



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Academia Nacional de Medicina de México

Acta de la Sesión 24 de abril del 2019

Presentación del trabajo de ingreso a la ANMM a cargo del Dr. Eduardo del Sagrado Corazón Bracho Blanchet y comentado su trabajo al Dr. Mucio Moreno Portillo

Bajo la coordinación del Dr. Eduardo del Sagrado Corazón Bracho Blanchet y Dr. Mucio Moreno Portillo

Dr. Eduardo del Sagrado Corazón Bracho Blanchet “Utilidad de la ferulización intestinal en abdomen hostil secundario a bridas postoperatorias en pacientes pediátricos”

Aborda el problema de niños tratados quirúrgicamente por medio de laparotomía, en la cual, del 1 al 6% son una oclusión por bridas, la oclusión por bridas es la primera causa de oclusión en el intestino delgado y la mayoría se presentan durante el primer año de postoperatorio después de dicha laparotomía, sin embargo, una quinta parte de ellos van a presentar isquemia o necrosis al momento de la operación.

Lo que se hace con un paciente ocluido es que se le toman exámenes y radiografías, con lo que se decide si el manejo va a ser médico o quirúrgico, cuando es quirúrgico la idea es el tratar de quitar la oclusión donde se encuentre la brida oclusiva, siempre teniendo en cuenta el riesgo de isquemia o necrosis del intestino.

Cuando después de una cirugía se generan bridas, estas ocasionan que se necesite una nueva cirugía de bridolisis y cuando la cirugía es por bridolisis, la recurrencia de la oclusión por bridas, se puede presentar de un 15 a un 53%, cuando el paciente es operado por dos veces por bridolisis, esto puede aumentar hasta una recurrencia del 85%, llevando a lo que se considera el abdomen hostil o también llamado como catastrófico o congelado, en el cual hay cambios patológicos con pérdidas de los espacios naturales, por adherencias muy densas, se hace un bloque en el intestino delgado como si fueran hielos, por ello el nombre de abdomen congelado



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

En 1937, Noble publicó una plicatura del mesenterio para tratar de fijar el intestino y así evitar una reoclusión intestinal. En 1956, White propuso una ferulización que consiste en meter un tubo en el interior del intestino delgado para tratar de que las nuevas adherencias que se hagan, se realicen en un ambiente más controlado y que cuando se quite la férula siga permeable la luz intestinal y así evitar la oclusión.

El objetivo de este trabajo, fue revisar la utilidad a largo plazo de la férula intestinal (FI) en pacientes pediátricos con abdomen hostile secundario a bridas postoperatorias y dado que no hay ninguna evidencia científica sobre este tema en niños, se hizo una revisión retrospectiva solamente de ferulización intestinal en abdomen hostile, con un seguimiento a largo plazo 11 años y el seguimiento a 4 años, el objetivo primario fue ver la eficacia de la ferulización en estos pacientes, mientras que el objetivo secundario fue ver cuál era la recurrencia de la oclusión.

Normalmente lo que se hace después de una cirugía es que si de 2 a 3 semanas no hay complicaciones, se retira la férula y se inicia la vía enteral y cuando se logra que ésta sea completa, sin nutrición parenteral, se egresa al paciente y pasa a seguimiento.

Para comprobar la eficacia se comparan las medianas de tiempo sin oclusión antes y después de la ferulización y para ver la recurrencia se utilizan curvas de Kaplan-Meier para ver la sobrevida antes y después, casi el 70% de los padecimientos en la cirugía que originó el abdomen hostile, son malformaciones congénitas las cuales son vistas por el cirujano pediatra normalmente.

Se cuenta con información de que la primera cirugía se realizó en el 84%, casi en todos los pacientes menores de un año, lo cual habla de que este tipo de pacientes ya tienen varias cirugías. El 73% de estas fueron operados fuera del hospital todos presentaron cirugías previas, la mediana era de 3 cirugías previas dos de ellas por bridolisis, la estancia en el infantil antes de la ferulización era de dos meses, casi todos tenían nutrición parenteral y todos con desnutrición.

Presenta el caso de un paciente típico que llega al hospital, mismo que es el que llega con el abdomen muy afectado, haciendo mención que “*la mediana*” (la cirugía de la ferulización) fue a los 6 meses y medio, lo cual habla de que se trata de pacientes muy pequeños.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Durante la ferulización, casi la mitad tenían contaminación, ya sea perforación o fistula enterocutánea, todos tuvieron desperitonización en uno o varios segmentos, el 80% requirió una anastomosis entre 1 y 4 por paciente, la férula se quedó en una mediana de 28 días, todos requirieron nutrición parenteral en el postoperatorio, la estancia intrahospitalaria después de la cirugía fue de 46 días y la vía enteral se pudo hacer en 18 de 20 ferulizaciones debido a que dos fallecieron antes de poder intentarse y de los que se intentó la vía enteral todos lo toleraron.

