

ISSN: 0325 - 142X

Volúmen XLV - Nº 1 - 2017



Revista Argentina  
**de Cancerología**

Órgano de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil

2017

**70**  
años



Asociación Médica Argentina



# Revista Argentina de Cancerología

Órgano de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil

Volúmen XLV - N° 1 - 2017

- Editada desde 1962
- 1993: Mención otorgada por la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la U.B.A.
- Sociedad Argentina de Cancerología | Miembro de la Federación de Sociedades de Cancerología del Mercosur
- 1° Filial de la Sociedad Argentina de Cancerología USHUAIA

## Comisión Directiva 2016-2017

### Presidente

Dr. Marcelo Blanco Villalba

### Vicepresidente

Dr. Mario Félix Bruno

### Secretario General

Dr. Guillermo Streich

### Secretario de Actas

Dr. Daniel Rampa

### Tesorero

Dr. Jorge Ramón Puyol

### Directora de Publicaciones

Dra. Marina Bramajo

### Vocales Titulares

1ª Dra. Mónica Liliana López

2ª Dra. Clelia Vico

3ª Dra. Luisa Rafailovici

4ª Dr. Isaac Fleischer

### Órgano de Fiscalización

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin †

Dra. Liliana González

### Capítulo de Psicooncología y Cuidados Paliativos

Lic. Luisina Onganía

### Capítulo de Neurooncología

Dra. Alejandra Rabadán

### Capítulo de Prevención

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin †

Dr. Daniel Rampa

### Capítulo del Interior

Dra. Mónica Repetto

Dr. Guillermo Streich

### Capítulo de Gestión Institucional

Dr. Juan Pablo Re

Dr. Darío Niewiadomski

### Capítulo de Estomatología

Dra. Nelly Frascino

### Capítulo de Enfermería

Lic. Fernanda Roca

Lic. Constanz Celano

### Capítulo de Oncogeriatría

Dr. Daniel Rampa

### Past-Presidents

Dr. Norberto Brocato (1996-1997)

Dr. Antonio Guardo (1998-1999)

Dra. Silvia L. Jovtis † (2000-2001)

Dra. Stella Maris Espora (2002-2003)

Dra. Clelia Vico (2004-2005)

Dra. Silvia Jovtis † (2006)

Dra. Luisa Rafalovicci (2007)

Dra. Clelia Vico (2008-2009)

Dr. Marcelo Blanco Villalba (2010-2011)

Dra. Mónica Liliana López (2012-2013)

Dr. Marcelo Blanco Villalba (2014-2015)



# Sociedad Argentina de Cancerología

Asociación Civil

## Comisión Directiva 2016-2017

**Presidente:** Dr. Marcelo Blanco Villalba

**Vicepresidente:** Dr. Mario Félix Bruno

**Secretario General:** Dr. Guillermo Streich

**Secretario de Actas:** Dr. Daniel Rampa

**Tesorero:** Dr. Jorge Ramón Puyol

**Directora de Publicaciones:** Dra. Marina Bramajo

### Vocales Titulares:

1ª Dra. Mónica Liliana López

2ª Dra. Clelia Vico

3ª Dra. Luisa Rafailovici

4ª Dr. Isaac Fleischer

**Órgano de Fiscalización:** Dra. Rosa Woscoboinik de Levin †, Dra. Liliana González

### Capítulos:

**Psicooncología y Cuidados Paliativos:** Lic. Luisina Onganía

**Capítulo de Neurooncología:** Dra. Alejandra Rabadán

**Capítulo de Prevención:** Dra. Rosa Woscoboinik de Levin †, Dr. Daniel Rampa

**Capítulo del Interior:** Dra. Mónica Repetto, Dr. Guillermo Streich

**Capítulo de Gestión Institucional:** Dr. Juan Pablo Re, Dr. Darío Niewiadomski

**Capítulo de Estomatología:** Dra. Nelly Frascino

**Capítulo de Enfermería:** Lic. Fernanda Roca, Lic. Constanz Celano

**Capítulo de Oncogeriatría:** Dr. Daniel Rampa



ASOCIACION MEDICA ARGENTINA

Dr. Guillermo Streich  
Secretario General 2014 - 2017

Dr. Marcelo Blanco Villalba  
Presidente 2014 - 2017

<b>Editorial: Setenta años de actividad societaria.</b> Dr. Marcelo Blanco Villalba / Presidente de la Sociedad Argentina da Cancerología.	4
<b>La partida de la Dra. Rosa Woscoboinik de Levin.</b> Dr. Mario Félix Bruno / Vicepresidente de la Sociedad Argentina da Cancerología.	6
<b>La Sociedad Argentina de Cancerología en sus primeros 70 años.</b> Dr. Mario Félix Bruno / Vicepresidente de la Sociedad Argentina da Cancerología.	7
<b>Capítulo de Oncogeriatría en la SAC.</b> Dr. Rubén Daniel Rampa / Director del Capítulo de Oncogeriatría de la Sociedad Argentina da Cancerología.	11
<b>CARCINOMA MUCINOSO OVARICO: Cambio de paradigma en el tratamiento sistémico. Estado actual.</b> Autores: Vico, C*.; Bover M.S#.; Castro Nessim E#.; Vidaurreta,J#., Prychodzko*.; Vitali M#. / Oncología Clínica*. Ginecología Oncológica#. Hospital general de agudos José María Penna; CABA.	13
<b>Oncofertilidad y abordaje de la preservación de la capacidad reproductiva en el paciente oncológico.</b> Lic. Patricia María Martínez / Integrante del Equipo de Subrogación Uterina de Halitus Instituto Médico.	21
<b>“Cuidados de enfermería en el paciente crítico neutropénico” Una visión desde la enfermería oncológica</b> Lic. María Constanza Celano / Co-Directora del Capítulo de Enfermería de la Sociedad Argentina da Cancerología.	27
<b>Problemática de la “Pailomatosis florida bucal”: Nuestra experiencia de más de 20 años</b> Prof. Dra. Nelly María Gabriela Frascino / Directora Capítulo Estomatología de la Sociedad Argentina de Cancerología.	38
<b>Ensayo cometa en células de la mucosa bucal para la evaluación de la del daño al ADN asociado a lesiones inflamatorias o a la exposición a genotóxicos</b> Vanessa Verónica Miana y Elio A. Prieto González / Centro de Altos Estudios en Ciencias Humanas y de la Salud (CAECIHS) Universidad Abierta Interamericana (UAI).	44

CONTÁCTENOS EN [WWW.SOCARGCANCER.ORG.AR](http://WWW.SOCARGCANCER.ORG.AR)

**La Revista Argentina de Cancerología es una publicación de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil.**

**Diagramación y diseño editorial:** José Luis Castelo  
(CabraOn - Comunicación Visual)  
[www.cabraon.com](http://www.cabraon.com)

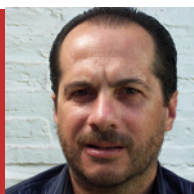
Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso del editor y de los autores.

El contenido de los conceptos vertidos en los trabajos publicados en la presente edición es de exclusiva responsabilidad de los autores.

Hecho el depósito legal en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual 08856. ISSN 0325 -142X

[www.socargcancer.org.ar](http://www.socargcancer.org.ar)

## Setenta años de actividad societaria



**Dr. Marcelo Blanco Villalba**

Presidente de la Sociedad Argentina da Cancerología.


En la última reunión de la Comisión Directiva y avocados a la organización de los detalles finales para las Jornadas del Interior, que este año han de realizarse en la ciudad de Corrientes, surgió la reflexión sobre los 70 años de nuestra querida Sociedad, hecho que continúo en mi, luego de la reunión y de la lectura de el artículo que publicamos en esta revista del Dr. Mario Bruno, sobre lo recorrido en los 70 años de la Sociedad Argentina de Cancerología.

La primera reflexión que surge, es que setenta años en un país que recientemente festejo sus doscientos años es mucho tiempo. Lo segundo que se observa son las diferencias con aquellos queridos maestros que crearon nuestra Sociedad. Posiblemente ellos pensaron que logrando una buena formación académica, alcanzarían el objetivo de brindar a los pacientes la mejor posibilidad terapéutica, situación que se mantuvo en gran medida cuando me acerque a la sociedad, de la mano de la Dra. Silvia Jovtis. Para lograr este objetivo realizaron sus máximos esfuerzos en acercar a los afiliados y a la comunidad científica en general los avances en el tratamiento del cáncer.

Hoy, pasadas casi dos décadas desde mi ingreso, habiendo atravesado la crisis económica del 2001 en el país y diversas y variadas crisis regionales que impactaron globalmente; el escenario se ha modificado. Las políticas sanitarias fueron evidenciando brechas en la accesibilidad de la atención de los pacientes oncológicos, además de modificaciones en la forma de gestionar la relación entre prestadores y financiadores, que demandan mayor atención y tiempo para los profesionales que asistimos pacientes oncológicos.

Estos cambios llevaron a modificaciones en las actividades de la Sociedad, tanto en lo metodológico como en los contenidos, siendo la creación de los distintos capítulos fundamental, como así también las relaciones intersocietarias nacionales e internacionales. Participamos en la realización de Consensos, de convocatorias del Instituto Nacional del Cáncer; continuamos con la actualización académica que permite realizar la Recertificación de la especialidad a través de la Asociación Médica Argentina, entre otras actividades, sin abandonar el espíritu que dio nacimiento a la Sociedad.

Los últimos años nos han permitido continuar fortaleciendo la integración con Sociedades Latinoamericanas a través de la Federación de Sociedades de Cancerología de América del Sur (FESCAS) con el aporte valiosísimo de todos sus representantes.



---

En este escenario vertiginoso nos encontramos los miembros de la Comisión Directiva, tratando de dar respuesta a las nuevas necesidades, por ello, les agradezco su intenso compromiso y dedicación; también un muy especial agradecimiento por el esfuerzo y la paciencia a la Sra. Alicia Casimir y a el Contador José María Marchesini y a todas aquellas las personas que durante setenta años hicieron su aporte desinteresado.

Deseo dedicar un párrafo aparte para la Dra. Rosa Levín, a quien aún no nos acostumbramos a extrañar, todavía espero sus llamados para incluir, organizar y participar desde la Sociedad en alguna actividad de prevención.

Finalmente, quisiera compartir un análisis sobre las acciones llevadas adelante para lograr el control del Cáncer realizado por The Economis en doce países latinoamericanos, que sitúa a la Argentina en el puesto número diez, por lo cual me permito citar al Dr. Daniel F. Hayes ex Presidente de ASCO “No importa donde viva, si usted tiene cáncer, usted tiene derecho a un tratamiento adecuado”, considero quizás esta una de las metas fundamentales a seguir.

La manera que entendemos para afrontar los tiempos actuales es la participación, por lo cual reitero la invitación de la Sociedad Argentina de Cancerología a sumarse a todas nuestras actividades.

Un cordial saludo.



Marcelo Blanco Villalba



# La partida de la Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

Dr. Mario Bruno - Vicepresidente SAC

La partida de la Dra. Rosa Woscoboinik de Levin, produzco una inmensa tristeza en todos los que tuvimos la suerte de poder compartir parte de nuestras vidas con ella. Fue una pionera en la cancerología, y la última representante de la generación de profesionales, que introdujo la oncología clínica en nuestro país. Trabajadora incesante, continuo con sus tareas asistenciales, docentes, investigativas, y de beneficencia hasta los últimos días de su vida. Creo que el mejor homenaje, es transcribir con sus propias palabras, su historial.

“La historia tiene más de 50 años. Yo estaba con mi esposo, Emanuel Levin, que estaba becado por el Conicet en Canadá, y luego en Londres, de 1959 a 1961. Cuando me fui del país, un gran patólogo me dijo que estaba surgiendo en el mundo la quimioterapia antitumoral y que, si me interesaba la temática del cáncer, podía traer a mi regreso las novedades sobre tratamientos específicos. Tomé eso muy en cuenta y, en Montreal, visité hospitales generales y de niños para ver qué pasaba también con la oncología pediátrica. Me encontré con gente que me abría las historias clínicas y la experiencia con gran afecto y deseo de extender el tema. Además de la radioterapia, ya empezaban a hacer los primeros tratamientos hormonales y quimioterapia para cáncer de mama. Eso me ayudó mucho a avanzar durante muchos años. Asistí a la primera reunión internacional sobre Quimioterapia en Ginebra, solicitada por la OMS. Realmente, me formé con gente con mucho ánimo de enseñar, con gran calidad humana y con amor por la especialidad. El cáncer un tema muy difícil, más en el año 60', pero estaba el impulso de las cosas nuevas. Yo me sentía muy útil a mi Argentina y a mi país trayendo todo esto. Eso me llevó a hacer mi vida full time en relación a este tema. De vuelta a la Argentina, trabajé en el sector de Hematología del hospital Álvarez de la Ciudad de Buenos Aires con una droga nueva, que se estaba ensayando en Londres y que se utilizaba para tumores en general. En 1964 me cita el director del hospital de radiaciones, hoy Marie Curie, para comenzar la parte de quimioterapia antitumoral en una entidad que era solo de radioterapia y radiología. Así comencé a trabajar con los elementos que traje de Europa con gran amor y cariño. Tenía la satisfacción de estar brindando algo a pacientes que, hasta ese momento, solo sabían de calmantes y tratamientos comunes como radioterapia y cirugías. La oncología fue una elección de vida. Yo le di mucha importancia a los tratamientos hormonales, tanto a los corticoides, como a los estrógenos, progesterona y andrógenos. Fue mi especialización, aún cuando los primeros 20 años trabajé mucho en implementación de tratamientos quimioterápicos con o sin hormonas. También estaba muy cerca de los especialistas de radioterapia para ver los alcances. Por eso, muchos de los trabajos de combinación de quimioterapia y hormonoterapia en cáncer son publicados por colegas que recuerdo con mucho cariño. Respecto a los avances en la especialidad, se han dado en todos los sentidos. En diagnostico antes no había centellografía ni tomografía. Son cosas de la clínica médica que fueron ayudando a ubicar los problemas en oncología, lo mismo sucedió con los avances en cirugía. También hoy hay mejores aparatos para radioterapia. Todo este conjunto de avances los vi y viví con gran alegría. Respecto al cáncer de mama uno de los avances más importantes fue en 1977 en Budapest. Me encontré una droga que me pareció extraordinaria, el Tamoxifeno y comencé a aplicarlo acá. Además, el primer trabajo sobre marcadores tumorales lo hicimos junto a mi esposo en 1978 y fue un avance importante. Estuve al lado de todos los avances que se hicieron en los últimos 40 o 50 años”.

Sus palabras la describen de cuerpo entero. La extrañaremos físicamente, pero continuaremos con sus enseñanzas tanto en el campo científico como en la vida diaria de la que fue un ejemplo a seguir.

# La Sociedad Argentina de Cancerología, en sus primeros 70 años

**Dr. Mario Bruno**

Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Cancerología.

Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Periodismo Médico.

Presidente del Comité Anti-tabaco AMA.

Secretario permanente de FESCAS.

Prof. Titular de la Carrera de Especialista en Comunicación en Salud. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Maimonides.

Si bien durante el siglo XIX se presentaron algunos estudios científicos, realizados en nuestro territorio y relacionados con el cáncer, los primeros trabajos orientados hacia la Oncología considerada como especialidad, se inician a principios del siglo XX.

La historia del cáncer de esta época se confunde con la del Dr. Ángel H. Roffo, eminente médico argentino que alcanzó gran relevancia, prestigio y renombre por su estudio de las neoplasias desde el doble punto de vista clínico y experimental.

Fue pionero en el campo de la oncología experimental de nuestro país, estudiando la acción cancerígena de diversos hidrocarburos en animales de laboratorio.

El 8 de octubre de 1912 en la Academia de Medicina de Buenos Aires, el profesor Daniel Cronwel leyó el trabajo de Roffo "Cáncer experimental", donde el autor conseguía por injerto, la reproducción del tumor en ratas blancas y avanzaba en el conocimiento de los cambios inmunológicos producidos en animales con neoplasias.



*Dr. Ángel H. Roffo*



Por este trabajo Roffo obtuvo el Premio Nacional de Ciencias y la Facultad de Medicina le otorgó la Medalla de Oro a la mejor obra publicada en el bienio 1913/14. El entusiasmo con que fue recibido este estudio impulsó el proyecto de creación de un Instituto de Medicina Experimental para el Estudio y Tratamiento del Cáncer.

Fue el pionero de la medicina oncológica argentina y representó a nuestro país como delegado en los congresos y reuniones científicas de las naciones más adelantadas de su tiempo.

El Dr. Felipe F. Carranza, continuador de la obra de Roffo, a quien sucedió en la Dirección del Instituto de Medicina Experimental fue, junto con los Dres. Mario F. Vicchi, Andrés E. Bianchi, José A. Caeiro, Luis M. Correa Urquiza, Normando Arenas y Horacio L. Mazza, integrante de la Comisión Organizadora que gestionó y obtuvo la creación de la Sociedad Argentina de Cancerología, como rama de la Asociación Médica Argentina con sede en Santa Fe 1171, de la Ciudad de Buenos Aires.



*Dr. Felipe F. Carranza*

Con su presidencia se inició la vida de esta Sociedad, que realizó a primera asamblea ordinaria constituida el 8 de agosto de 1947.

