

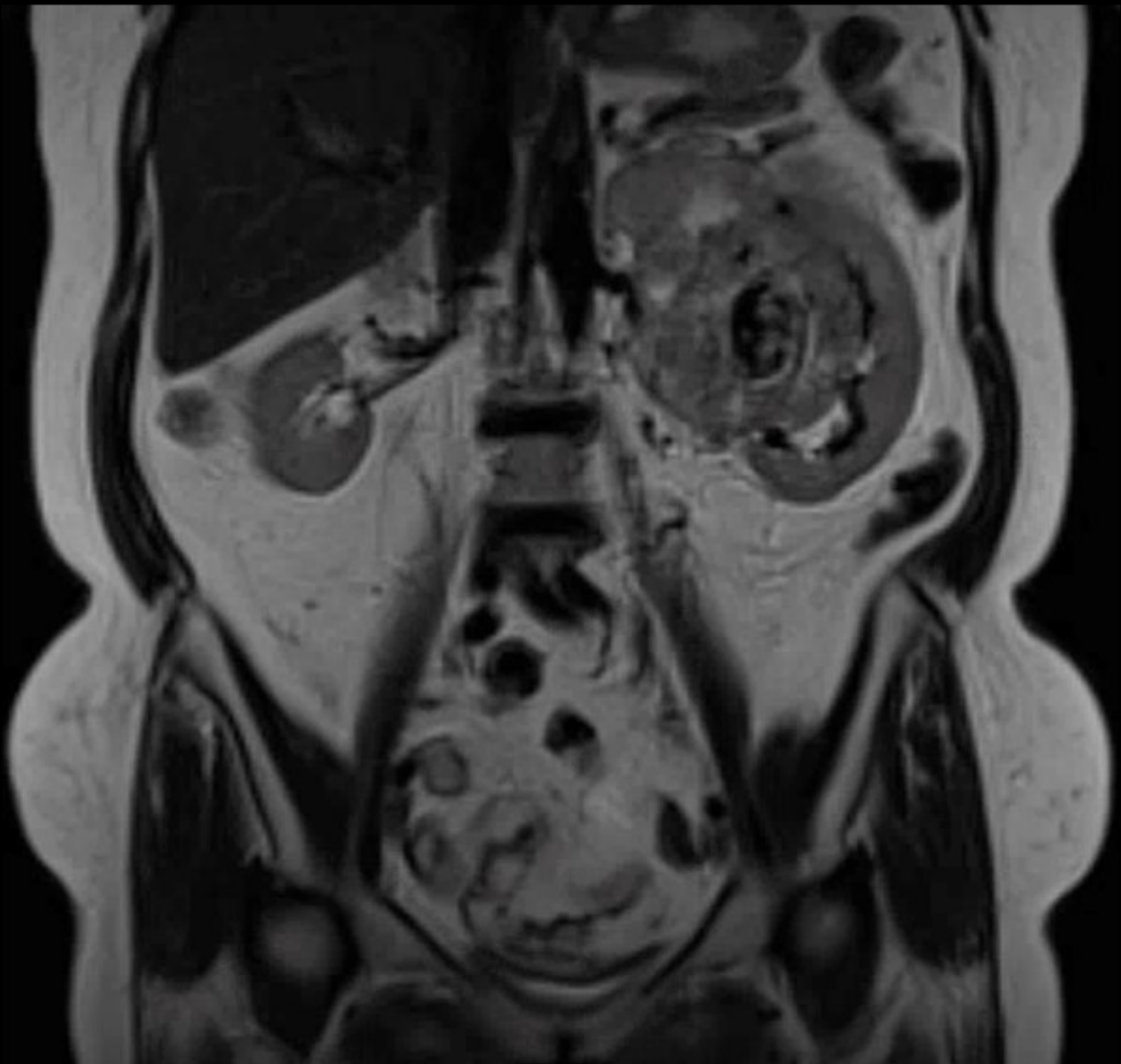
ISSN (impreso) 2222-5730

ISSN (electrónico) 2518-8127

Carcinos

Revista de Investigación Oncológica

Volumen 9, Número 1, Julio 2019



Carcinos

Director

Dr. Alfredo Aguilar Cartagena

Editor General

Dr. Henry Gómez Moreno

Editor Científico

Dr. Carlos Vallejos Sologuren

Co-editor General

Blgo. Joseph Pinto Oblitas

Editor de Estilo

Blga. Indira Tirado Hurtado

Comité Editor

Dr. António Araújo

Universidade de Porto (Portugal)

Lic. Maricarmen Alfaro

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. María Berenguel

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Carlos Castañeda

Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Perú)