El procedimiento no está exento complicaciones, ya que el 100% tuvo al menos una y el 65% más de una, de las complicaciones médicas, las infecciosas son las que predominan: sepsis, infecciones relacionadas a catéter, etc., de las quirúrgicas la fistula enterocutánea en 9 pacientes que equivale al 45%, haciendo mención que todas cerraron espontáneamente, en un paciente hubo ruptura e introducción de la férula, durante el ingreso de la ferulización se pudieron dar de alta el 63.2% y fallecieron el 36.8% de los pacientes.

La eficacia se mide comparando la mediana de tiempo sin oclusión antes de la ferulización, el cual era de un mes comparado contra la mediana de tiempo sin oclusión después de la ferulización que es de 46 meses con un valor de $z=-3.594$ y una p altamente significativa.

La recurrencia de oclusión, se tuvieron en 2 pacientes de 18, uno se resolvió mediante tratamiento médico el cual estuvo muy bien durante 92 meses de seguimiento y en uno que es la única falla del procedimiento se tuvo que volver a operar volviéndose a ferulizar, siendo este el equivalente al 5%.

Sobre las curvas de sobrevida actuarial de la sobrevida sin oclusión antes de la férula todos quedaron ocluidos antes de 5 meses, mientras que la sobrevida sin oclusión es casi del 100%.

En cuanto al seguimiento tuvo una mediana de 26 meses, sin embargo, se disminuye por los pacientes fallecidos que tuvieron una mediana de 5, mientras que los sobrevivientes tuvieron una mediana de 6.5 años.

Refiere que las desventajas se deben, a que es muy difícil evaluar el abdomen hostil, en virtud de que desde la definición algunos autores no se ponen de acuerdo y por ello es difícil estandarizar las técnicas, ya que son tan pocos pacientes que resulta impráctico hacer un ensayo clínico controlado y además se



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

tienen las deficiencias de los estudios retrospectivos incluyendo el tamaño de la muestra.

Los aciertos de este trabajo, es que es el único incluye solamente niños, ya que solamente hay 10 o 12 series de ferulización en todo el mundo, es 1 de 3 en el cual todos tenían cirugías abdominal previa (en este caso 3 por paciente), compara el antes y después del procedimiento haciendo este estudio un cuasi experimento, además de tener la ventaja de que tiene un amplio seguimiento.

Lo que se debe hacer como médicos, es recalcar a los residentes de cirugía pediátrica que el 52% fueron operados de recién nacidos, que el 84% antes de 1 año, que casi el 70% tenían problemas congénitos, por lo tanto el cirujano pediatra debe corregir la mal formación en la primera cirugía ya que de no ser así, se cae en complicaciones y en el círculo vicioso que termina en este tipo de abdomen.

El abdomen hostil es un padecimiento muy grave y si a esto se agrega que la mayoría son recién nacidos, lactantes, desnutridos y con intestino corto, en estos pacientes la ferulización es un excelente recurso, a pesar de todo lo que cuesta y que realmente vale la pena.

Dr. Mucio Moreno Portillo

En cuanto al problema de la oclusión intestinal por adherencias en abdomen hostil, comenta que es donde el cirujano pediátrico no quisiera estar, ya que es el escenario más catastrófico en la cirugía de abdomen, pues realmente es un campo minado que tiene muy pocas probabilidades de éxito, sin embargo es la punta del iceberg para algo que es poco comprendido en la medicina, ya que es todo el sistema de fisiología de un tejido excepcional que se tiene y que pasa desapercibido ya que está tras bambalinas, refiriéndose al peritoneo "capa de una sola célula que recubre toda cavidad peritoneal tanto la pared como las vísceras", sin embargo es impresionante su reacción ante cualquier agresión, por ello es importante entender que su fisiología y su respuesta al trauma es totalmente diferente a lo que se conoce en la cicatrización normal y la fase última de esta situación, es la catástrofe que se conoce como abdomen hostil.

La Asociación Mexicana de Cirugía lo define como si tienes un abdomen hostil lo mejor es que no se hagas nada, porque el hacer algo siempre tiene un riesgo alto, sin embargo, hay momentos en que es imposible no hacer nada, ya que esto no es compatible con la vida.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

La catástrofe quirúrgica se define por una alta morbilidad, alta mortalidad y de sobrevivir, una alta recurrencia.

El objetivo fue el de evaluar una técnica alternativa para obtener un resultado mejor, en un estudio clínico longitudinal retrospectivo y analítico.