Desde su fundación a la fecha, el espíritu y la acción de la Sociedad Argentina de Cancerología se ha centrado en el avance de la especialidad, dedicando a éste fin los mejores esfuerzos de todos y cada uno de sus miembros, con el pensamiento puesto en lograr que su trabajo, redunde en la mejor calidad de vida de todos aquellos que requieran de sus servicios y a los que han consagrado su propia existencia.

Los objetivos perseguidos por esta Sociedad desde su fundación fueron: la difusión científica y la estimulación de la investigación cancerológica.

El primero de estos objetivos se lleva a cabo desde esa época, a través de la realización de Congresos, Jornadas y Simposios, Educación Continua, Reuniones Científicas Mensuales, un Curso Anual de postgrado, la publicación de una revista, el otorgamiento de becas de perfeccionamiento y la fundación de una biblioteca y videoteca.

Las reuniones de carácter público se vienen realizando todos los años, los cuartos martes de cada mes desde abril a noviembre.

Consisten en mesas redondas, conferencias y reuniones conjuntas con otras sociedades y lectura de trabajos, los que se proponen actualizar los diferentes tópicos de la cancerología.



Respecto a la educación médica continua, a partir de la presidencia del Dr. Diego L. Perazzo, en el año 1980, la Sociedad Argentina de Cancerología decidió efectuar Jornadas de Educación Cancerológica en el interior del país.

Las dos primeras reuniones fueron realizadas en Comodoro Rivadavia (Chubut) , los días 12 y 13 de septiembre de 1980 y 16 al 17 de octubre de 1981, respectivamente.

Los hechos más relevantes, en la historia de la Sociedad Argentina de Cancerología, en orden cronológico fueron:

1. El 24 de Octubre de 1959, el día previo al congreso, y con representantes de Argentina, Cuba, Venezuela, Brasil, Bolivia y Uruguay, se funda la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cancerología (FLASCA), quedando constituida la primera Comisión Directiva por: el Dr. Armando Arenas, (Argentina) como presidente, el Dr. Bernardo Dosoretz (Argentina) como secretario, y los Dres. Toribio Baez (Brasil) y Nicolás Puente Duarey (Cuba), como vocales. Al día siguiente se inició el I Congreso Latinoamericano de Cancerología, que tuvo lugar en Buenos Aires, entre el 25 y 31 de octubre de 1959. El Comité Ejecutivo estuvo integrado por el Dr. Normando Arenas como presidente, el Dr. Vicente Lemos Ibañez como vicepresidente, el Dr. Bernardo Dosoretz como secretario general, los Dres. Héctor Jorge, José Mayo, Federico Pilheu y Mauricio Rappaport como secretarios, el Dr. Raffo del Campo como tesorero y los Dres. José Schavelzon, Felipe Carranza y Eleodoro G. Bur como vocales.
2. Durante el período 1992-93, presidido por el Dr. Mario F. Bruno, se funda en 1993, la Federación de Sociedades de Cancerología del MERCOSUR y Chile (años después se agregaría Bolivia), con el objetivo de reafirmar localmente las actividades de Flasca.
3. Durante el bienio 1995-96: y bajo la presidencia del Dr. Norberto Brocato, el día 28 de mayo de 1996, con la presencia de casi la totalidad de sus miembros, se llevó a cabo un histórico acto, cual fue la firma del acta fundacional de la nueva Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil, para la cual fue electo como primer Presidente el Dr. Norberto L. Brocato.
4. En este período, la renovada entidad, marca otro hito, iniciando, a través del Comité de Recertificación de la AMA (CRAMA), la recertificación de médicos especialistas en oncología.
5. En el período 2006-07:, fallece la presidente en ejercicio, la Dra. Silvia Jovtis, asumiendo por el período restante, la vicepresidente Dra. Luisa Rafailovici.
6. En este mismo bienio, la Sociedad Argentina de Cancerología, se reúne, junto al resto de las Sociedades Científicas Argentinas relacionadas con las diferentes patologías oncológicas, a fin de establecer un Consenso Nacional Inter-Sociedades para establecer Pautas para el Diagnóstico y Tratamiento de cada localización tumoral.
7. El período 2010-2011, bajo la presidencia del Dr. Marcelo Blanco Villalba, la Federación de Sociedades de Cancerología del MERCOSUR, Chile y Bolivia, el 12 de Agosto del 2010 amplía su margen de acción, ampliando la cantidad de países integrantes, y pasa a llamarse: Federación de Sociedades de Cancerología de América del Sur (FESCAS).

Este resumen, muy apretado, pretende dar la información mínima sobre la Sociedad Argentina de Cancerología, a través de sus 70 años de historia. Tener en cuenta el pasado, además de homenajear a nuestros precursores, ayuda al futuro, evitando repetir errores y reafirmando las medidas positivas.





2010 - FESCAS en la ONU (Dr. Roberto Gomes)



09-08-2012 - XV° Congreso Argentino de Cancerología



Año 2002



21-03-2012 - II Congreso Paraguayo de Oncología Médica



26-10-2012 - Jornadas FESCAS (Fortaleza, Brasil)



2003 - Jornadas de Oncología en Tierra del Fuego, Arg.



2011 - Jornadas del Interior (Posadas - Misiones, Argentina)



2016 - Simposio Internacional de Cáncer de Próstata. (Arg.)



2015 - XI Jornadas Interdisciplinarias de Oncología del Interior. (Santiago del Estero, Argentina)



La SAC recibe Mención de Reconocimiento





## Capítulo de Oncogeriatría en la SAC



**Dr. Rubén Daniel Rampa**

Médico Especialista en Oncología Clínica.

Magister en Gerencia y Administración de Sistemas y Servicios de Salud.

Jefe de División Oncología. Hospital Español de Buenos Aires.

Miembro Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Cancerología.

Director del Capítulo de Oncogeriatría de la Sociedad Argentina de Cancerología.

En nuestro país la expectativa de vida al nacer es de 76.3 años, para ambos sexos, (ocupando el 7º lugar en Latinoamérica) y la tercera edad representa el 10.23% de la población, con un rango amplio según la región, que va del 3.8% en Tierra del Fuego al 16.4% en CABA.

Aproximadamente el 60% de todos los cánceres y el 70% de los fallecimientos ocurren en mayores de 65 años, pero algunos estudios muestran peores resultados en este grupo de pacientes.

Esto parece obedecer a múltiples causas, no siendo la enfermedad oncológica la principal de ellas. Las comorbilidades, polimedicación, las barreras de acceso, (burocráticas, físicas y socioeconómicas), las características psíquicas del grupo, el aislamiento, la inadecuada educación sanitaria, el prejuicio médico y la pobre representación de este grupo en los ensayos clínicos, entre otras, serían las causales de este fracaso.

La edad avanzada es el principal factor de riesgo de cáncer en general, (y para algunos en particular) y no debe constituir una barrera para su tratamiento tanto en etapas iniciales como avanzadas, para ello es necesario una adecuada selección del paciente basado en el Performance Status, el beneficio esperado, y la contención del medio socio-familiar, como el empleo de esquemas con toxicidad aceptable y manejable, con monitoreo estricto de la misma.

Una correcta selección de pacientes y de los tratamientos, de alto costo, pueden revertir este fracaso y mejorar los resultados.

La Oncogeriatría, como subespecialidad dedicada al manejo de la enfermedad oncológica en ancianos, se ha desarrollado en los últimos 34 años como respuesta a una necesidad, surgida como consecuencia del envejecimiento poblacional.

Así ha sido desde la primera reunión entre el National Cancer Institute y el National Institute on Ageing en 1983, "Perspectives on Prevention and Treatment of Cancer in the Elderly", hasta la formación de la SIOG (International Society of Geriatric Oncology) en el año 2000 y la aparición en el año 2010 del Journal of Geriatric Oncology.

La Sociedad Argentina de Cancerología efectuó una primera mesa de expertos durante el Congreso de 2016 y avanzando con el proyecto aprobó la conformación del Capítulo de Oncogeriatría en

marzo de este año, el cual será presentado en las “XII Jornadas Interdisciplinarias de Oncología Clínica del Interior - SAC” y IV Jornadas Correntinas, en septiembre del corriente año, en la ciudad de Corrientes.

#### Bibliografía

---

- 1) Fuente: OMS 2015.
- 2) INDEC. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010.
- 3) M.J. Boya-Cristiá, A. Alonso-Babarro Rev Esp Geriatr Gerontol 2005;40:371-7.
- 4) Congreso SAC 2016. Mesa Oncogeriatría 13/08/2016.
- 5) SIOG (International Society of Geriatric Oncology) recommendations for anthracycline use in the elderly Hematol Rep. 2011 Oct 28; 3(3 Suppl): e6. Published online 2011 Oct 28. doi: 10.4081/hr.2011.s3.e6 PMID: PMC3269217.



# Carcinoma Mucinoso Ovárico: Cambio de paradigma en el tratamiento sistémico. Estado actual.

**Dra. Clelia Vico**

Especialista en Oncología, en Ginecología y en Mastología.

Jefa de Oncología Clínica en el Hospital J. M. Penna. Docente Adscripta a la Facultad de Medicina de la UBA. Oncóloga Clínica en Lalcec.

Miembro fundador de la Sociedad Argentina de Cancerología. Asociación Civil y ex Presidente.

Miembro fundador de la Asociación Argentina de Ginecología Oncológica y Ex Vicepresidente.

Miembro titular de la Sociedad Argentina de Mastología. Miembro Titular Plenario de la Sociedad Argentina de Ginecología y Obstetricia de Buenos Aires. Miembro de la Sociedad del Tracto Genital Inferior y Colposcopia. Miembro de la International Gynecologic Cancer Society. Co-fundadora del Grupo de Autoayuda Luna Nueva - Hospital J.M. Penna.

**Prychodzko** / Oncología Clínica - Hospital general de agudos José María Penna.

**Bover M.S., Castro Nessim E., Vidaurreta J., Vitali M.** / Ginecología Oncológica - Hospital general de agudos José María Penna.

Ovarian cancer is the seventh leading cause of death in women. Mucinous tumors represents 15%. It is well know that the response to first line therapy based on platinum is poor. For that reason, some authors support the use of different therapeutic strategies based on intestinal schemes AIMS To assess overall survival (OS) and progression free survival (PFS) using standard adjuvant therapy versus intestinal chemotherapy in patients with mucinous ovarian carcinoma selected.

Se reportaron durante el año 2012 aproximadamente 238.000 casos de cáncer de ovario, este constituye la 7ma causa de muerte en la mujer en el mundo.

Según la Organización Mundial de la Salud el cáncer epitelial de Ovario (CEO) provoca más de 150 000 muertes cada año en todo el mundo. Sólo en los Estados Unidos se diagnostican ~ 22 000 nuevos casos cada año, resultando en 15 000 muertes, lo que lo convierte en uno de los cánceres ginecológicos más letales.

A pesar de los avances observados en el tratamiento la sobrevida a 5 años varía entre el 40% y 50%.

Recientemente basandose en una extensa revisión de estudios clínicos-patológicos, biología molecular y la teoría de un origen extraovarico, el cáncer epitelial del ovario puede cambiar su paradigma.

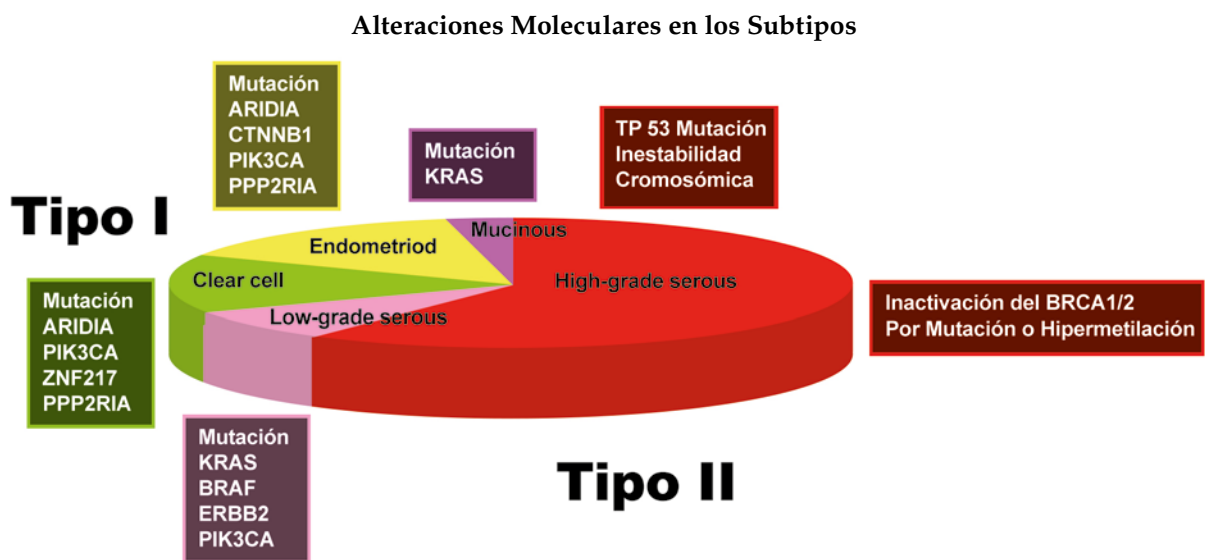
Ciertos autores los clasifican en tumores de Tipo I (13%), se caracterizan por ser subtipos de bajo grado y evolucionar desde lesiones premalignas a malignas, según lo marca su evolución natural. Incluyen car-

cinomas serosos de bajo grado, carcinomas mucinosos, carcinomas endometrioides, tumores de Brenner malignos y carcinomas de células claras.

Los tumores Tipo II (87%), son neoplasias de alto grado que se desarrollan de novo sin precursores identificables, incluyen carcinomas serosos de alto grado, endometrioides de alto grado, carcinosarcomas y carcinomas indiferenciados.

Cada subtipo morfológico de los tumores de tipo I mostraron tener un patrón diferente en cuanto a mutación genética, el 49% son Kras o PIK3CA mutado, dentro de los tipo II solo el 2.9% presentan estas mutaciones.

Los tumores mucinosos presentan Kras mutado en mayor proporción que el resto, hasta un 57% vs 4%;  $p < 0.001$ .



Los Tumores mucinosos constituyen el 15% de todos los tumores del ovario.

Cistoadenomas mucinosos 10 al 15%; tumores mucinosos borderline (TBPM) 67%; carcinomas mucinosos 4%.

Afectan mayormente a mujeres jóvenes con un rango de edad de 36 a 50 años. El síntoma predominante es la distensión abdominal a causa de grandes masas pelvianas, multilobuladas, quísticas de contenido mucoso, promediando los 16-19 cm de diámetro, estas características permiten una mayor aproximación diagnóstica pre quirúrgica.

Seidman et al., correlacionaron en sus series a tumores unilaterales mayores a 10 cm con un origen ovárico primario en un 82% de los casos y aquellos tumores bilaterales menores de 10 cm con origen metastásico en un 95% de los casos.

Se presentan usualmente en estadios iniciales, enfermedad limitada al ovario (FIGO I) en grado histológico 1 ó 2, con buen pronóstico luego de la cirugía, sin indicación de tratamiento adyuvante. Donde la sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 5 años es del 90.8% comparada con el 75% para los serosos de alto grado.

La cirugía es mandatoria en el tratamiento del carcinoma mucinoso ovárico, la remoción intacta del tumor con biopsia intraoperatoria y consecuente cirugía estadificadora según extensión tumoral macroscópica, edad y deseos de paridad es la base del tratamiento.

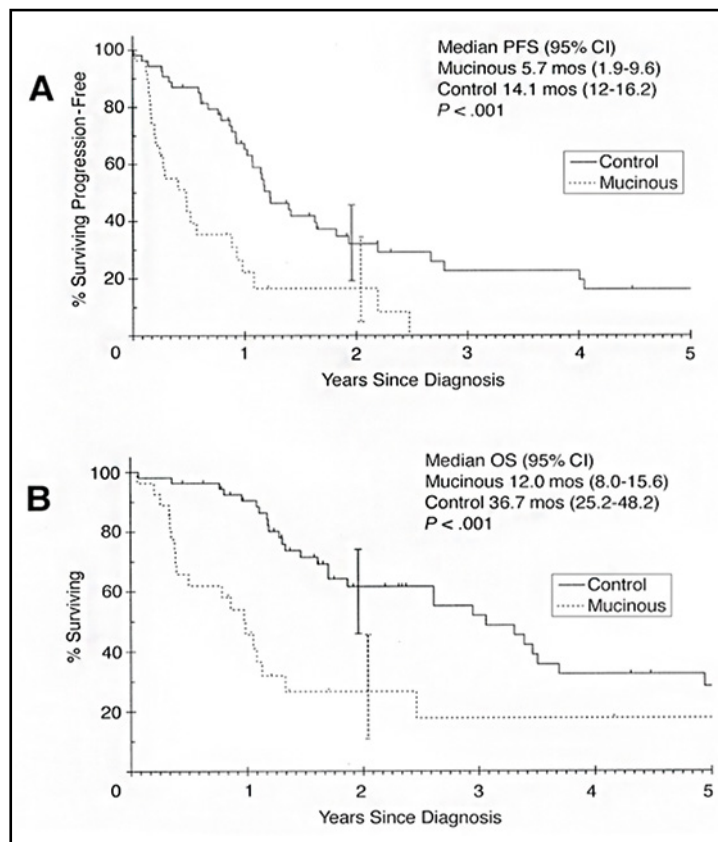
Estadios iniciales tienen buen pronóstico, bajo riesgo de recurrencia HR: 0.37 (IC 95% 0.25-0.53) y no hay clara evidencia del beneficio del tratamiento adyuvante.