Dr. Franco Doimi

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Richard Dyer

Oncosalud - AUNA (Perú)

Mg. Claudio Flores

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Ricardo Fujita

Universidad San Martín de Porres (Perú)

Dr. Jorge Guerrero

Universidad Peruana Cayetano Heredia (Perú)

Dr. Luis Mas

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Perú)

Dr. Carlos Morante Deza

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Perú)

Dr. Alfredo Moscol

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Perú)

Dr. Luis Raez

Memorial Health Care System (Estados Unidos)

Dr. Silvia Neciosup

Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (Perú)

Dr. Christian Rolfo

Universidad de Maryland (Estados Unidos)

Dr. Luis Pinillos

Radioncología (Perú)

Dr. Jaime Ponce

Oncosalud - AUNA (Perú)

Mg. Mercedes Quesquén

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Fernando Salas

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (Perú)

Dr. Gustavo Sarria

Universidad Peruana Cayetano Heredia (Perú)

Dr. Fernando Suazo Casanova

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Luis Schwarz

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. José Sullón

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Carlos Vigil

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Frank Young

Oncosalud - AUNA (Perú)

Declaración:

Los artículos publicados en *Carcinos* son de naturaleza académica y son seleccionados por un Comité editorial independiente.

Oncosalud no se hace responsable por las opiniones vertidas por los autores en los artículos publicados.

Los artículos se publican bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Carcinos

Revista de Investigación Oncológica

Número 1, Volumen 9, Julio 2019

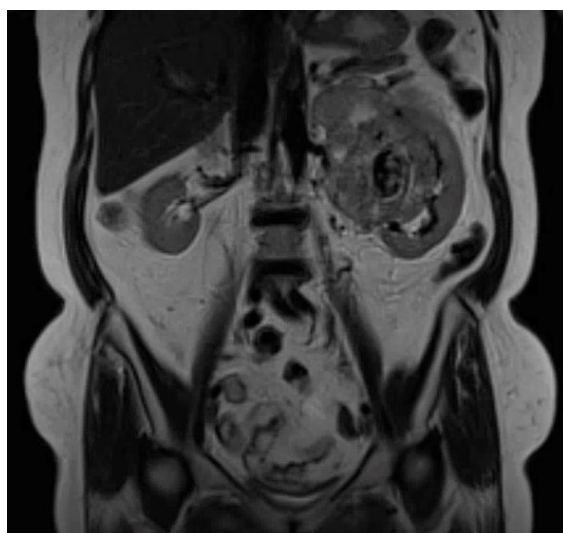


Imagen de la portada: Resonancia magnética nuclear de abdomen en corte coronal, en la cual se evidencia tumoración en el riñón izquierdo que compromete el polo superior y tercio medio (*ver reporte de caso de Paz R. et al. en la pág. 18*).

Carcinos

ISSN 2222-5730

Depósito legal en la Biblioteca Nacional del Perú N°2011-08362

Carcinos es una publicación semestral editada por la Unidad de Investigación Básica y Traslacional de la Dirección Científica y Académica de Oncosalud - AUNA.

Dirección:

Av. Guardia Civil 571, San Borja

Lima 41 - Perú

Teléfono: ++511 5137900 Anexo 2231

Fax: ++511 224 2483

Email: carcinos.oncosalud@auna.pe

Tiraje: 500 ejemplares

Impreso por CGB

<http://www.cgb.com.pe/>

Julio 2019

ncosalud
auna

Contenido

Editorial	Páginas
<i>Aguilar A.</i> Investigación científica no patrocinada en una institución privada en el Perú.....	1
Artículos Originales	
<i>Guevara A. et al.</i> Tratamiento y pronóstico de los pacientes con insulinoma	3
<i>León E. et al.</i> Adherencia al protocolo de lavado de manos en el personal de un instituto especializado en salud	10
Reportes de casos	
<i>Salinas-Arce J. et al.</i> Disfunción severa del nodo sinusal inducida por un inhibidor de la tirosina quinasa	14
Temas de revisión	
<i>Paz-Manrique R. et al.</i> Rol de la nefrectomía citorreductora en cáncer de riñón avanzado: Revisión a la luz de nuevos estudios.....	18

Investigación científica no patrocinada en una institución privada en el Perú

Dr. Alfredo Aguilar Cartagena
Director de la revista *Carcinos*

Es bien sabido que el pilar del prestigio de una institución de salud está anclado en diversos factores; entre ellos la calidad de la atención en salud, los casos de éxito o “hazañas” conseguidas por los equipos médicos (los cuales suelen mediatizarse rápidamente), los profesionales de la salud que conforman el capital humano, y también por el nivel de investigación y docencia que éstos desarrollan dentro de sus instalaciones.