De acuerdo a su análisis hace un reconocimiento al esfuerzo y cree que es una gran oportunidad innovar tecnológicamente hablando este tipo de pacientes, poniendo como ejemplo lo aneurismas rotos los que se creía que no tenían solución y ahora se resuelven en una forma mucho más sencilla y desde su punto de vista comenta que sería muy útil estandarizar las variables expuestas, así como el de proponer un protocolo bien estandarizado, prospectivo, comparativo y aleatorio, mismo que tendrá que ser multicéntrico, entendiendo que es una labor titánica, pero que es algo que vale la pena.

Academia Nacional de Medicina de México

Acta de la Sesión

El cáncer en niños

Ciudad de México a 24 de abril del 2019

Bajo la coordinación del Dr. Jaime Nieto Zermeño y como ponentes: Dra. Elisa Dorantes Acosta, Dr. Pedro Valencia Mayoral, Dr. Ezequiel M. Fuentes Panana, Dr. Jesús Aguirre Hernández, Dra. Sara Huerta Yépez, Dr. Luis Juárez Villegas.

Dra. Elisa Dorantes Acosta “Panorama Epidemiológico del cáncer infantil”

En cuanto a la mortalidad infantil en el país, comenta que la mortalidad infantil tiende a descender y sin embargo, si bien la mortalidad infantil ha ido disminuyendo, la incidencia y la mortalidad en cáncer infantil no cumple estas curvas.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

En cuanto a la incidencia del cáncer infantil a través del tiempo en EEUU, se observa que ésta ha incrementado a lo largo del tiempo y una de las causas puede ser el reporte y algunas otras que se están en estudio en la epidemiología del cáncer infantil.

En países industrializados como EEUU, se reportan 40mil niños que se encuentran cada año en tratamiento y uno de cada ocho fallece a causa de cáncer infantil. Las estadísticas en México, comenta que es difícil encontrar estadísticas que hablen de la trayectoria y el comportamiento del cáncer infantil a través del tiempo, sin embargo, existen buenos esfuerzos donde se pueden encontrar, por ejemplo en la incidencia del cáncer infantil se encuentra después de los 4 años y hasta los 14 la mayor incidencia en México.

Las causas de mortalidad de los niños de 5 a 14 años, solo después de los accidentes, el cáncer es la segunda causa de mortalidad infantil.

En México hay más de 5mil casos de cáncer pediátricos al año y algunas estadísticas provenientes de organizaciones no gubernamentales señalan que cada 4 horas muere un niño a consecuencia de cáncer infantil en el país. La supervivencia global en EEUU se acerca al 84% y en México el 51%, por lo que es necesario vencer esa brecha tan importante.

Según datos la tasa de mortalidad en México es mayor al 5% y la tasa internacional del 4.3%, se visualiza una gran heterogeneidad en el país, ya que son pocas las unidades acreditadas, pero aún en las acreditadas no se está logrando tener una tasa de mortalidad abatida o menor al 4%, las causas de esto son las hipótesis que se hacen sobre el escaso número de especialistas para atender a estos pacientes, otro caso es el tiempo en que los pacientes tardan en llegar a las unidades acreditadas, mismas que no pueden darse abasto en el tratamiento para estos niños y agregado a esto es que muchos de estos niños llegan en etapas avanzadas, por lo cual la supervivencia se ve disminuida.

Se han hecho muchas propuestas y una de ellas es la de conocer ¿Qué está pasando en la población? y de acuerdo a datos provenientes del INEGI refiere que existen 5 principales causas de mortalidad infantil representada en el cáncer, las cuales son: 1) órganos hematopoyéticos (leucemias), 2) tumores del sistema nervioso central, 3) tumores óseos, 4) linfomas y 5) tejidos mesénquimales.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Para hablar de cáncer infantil, necesariamente se tiene que saber que las leucemias ocupan el primer lugar en frecuencia, por lo tanto están representando la primera causa proporcional de muerte en niños de 0 a 17 años de edad.

Según grafica tomada de la revista LANCET del 2014, en donde se mencionaba que la supervivencia en global a 5 años de niños con leucemia linfoblástica por país, estaba encabezado por: Alemania, Canadá y otros países, con más del 90% de supervivencia y que países como México en leucemia se tenía el 52%.

Se puede hablar de entidades aisladas y si se habla de leucemias agudas que se tienen en el Hospital Infantil de México, para alto riesgo se tiene el 82% y para riesgo habitual un 90.6%, esto se ha logrado con mucho esfuerzo y con la colaboración multidisciplinaria, sin embargo estos son datos aislados, ya que como se había mencionado como país se tiene el 52%, sin embargo, esto no representa a la realidad del país, ya que está muy por debajo de los que se quisiera obtener.