Los estadios avanzados o la enfermedad recurrente presentan peor pronóstico comparados con los carcinomas serosos de alto grado. No obstante el tratamiento estándar sistémico es el mismo para todos los carcinomas epiteliales, basado en platino (carboplatino-paclitaxel).

La sobrevida global (SG) de pacientes con carcinoma mucinoso epitelial de ovario es substancialmente menor en relación a los serosos, SG de 12 meses vs 36 meses ( $P < 0.001$ ).

En el ensayo GOG 182 (ICON 5) la sobrevida de las pacientes con cáncer mucinoso epitelial del Ovario mostraron peor evolución con una sobrevida total de 14 meses vs 42 meses de los carcinomas serosos ( $p < 0.001$ ).

Viviane Hess et al. JCO 2004



(A) Sobrevida libre de progresión  
(B) Sobrevida global

La mayoría son de tipo intestinal, el tipo endocervical (tipo mulleriano) es de rara presentación.



## Mutaciones en Cáncer Mucinoso de Ovario y Colorectal

	Ca. Mucinoso de Ovario	Ca. Mucinoso Colorectal
MSI-H	22%	31%
KRAS	43%	30%
BRAF Mutación	0%	20%
Her Amplificación	18%	<1%
APC o CTNNB1 Mutación	9%	29%
TP53 Mutación	26%	33%
Alteración en MAPK	60%	40%

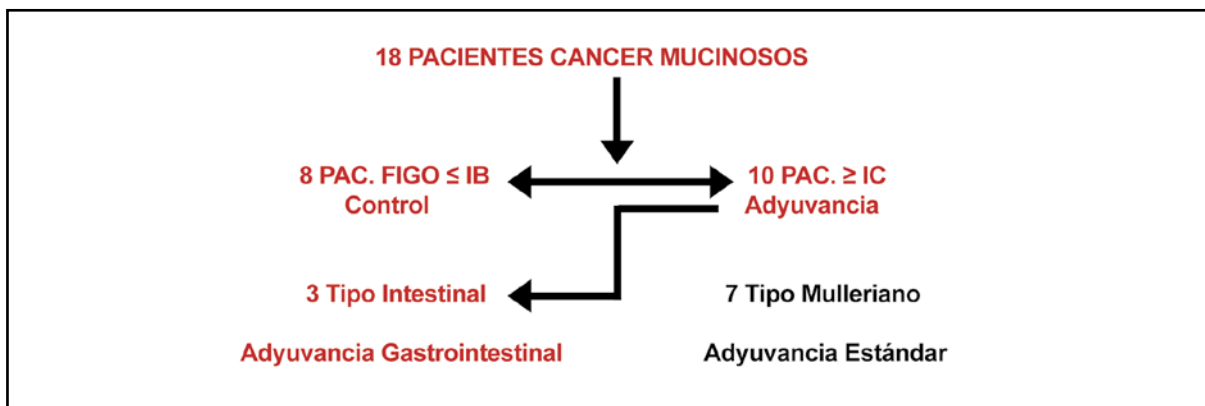
Los carcinomas mucinosos de ovario responden poco a los esquemas basados en platino ( Harrison IJGC 2008) Nuevas opciones de tratamientos adaptados al subtipo mucinoso, con esquemas intestinales fueron propuestos para carcinoma mucinoso ovárico recaído o resistente al platino, y se mantuvo el interrogante en la falta de evidencia para su utilización como esquema de primera línea Los carcinomas mucinosos de ovario pueden responder preferentemente al oxaliplatino y 5FU/Capecitabina (efecto aditivo y sinérgico).

### Nuestra experiencia resultados en Cánceres Epiteliales Mucinosos Avanzado de Ovario: Adyuvancia estándar 1997-2003 Hospital Penna - CABA

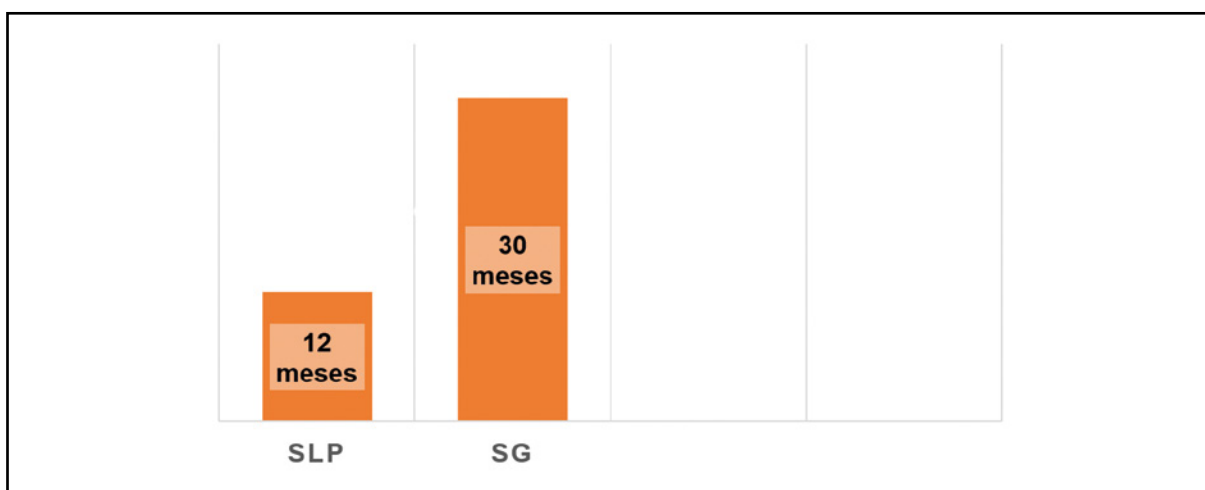
Paciente	Cirugía - Fecha	Histología	Figo	Adyuvancia	SLP	SG
MV 51 Años	R=0 Marzo 1997	Mucinoso	IIIB	CAPX6	6 Meses	Pérdida
SL 60 Años	R=0 Octubre 2001	Mucinoso	III	CPX1	3 Meses	3 M
CM 53 Años	R=0 Julio 2003	Mucinoso	IIIC	CPX6 Gemcitabina	3 Meses	24 M
IC 32 Años	R=0 Diciembre 2003	Mucinoso T. Intestinal		CPX6 BFOL	6 Meses	30 M

R= 0 Sin enfermedad residual. CAP Ciclofosfamida, Antraciclina, Platino. CP Ciclofosfamida, Platino. BFOL Fluoruracilo, Oxaliplatino, Leucovorina

Resultados en Cánceres Epiteliales Mucinosos Avanzado de Ovario.  
Adyuvancia de tipo intestinal primera línea 2004-2014.Hospital Penna- CABA

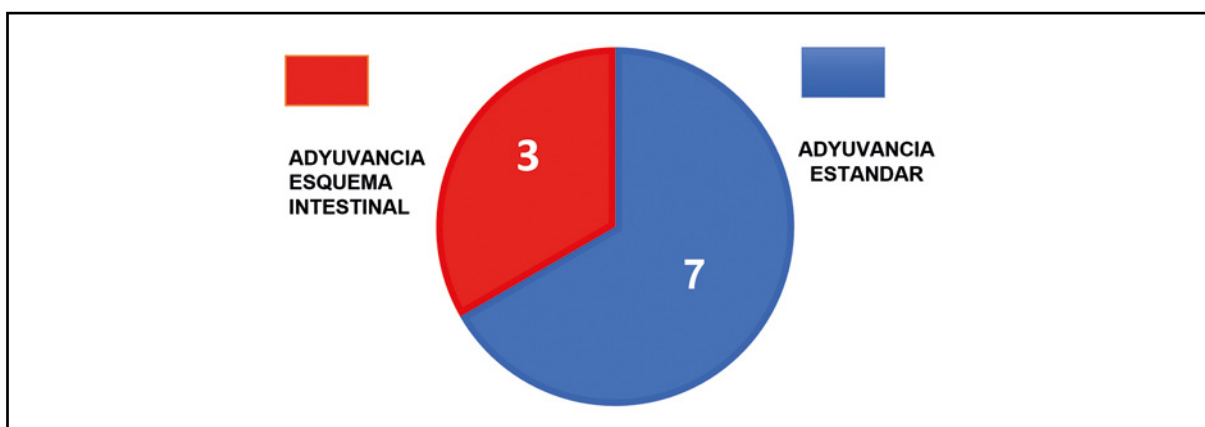


Pacientes tratadas con adyuvancia estandar



SLP Sobrevida Libre de Progresión - SG Sobrevida Global

Pacientes tratadas con esquema intestinal



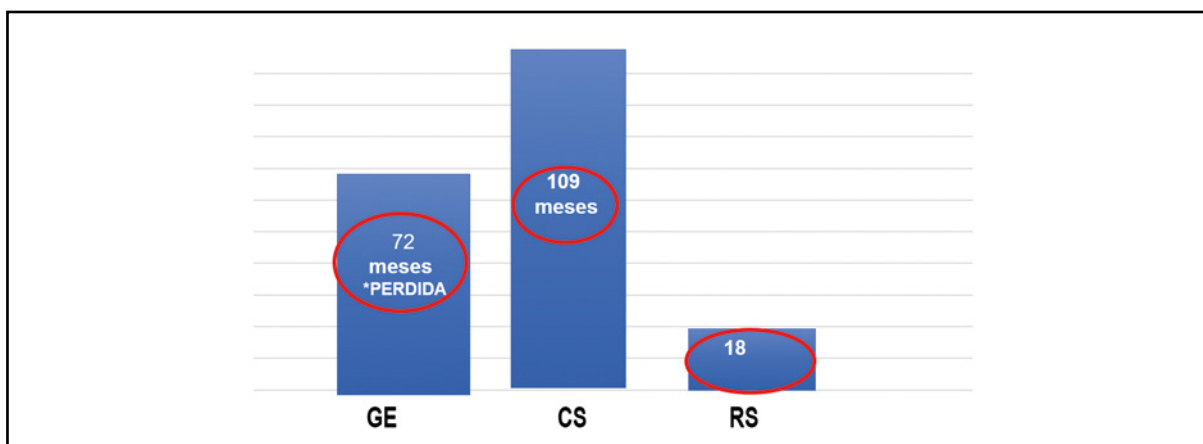
OXALIPLPATINO	85 MG/M2	D 1-15 CADA 28	SEIS CICLOS
5 FU	500 MG/M2	D 1-8-15 CADA 28	SEIS CICLOS
LEUCOVORINA	20 MG/M2	D 1-8-15 CADA 28	SEIS CICLOS

Las tres pacientes completaron los seis, no se reportaron toxicidades limitantes, no se reportaron efectos adversos grado 3-4.

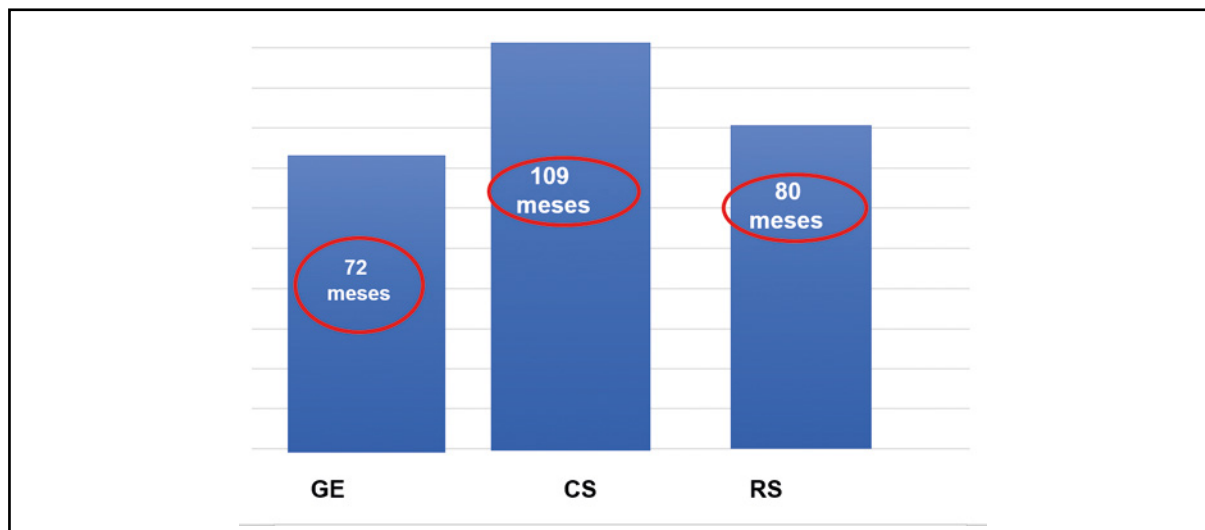
### Resultados de las pacientes tratadas con esquema de quimioterapia intestinal

Paciente	MC	US	ASCITIS	Marcadores tumorales elevados	Cirugía - Fecha	Estadío
GE 59 Años	Distensión abdominal	Sin imagen	Si	CEA 39	Optima Julio 2004	IIIC
CS 34 Años	Abdómen agudo	TC > 15 CM	No	CEA 24 CA 19,9 961	Optima Junio 2008	IC
RS 48 Años			Si		Completa R=0 Agosto 2010	IV MTS Hepática

### Sobrevida Libre de Progresión



## Sobrevida Global

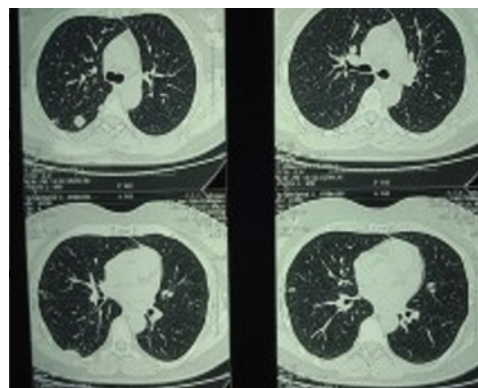


Una paciente presentó recaída: RS

- A los 18 meses eleva el CEA y presenta ascitis
- XELOX x 7 ciclos
- A los 26 meses progresión pleuropulmonar

Se indica

- Irinotecan+Bevacizumab
- ECOG 1
- **Actualmente la paciente vive presenta enfermedad estable**
- **ECOG 0 (asintomática)**



XELOX: Capecitabina + Irinotecan

## Discusión

Los casos presentados son una muestra pequeña, sin significación estadística, no obstante supera ampliamente las medianas en SLP y SG con relación al esquema adyuvante estándar implementado para los carcinomas epiteliales de ovario.

Es muy importante conocer que la NCCN en las guías de versión 2.2017- June 27,2017 incorporó en el tratamiento adyuvante en los estadios II-IV en los carcinoma mucinosos además del esquema Carboplatino/Paclitaxel el empleo de 5 Fluoruracilo/Leucovorina/Oxaliplatino o Capecitabina + Oxaliplatino.

Estas nuevas recomendaciones coinciden con los tratamientos empleados en nuestras pacientes en el Hospital Penna, con carcinomas mucinosos intestinal de ovario que nos ha permitido lograr de acuerdo a los resultados obtenidos, extender la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida total superando ampliamente las cifras referida por la bibliografía internacional.

## Bibliografia

---

- 1) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65 (1): 5-29.
- 2) Despierre et al (2014). *Int J Gynecol Cancer* 24(3): 468-477.
- 3) Kelemen, L. E. and M. Köbel (2011) *Lancet Oncology* 12(11): 1071-1080.
- 4) Sato et al 2012, *Oncology Reports*; 27: 1336-1340
- 5) Anglesio M, Kommoss S. et al. Molecular Characterization of Mucinous Ovarian Tumors Supports a Stratified Treatment Approach with HER2 Targeting in 18% of Carcino- mas. *J Pathol* 2012 Aug 16.
- 6) Cho KR, et al. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:287-313.
- 7) Kuo KT, et al. *Cancer Res.* 2009;69(9):4036-4042.
- 8) Singer G, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(6):484-486.
- 9) Kuo KT, et al. *Am J Pathol.* 2009;174(5):1597-1601.
- 10) Salani R, et al. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(3):487-491.
- 11) Singer G, et al. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(2):218-224.
- 12) Kurman RJ, Shih IM: *Hum Pathol* 2011, 42:918-931
- 13) kurman RJ, Shih I. *Am J Pathol* 2010, 34: 433-43
- 14) Rechsteiner et al. *Exp Mol Pathol* 2013;95:235-241
- 15) World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research. Continuous Update Report Project Ovarian Cancer 2014 Report: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Ovarian Cancer 2014. Available at: [http://www.aicr.org/continuous-update-project/reports/ ovarian-cancer-2014-report.pdf](http://www.aicr.org/continuous-update-project/reports/ovarian-cancer-2014-report.pdf). Accessed Nov. 5, 2015.
- 16) International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012. Available at: [www.globocan.iarc.fr](http://www.globocan.iarc.fr). Accessed June 12, 2014.
- 17) Viviane Hess et al. *JCO* 2004;22:1040-1044
- 18) Seidman J.D. et al *Am J Surg Pathol* 2003, 27: 985
- 19) Richard J.Zaino *Cancer* 2011, 117:554-62
- 20) Harrison et al. *Int J Gynecol Cancer* 2008, 209-214
- 21) Sato et al. *Cancer Science* 2009 March, 100 (3) 546-551
- 22) NCCN Ovarian Cancer 2.2017



# Oncofertilidad y abordaje de la preservación de la capacidad reproductiva en el paciente oncológico



**Lic. Patricia María Martínez**

Universidad de Buenos Aires M.N. 24.411

Integrante del Equipo de Subrogación Uterina de Halitus Instituto Médico. Buenos Aires. Argentina.

