan JL, Bullen J, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2004;351:987-97.

Las referencias a libros deberán incluir el nombre completo de la editorial, así como la ciudad y país de la publicación y el año en que se publicó, de acuerdo al siguiente modelo:

Aréchiga H, Somolinos J. Contribuciones mexicanas a la medicina moderna. Fondo de Cultura Económica. México D.F., México, 1994.

Las referencias a capítulos en libros deberán aparecer de la siguiente forma:

Pasternak RC, Braunwald E. Acute myocardial infarction. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds.), 12.<sup>a</sup> ed. Nueva York, EE.UU.: McGraw-Hill Inc.; 1994. p. 1066-77.

### **Tablas**

Deberán presentarse a doble espacio, numeradas de forma consecutiva con caracteres romanos en el orden citado dentro del texto, con los títulos en la parte superior y el significado de las abreviaturas, así como las notas explicativas, al pie. Se deberán incluir al final del manuscrito después de la sección de «Bibliografía».

### **Figuras**

Los pies de figura se escribirán a doble espacio. El pie contendrá la información necesaria para interpretar correctamente la figura sin recurrir al texto.

Deben referenciarse en el texto por orden.

Los gráficos, trazados y dibujos deben ser generados con programas de gráficos de alta resolución (JPG, TIFF, EPS, PowerPoint e Illustrator).

Toda la iconografía debe ser original. En caso contrario, se debe citar la referencia del origen, y el autor deberá obtener el permiso previo de la editorial respectiva.

En las figuras no se repetirán datos ya escritos en el texto.

Las fotografías de objetos incluirán una regla para calibrar las medidas de referencia. En las microfotografías deberá aparecer la ampliación microscópica o una barra de micras de referencia.

El nombre, la cara y los datos del paciente no constarán en las figuras.

Se sugiere a los autores agregar ilustraciones en color que aderecen adecuadamente el texto.

### **Artículos de revisión**

Será sobre un tema de actualidad y de relevancia médica. El autor principal o el correspondiente deberá ser una

autoridad en el área o tema que se revisa y deberá anexar una lista bibliográfica de sus contribuciones que avale su experiencia en el tema. Las secciones y subtítulos serán de acuerdo con el criterio del autor. Se deberá incluir un resumen (máximo 200 palabras) en formato libre y en español e inglés. Su extensión máxima será de 20 cuartillas.

Las ilustraciones deberán ser las estrictamente necesarias, no siendo más de seis. La bibliografía deberá ser suficiente y en la forma antes descrita. Se recomienda que el número no sea menor de 50 citas para este tipo de artículos.

### **Casos clínicos**

Deberán constar de un resumen en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre, introducción, presentación del caso, discusión, ilustraciones y bibliografía, con una extensión máxima de 10 cuartillas y apegadas a las instrucciones a los autores.

### **Presentación del manuscrito**

Los trabajos enviados deberán acompañarse de una carta firmada por todos los autores del trabajo en la que se haga constar que éste no ha sido publicado con anterioridad ni se ha enviado simultáneamente a otra revista, que no existe conflicto de intereses y, en caso de ser aceptado, que se ceden los derechos de autor a la *Revista de Especialidades Médico- Quirúrgicas*. Los trabajos se aceptarán para su publicación después de una revisión por pares y por el Consejo editorial de la revista. Las opiniones contenidas en el artículo son responsabilidad de los autores.

Todos los artículos deberán incluir sin excepción el texto completo, tablas y figuras. Los textos deberán estar en procesador de textos Word. En la hoja frontal deberá aparecer el título del trabajo, los nombres de los autores, su institución de adscripción, sin incluir el nombramiento institucional ni los grados académicos, la dirección de correo electrónico del autor correspondiente y un título corto de no más de 40 caracteres. Deberán estar escritos correctamente en lengua española (castellano). El texto deberá estar escrito a doble espacio y comenzando en una página nueva cada una de las secciones: página frontal, los resúmenes en español y en inglés con sus palabras clave, el texto, los agradecimientos y las referencias, las tablas y pies de figuras serán en hojas por separado. Se numerarán las páginas de forma consecutiva comenzando con la página frontal, y se colocará el número en el extremo superior de cada página.

Los trabajos deberán ser entregados o enviados a la Subdirección de Investigación y Enseñanza del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. Av. San Lorenzo 502, 2.º Piso, Col. del Valle, C.P. 03100, Ciudad de México. O bien a los siguientes correos electrónicos:

suarej05@gmail.com, p.mondragonteran@gmail.com

**Los trabajos también pueden ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:**

<http://publisher.remq-issste.permanyer.com>

No se aceptarán artículos para su revisión si no están preparados de acuerdo a las normas descritas.