La OMS, tiene propuestas como: el de mejorar el medio ambiente, disminuir la exposición de niños a sustancias que les pueden generar cáncer. Propone establecer redes y con ello poder mejorar datos, particularmente en epidemiología, ya que si se reduce la brecha entre la población general y los datos que se tienen, se pueden tomar mejores decisiones y con ello lograr el objetivo final, que a los niños tengan una mejor calidad de vida, así como una mejor supervivencia.

Dr. Pedro Valencia Mayoral, “El reto diagnóstico”

Algunos retos con que se enfrentan en el diagnóstico del cáncer, desde el punto de vista del área de patología pediátrica donde el estudio rutinario de hematoxilina y eosina es suficiente en la mayor parte de los casos para realizar el diagnóstico de una neoplasia maligna.

En los niños habitualmente los tumores se visualizan como células redondas, pequeñas, azules, muy homogéneas y se presentan en el tumor neuroectodermico periférico, mientras que en un linfoma son prácticamente indistinguibles con el simple estudio de microscopia de luz (hematoxilina y eosina), sin embargo, si se identifica que es un tumor maligno pero no más, haciendo mención que en el pasado solo se podía llegar a este diagnóstico. (Neoplasia maligna con tumores de células pequeñas, redondas y azules).



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

En ocasiones, algunas características morfológicas de otro citoplasma más amplio llamado rabdoide, permite identificarlo como un rbdomiosarcoma o bien cuando se visualiza que el citoplasma es escaso éste corresponde a un linfoma de Burkkit, sin embargo, no siempre se puede tener la suerte de encontrar los caracteres morfológicos indicativos de la estirpe histológica de una lesión neoplásica maligna.

Anteriormente se recurría a la microscopia electrónica, misma que permitía definir qué es lo que la célula neoplásica expresa en su citoplasma, por ejemplo, en un conjunto de filamentos de actina, característicos de un rbdomiosarcoma o la presencia glucógeno periférico en un tumor neurogénico periférico, sin embargo la microscopia electrónica a diferencia de la morfología convencional con la hematoxilina y eosina es un procedimiento caro y prolongado.

Con el advenimiento de inmunohistoquímica, se ha tenido acceso a diferentes marcadores que revelan diversas proteínas, productos de las alteraciones génicas de estos tumores, ha permitido también construir “paneles” (conjunto de anticuerpos que ayudan a definir si el tumor se trata de un linfoma, sarcomas, blastomas etc.), y además permite definir el estadio de desarrollo de la células, particularmente en linfomas, el saber con precisión si son “células b” o “células pre b”, etc., así como su diferenciación y actividad reproductiva, con esto se ayuda a definir el pronóstico y el tratamiento de estas neoplasias.

Actualmente en el hospital se ha estado trabajando con tejidos, para llevar a cabo técnicas de biología molecular, con el fin de determinar los productos de las alteraciones cromosómicas, con ayuda de: PCR, hibridación in situ fluorescente, además de tener sondas contra algunos grupos de los tumores, mismos que definen el pronóstico de dichos tumores malignos en los niños.

Se ha aprendido que los tumores tienen una gran variabilidad, a pesar de que son muy homogéneos tienden a formar diferentes estructuras, es decir que dentro de un mismo tumor se puede identificar con una simple hematoxilina y eosina una buena heterogeneidad dentro de los componentes celulares de estas neoplasias y además que con el estudio biología molecular también se identifican un sinnúmero de variaciones en estos tejidos.

Con la llegada de la biología molecular y con todas las técnicas que se tienen, por ejemplo con la elaboración de micro arreglos de tejidos se pueden identificar una gran cantidad de alteraciones de productos de los genes en una misma corrida y de esta manera, el estudio morfológico tradicional, se auxilia de la patología



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

molecular y genética para poder ofrecer un diagnóstico de precisión que permita llevar a cabo un tratamiento altamente específico.

Dr. Ezequiel M. Fuentes Panana, “virus y cáncer”

Existe una relación muy estrecha histórica entre estos dos términos, ya que muchos de los fundamentos de la biología molecular del cáncer, se entendieron a partir de principios de oncología viral, términos como el de: oncogenes, supresor de tumores, así como la manera de cómo se transmiten de forma vertical u horizontal, mismos que dieron a entender los cánceres hereditarios y los espontáneos y estos fueron entendidos primero en modelos de infecciones de virus oncogénicos, de igual manera el cómo estos genes oncogenes actúan en la célula, cómo una célula percibe una señal, como prende sus receptores, cómo se transmite una señal hacia núcleo, los factores de transcripción que actúan para dar la respuesta de esa célula ante ese estímulo.