Integrante del Equipo de Ovodonación de Halitus Instituto Médico. Buenos Aires. Argentina.

Integrante del Equipo de Oncofertilidad y Preservación de gametas de Halitus Instituto Médico de Buenos Aires. Argentina.

Coordinadora y Admisora del Equipo de Adultos del Centro de Salud Mental de Medicus. Buenos Aires. Argentina.

La preservación de la fertilidad en pacientes oncológicos constituye un planteo ético-médico en los tratamientos contra el cáncer en pacientes menores de 40 años, incluyendo a niños y adolescentes.

El cáncer en pacientes que aún no han iniciado su etapa reproductiva, genera una preocupación extra relacionada con la preservación de la fertilidad. Preocupación que puede funcionar también como estímulo para lograr un posicionamiento subjetivo adaptativo que facilite el difícil atravesamiento de la enfermedad.

La Oncofertilidad es un área de encuentro interdisciplinario donde confluyen la oncología, la medicina reproductiva y el abordaje psicológico. Tiene como objetivo preservar la capacidad reproductiva, permitiendo que el paciente, sometido a tratamiento oncológico no sólo sea motivado por su posibilidad de sobrevivencia sino también por su posibilidad de trascendencia. En la pareja o en la persona sola que ha sufrido un proceso oncológico, la repercusión emocional del diagnóstico de infertilidad asociada a la enfermedad oncológica se presenta entrelazada con fantasías persecutorias o catastróficas. EL desarrollo de fantasías paranoides de persecución y la proliferación de las creencias irracionales obstaculizan la puesta en marcha de mecanismos cognitivos de afrontamiento de situaciones de crisis. La amenaza de perder la capacidad reproductiva muchas veces agrava sustancialmente el impacto del diagnóstico oncológico. Por tal motivo, preservar la fertilidad instala una motivación positiva repercutiendo positivamente en la esfera emocional.

En los términos anteriormente expuestos, la preservación, motoriza las estrategias cognitivas de defensa frente a las amenazas de destrucción y de catástrofe que el cáncer moviliza.

Tanto en pacientes con esterilidad primaria como en pacientes con esterilidad secundaria poner a resguardo las células germinales implica una ganancia que viene a colaborar en la reparación del narcisismo dañado. En la línea del abordaje de la Oncofertilidad la Medicina Reproductiva ofrece diferentes opciones: en primer lugar, en la mujer, la criopreservación de ovocitos, de tejido ovárico o de embriones. En el caso de los varones el congelamiento de semen o de espermatozoides testiculares. Cuando el paciente no ha iniciado la etapa reproductiva de su vida, como en los niños y púberes, se ofrece la posibilidad de la preservación de espermatogonias y tejido ovárico.

Más allá de la preservación de gametas, existen otras técnicas de reproducción asistida sin preservación de material genético propio como la gametodonación, así mismo en la actualidad presenciamos los avances en materia de subrogación materna y los novedosos ensayos en trasplante uterino.

Todas estas posibilidades que la Medicina Reproductiva ofrece actualmente tienen el objetivo de preservar no sólo la fertilidad sino también de la capacidad reproductiva del paciente oncológico o del paciente que por algún otro motivo ha decidido postergar su maternidad o su paternidad.

## Abordaje psicológico de los tratamientos de fertilidad asistida con preservación de gametas

La criopreservación de gametas, es una posibilidad que consiste en el congelamiento de ovocitos aspirados del ovario y almacenados en condiciones adecuadas. Esta opción es posible en mujeres en edad fértil y en adolescentes que ya han tenido su menarca. Cuando ha sido posible entonces, preservar la genética propia y llegado el momento en que esa paciente desea tener un hijo, se puede acceder a las siguientes alternativas de tratamiento:

**Fecundación In vitro:** En la fecundación in vitro el encuentro de gametas se realiza en el medio externo (laboratorio), luego se requiere de una transferencia embrionaria para la gestación en el útero materno. Se utiliza este método en distintos casos de infertilidad, sobre todo cuando se trata de ESCA (esterilidad sin causa aparente).

**ICSI:** Es el método más novedoso, la inyección intracitoplasmática consiste en la micromanipulación de gametas, en la cual se acude a la selección e introducción del espermatozoide con mayores posibilidades de fecundación directamente en el interior del óvulo. En general este método es utilizado en los casos en los que se va afectado el factor masculino, como la azoospermia, o la baja motilidad espermática, su uso es más extendido actualmente, sobre todo con gametas criopreservadas.

Desde el abordaje psicológico de las terapéuticas antes mencionadas, se debe contemplar al paciente en situación de duelo. Cada una de las técnicas implica una pérdida y un duelo concomitante que va “in crescendo” conforme avanza la complejidad de la misma. El paciente que se enfrenta a una inseminación artificial o intrauterina, debe duelar el espacio íntimo y privado de la pareja como único escenario de la fecundidad. Aceptar la intervención médica es permitir que ese espacio privado pase a ser observado por otro. La fecundación in vitro y la inyección intracitoplasmática confrontan al paciente con otras limitaciones dado que la gestación es en laboratorio queda en “manos” de otros trascendiendo las fronteras del deseo y del propio cuerpo.

El duelo intrínseco al diagnóstico de infertilidad y su tratamiento, es una gran fuente de estrés. En ocasiones los pacientes incursos en tratamientos de fertilidad, desarrollan algún tipo de Trastorno Adaptativo según la Asociación Americana de Psiquiatría, que puede afectar las emociones, las conductas o el comportamiento. Siendo la dupla ansiedad-angustia predominantes en el cuadro.

Estos trastornos se caracterizan por su duración, en general desaparecen cuando desaparece el factor estresor y no modifican la estructura psicológica de base. Son trastornos compatibles con situaciones de crisis o de duelo del individuo como se precisó anteriormente.

No se puede anticipar cuál será la gravedad del impacto que el diagnóstico produzca ya que este no va a estar en relación directamente proporcional con el diagnóstico de fertilidad, sino con factores preexistentes, como ser la intolerancia a la frustración, la rigidización de los mecanismos de defensa, las fantasías inconscientes, la perseverancia de las idealizaciones, y la estructura psicopatológica de base.



## La gametodonación: un camino entre la renuncia y la esperanza

Es esperable que la preservación de gametas en pacientes oncológicos signifique una ganancia libidinal importante que viene reparar el daño narcisístico producido por la enfermedad. No obstante existen otras situaciones en las cuales no es posible conservar el material genético y se debe recurrir a la donación de gametas.

La ovo y espermodonación son atravesadas como nuevas pérdidas, que implican nuevas renunciaciones, apareciendo concomitantemente dudas e incertidumbre acerca de cómo será el material genético del niño. Por otro lado, a veces los pacientes supervivientes del cáncer encuentran en la gametodonación el reaseguro de no transmisión de la enfermedad a su descendencia.

Los tratamientos de reproducción asistida con donación de gametas, son una práctica médica cada vez más extendida y utilizada en todo el mundo.

La recepción de gametas donadas implica una renuncia desde lo subjetivo de cada paciente, lo cual constituye un nuevo duelo que conlleva cierto tiempo de elaboración.

El abordaje psicoterapéutico con los padres receptores de gametas, incluye un espacio facilitador de la expresión emocional concomitante a la renuncia de la genética propia. En este espacio se trabajan las fantasías y temores surgidos de la donación.

Una de las mayores preocupaciones de los padres es si el hijo se les parecerá físicamente, dado que no va a llevar sus genes. En este sentido es importante informar a los pacientes que el parecido físico, es decir el fenotipo, es el resultado de la expresión del genotipo influenciada por elementos ambientales. Esta interrelación entre la genética y el ambiente es estudiada por la EPIGENETICA.

Otros de los temores frente a la donación de gametas es la posibilidad a futuro de no sentir al hijo como propio o a que el hijo los rechace por haber recurrido a la sustitución. Ambos temores son expresión de la proyección de fantasías persecutorias disparadas en relación a la revuelta frente a la pérdida de la fertilidad.

El aporte oportuno de información calificada es un importante recurso a utilizar en vistas a reducir el desarrollo ansiógeno devenido en tratamientos asistidos con gametodonación.

## La intervención psicológica y psicooncológica en Reproducción Humana Asistida

La intervención psicológica en las unidades de Reproducción Asistida, involucra diferentes acciones desde la detección de algún tipo de trastorno psicopatológico reactivo, la orientación acerca de la preservación de la fertilidad tanto en pacientes oncológicos como en pacientes que han decidido por otros motivos posponer la procreación, orientación a futuros padres sobre la transmisión de la verdad genética al niño a fin de instrumentar el proceso de construcción de su identidad, ofrecimiento de un holding a la pareja procreacional o a la persona que en solitario recurre a la reproducción asistida. Y por último la tarea de orientación a padres de niños con cáncer sobre la preservación de la fertilidad.

### **A) Evaluación del impacto emocional correlativo al diagnóstico.**

Tiene como objetivo identificar el estado emocional del paciente, detectando cual ha sido la desadaptación que ha sufrido desde que ha comenzado su tratamiento en la unidad de reproducción asistida y de ser oncológico se debe determinar la gravitación de esto.

Se utilizan herramientas desarrolladas a tal fin como cuestionarios y/o encuestas probados en la detección del malestar afectivo global concomitante a la infertilidad y su tratamiento.

Por la variedad de situaciones que se pueden plantear frente a la cuestión de la preservación y/o tratamiento de la fertilidad en pacientes oncológicos es fundamental definir lo más claramente posible los siguientes parámetros de intervención.

- Elementos o características de la personalidad, dentro de las cuales nos detenemos en la observación del manejo de las crisis vitales, la autoestima del paciente, la capacidad de autocontrol y sobre todo la capacidad para desarrollar estrategias cognitivas de afrontamiento a pensamientos irracionales.
- Factores relativos a la fertilidad, en este punto, dirigimos la atención al diagnóstico médico, en cuanto a registrar cuál es el tipo de fertilidad padecida, dado que los diferentes diagnósticos tienen injerencia en el desajuste emocional. Otro punto es la existencia de abortos lo cual implica el atravesamiento de un duelo y si los abortos son repetidos favorecen el desarrollo de fantasías persecutorias. Es imprescindible, también, conocer y trabajar con el tiempo de búsqueda. Los pacientes que llevan mucho tiempo de tratamiento desarrollan pensamientos de fracaso anticipado, del estilo “nunca voy a ser madre/padre” “no nací para esto”, que al modo de la profecía autocumplida alejan al sujeto cada vez más de la consecución de su deseo.
- Vínculo Sexual o erótico. Al comenzar una intervención psicológica es muy importante recabar información acerca del vínculo sexual de la pareja y cómo éste se ve afectado por el tratamiento. Se debe explorar cómo vivía la pareja su sexualidad antes del diagnóstico de infertilidad y como lo viven durante el tratamiento.

Evaluar mitos y fantasías en relación a la fertilidad. Detectar las creencias irracionales que el/los pacientes pueden traer acerca de la sexualidad, como por ejemplo la idea de potencia sexual como sinónimo de fertilidad o la fantasía de la frigidez como expresión de la infertilidad.

Los tratamientos de fertilidad constituyen en sí mismos una invasión al espacio más privado de la pareja, la intervención médica deserotiza el vínculo dado que las relaciones sexuales deben llevarse a cabo según ciertos parámetros para lograr la eficacia tan buscada.

Con estas variables o factores en juego diagramamos nuestro punto de partida para intervenir en la pareja o paciente infértil.

## **B) Diseño de intervención.**

Con la aproximación lograda en virtud del análisis de los elementos antes mencionados, el especialista deberá diseñar un plan de acción acorde al **Mapa Psicoafectivo Global** planteado.

El **Mapa Psicoafectivo** es una herramienta de trabajo de gran utilidad para el profesional que debe intervenir en situaciones caracterizadas por múltiples atravesamientos. Este mapa mostrará diferentes áreas de intervención posibles en virtud de las debilidades registradas.

Por tal motivo es fundamental que el psicólogo especializado en Medicina Reproductiva tenga una formación ecléctica, lo cual le permitirá poner en juego estrategias metodológicas provenientes de distintas áreas asistenciales.

### C) Aporte de información.

Otro punto que merece especial atención es el dispositivo de información para el paciente oncológico. Aportar información sobre la fertilidad y sus tratamientos con o sin preservación de gametas, así como también la preservación de células madres de gametas en pacientes niños o púberes es de fundamental inclusión en la agenda médica.

Sólo recibiendo la información de manos de sus médicos el paciente podrá evaluar alternativas viables y tomar decisiones acertivas. El trabajo en equipos interdisciplinarios permite un abordaje más abarcativo sin que recaiga sólo en el oncólogo el tratamiento de los diferentes y complejos aspectos que presenta la situación.

Con el **Mapa Psicoafectivo** más el aporte de información adecuada y oportuna, estaríamos en condiciones de iniciar la intervención propiamente dicha.

### D) La intervención.

Se llevará a cabo en virtud de las áreas marcadas como riesgosas en el **Mapa Psicoafectivo**. Una vez detectadas las áreas en “rojo” se dará curso a la intervención a través de psicoterapia individual y/o de pareja, consulta al especialista en sexualidad, terapéuticas alternativas como la acupuntura, yoga, meditación, uso de sincronizadores, y todo el abanico metodológico-terapéutico para el manejo de la ansiedad, incluyendo la interconsulta con el médico psiquiatra.

Sumamos a esto el acompañamiento y búsqueda con el paciente oncológico de alternativas de preservación de la fertilidad o de la capacidad reproductiva. Las estrategias en este sentido deben ser activas, funcionando, el psicoterapeuta, como un “yo ortopédico” que se hace cargo de la búsqueda y de las acciones que el paciente esté impedido de realizar.

No hay que olvidar que las decisiones en preservación de fertilidad en el marco del tratamiento oncológico deben ser rápidas y oportunas, desde la investigación en la web hasta el acompañamiento en la visita al médico fertilólogo. El acompañamiento activo del profesional psi, es fundamental en el abordaje psicoterapéutico de la fertilidad en el paciente oncológico.

## Breve relato clínico

Martha y Eduardo tienen 36 y 38 años, llegan al instituto de fertilidad, con la esperanza de realizar un tratamiento de subrogación uterina. Relatan que hace unos años atravesaron un cáncer de cuello de útero. Luego de un chequeo ginecológico de rutina a fin de tener todo Ok para encarar el proyecto de tener un hijo, la médica de la institución donde se controlaba Martha les comunica que los estudios no salieron bien y se trataría de un carcinoma “in situ”.

Consultaron con el cirujano en cuestión, a otro y a otros más, pero la evaluación fue concluyente; no había otra posibilidad que la extirpación de una parte importante del cuello uterino y la quimio, con la consecuencia tan temida por ambos. Así llegaron a anoticiarse y dicen; “sin anestesia.”

Refiere Martha que enterarse a los 32 años que no iba a poder ser madre, fue como un hachazo a la feminidad, una puñalada a traición. Jamás hizo o dejó de hacer nada para que esto sucediera.

Relata también que entró en una profunda depresión, porque ya nada tenía sentido su cuerpo iba a ser mutilado, ni hijo, ni futuro, ni descendencia. No había fuerzas para luchar, ya nada tenía sentido.

Martha decidió iniciar una terapia y, fue su terapeuta de aquel momento, quién estando informada al respecto, le sugirió consultar sobre la posibilidad de preservar gametas antes de iniciar su tratamiento oncológico. Así lo hicieron. Martha congeló óvulos y tejido ovárico.

Después de dos años llegan a la consulta médica porque van a intentar subrogar un vientre y el tratamiento será con sus propios óvulos. Se abre un espacio psicológico de pareja a fin de favorecer la expresión emocional y evaluar otras y nuevas alternativas en caso de que el tratamiento actual no funcione.

Refiere Eduardo; “Estamos eternamente agradecidos a la ciencia y a la posibilidad de guardar los óvulos de Martha, hoy podemos pensar en tener hijos, sentimos en ese momento y seguimos sintiendo que la preservación fue una luz y una señal de que teníamos que luchar porque había esperanzas”.

## Conclusiones

La preservación de la fertilidad en los pacientes oncológicos apunta al mejoramiento de la calidad de vida.

Por lo expuesto anteriormente poner una parte del cuerpo a resguardo de la enfermedad favorece el desarrollo de sentimientos positivos e impulsa al sujeto en la toma de decisiones proactivas para el enfrentamiento de la enfermedad y el tratamiento.

No obstante los aspectos claramente positivos de esto, también la preservación de gametas nos convoca a una muy seria reflexión acerca de cuándo, cómo y por qué del procedimiento.

Martha y Eduardo una joven pareja sorprendidos por un diagnóstico brutal en el pleno florecimiento de sus vidas y su deseo de ser padres, encontraron en la preservación una esperanza y un motor para luchar contra la enfermedad.

No obstante esta historia cuyo final tiene sabor a justicia y reparación, también se han conocido actualmente otros casos como el de una mujer británica de 60 años quien sigue reclamando por el uso de ovocitos congelados de su hija de 28 fallecida hace 5 años de cáncer de colon.

La joven, por otro lado, no había dejado expresa voluntad de donar sus óvulos en caso de fallecimiento. Es de suponer que para esta madre recibir las gametas de su hija funciona como una fantasía renegatoria frente a la terrible pérdida que ha sufrido.

Este caso y otros tantos nos obligan a pensar cada día nuevas aristas en materia de preservación de gametas, siendo deseable que cada una de estas consideraciones sean antes que nada un planteo científico, ético y humano.

# Cuidados de enfermería en el paciente crítico neutropénico.

## Una visión desde la enfermería oncológica.



Lic. María Constanza Celano

Co-Directora del Capítulo de Enfermería de la Sociedad Argentina de Cancerología.

Secretaria académica de la Especialidad en Enfermería Oncológica de la Universidad Austral.

Docente del Instituto Nacional del Cáncer Argentina.

Asesora externa de enfermería de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital Universitario Austral.

### Introducción

La neutropenia febril es una condición que implica una situación de urgencia. Esta condición está relacionada a varias causas, sin embargo en el presente artículo describiremos su presentación y relación en el paciente oncológico debido a la alta prevalencia y mortalidad de la patología oncológica a nivel mundial. La sepsis neutropénica puede presentarse como una complicación derivada de la evolución de la patología de base en sí misma, por compromiso de la médula ósea; o como una complicación posterior devenida del tratamiento oncológico. Esta situación hace que los pacientes oncológicos requieran de cuidados intensivos durante su tratamiento. Es imprescindible que las enfermeras especializadas en área crítica que reciben a los pacientes por una urgencia oncológica como ésta, tengan conocimientos que le permitan relacionar e identificar las necesidades actuales y los riesgos potenciales. Los diferentes pilares del tratamiento como la quimioterapia, la radioterapia, la bioterapia, y protocolos de tratamientos combinados, como el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas pueden llevar al paciente a vivir una situación crítica, pasando por una neutropenia febril. A las enfermeras del área crítica reconocer los signos y síntomas de sepsis en un paciente neutropénico, les permitirá iniciar y aplicar de manera rápida e idónea un plan de cuidados específico para este paciente, mejorando la sobrevivencia de los pacientes frente a esta complicación y a evitar riesgos mayores, en definitiva: disminuir la mortalidad mejorando el pronóstico del paciente.

### Objetivos del aprendizaje

1. Definir el valor de neutrófilos que condiciona a un paciente neutropénico.
2. Relacionar la prevalencia de la patología oncológica con la prevalencia de pacientes neutropénicos febriles.
3. Reconocer las causas que pueden colaborar con el ingreso de un paciente neutropénico a la unidad de cuidados críticos.

4. Categorizar al paciente neutropénico febril como una urgencia.
5. Considerar los posibles focos más comunes que pueden comprometer a un paciente neutropénico.
6. Interpretar los signos y síntomas de alarma en el paciente neutropénico.
7. Describir las intervenciones de enfermería prioritarias en el manejo del paciente neutropénico en la urgencia.
8. Desarrollar un algoritmo del cuidado enfermero en el paciente neutropénico.
9. Definir pautas de cuidado en el paciente neutropénico no febril.
10. Integrar en el cuidado a la familia del paciente.

## Desarrollo del tema

### Definiciones para unificar criterios.

La neutropenia es una condición que pone en peligro la vida del paciente aumentando la mortalidad de los mismos. Desde el punto de vista infectológico y oncológico, cuando un paciente presenta neutropenia sumado a la presencia de fiebre supone una situación de urgencia que requiere de una rápida identificación para una asistencia idónea del equipo de salud en el ámbito en el que se presente el paciente.

Comenzaremos con las primeras definiciones para unificar criterios:

Se entiende por neutropenia a la disminución en el recuento de neutrófilos en sangre periférica.<sup>1</sup> Más específicamente Neutropenia se define como un recuento de neutrófilos  $\leq 500/\text{mm}^3$  o  $\leq 1000/\text{mm}^3$  donde se predice una disminución a un valor menor de  $500/\text{mm}^3$  en 24 -48 hs.<sup>2</sup>

Cuando la neutropenia es  $< 100/\text{mm}^3$  se la considera profunda y cuando dura más de 7 días se denomina "prolongada".

Otro concepto para definir es cuándo se considera fiebre en estos pacientes. Según el Consenso de la sociedad Argentina de Infectología que elaboró las Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer en el año 2013, se considera fiebre a la presencia de un **único registro  $> 38^\circ\text{C}$  de temperatura axilar**. Observamos acá la primer diferencia con respecto a los pacientes inmonocompetentes, que resalta que el control de la misma debe ser axilar dado que no se recomienda controlar la  $T^\circ$  rectal por el riesgo de bacteriemia relacionada a la presencia de mucositis, hemorroides o fisuras anales.

### Prevalencia del paciente oncológico.

Actualmente el cáncer es una enfermedad que está creciendo epidemiológicamente, ya en el año 2012 causó la muerte de 8,2 millones de personas en el mundo. El consumo de tabaco continúa siendo la principal

---

1. Urabe A. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. *Clin Infect Dis* 2004;39:S53-55  
2. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013. *Rev. argent. microbiol. [Internet]*. 2014

causa prevenible de cáncer, y explica el 20% de las defunciones por esa enfermedad.<sup>3</sup> Nuestro país, Argentina, presenta una incidencia media-alta de cáncer, así mismo como una tasa de mortalidad en ambos sexos correspondiente a 115,1 cada 100.000 habitantes, representando ésta cifra una tasa media-alta de mortalidad por esta patología. Según las estimaciones de Globocan para el año 2035 se calcula un incremento de la incidencia del 50,2% en relación a 2012, específicamente 56,2% en los hombres y 44,8% en las mujeres. El cáncer pertenece al grupo de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) junto con patologías como diabetes, enfermedades cardiovasculares y respiratorias crónicas.<sup>4</sup>

Los tipos de cáncer no son los mismos en el hombre y en la mujer. Si revisamos las tasas de mortalidad por cáncer en Argentina podemos observar que las tres principales localizaciones tumorales en el hombre están representadas por cáncer de pulmón, colorrectal y próstata; en cambio en la mujer las tres principales tasas de mortalidad están relacionadas a cáncer de mama, pulmón y colorrectal.<sup>5</sup>

Cuando hablamos de cáncer estamos definiendo a una enfermedad celular. Normalmente cuando una célula cumple su ciclo vital o se daña por alguna causa, es conducida a la muerte celular, esto mantiene un estado de equilibrio dinámico entre la cantidad de células que se generan y las que mueren. La célula oncológica es una célula que recibió una alteración que afectó su material genético y a partir de ello, comenzó con un crecimiento descontrolado, autónomo e irreversible generando células hijas portadoras de esa alteración. Nuestro organismo cuenta con diversos mecanismos que detectan a las células con alteraciones llevándolas por diversos mecanismos hacia la muerte celular programada o apoptosis. Contamos con genes que intervienen en el control y supresión de células oncológicas portadoras de alteraciones, e incluso el sistema inmunológico participa en la destrucción de estas. Pero cuando estos mecanismos de control que tiene el organismo fallan es cuando la célula continúa creciendo, multiplicándose de manera descontrolada, a una velocidad aumentada, y con esa capacidad de invasión que la caracteriza. Así se va originando una neoplasia maligna, células que van creciendo y multiplicándose aceleradamente, portadoras de alteraciones morfológicas y funcionales.

El tratamiento de esta enfermedad incluye varios pilares dentro de los cuales podemos mencionar la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, hormonoterapia, bioterapia e inmunoterapia. Gracias al avance de la tecnología, se han desarrollado nuevas estrategias de tratamientos multimodales, tratamientos combinados para poder controlar la enfermedad, pero al mismo tiempo estas nuevas terapéuticas no escapan al desarrollo de efectos adversos o secundarios agresivos para el paciente que deben ser contrarrestados o controlados tempranamente para que sean mejor tolerados por el paciente.

### **Causas de neutropenia en el paciente oncológico.**

Los pacientes oncológicos son susceptibles a presentar infecciones relacionadas a varias causas: una de ellas es el déficit de la inmunidad humoral y celular por causa de la patología de base; otro motivo puede estar relacionado a efectos secundarios al tratamiento ya sea con citostáticos, radioterapia o bioterapia que inducen indirectamente a una neutropenia; otra condición que favorece la sepsis en estos pacientes es la desnutrición y otra son los daños de las barreras anatómicas.<sup>6</sup>

- 
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 10/05/2017
  4. Instituto Nacional del Cáncer Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Sala de situación del cáncer en la Argentina-2016. Disponible en <http://www.msal.gov.ar/inc/recursos-de-comunicacion/sala-de-situacion-del-cancer-en-la-argentina-2016/>, último acceso en 12/05/2017
  5. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;113(5):1133-45. doi: 10.1002/ijc.27711. Epub 2012 Jul 26.
  6. Díaz-Mediavilla J, Lizasoain M. Epidemiología de las infecciones en el paciente neutropénico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23 Supl 5:S7-13.



Sin embargo, la presencia de fiebre en el paciente con cáncer puede deberse a varias causas entre las que cabe destacar: las infecciones, el proceso neoplásico en sí mismo, procesos de inflamación y necrosis tumoral, puede estar presente como respuesta a medicamentos, como también puede estar relacionada a infusión de hemoderivados. Por lo tanto la valoración y seguimiento de enfermería es fundamental en la detección temprana de los primeros registros y signos y síntomas que hagan sospechar una infección en él.

Las infecciones en el paciente oncológico aumentan su morbimortalidad,<sup>7,8</sup> el riesgo y la gravedad de las mismas están íntimamente relacionados con la duración y la profundidad de la neutropenia, por lo que resulta indispensable el seguimiento del laboratorio del paciente para ir valorando la recuperación de los neutrófilos, condición que contribuye a la buena evolución clínica del paciente.<sup>9</sup>

Las infecciones son la complicación más común en los pacientes neutropénicos, y aproximadamente la mitad de los pacientes con fiebre tienen una infección establecida, sin embargo la mayoría de ellos no tendrán infección documentada, solo entre un 20-30% será documentada. Entre el 10-20% de todos los pacientes sí presentan bacteriemia y la mayoría se produce durante la neutropenia prolongada y profunda. Al respecto se describe en la bibliografía que las infecciones en este paciente se dividen o clasifican en tres grupos: las que están microbiológicamente documentadas (20-30%), las clínicamente documentadas (30-50%) y fiebre de origen desconocido (30-40%). Es de esperarse que entonces la mayoría de las infecciones cursen con cultivos negativos y sin síntomas orientadores de foco. Por este motivo es que resultan de suma importancia las imágenes para aumentar la sensibilidad diagnóstica y poder adaptar precozmente el tratamiento. Los métodos de diagnóstico por imágenes son especialmente útiles para diagnosticar enteritis neutropénica (EN), neumonía, sinusitis y micosis crónicas diseminadas.<sup>10</sup>

Los sitios más frecuentes donde se producen las infecciones en los pacientes neutropénicos febriles son el tracto respiratorio, sistema urinario, aparato gastrointestinal, la piel y los tejidos blandos. En general, son más frecuentes las infecciones bacterianas representadas por los bacilos gran negativos, que se presentan en estadios iniciales de neutropenia; mientras que las menos frecuentes pero más graves son las infecciones fúngicas, particularmente por *Aspergillus* spp, que suceden más tardíamente.<sup>11</sup>

Si comparamos a los pacientes oncológicos portadores de tumores sólidos con los pacientes oncohematológicos, éstos últimos tienen mayor grado de inmunosupresión, cursan con neutropenias más prolongadas y profundas, lo que los expone a mayor riesgo de padecer infecciones más severas.

Otra situación a tener en cuenta es el paciente que requiere como parte del tratamiento un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. El objetivo principal de este trasplante es administrar altas dosis de quimioterapia, que permitirán tratar la enfermedad de base pero afectando también la médula ósea causando una depleción celular. En consecuencia se requiere la reinfusión de células progenitoras para recuperar las funciones hematopoyéticas. Este tratamiento se realiza generalmente a través de un catéter venoso central y las nuevas células progenitoras hematopoyéticas que se infunden fueron obtenidas previamente de un donante histocompatible o bien del propio paciente en el caso del autotrasplante.<sup>12</sup>

- 
7. Gupta A, Singh M, Singh H, Kumar L, Sharma A, Bakhshi S, Raina V, Hulkar S. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. *Med Oncol.* 2010;27:1037-45.
  8. Santolaya M, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán A, Morales R, Braun S, Bronfman L, Ferrés M, Flores C, García P, LLetelier L, Puga B, Salgado S, Thompson L, Tordecilla J, Zubieta M. Consenso. Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chilena Infect.* 2005;22:Supl 2:S79-113.
  9. Bodey G. Managing infections in the immunocompromised patient. *Clin Infect Dis.* 2005;40 Supl 4:S239.
  10. Rossi S, Dignani MC; Rol de los estudios de diagnóstico por imágenes. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013. *Rev. argent. microbiol.* 2014 ; 46( Suppl 1 ): 7-144.
  11. Cornistein W, Balasini C. Paciente neutropénico febril en Terapia Intensiva. SYLLABUS Volumen 31 - N° 3 - 2014.
  12. Duarte M. Trasplante autólogo de médula ósea. *Acta Medica Colombiana.* 2012. Vol. 37 N° 4.

Este procedimiento cuenta con cuatro fases por las que debe pasar un paciente. La primera es donde se estimula la médula con quimioterapia y factores de crecimiento granulocítico. La segunda, es la fase donde se realiza la recolección de las células progenitoras periféricas a través de la aféresis que serán criopreservadas y almacenadas hasta el momento de la infusión. La tercer fase llamada de condicionamiento, es donde el paciente es ingresado a la internación para recibir altas dosis de quimioterapia que inducen a la aplasia medular, quimioterapia mieloablativa, con un protocolo específico para su patología de base. La cuarta etapa es la de recuperación hematopoyética, donde el paciente está en asilamiento de protección para neutropénicos y donde se espera que pueda presentar fiebre requiriendo la instauración de antibióticoterapia y soporte transfusional.<sup>11</sup>

Dentro de las complicaciones inmediatas secundarias a la aplasia inducida por la quimioterapia a altas dosis se encuentran las infecciones bacterianas y las infecciones debidas a gérmenes oportunistas. Otro factor agravante es que la quimioterapia a altas dosis puede causar alteraciones en las mucosas del tracto gastrointestinal dando lugar a mucositis. Éstas pueden llegar a ser graves, a veces acompañadas de diarrea, causando al mismo tiempo un compromiso de déficit nutricional.

Por todo lo expuesto es de esperarse que el paciente oncológico y/o hematológico presente neutropenia y fiebre en alguna etapa o momento del proceso de su enfermedad. Esto debe ser considerado como una emergencia infectológica donde el tratamiento empírico inicial debe iniciarse en menos de una hora de haber evaluado al paciente. El comenzar con este tratamiento disminuye la mortalidad de los pacientes neutropénicos con bacteriemia y otras infecciones graves.<sup>13</sup>

### **Pacientes neutropénicos de alto riesgo.**

Dentro de esta categorización se considerarán aquellos pacientes neutropénicos con alto riesgo de presentar complicaciones y mayor mortalidad ante la presencia de cualquiera de los siguientes factores:

- Paciente que al inicio de la fiebre ya estaba ingresado a la internación.
- Neutropenia prolongada con un valor  $< 100/\text{mm}^3$  en el recuento de neutrófilos, durante 7 o más días.
- “Comorbilidad significativa dada por:
  - o Inestabilidad hemodinámica
  - o Mucositis oral o intestinal que interfiere con la deglución o causa diarrea grave
  - o Otros síntomas gastrointestinales incluyendo dolor abdominal, náuseas o vómitos
  - o Cambio del estado mental o neurológico
  - o Infección del catéter vascular
  - o Infiltrado pulmonar nuevo o hipoxemia o enfermedad pulmonar obstructiva crónica
  - o Otra infección complicada al inicio
  - o Evidencia de anormalidad hepática (definida por valores de transaminasas que superan en más de 5 veces a los valores normales) e insuficiencia renal (definida por un clearance de creatinina plasmática menor de 30 ml/min)

---

13. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, Kuderer NM, Langston AA, Marr KA, Rolston KV, Ramsey SD. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31:794-810.

- o Neoplasia progresiva o no controlada
- o Score MASCC < 21
- o Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénicas<sup>14</sup>

### Valoración e intervenciones de enfermería con el paciente neutropénico.

La valoración de enfermería en los pacientes oncológicos que se presentan por fiebre y refieren haber recibido tratamiento en los últimos días debe ser exhaustiva. Se deberá preguntar sobre el inicio de este episodio febril, forma de presentación, presencia de síntomas y signos de bacteriemia como temblores, escalofríos, frío, hipotensión. Al mismo tiempo se comienza a realizar el control de signos vitales, incluida la saturometría de pulso. Se preguntará sobre su enfermedad de base, última fecha en que recibió tratamiento, por qué vía fue administrado, indagar sobre la presencia de diarrea, dolor abdominal, dolor perianal, o presencia de molestia en alguna parte del cuerpo.

Durante la anamnesis vamos preguntando sobre exposiciones a las que puede estar relacionado el cuadro: medicamentos que haya recibido en las últimas horas, alimentos ingeridos, antecedentes de alergia, o si estuvo en contacto con personas que estén cursando un proceso infeccioso.