En la actualidad la IARC que es el organismo que estudia el cáncer, acepta como virus oncogénicos directos del grupo 1, los más fuertemente asociados a cáncer en humanos, a 7 agentes virales, el virus de: 1) Epstein-barr (EBV) 2) hepatitis b y c, 3) herpes virus de alto riesgo 4) papiloma virus de alto riesgo, 5) el retro virus humano de linfoma de células T, 6) sarcoma de Kaposi y 7) poliomavirus del carcinoma de Merkel.

El IARC estima que aproximadamente el 16% de todos los cánceres se deben a estos virus, lo cual equivale a 2 millones de casos por año, en países en vía de desarrollo como México, esta proporción se incrementa y en conjunto llegan a un 23%.

El cáncer no es el objetivo de un virus, el cáncer significa el final tanto del hospedero como del agente infeccioso, más bien es un efecto colateral de mecanismos de persistencia y lo que pasa es que se tienen dos tipos de infección y las comunes que se entienden mejor son las líticas o agudas, en las cuales se producen millones de partículas virales, lo cual hace una respuesta exacerbada del sistema inmune, que generalmente está acompañada de síntomas clínicos que van apegados a la etapa de infección.

De igual manera existen infecciones persistentes en las cuales el virus cohabita y coexiste con la célula infectada y se comporta como un elemento genético de esta célula, ya sea integrado o no, de este tipo se tienen dos tipos de infecciones



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

persistentes, los virus que replican pero que en general lo hacen de manera tan moderada que no producen lisis celular (a esto se le conoce como crónica o smoldering), aquí generalmente no se pueden percibir síntomas clínicos al inicio de la infección, sin embargo, conforme pasa el tiempo y la viremia incrementa así como el número de células infectadas, al paso de los años, se puede llegar a síntomas clínicos y como ejemplos clásicos de este tipo de infección, son los virus de la hepatitis b y c, e inmunodeficiencia humana.

También se tienen los virus que no replican, aquellos que están dormidos en la célula infectada, estos virus despiertan o se reactivan intermitentemente y a estos se les llama latentes y los clásicos son: los herpes virus, EBV, sarcoma de Kaposi, para que estos virus puedan persistir, se valen de mecanismos como el de hacer que la célula prolifere para expandir el número de células infectadas o incluso bloquear mecanismos de muerte ante estímulos externos o internos, estos son mecanismos que son compatibles con la inmortalización y la transformación oncogénica, sin embargo a pesar de que son necesarios, nunca son suficientes para llevar a cáncer, ya que para que se tenga cáncer, se tienen que sumar otros eventos como el fondo genético del hospedero, el estilo de vida, la exposición a otros co-factores y el estado del sistema inmune.

Existen diferentes mecanismos de causalidad, los directos dicen que el virus infecta y transforma la célula desde adentro, a partir de la expresión de los oncogenes virales o la deregulación de oncogenes y supresores tumorales celulares, lo cual deregula vías de señalización y procesos biológicos que son críticos en cáncer, estos cánceres se caracterizan porque la mayoría de las células tumorales están infectadas y el virus está presente de forma monoclonal, con respecto a los 7 agentes infecciosos mencionados pertenecen a este grupo.

Se tienen mecanismos indirectos, por ejemplo a través de inflamación, aquí es la inflamación ante una infección persistente, lo que hace que en ciclos de daño al tejido y regeneración se dé lugar a un cáncer y el ejemplo clásico es el cáncer gástrico por H. Pylori, sin embargo también se tienen algunos parásitos, así como el virus de la hepatitis b y c y el de inmunodeficiencia humana.

También se tiene la estimulación antigénica crónica, esto se refiere a que los linfocitos principalmente están reaccionando ante antígenos virales y estas se están expandiendo y es donde el cáncer nace en esta expansión, de esta manera es como se tienen los linfomas mal asociados al H. Pylori o los asociados al virus de hepatitis C.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Se realizó un estudio en el Hospital Infantil de México del 2004 al 2012 de linfoma, de ello se encontró que el 55% son NHL y el 45% son HL, los cuales se dividieron en subtipos y lo que se encontró fue muy interesante porque dentro de los HL la mayoría son clásicos de celularidad mixta y esclerosis modular, los cuales se asocian a la infección por el EBV.

Para EEUU y para países de Europa de occidente, la frecuencia de linfomas pediátricos asociados al EBV, es del 20% al 30%, pero esta proporción es mucho más grande para países desarrollados como Latinoamérica, en México se ha encontrado que los linfomas asociados a EBV son cercanos al 70%.

La maduración de los linfocitos B está llena de procesos altamente oncogénicos, en medula ósea se ve la recombinación de VDJ, que da lugar a la leucemia y en linfocitos maduros la hipermutación somática, el cambio de isotipo y extensas proliferaciones que le siguen, EBV ocupa esta vía de maduración para alcanzar su nicho de persistencia, que es la célula de memoria y es por eso que es altamente oncogénico.

Dr. Jesús Aguirre Hernández, “Los aspectos genéticos asociados al cáncer

El genoma es todo el DNA de una célula por extensión de un individuo o de una especie y la genómica es la ciencia que estudia el genoma, la bioinformática son las herramientas de computo, sobre todo en los programas que permiten analizar la secuencia del genoma, el genoma humano, es una disciplina relativamente reciente ya que surgió en el 2003 y fue cuando se completó por primera vez la secuencia de un genoma humano, sin embargo, lo que realmente permitió el desarrollo de la genómica humana, fueron los avances tecnológicos que llevaron al desarrollo de la secuenciación de segunda generación y lo que se hace en esta, es secuenciar de manera simultánea cientos de millones de fragmentos de DNA, lo que permite que en un tiempo relativamente corto y con un costo razonable, se pueda secuenciar todo un genoma humano.

El primer genoma humano que se secuenció con tecnología de segunda generación fue el de *James Watson* en el 2008 y para secuenciarlo se requirieron 2 meses y un presupuesto de 12 millones de dólares, sin embargo gracias a que la tecnología ha seguido avanzando actualmente este mismo trabajo se realiza en un solo día y a un costo de 4mil a 5mil dólares.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

En el 2008, pocos meses después en que se publicó la secuencia de *Watson*, se publicó por primera vez la secuencia de un genoma tumoral "leucemia mieloblástica aguda", en la cual no había alteraciones citogenéticas, con la secuenciación de genomas de tumores, se ha permitido descubrir fenómenos que no se habían conocido, como la cromotripsis, en está uno solo de los cromosomas que hay en las células se pulverizan, ya que se forman millones de fragmentos que después vuelven a unirse de manera incorrecta y en direcciones equivocadas, lo que lleva a que a que hayan fragmentos que se pierdan o se dupliquen.

Otro fenómeno que se descubrió al secuenciar genomas de tumores, fue la Kataegis misma que en contraste con la cromotripsis (que involucra muchas alteraciones estructurales), éste fenómeno consiste en la presencia de un alto número en mutaciones puntuales en una región muy pequeña del genoma tumoral.

Del 2008 a la fecha, se ha secuenciado miles de genomas de tumores, sin embargo la abrumadora mayoría de esas secuencias corresponden a tumores de adultos, por lo que el año pasado se dieron a conocer los resultados de la secuenciación de alrededor de 2,500 genomas de tumores infantiles de 30 tipos distintos y lo que se encontró es que el perfil mutacional, la genómica de los tumores infantiles es mucho muy diferente de la genómica de los tumores de adultos.

Lo que más llamo la atención fue el número de mutaciones, ya que en el número de tumores infantiles es relativamente pequeño en comparación con tumores en adultos, de igual manera el tipo de mutaciones también es diferente.

Alrededor del 8% de los niños con tumores, tienen variantes germinales a pesar de no tener una historia familiar de cáncer y se observó, que cuando alguna de estas variantes germinales se presentan en genes relacionados con la corrección de apareamientos equivocados de las bases, se tienen tumores con muchas mutaciones puntuales, sin en cambio cuando los niños tienen variantes en P53, lo que se presenta son tumores con variantes estructurales.

Otra de las cosas que se observaron, fue que en adultos se requiere la participación de la mutación de varios genes además de mutaciones estructurales con el objeto de que se presente el cáncer, sin embargo en niños en la mayor parte basta una sola mutación para que se presente la neoplasia y en el 10% de los niños no fue posible descubrir una mutación que explicará el tumor, en adultos



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

hay genes que aparecen mutados en muchos tipos distintos de tumores, mientras que en los niños lo que se observa es que hay genes que aparecen mutados exclusivamente en un tipo de tumor .

Más del 50% de los genes asociados con tumores en niños, no se han observado jamás en tumores en adultos, a pesar de que se han estudiado miles de genomas de tumores en adultos.

Alrededor del 50% de los tumores en niños, tienen una alteración que puede ser un blanco directo o indirecto para algún agente terapéutico, que ya existe o está en desarrollo y esto es muy importante, ya que si se da el mismo tratamiento a pacientes con un cierto tumor, algunos van a responder y otros no, y esto se debe a la heterogeneidad intertumoral, ya que no todos los tumores tienen la misma mutación, por lo que si se secuencian el genoma de los tumores, se podrán identificar posibles blancos terapéuticos y con ello dar al paciente el medicamento específico para la alteración molecular que tiene.