Cuando estamos realizando la valoración por medio de la observación en la búsqueda de un foco posible, debemos tener en cuenta que en el paciente neutropénico la respuesta inflamatoria está deprimida, por lo tanto, los signos típicos de infección pueden estar ausentes o estar disminuidos. Por lo que en ocasiones la presencia de fiebre post quimioterapia sea el único signo de infección.<sup>15</sup>

Asimismo cabe destacar que la ausencia de fiebre en el paciente neutropénico pero con signos clínicos de infección y que refieren a un posible foco infeccioso también obligan a iniciar la terapia antibiótica empírica en menos de una hora. Estos signos pueden ser dificultad respiratoria, dolor abdominal, dolor o molestia perianal, y dolor en el sitio del catéter venoso central.<sup>16</sup> Por eso el equipo de salud debe estar entrenado en reconocerlos, tener alto grado de alerta en su detección y dar importancia a todo signo o síntoma por mínimos que sean.

Las infecciones en estos pacientes se producen por fuente exógena, endógena o por reactivación de patógenos. Los focos clínicos más frecuentes son el pulmonar, urinario, sinusal, digestivo y piel y partes blandas.<sup>17</sup> Por este motivo el examen físico debe ser minucioso, diario, buscando los sitios potenciales de infección, dentro de los cuales podemos mencionar: las fauces, la faringe, los senos maxilares y puntos sinusales, el catéter venoso central, el aparato respiratorio, la piel, las uñas, el área perineal y perianal, y el abdomen. La búsqueda está orientada a identificar el foco clínico para luego tomar muestras e intentar evidenciar los microorganismos causales.<sup>13</sup> En el cuadro N° 1 se destacan las principales muestras de posibles focos en el paciente neutropénico febril.

Una vez finalizada la valoración del examen físico, se procederá a tomar muestras para cultivo de los focos posibles, como también la toma de hemocultivos (HC): primero los periféricos y luego transcatéter. Si se trata de un acceso venoso central de varias luces, se tomará un HC de cada rama o luz del catéter. Al realizar la extracción del HC transcatéter se debe mantener una técnica aséptica, pudiendo utilizar alcohol al 70% para la antisepsia de la piel y luego solución de clorhexidina, para evitar un diagnóstico erróneo por

14. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013. *Rev. argent. microbiol.* 2014 ; 46( Suppl 1 ): 7-144.

15. Rapaport BL. Management of the cancer patient with infection and neutropenia. *Semin Oncol.* 2011;38:424-30

16. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JL, Mullen CA, Raad I, Rolston KV, Young JAH, Wingard JR. Clinical practice guidelines for the use of antimicrobials agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-93.

17. Dictar M. Neutropenia y fiebre. *Manual de enfermería oncológica y oncohematológica.* Ediciones científicas Argentinas. 2015; 53:276-279.

contaminación con bacterias que colonizan la piel. En los casos en que el catéter sea de corta permanencia, es decir removible, se podrá retirar el catéter para cultivo de la punta con el objetivo de poder diagnosticar infección relacionada a catéter; esto se hará en simultáneo a los HC. Es posible que cada vez que se presente un nuevo episodio febril se pidan nuevos HC, luego de la defervescencia o frente a un cambio clínico en el paciente que haga sospechar un nuevo episodio de infección.<sup>14</sup>

Con respecto al foco abdominal, si el paciente presenta dolor abdominal, o alteración del patrón evacuatorio por diarrea, es probable que el médico solicite una muestra para coprocultivo o toma de muestra para determinación de toxina de *Clostridium Difficile*.

Dentro de la valoración, si el paciente presentara tos productiva se podrá tomar una muestra de esputo para cultivo; si presentara síntomas sospechosos de infección respiratoria aguda se tomarán muestras de hisopados nasofaríngeos en busca de virus respiratorios. Si presenta odinofagia, se tomará un hisopado de fauces. Ya ante la presencia de infiltrados pulmonares donde no se conoce el foco y no responden al tratamiento empírico inicial, es posible que el médico solicite un lavado broncoalveolar (LBA).<sup>18</sup>

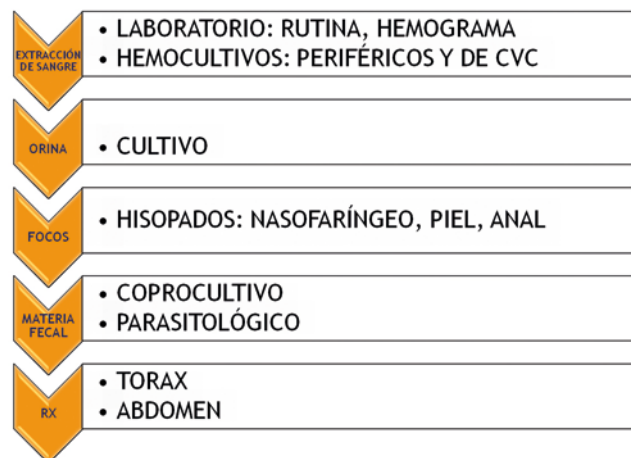
La evidencia demuestra que los pacientes neutropénicos que requieren cuidados intensivos el presentar síntomas respiratorios e infiltrados pulmonares, cursan con una mortalidad alta y variable del 30-90%.<sup>11</sup>

Otro foco a tener en cuenta durante la valoración son las mucosas de la boca. Hay protocolos de quimioterapia que son agresivos para este epitelio de revestimiento por lo que hay que realizar una buena valoración para identificar los grados iniciales de presentación, e iniciar el tratamiento correspondiente. La región perianal es otra región anatómica que debe evaluarse en búsqueda de lesiones.

La piel y las uñas, son otros posibles sitios a considerar como una puerta de entrada a una infección sistémica o una lesión característica de infección sistémica.<sup>19</sup>

Junto con la toma de muestras para HC y cultivos de focos probables, el médico le pedirá Hemograma completo con fórmula leucocitaria, bioquímica con enzimas hepáticas y función renal.<sup>19</sup>

**Cuadro 1. Toma de muestras al paciente neutropénico febril.**



18. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad I, Rolston KV, Young JAH, Wingard JR. Clinical practice guidelines for the use of antimicrobials agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56-93.

19. Manterola A., Romero P., Martínez E., Villafranca E., Arias F., Domínguez M.A. et al. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. *Anales Sis San Navarra*. 2004 ; 27( Suppl 3 ): 33-43.

Luego de estas acciones iniciales, se deberá procurar establecer una vía endovenosa segura para iniciar el tratamiento empírico. Esto puede implicar la colocación de una venoclisis, o la habilitación de un acceso vascular que el paciente ya posea, siempre y cuando no haya presentado bacteriemia.

La bacteriemia relacionada al catéter se puede presentar con fiebre y escalofríos, hipotensión, hiperventilación, alteraciones del nivel de conciencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Cabe recordar que cuando se valora el estado del catéter en busca de signos de flogosis o infección en el paciente inmunodeprimido, no presenta las mismas evidencias y signos clínicos del paciente inmunocompetente: eritema, dolor y secreción purulenta en el sitio de entrada del catéter.<sup>20</sup>

Por el contrario, signos sutiles como la presencia de un aro levemente eritematoso alrededor del sitio de entrada del catéter puede ser el único signo junto con la presencia de fiebre que sea sospecha de infección relacionada al dispositivo intravascular, esto debido a la ausencia de neutrófilos.

En el cuadro N°2 se enuncia un posible algoritmo de acciones de enfermería frente al paciente neutropénico febril.

El siguiente paso es comenzar con la administración del antibiótico antes de la hora. El paciente neutropénico debe recibir rápidamente un tratamiento antibiótico empírico cuando comienza con fiebre, para disminuir la mortalidad asociada.

Muchos pacientes oncológicos neutropénicos febriles en estos casos necesitan de la admisión en la unidad de cuidados intensivos por descompensación hemodinámica.<sup>21</sup> *“No existe en la actualidad un régimen antibiótico que haya demostrado ser superior y pueda aplicarse en forma uniforme a todos los pacientes NF. Los antibióticos elegidos, deben presentar ciertas características: ser bactericidas, en ausencia de una respuesta inflamatoria; tener actividad antipseudomona y mínima toxicidad. La elección del TEI se debe basar en tres factores principales:*

- *Categorización de riesgo del episodio (Alto o bajo)*
- *Manifestaciones clínicas, que orientan a una determinada localización de la infección*
- *Epidemiología de los potenciales patógenos”.*<sup>11</sup>

Para el control de la hipertermia, se pueden utilizar fármacos antipiréticos combinados con medios físicos. Siempre recordar que los pacientes oncológicos, más específicamente los oncohematológicos, poseen alteraciones de la coagulación por compromiso de su enfermedad de base, por lo que hay que tener en cuenta que antipiréticos son los adecuados para él.

El paracetamol es simple de administrar y seguro, tiene un alto índice terapéutico y bajo riesgo de efectos secundarios como efectos renal, gastrointestinal o hematológico.<sup>22</sup>

Se evaluará el inicio de la administración de factores estimulantes de colonias para disminuir el tiempo de evolución de la neutropenia.

---

20. Ferrer C, Almirante B. Infecciones relacionadas con el uso de los catéteres vasculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(2):115–124

21. Legrand M, Max A, Schlemmer B, Elie Azoulay E, Gachot B. The strategy of antibiotic use in critically ill neutropenic patients. *Ann Intensive Care.* 2011;1:22.

**Cuadro 2. Algoritmo de intervenciones de enfermería en el paciente que se sospecha fiebre de origen neutropénico.**



Una de las condiciones necesarias en la atención del paciente neutropénico febril grave es procurar un ambiente protegido, recomendación del CDC (Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.). Se trata de un aislamiento de protección al paciente que está vulnerable a las infecciones. Además la aplicación de las medidas estándares expandidas y aquellas que apliquen según sea el caso. Dentro de las medidas necesarias para la atención del paciente se destacan:

- Higiene de manos con antiséptico antes y después del contacto con el paciente.
- Equipo de protección personal frente a la exposición, contacto con sangre o fluidos corporales: guantes, antiparras y barbijos. No son necesarios para ingreso rutinario a la habitación.<sup>23</sup>
- No ingresar a la habitación del paciente personas, ya sea visitas o personal de salud, que estén cursando enfermedades transmisibles.
- Acorde al tipo de infección se implementarán precauciones respiratorias.
- No se requiere el uso de camisolín.
- Se recomienda la habitación individual con baño privado.<sup>23</sup>
- Se deben utilizar métodos de limpieza que no generen polvo.
- Está recomendada la restricción para el acceso de visitas, presenten enfermedades infecciosas o síntomas de fiebre, síndrome gripal.
- Mantener una buena higiene oral mediante buches 4-6 veces/día con agua estéril, solución salina o soluciones específicas para los pacientes con mucositis. Las prótesis dentarias deben ser bien higienizadas, y las debe usar solo en el momento de la ingesta cuando exista mucositis.
- Con respecto a la dieta: los alimentos deben ser envasados, horneados o procesados, con baja carga bacteriana, es decir solo alimentos cocidos.
- Ya sea para beber como para la higiene bucal o en la utilización de hielo, debe contar agua microbiológicamente segura, esto significa agua mineral envasada, de marca reconocida.<sup>14</sup>

22. Vera P., Zapata L., Gich I., Mancebo J., Betbesé A.J.. Efectos hemodinámicos y antipiréticos del paracetamol, metamizol y dexketoprofeno en pacientes críticos. *Med. Intensiva*. 2012 Dic; 36( 9 ): 619-625.

23. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007;35 Supl 2:S65-164.

Para completar la visión integral del cuidado en la prevención del paciente neutropénico que aún no está febril, se presenta a continuación en el cuadro N°3, un plan de cuidados de enfermería.

**Cuadro N°3. Plan de cuidados en el paciente neutropénico.**

Diagnóstico de enfermería	Objetivos	Intervenciones de enfermería
<p>Riesgo de infección r/c neutropenia post quimioterapia.</p>	<p>El paciente será capaz de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permanecer libre de infecciones evidenciado por mantenimiento de T° corporal y laboratorio dentro de valores normales.</li> <li>• Reconocer los síntomas de alarma por los que debe avisar inmediatamente al equipo de salud.</li> <li>• Demostrar conocimientos sobre la prevención de infecciones.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eduque al paciente sobre el autocuidado.</li> <li>• Valore los signos vitales al menos una vez por turno, en busca de hipertermia, cambios en la presión arterial, y patrón respiratorio.</li> <li>• Evalúe el patrón de eliminación urinario para detectar cambios.</li> <li>• Valore el estado de conciencia del paciente y cambios repentinos.</li> <li>• Mantenga el entorno ambiental del paciente limpio y ordenado, si está internado necesita habitación individual.</li> <li>• Limite el número de visitas diarias y un máximo de dos por vez. No puede ser visitado por personas que estén con procesos infecciosos, o hayan recibido vacunas recientemente o hayan estado en contacto con personas con procesos sospechosos de infecciones.</li> <li>• Suministre nutrición adecuada con alimentos cocidos, no crudos ni vegetales.</li> <li>• Mantenga un ambiente seguro libre de flores y plantas dentro de la habitación.</li> <li>• Cuide la integridad de la piel, manteniendo la hidratación con cremas.</li> <li>• Realice una valoración diaria de la superficie de la piel y su integridad, especialmente en boca, pliegues, orificios, sitios de inserciones de accesos vasculares.</li> <li>• Evite todos los procedimientos invasivos en el paciente que irrumpan con la integridad de la piel y mucosas.</li> <li>• No brinde atención simultánea a pacientes infectados mientras está brindando cuidado a pacientes neutropénicos para evitar la infección cruzada.</li> <li>• Valore el patrón respiratorio auscultando los ruidos pulmonares al menos una vez por turno, y motive el cambio posicional, la tos y las respiraciones profundas para evitar acúmulo de secreciones.</li> <li>• Pese al paciente todos los días, y hasta dos veces al día, manteniendo siempre las mismas condiciones y horarios.</li> <li>• Monitorice los valores de laboratorio.</li> </ul>



## **El cuidado humanizado de enfermería al paciente y cuidador principal.**

La enfermedad oncológica impacta en la persona modificando el curso natural de su vida, cambiando sus actividades diarias, las relaciones de familia, laborales, como así también el rol en la sociedad.

Las personas que cursan esta enfermedad desarrollan un estrés psicológico que se puede manifestar en varias formas a través del miedo, ansiedad o depresión, y que está relacionado a la inseguridad sobre el diagnóstico, la agresividad del tratamiento, el deterioro físico progresivo y el costo económico que impacta en la familia, entre otros.

Esto se ve exacerbado cuando el paciente presenta una complicación que pone en riesgo su vida, como puede ser una neutropenia febril que requiere de internación y a veces de cuidados críticos.

Cada persona reaccionará a su manera, acorde a la variabilidad de las personas, dependiendo de sus experiencias previas, de características de su personalidad y de los recursos psíquicos con que cuenta.

En esta enfermedad hay personas que cumplen un rol fundamental acompañando al paciente en todo el proceso, conteniendo, sosteniendo, haciendo más llevadera esta enfermedad crónica.

Su compañía le permite al paciente lograr superar de la mejor manera las diferentes situaciones por las que pasará. Ese es el rol del cuidador principal, que es asumido a veces por un familiar, amigo, o allegado de la persona.

Cuando hablamos de cuidado integral es fundamental tener presente que el ser humano es una estructura pluridimensional.

Es decir que la persona no es sólo cuerpo ni sólo espíritu, ni sólo razón o sólo afecto sino que es el conjunto de todos estos elementos y no podemos fragmentarlo. Resulta así indispensable favorecer y mantener la apertura a la familia, permitiendo que esté al lado del paciente, sobre todo en los momentos que requiera mayor contención y acompañamiento, brindándoles la información necesaria para que puedan procesar las intervenciones del día a día junto al paciente y al equipo de salud.

### **Conclusiones.**

La neutropenia es una condición que predispone a los pacientes que la presentan un mayor riesgo de contraer infecciones, siendo de esta manera, un factor que aumenta su morbimortalidad.

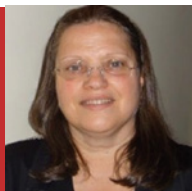
Resulta de gran importancia reconocer el paciente neutropénico febril desde el primer momento que lo recibimos como una urgencia infectológica.

A partir de ese momento se deben iniciar las acciones de enfermería que permitan su identificación temprana, para brindar el cuidado integral que necesitan, tratando rápidamente y de manera idónea para evitar mayor riesgo.

Esto implica tener un protocolo de atención del paciente neutropénico escrito, que permita unificar criterios y agilizar la dinámica en la atención de estos pacientes.



## Problemática de la “Pailomatosis florida bucal”: Nuestra experiencia de más de 20 años



**Prof. Dra. Nelly María Gabriela Frascino**

Directora del Capitulo Estomatología de la Sociedad Argentina de Cancerología.

Odontóloga (UBA).

Especialista en Clínica Estomatológica.

Jefe del Servicio de Estomatología.

Hospital Municipal de Oncología “María Curie”.

Profesora titular Medicina Bucal y Diagnóstico de Certeza de Enfermedades Bucomaxilofaciales (Universidad Abierta Interamericana).

Directora de Posgrados de la Especialidad - UCA - UAI.

Profesora de Clínica Estomatológica - Carrera de Especialista en Cirugía (U.C.A.).

El cáncer más frecuente de la boca es el Carcinoma Escamocelular. Existe un carcinoma atípico de la mucosa bucal, al que llamamos Papilomatosis Florida y que es una variedad del Escamocelular clásico.

Papilomatosis Florida Bucal (PFB), es la entidad clínica identificada por primera vez con esta nomenclatura en 1960 por Rock y Fisher, es el mismo proceso descrito por Ackerman en el año 1947, con el nombre de carcinoma verrugoso que ya había sido antes observado y designado con nombres diversos. Algunos autores no comparten la opinión de esta identidad.

Hace más de 60 años en Argentina, los Dres. David Grinspan, Jorge Abulafia y Julio Díaz, estadiaron clínica e histológicamente la entidad, iniciando en el Policlínico Guillermo Rawson de la ciudad de Buenos Aires la experiencia de diagnóstico, tratamiento y seguimiento vitalicio de pacientes con esta patología. Desde hace casi 40 años por la desactivación de ese hospital, se traslada todo el patrimonio científico, recursos humanos y materiales del Centro Municipal de Blastomas de Piel y Boca del hospital Rawson al Hospital María Curie, creándose allí el servicio de Estomatología (con la sección de clínica estomatológica del ex centro) donde por ser el María Curie un hospital oncológico, orientó la especialidad hacia la oncología, permitiendo el desarrollo de la Estomatología oncológica lograda por odontólogos con dedicación exclusiva a la Clínica Estomatológica en un ámbito médico.

Desde el marco teórico y la metodología propias de esta escuela hospitalaria consolidada sobre el pilar de la interdisciplina, esta experiencia única ha continuado ininterrumpidamente hasta la actualidad. Formando referentes en algunas provincias que desarrollan la misma tarea en hospitales provinciales. Sin embargo, a pesar de haber pasado más de seis décadas, aún persisten controversias y dificultades para caracterizar esta entidad que, según su estadio puede ser considerada como no oncológica o ser diagnosticada como un Carcinoma Epidermoide Muy Diferenciado. En ambos casos, en general, la consecuencia es un tratamiento inadecuado, ya sea por ser inespecífico o demasiado agresivo y a la vez insuficiente.

La escuela Estomatológica hospitalaria Argentina, iniciada por los Dres. Grinspan, Díaz y Abulafia, desde hace más de 65 años considera a la Papilomatosis Florida Bucal como un Carcinoma Escamocelular de bajo grado de malignidad, aunque su histología generalmente no es maligna (en estadio I y II especialmente)

observándose solo acantosis y papilomatosis, pero su agresividad y carácter destructivo es solo propio de los cánceres y no de las hiperplasias simples.

Clínicamente la PFB difiere del Carcinoma clásico en su aspecto clínico y en su comportamiento biológico. Su evolución es lenta y no da metástasis ganglionares. Un detalle clásico fundamental en su diagnóstico clínico es su brillo o translucidez que traduce objetivamente el carácter histológico de producir leucoedema en las células del epitelio de la mucosa. Son lesiones blandas, sin base infiltrada y en la mayoría de los casos extendidas en grandes superficies de la mucosa bucal (no tumorales) o mixtas (formas extendidas y tumorales), las menos son las presentaciones solo tumorales. Su superficie puede o no estar queratinizada (verrugosa o vegetante), el Leucoedema clínico y la queratina suelen estar presentes y cuando lo hacen, en nuestra experiencia es patognomónico de esta entidad clínica. Asimismo desde la clínica se presentan formas poco agresivas o muy agresivas.

La identificación de la entidad Papilomatosis Florida Bucal, (PFB) ha sido y es motivo de controversia en el ámbito odontológico en general y en el de la estomatología en particular, tanto a nivel nacional como internacional. Más aún, los pacientes con PFB suelen ser diagnosticados y tratados de diversos modos, lo que en ocasiones los pone en situaciones de riesgo, sea por sub o por sobre tratamiento.

Mientras esto ocurre en el ámbito odontológico, en el ámbito médico-oncológico el cáncer de boca es tradicionalmente incumbencia del cirujano de cabeza y cuello quien carece en su formación y entrenamiento del conocimiento de esta entidad clínica y sus alternativas de tratamiento, ya que solo le es derivado el paciente con diagnóstico de cáncer, y aquí aparece otro efecto fundamental de esta problemática, el anatomopatólogo que tampoco conoce las características de esta entidad, lo que se complica aún más porque para su diagnóstico en caso de PFB es fundamental asociar el diagnóstico clínico al histopatológico.

Es frecuente entonces que se diagnostiquen histológicamente estas lesiones como Hiperplasias pseudoepiteliomatosas o con diagnósticos descriptivos que en caso de Tipo I y II han merecido en el ámbito odontológico mundial el nombre de Leucoplasia Verrugosa Proliferativa. Recibiendo diferentes tratamientos sin criterio oncológico, lo que determina en ocasiones un deambular de décadas de estos pacientes por el sistema sin lograr una respuesta terapéutica adecuada, ya que cuando se presentan complicaciones oncológicas no se encuentran en un ámbito apto para resolverlas. Ej. Aparición de metástasis ganglionares por asociación de esta entidad con focos de carcinoma clásico (8%)

En el caso de la PFB Grado III dado que su celularidad es igual a la del Carcinoma Escamocelular clásico se lo suele diagnosticar como tal o como Carcinoma Verrugoso, llegando entonces si, al médico cirujano de Cabeza y cuello que lo tratará de la forma clásica para este carcinoma: cirugía con márgenes amplios en profundidad y vaciamientos ganglionares, que además de mutilar innecesariamente no logran el control de la enfermedad ya que el patólogo que informa la pieza operatoria no reconocerá como borde comprometido el que presente los caracteres de la PFB tipos I y II, que es lo que suele existir en la periferia de las zonas con diagnóstico de PFB Grado III.

Otro dato es la respuesta de esta entidad a quimioterapia (monodroga) con Metotrexato, donde el 80% de los pacientes responde al tratamiento en forma parcial o total, llegando en algunos casos a remisión completa, aun con importante desarrollo en formas muy agresivas que incluyen perforación en tejidos blandos y duros. Aquí es el clínico oncólogo el que generalmente desconoce la posibilidad de tratamiento con Metotrexato, ya que la quimioterapia convencional en Cabeza y cuello no es con monodroga.

Por último, como sucede con el cáncer en general el diagnóstico suele ser tardío, y en esta entidad en particular por ser de evolución lenta, es más tardío aún.

Aquí la responsabilidad es principalmente del odontólogo general, el fonoaudiólogo, el médico clínico y otorrinolaringólogo que de rutina deberían examinar y palpar la mucosa bucal para detectar pequeñas induraciones asintomáticas para el paciente, u observar manchas blancas, rojas, negras o pérdidas de sustancias de pocos milímetros que son algunas de las manifestaciones iniciales del carcinoma o de enfermedades potencialmente cancerizables cuyo seguimiento clínico estomatológico vitalicio permite el diagnóstico precoz del cáncer bucal (T0, Tis).

En la experiencia de la Red de Estomatología del Gobierno de la ciudad de Buenos Aires (2002 – 2006) se estableció como objetivo el entrenamiento de los odontólogos y médicos de las especialidades mencionadas y a los fonoaudiólogos, en un primer nivel de diagnóstico clínico estomatológico que consiste en reconocer los tejidos normales y detectar las anomalías ya que ponerle nombre a las mismas requiere de un mayor tiempo de entrenamiento y eso corresponde a un segundo nivel (referentes).

La vasta experiencia clínica desarrollada en diagnóstico, tratamiento y seguimiento vitalicio de pacientes con esta patología, llevada a cabo en el servicio de Estomatología del Hospital de Oncología María Curie: centro asistencial de referencia nacional e internacional y que ha sido desarrollada y documentada por la autora de este artículo (a cargo desde 1991) y su equipo, nos posicionan inmejorablemente para estudiar, describir y analizar el comportamiento de esta entidad, su particular respuesta a tratamientos ortodoxos y la posibilidad de tratamientos locales que permiten, en ocasiones, remisión completa (logrando el control de la lesión aún en formas clínicamente muy agresivas) y otras veces remisiones parciales o reducciones importantes que facilitan el control quirúrgico (disminuyendo las mutilaciones y, preservando estética y función).

**Conclusión:** podríamos resumir la problemática de la Papilomatosis Florida Bucal

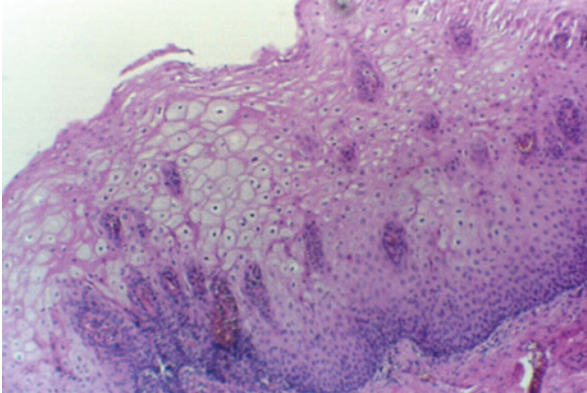
- 1- Diagnóstico tardío por desconocimientos de las características clínicas particulares de este carcinoma atípico de la mucosa bucal.
- 2- En caso de que se hayan considerado las lesiones y realizado biopsia, no se logra correcto diagnóstico por desconocimiento del patólogo de esta entidad oncológica, especialmente en Grados I y II y por la dificultad del trabajo interdisciplinario, en este caso del clínico con el patólogo.
- 3- En caso del Grado III, no solo no se logra correcto diagnóstico por desconocimiento del patólogo de esta entidad oncológica, y por la dificultad del trabajo interdisciplinario del clínico con el patólogo, sino también del cirujano de cabeza y cuello ya que suele diagnosticarse este grado como Carcinoma Escamocelular (clásico) o Carcinoma Verrugoso, sometiendo al paciente a cirugía oncológica que en este caso resulta excesivamente mutilante y al mismo tiempo no logra controlar una entidad que se extiende superficialmente con características clínicas e histológicas poco agresivas en su periferia. Además no suele participar el oncólogo clínico.
- 4- No se le brinda al paciente la posibilidad de quimioterapia con Metotrexato que en un porcentaje interesante resulta curativo para el paciente, con mayor beneficio en algunas localizaciones como las comisuras labiales, por falta de conocimiento de esta experiencia por parte de cirujanos y oncólogos clínicos y por falta de estomatólogos oncológicos que trabajen interdisciplinariamente en ámbitos oncológicos para posibilitar esta terapéutica.

Consideramos que el clínico estomatólogo frente a esta entidad clínica PFB es el común denominador de la problemática experimentada por los pacientes con esta patología oncológica, y por ende el que creemos tiene la responsabilidad de difundir esta situación y actuar en consecuencia: formando al odontólogo general, fonoaudiólogo, médico clínico y otorrino, entrenándolo en el diagnóstico precoz del cáncer bucal.

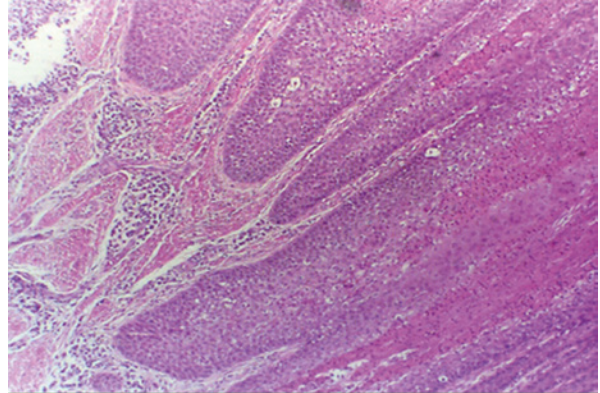
Formando estomatólogos oncológicos capaces de desarrollar este tratamiento interdisciplinario con cirujanos de cabeza y cuello, anatomopatólogos y clínicos oncológicos, en ámbitos médico-hospitalarios.

Son prueba de esto los equipos de Estomatología oncológica del Hospital Sur- Complejo sanitario de Pcia de San Luis y Hospital Castro Rendón de Neuquén donde se desarrolla esta experiencia con igual solvencia que en el hospital Maria Curie de la ciudad de Buenos Aires.

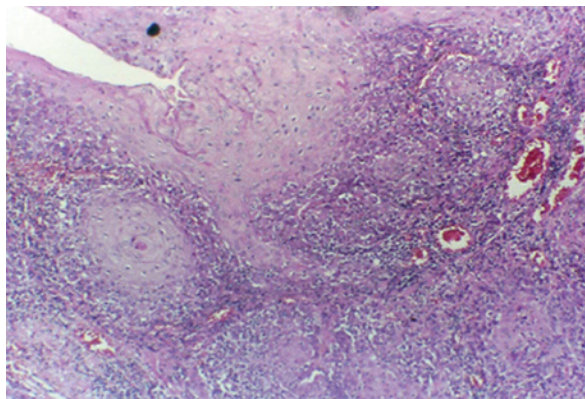
### Pacientes tratadas con adyuvancia estandar



*Papilomatosis florida bucal. Tipo I*



*Papilomatosis florida bucal. Tipo II*



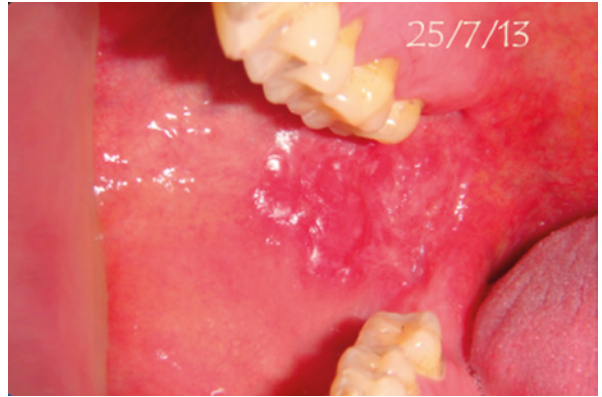
*Papilomatosis florida bucal. Tipo III*

### Caso clínico 1: remisión completa con Mtx intramuscular semanal





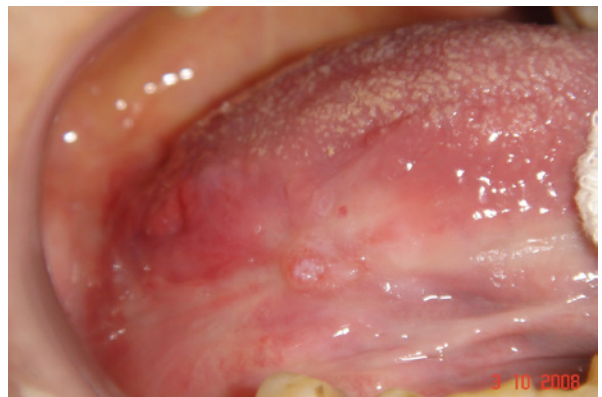
### Caso clínico 2



### Caso clínico 3



### Caso clínico 4



### Caso clínico 5

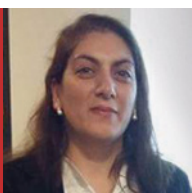


### Caso clínico 6: Mtx y Bleo tópica y local remisión completa





# Ensayo cometa en células de la mucosa bucal para la evaluación de la del daño al ADN asociado a lesiones inflamatorias o a la exposición a genotóxicos



Vanesa Verónica Miana y Elio A. Prieto González

Centro de Altos Estudios en Ciencias Humanas y de la Salud (CAECIHS) Universidad Abierta Interamericana (UAI), Avenida Montes de Oca 745, (C1270AAH), Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico: Elio.Prietto@vaneduc.edu.ar

Palabras clave: ensayo cometa, células bucales; daño ADN, genotoxicidad.

Comet assay; buccal cells, single-cell gel electrophoresis; DNA damage, genotoxicity

## Resumen

El ensayo del cometa alcalino o electroforesis en gel de células individuales (SCG), en células de la mucosa oral ha sido propuesto como una variante al uso de los tradicionales linfocitos de sangre venosa o capilar periférica, pero es además una forma de evaluar directamente el daño genético en las células epiteliales. Se aplicó un protocolo en el que se realizaron digestiones sucesivas de las células con tripsina y proteinasa K. Se ajustaron los tiempos y velocidades de centrifugación. La digestión de la suspensión celular permitió obtener cometas con los contornos más nítidos y en consecuencia más fácilmente evaluables. Optimizando esta herramienta para la evaluación de células bucales se puede obtener información directa de los niveles de daño y reparación del ADN en las células de la mucosa oral lo que aportará unas mejores oportunidades de clasificación de las lesiones bucales que pueden preceder la aparición de cáncer y en consecuencia puede operar como un biomarcador de susceptibilidad para la categorización de los pacientes atendiendo al nivel de daños en el material genético de las células epiteliales de la mucosa oral.

## Introducción

El ensayo cometa alcalino (EC) es un procedimiento que permite evaluar los niveles de roturas de simple cadena y sitios lábiles al álcali en el ADN, por lo que constituye una técnica muy utilizada como biomarcador de exposición a diversos agentes con capacidad de provocar daño genético, como los plaguicidas, los desechos industriales, las radiaciones ionizantes y la radiación ultravioleta (rUV), entre otros que están presentes en el ambiente (Faust F y col., 2003). El ensayo cometa es el nombre que ha recibido la Electroforesis de Células Individualizadas en Gel de Agarosa. Esta una prueba de gran sensibilidad y versatilidad que puede adaptarse a la evaluación de la capacidad de reparación del ADN y que incluso puede refinarse con el agregado de enzimas de reconocimiento de modificaciones en el ADN, para evaluar la reparación de lesiones específicas (Speit G y col., 1999). Este ensayo aúna las características de un estudio citológico, ya que permite evaluar la distribución del daño al ADN en células individualizadas y de un estudio bioquímico porque es capaz de identificar variaciones en el espectro lesional de acuerdo a la modificación de las condiciones en que se desarrolla el procedimiento (Azqueta y col., 2011). Las células que habitualmente se utilizan para evaluar el daño en el ADN en los mamíferos son los linfocitos de sangre periférica, mientras que en aves, reptiles y peces, pueden utilizarse también los eritrocitos. La obtención de linfocitos en humanos puede considerarse como levemente invasiva. Beauchamp y cols., 2001).