La idea de secuenciar tumores, es con el fin de poder aplicar la medicina de precisión en función de las alteraciones moleculares de cada paciente, ya que con ello se podría elegir el blanco terapéutico, obteniendo con esto un mayor éxito en el manejo de los tumores.

Dra. Sara Huerta Yépez, “alteraciones terapéuticas”

En una línea de tiempo hablando de quimioterapias (drogas que tienen actividades antitumorales), que avances se dieron en el siglo pasado, hasta 1970 se tenían antibióticos antitumorales, antifolatos, desarrollo de modelos animales, tumores que se podían trasplantar etc., todo esto ayudo a tener un gran avance para así tener quimioterapias efectivas tanto en adultos, como en niños.

Las necesidades de progresar en nuevas alternativas terapéuticas en niños, es muy importante, debido a que el cáncer pediátrico tiende a ser más agresivo que en los adultos, ya que en los últimos 20 años la prevalencia ha aumentado en casi un 30% y en la actualidad 1 de cada 4 niños no responden a los tratamientos.

Hoy en día los pacientes pediátricos con cáncer, aún están siendo tratados con medicamentos que han sido modificados para poder tener mayor eficacia, pero que se desarrollaron en los años 50's, 60's o 70's.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Las terapias convencionales que se utilizan tanto en adultos como en niños, en donde la eficacia ha mejorado, en virtud de que, en 1977 era de un 50% la sobrevivida a 5 años, mientras que para el 2007 ya era del 80%, sin embargo el costo ha sido alto, debido a que los efectos secundarios aparecen de manera frecuente en estos niños, aclara que 2 tercios de los sobrevivientes experimentan alguno de estos efectos secundarios.

El tratamiento en adultos está pasando por una nueva era, ya que existen, ya inmunoterapias, es decir células que son activadas y luego se reincorporan al paciente para que se dirijan las células del sistema inmune contra las células tumorales (sipuleucel-T) de manera específica, en cuanto a los inhibidores del punto de control inmunitario, se refiere a la modulación del sistema inmune, por ejemplo: el pembrolizumab, que son anticuerpos dirigidos contra moléculas muy importantes a la respuesta inmune, la terapia de células de T-CAR que son células receptoras de antígeno quimérico llamados CAR, mismos que están en puerta para el desarrollo de terapias muy personalizadas, así como los inmunovirus (vacuna terapéutica contra el cáncer).

Sin embargo en los últimos 20 años la FDA, solo ha aprobado muy pocos nuevos medicamentos para el tratamiento de pacientes pediátricos, por esa razón el grupo de investigación está muy interesado en tener algunos otros blancos terapéuticos, es muy importante mencionar que en niños se utilizan anticuerpos monoclonales con éxito en algunos tipos de cáncer, sin embargo, éstos al ser humanizados son muy costosos y también tienen efectos secundarios importantes.

Con respecto a nuevos blancos terapéuticos, desde hace 15 años se ha venido trabajando con este factor de transcripción que está involucrado en todos estos procesos en la carcinogénesis muy importante y también en la quimioresistencia, hay grupos que han observado que hay un aumento significativo de este factor de transcripción en diferentes tipos de cáncer en adultos, sin embargo, se ha enfocado grupos de tumores pediátricos como son: los tumores Wilms, linfoma NHL y leucemia linfoblástica aguda, mismos que son los tipos de tumores más frecuentes.

La importancia de este factor de transcripción en leucemia de linfoblástica aguda, se encontró que en comparación con controles hay un aumento significativo y de manera relevante se visualiza que aquellos pacientes que tienen una alta expresión de este factor de transcripción sobreviven menos que aquellos que expresan menos.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Se ha visto tanto en sangre periférica como en médula ósea, mismo que se describió en este trabajo que publicó el año pasado, que YY1 regula de manera transcripcional la expresión del gen de resistencia a las drogas, misma que es una bomba que está expulsando la quimioterapia de dentro hacia afuera de la célula.

También se describieron mediante métodos de micro arreglos de tejidos, que en tumores de Wilms, este factor de transcripción se encuentra muy aumentado y que cuando hay un aumento de la expresión de éste, hay una menor sobrevida, además de que la expresión de YY1 también correlaciona con metástasis.

A nivel experimental se ha visto que inhibidores no específicos de YY1, como DETA NONOate, cuando disminuye la presión de YY1, entonces, una célula antes era resistente a la quimioterapia se vuelve sensible, sin embargo, no hay inhibidores específicos para este factor de transcripción.