Un gran número de estudios que utilizan el ensayo cometa se han hecho sobre células procedentes de otras localizaciones, células exfoliadas de vejiga, células intestinales u otras que es necesario desagregar a partir de muestras de biopsias de diferentes órganos (Banerjee y cols., 2007). En todos estos casos los estudios han estado orientados a la evaluación más directa del daño genético en esas localizaciones por su probable relación con afecciones que involucran estos órganos. El ensayo cometa alcalino, utilizando células bucales, constituye una alternativa al uso de los linfocitos de sangre periférica para evaluar el daño genético (Mondal y cols., 2011). El objetivo del presente trabajo fue el de normalizar el procedimiento para aumentar su valor como biomarcador de exposición a genotóxicos.

## Materiales y métodos

### Sujetos

Se evaluaron 8 mujeres, entre 23 y 35 años. Todas ellos bajo los siguientes criterios de inclusión: no haber sufrido una enfermedad viral reciente, no ser fumadores, no padecer enfermedad periodontal, no usar prótesis removibles, no reportar consumo de fármacos en forma crónica y no estar expuestos a genotóxicos conocidos por razones laborales, de hábitat o terapéuticas .

### Obtención de la muestra

Las células bucales se recolectaron con un depresor deslizándolo por la mucosa de cada carrillo ,se colocaron en un tubo Falcón de 50 ml, conteniendo 5 ml de PBS a 4°C cada uno y se procedió a aplicar diez segundos de vórtex, tras lo cual fueron centrifugados.

En el presente trabajo, modificamos las condiciones de centrifugación y tratamiento con tripsina a 37°C por 30 minutos, posteriormente las células fueron lavadas con medio de cultivo RPMI 1640 se centrifugadas para luego añadir el buffer para la incubación con proteinasa K, a 37°C por una hora.

Posteriormente las células fueron mezcladas con agarosa de bajo punto de fusión, se extendieron sobre portaobjetos y se colocaron las láminas en solución de lisis alcalina (pH 10) por 24 horas a 4°C. A continuación se desarrolló el tratamiento alcalino para permitir que las roturas de hebra del ADN se pudieran detectar durante la electroforesis (pH 9.1), las células fueron luego teñidas con Bromuro de etidio y evaluadas en un microscopio de fluorescencia. En cada uno de los experimentos se incubó una alícuota de células de mucosa oral con una dosis de peróxido de hidrógeno a manera de control positivo. Se cuantificaron los cometas identificables por campo visual. Los cometas, es decir la migración del ADN bajo el campo eléctrico se evaluaron de acuerdo a su forma, integridad, uniformidad del contorno y cantidad del ADN en la "cola" del cometa, lo que indica el nivel de daño en el ADN, de acuerdo a una escala de 0 a 4.

## Resultados

Las modificaciones que fueron introducidas en nuestro laboratorio se resumen en que se cambió la velocidad de centrifugación inicial de las células de la muestra. El tratamiento con tripsina se hizo con las células en suspensión seguida de un lavado con ulterior digestión con proteinasa K por 60 minutos a 37°C. Seguido de lisis de las membranas nucleares y celulares lisis durante 7 días a pH 10. Las condiciones de electroforesis se mantuvieron sin cambios. La observación al microscopio permitió ver un entre 6 y nueve cometas (ADN del núcleo celular) que tenían un contorno regular y fácilmente clasificable.

El Índice de daño al ADN calculado (ID) en las células de mucosa bucal tratadas con una solución de buffer fosfato (que no índice daño en el ADN) no difirió significativamente del ID basal (células a las que no se les agregó ninguna solución, mientras que las tratadas con peróxido de hidrógeno 100 µM incrementaron su daño al ADN en forma dependiente de la dosis.

### Discusión

El ensayo cometa es una de las pruebas más utilizadas para evaluar diversos tipos de daño en el ADN, su versatilidad permite la identificación de lesiones específicas mediante el uso de enzimas que reconocen modificaciones en las bases nitrogenadas (Szeto y cols 2005; Anderson y col., 2013; Rojas y col., 2014). En el presente trabajo se evaluaron las roturas de simple cadena del ADN. Los tipos celulares en los que se aplica el ensayo permiten establecer correlaciones más directas entre el daño en el ADN y la significación biológica y en ciertos casos clínica de las alteraciones, (Mondal y cols.,2011). Las aplicaciones clínicas del

ensayo se amplían a medida que se acumulan evidencias que relacionan los tipos de lesiones en el ADN con la presencia de alteraciones histopatológicas y bioquímicas. (Torres-Bugarín y cols., 2014).

El biomonitorio de poblaciones expuestas, la evaluación de alimentos y aditivos, fármacos y biomateriales están entre las aplicaciones principales del ensayo (Faust y cols., 2004). Este se ha estado desarrollando principalmente en linfocitos, que son células de relativamente fácil acceso, que no requieren disgregación y son células centinelas ideales, que se mantienen circulando durante un gran tiempo en G0 y funcionan como sondas o sensores que se ponen en contacto con tóxicos exógenos o endógenos circulante (Langie y cols., 2015).

No obstante, existen muchas circunstancias en las que los linfocitos son de difícil obtención, porque implican la venipuntura o la punción digital, procedimientos mínimamente invasivos, que sin embargo pueden ser resultar difíciles de aplicar en situaciones en el terreno en las que no pueda garantizarse la higiene imprescindible para garantizar que no se infecte la zona de punción o se contamine. Es aquí donde ha surgido la necesidad de emplear otros tipos de células de más fácil acceso, como es el caso de las células de la mucosa bucal, que sin embargo y contrariamente a lo que ocurre con los linfocitos presentan mayores dificultades para la disgregación y en las que la condición de sensor de exposición general es más controvertida. La mucosa de la cavidad bucal puede clasificarse de acuerdo a su localización y función en: Mucosa de revestimiento, masticatoria, especializada o sensitiva. Su epitelio es plano, estratificado y no queratinizado, que en el término de 14 días sus células se descaman. La segunda, mucosa masticatoria, es la que se encuentra en la zona de la encía y paladar duro. Esta mucosa si recibe todos los roces y fuerzas que se producen durante el acto masticatorio. Su epitelio es plano, estratificado y paraqueratinizado. La tercera es la mucosa especializada o sensitiva y es la que se encuentra en la superficie dorsal de la lengua. (Gómez de Ferraris, 2002).

Las células de mucosa bucal se han estado utilizando para el biomonitorio de poblaciones humanas expuestas a genotóxicos (Pinhal, y cols., 2006 ; Torres-Bugarín . y cols., 2014). Sin embargo consideramos necesario mejorar el protocolo técnico para favorecer la aplicación en situaciones clínicas. Una revisión de varios métodos nos llevó a desarrollar un protocolo híbrido que resulto de introducir varias modificaciones. Por otra parte las alteraciones en la mucosa oral como la enfermedad periodontal, las micosis, las leucoplaquias, el liquen y las lesiones ulcerosas, pueden estar asociadas al desarrollo de malignidades por lo que la determinación del daño genético en las posibles células blanco de la transformación maligna, seria de utilidad en la identificación de poblaciones en riesgo. (Valverde y cols., 1997; Escribano y Bascones 2009; Caballo y cols., 2009, Araki Ribeiro y cols., 2004; Vidya y cols., 2015 ). En la actualidad se discute la aplicación del ensayo cometa como una herramienta para la predicción sobre el efecto que daña el ADN, la reparación, la sensibilidad y el potencial uso como biomarcador en células tumorales humanas para ayudar a determinar si tiene realmente utilidad para los ensayos clínicos para diagnosticar el inicio y progresión del cáncer. (McKenna y cols., 2008). Faccioni. y cols (2003) en un estudio de casos vs. controles evaluaron la biocompatibilidad in vivo de los aparatos de ortodoncia fijos, su citotoxicidad, y sus posibles efectos genotóxicos mediante el ensayo cometa alcalino. Se encontraron correlaciones positivas significativas, entre los niveles de cobalto y el número y distribución de cometas. Ravichandra y cols., (2014) demostraron daño en el ADN en un estudio que realizado en pacientes con fibrosis de submucosa oral, el nivel de daño evaluado por la longitud de la migración también estaba asociado hábitos orales nocivos. Esto puede ser incorporado en la práctica clínica para mejorar los resultados y la supervivencia de las personas con alto riesgo de cáncer oral.

Las enfermedades inflamatorias de la mucosa oral y la gingiva también pueden generar daño en el ADN en virtud de la liberación de mediadores inflamatorios y radicales libres como los producidos por los neutrófilos (Rio-boo Crespo y cols., 2005; de Cavallo y cols., 2009; Anderson y cols., 2013, Rojas y col., 2014 y Langie y cols., 2015).

## Conclusiones

El protocolo que aquí se propone implica un cambio en el procedimiento de obtención y en el tratamiento de las células del epitelio no queratinizado de la mucosa yugal, modificaciones que permitieron obtener una buena lisis celular y migración del DNA, por la doble digestión enzimática superando así la dificultad encontrada con los protocolos anteriores. Esta doble digestión con las células en suspensión, antes de que sean mezcladas con agarosa, es fundamental para la obtención de nucleoides con buena migración en la electroforesis.

Este protocolo permite medir el daño de ADN en células bucales, sin interferencias artefactuales por la manipulación y con una relación dosis-respuesta lineal.

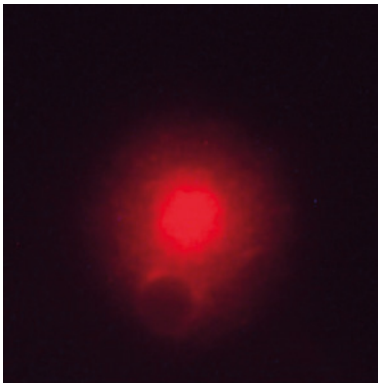


Figura 1. Cometa de célula de mucosa oral. La escasa migración del ADN permite clasificarlo como de nivel 1.

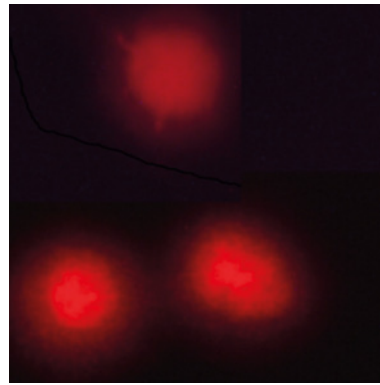


Figura 2. Cometas en los que no se observa migración del ADN. Nivel 0.

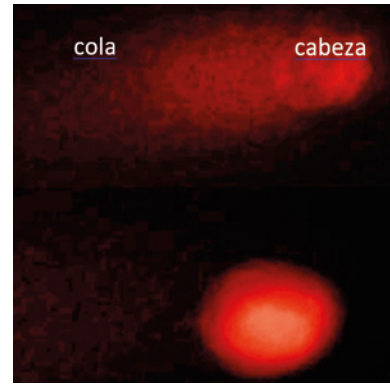


Figura 3. Cometa en Nivel 4.

## Financiamiento

El autor Elio A. Prieto González, recibe un subsidio para investigación de la Universidad Abierta Interamericana.

## Bibliografía

- Anderson D, Dhawan A, Laubenthal, J. (2013) The Comet Assay in Human Biomonitoring. Volume 1044 of the series Methods in Molecular Biology pp 347-362.
- Araki Ribeiro D., Fávero Salvadori M., Nunes da Silva R., Ribeiro Darros B., Alencar (2004). Marques M .Genomic instability in non-neoplastic oral mucosa cells can predict risk during 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue carcinogenesis. Volume 40, Issue 9, Pages 910-915-2004.Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2004.04.010>
- Azqueta A, Gutzkow CB, Brunborg G, Collins AR. Towards a more reliable comet assay: Optimising agarose concentration, unwinding time and electrophoresis conditions. (2011) Mutation Research 724. 41- 45
- Banerjee P, Talapatra SN, Mandal N, Sundaram G, Mukhopadhyay A, Chattopadhyay D, Banerjee SK. Genotoxicity study with special reference to DNA damage by comet assay in fission yeast, *Schizosaccharomyces pombe* exposed to drinking water. (2007) Elsevier. Science direct .Food and Chemical Toxicology 46 (2008) 402-407
- Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. (2001) 7ma Edition. Oxford University Press
- Cavallo D, Ursini CL, Rondinone B, Iavicoli S. (2009). Evaluation of a suitable DNA damage biomarker for human biomonitoring of exposed workers. Environ Mol Mutagen. ;50(9):781-90. doi: 10.1002/em.20501.
- Escribano Bermejo M, Bascones Martinez A. (2009) Leucoplasia oral: Conceptos actuales. Av Odontostomatol. 25(2):83-97.
- Faust F, Kassie F, Knasmüller S, Boedecker RH, Mann M, Mersch-Sundermann V. "The use of the alkaline comet assay with lymphocytes in human biomonitoring studies". Mutation Research 566 (2004) 209-229
- Faccioni F, Franceschetti P, Cerpelloni M, Fracasso M.E. (2003) In vivo study on metal release from fixed orthodontic appliances and DNA damage in oral mucosa cells. Am.J.Orthod. DentofacialOrthop. 124, 687-691.Doi:10.1016/j.ajodo.2003.09.010
- Gómez de Ferraris M ; Campos Muñoz A. Histología y embriología bucodental. (2002) Capítulos 1 y 2. (2da edición) Editorial Panamericana
- Langie S., Azqueta A., y Collins A.R. The comet assay: past, present, and future. (2015) Front Genet. 6: 266. Published online 2015 Aug 13. doi: 10.3389/fgene.2015.00266
- McKenna DJ, McKeown SR, McKelvey-Martin VJ. (2008) Potential use of the comet assay in the clinical management of cancer. Mutagenesis .vol. 23 no. 3 pp. 183-190.
- Mondal NK, Bhattacharya P, Ray M R, Assessment of DNA damage by comet assay and fast halo assay in buccal epithelial cells of Indian women chronically exposed to biomass smoke". (2011) International Journal of Hygiene and Environmental Health 214 .311- 318
- Pinhal, D., Gontijo, Á. M. d. M. C., Reyes, V. A. V. y Salvadori, D. M. F. (2006) Viable human buccal mucosa cells do not yield typical nucleoids: Impacts on the single-cell gel electrophoresis/comet assay. Environ. Mol. Mutagen., 47: 117-126. doi: 10.1002/em.20174
- Ravichandra U, Kaveri H, Dhiraj J.T. (2014). The comet assay a method to measure DNA damage in oral submucous fibrosis patients: A case-control study. Clinical Cancer Journal. 3 (4): 299-304. DOI: 10.4103/2278-0513.134478
- Rioboo Crespo M, Bascones A. Factores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos. (2005) Av Periodon Implantol.; 17, 2: 69-77.
- Rojas E, Lorenzo Y, Haug K, Nicolaisen B, Valverde M. (2014). Epithelial cells as alternative human biomatrices for comet assay. (2014) Frontiers in Genetics Genomic Assay Technology .Vol. 5.Article386. Doi: 10.3389/fgene.00386
- Speit G, Trenz K, Schütz P, Rothfuß A, Merk O. The influence of temperature during alkaline treatment and electrophoresis on results obtained with the comet assay. (1999) Elsevier, Toxicology Letters 110. 73-78
- Szeto YT, Benzie IFF, Collins AR, Choi SW, Chenga CY, Yowa CMN, Tse MMY. A (2005) buccal cell model comet assay: Development and evaluation for human biomonitoring and nutritional studies. Mutation Research 578 371-381.
- Torres-Bugarín O, Zavala-Cerna M, Nava A, Flores-García A, Ramos-Ibarra M. (2014) Potential Uses, Limitations, and Basic Procedures of Micronuclei and Nuclear Abnormalities in Buccal Cells. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/956835>
- Valverde M, Lopez M, Lopez I, Sanchez I, Fortoul T, Ostrosky-Wegman P, Rojas E. (1997) DNA Damage in Leukocytes and Buccal and Nasal Epithelial Cells of Individuals Exposed to Air Pollution in Mexico City. Environmental and Molecular Mutagenesis 30:147-152
- Vidya G., Gladwin V, Parkash Ch. (2015) A Comprehensive Review on Clinical Applications of Comet Assay. Journal of Clinical and Diagnostic Research. -9(3): GE01-GE05. DOI: 10.7860/JCDR./2015/12062.5622



Sociedad Argentina  
de Cancerología  
Asociación Civil

**SOCIEDAD ARGENTINA DE CANCEROLOGÍA - ASOCIACIÓN CIVIL**

Av. Santa Fe 1171 (C1059ABF) Ciudad Autónoma de Bs. As. - Argentina

[sec.cancerologia@gmail.com](mailto:sec.cancerologia@gmail.com)

[www.socargcancer.org.ar](http://www.socargcancer.org.ar)