Con respecto a la estrategia experimental, comenta que se pusieron las células en contacto de este inhibidor con drogas quimioterapéuticas y se midió la sobrevida de las células por diferentes métodos.

En conclusión la molécula pequeña con características químicas para inhibir la actividad de YY1, denominado Inh-YY1, fue capaz de: revertir la resistencia a la quimioterapia en líneas celulares de LLA, también fortaleciendo los resultados de muestras de pacientes, con lo que se podrá estar ofreciendo una nueva estrategia terapéutica, comenta que está en proceso de patente el que se esté utilizando esta molécula en cáncer infantil.

Dr. Luis Juárez Villegas, “sobrevida en el niño con cáncer”

De acuerdo con datos del CENSIA la sobrevida en México está estimada en el 56%, mientras que en los últimos 50 años en EEUU se ha incrementado la sobrevida de menos del 10% a más del 80%.

Un gran avance han sido los fármacos que se han empleado a lo largo de estos años y de algunos que se siguen empleando después de 70 años que se diseñaron, pues son los que han hecho que se hayan alcanzado estas tasas de curación y algo que menciona la OMS y que es muy importante para la salud de la sobrevida, es que el 80% de los cánceres en niños se diagnostican en países de



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

bajos ingresos y en estos países solamente se alcanza la curación en un 20% de estos pacientes, por lo que existe una gran discordancia entre países de altos ingresos comparados entre países de ingresos bajos.

Actualmente la OMS junto con el hospital de St. Jude, tienen un proyecto para el 2030, en el que se pretende que en todos los países del mundo se alcance sobrevida en promedio del 60% en los tipos de cáncer pediátrico.

Los resultados de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en donde se percibe que hay algunas características que son convenientes de analizar ya que se cuentan con más pacientes con leucemia de alto riesgo que con leucemia de riesgo habitual.

Según las tablas de Kaplan y Meyer, se muestran datos de pacientes con leucemia mieloide aguda, misma que no ha mostrado estos avances a diferencia de otras neoplasias malignas en edad pediátrica, ya que la posibilidad de curación de la leucemia en los años 60's era del 10% y hoy en día en algunos casos del 90%, los niños con tumor de Wilms en los 70's se curaban el 15% mientras que ahora se curan más del 90% de los casos.

En el caso particular de las leucemias mieloides esta respuesta a los tratamientos no se ha visto reflejada y las posibilidades de curación siguen estando alrededor del 50%, aún en los grandes centros que cuentan con opciones de tratamiento dirigidas contra ciertas características de las leucemias, existe una clasificación morfológica de las leucemias y esto le da ciertas características de bueno o mal pronóstico.

La sobrevida en otros tipos de cáncer, también resulta representativa y se puede considerar que está dentro de los estándares a nivel mundial.

Es un camino muy grande para avanzar, las posibilidades de curación en los pacientes con cáncer son altas, ya que se ha logrado con los tratamientos que se tienen en la actualidad y que fueron diseñados desde el siglo pasado, buenas tasas de curación, de igual manera hoy en día se pueden hacer las estrategias terapéuticas menos tóxicas para los pacientes, con el fin de que presenten menos secuelas, sin embargo hay un grupo de pacientes que no son susceptibles a ser curados con lo que se tiene al alcance, por lo que es el momento de continuar con esta investigación para llevarla también a la cama del paciente, refiriéndose a la



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

medicina traslacional que tanto se menciona recientemente y que es lo que ayudara a dar una mayor posibilidad de curación en los pacientes.

Dentro de las conclusiones, en EEUU el 95% de los pacientes menores de 15 años, son vistos en una institución del COG y el 50-60% están enrolados en protocolos, lo que quiere decir que las posibilidades de curación incrementan cuando los tratamientos están bien protocolizados, ya que cuando estos pacientes además de que siguen un protocolo bien establecido, están, en instituciones que están acreditadas para poder tratar a estos pacientes.

La **Dra. Teresita Corona Vázquez**, agradece la presencia del Dr. Jaime Nieto Zermeño, Dra. Elisa Dorantes Acosta, Dr. Pedro Valencia Mayoral, Dr. Ezequiel M. Fuentes Panana, Dr. Jesús Aguirre Hernández, Dra. Sara Huerta Yépez, Dr. Luis Juárez Villegas, invita a la próxima sesión del miércoles 8 de mayo, correspondiente al **simposio**, con el tema **“La legislación en materia de infertilidad y de reproducción asistida”**

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante
Secretaria Adjunta

Para visualizar la sesión completa con su discusión favor de acceder al sitio www.anmm.org.mx