La investigación científica, muchas veces incomprendida, marca la pauta del progreso y el desarrollo como elemento diferenciador entre instituciones educativas y de salud. Hay muchos ejemplos que grafican con creces este concepto; tales como la producción a gran escala de antibióticos que se hizo en la Universidad de Oxford, el descubrimiento de la vacuna contra la poliomielitis en la Universidad de Pittsburgh, y la producción de la tecnología de Rayos X en la Universidad de Friburgo.

Los ejemplos antes mencionados por su naturaleza nos recuerdan que existen dos tipos de investigación científica: Investigación básica (también llamada investigación pura o fundamental) y la investigación aplicada. Aunque sus campos no están bien separados, podemos afirmar que la investigación básica busca hechos nuevos que extiendan el conocimiento sobre fenómenos generales, naturales o sociales; mientras que la investigación aplicada intenta utilizar los conocimientos ya adquiridos para el bienestar del ser humano.

A través del tiempo muchas corrientes han intentado adjetivar de diversas maneras a una y otra forma de investigación pretendiendo considerar a una más importante que la otra; sin embargo, cada vez es más evidente que ambas son igualmente importantes y que se necesitan mutuamente para servir mejor a la humanidad. Por ejemplo, hay un criterio muy extendido que considera a la investigación básica a aquella que se realiza en el laboratorio, con aparatos complicados y costosos, generalmente a cargo de biólogos, médicos, bioquímicos, fisiólogos, y patólogos; mientras que la investigación aplicada incluye a todas las demás investigaciones que involucran directamente al hombre, principalmente a la investigación clínica.

Dentro del área de medicina se ha venido enfocando a la investigación especialmente desde el punto de vista de sus fuentes de financiamiento, dando como resultado que a la investigación básica generalmente se le identifique como no patrocinada y a la investigación aplicada como patrocinada. Esta última en relación a la participación o no de la industria farmacéutica, la cual hace las más grandes inversiones, sobre todo a favor del desarrollo de nuevos fármacos y su aplicación en las diferentes condiciones de la salud humana.

Sin embargo, la investigación en todas sus formas requiere ser sostenible a lo largo del tiempo, y para ello hay dos factores importantes: La infraestructura y la formación de los recursos humanos. Este último factor suele ser muy escaso y difícil de motivar, por lo que es necesario contar con la participación multisectorial (gobierno, academia y sector privado) para garantizar la obtención de una investigación sostenible y productiva en el tiempo.

Por ejemplo, Perú cuenta con diferentes iniciativas que respaldan la investigación científica, tales como la Ley general de salud N° 26842, la cual establece que la salud pública es responsabilidad primaria del Estado por lo que entre sus acciones debe promover la investigación científica y tecnológica; y la Ley N° 27657 que tiene entre uno de sus objetivos fomentar la investigación científica y tecnológica de calidad en todo el país mediante el Instituto Nacional de Salud.

Además, Perú tiene, así como también muchos otros países de América Latina y El Caribe, uno de los Organismos Nacionales de Ciencia y Tecnología denominado Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica (CONCYTEC), el cual tiene la función de formular políticas, y de promover y gestionar acciones con el objetivo de generar y transferir conocimiento científico y tecnologías a favor del desarrollo social y económico del país.

El cambio de tratamiento de la malaria y la vacunación universal contra la hepatitis B en Perú son evidencias de los resultados beneficiosos en pro de la sociedad de las investigaciones respaldadas y promovidas por el Ministerio de Salud a través del Instituto Nacional de Salud y en

colaboración con otras instituciones.

En el sector privado peruano, una de las entidades que más invierte en investigación no patrocinada es Auna a través de la Unidad de Investigación Básica y Traslacional. El equipo de esta unidad, en conjunto con otras instituciones, han desarrollado interesantes propuestas que impactan positivamente en la salud pública, como es el caso del trabajo titulado “*Molecular Profiling of the Residual Disease of Triple-Negative Breast Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy Identifies Actionable Therapeutic Targets*” mediante el cual se ha demostrado que hay diversas alteraciones genéticas presentes en los pacientes con cáncer de mama triple negativo después de recibir quimioterapia neoadyuvante, las cuales pueden servir de guía en las terapias dirigidas inmediatamente después de la mastectomía y antes de que la enfermedad recurra.¹

Otro trabajo de gran impacto en la salud es “*Breast elastography: Identification of benign and malignant cancer based on absolute elastic modulus measurement using vibro-elastography*”, cuyos resultados sugieren que la vibro-elastografía permite diferenciar entre lesiones benignas y malignas de la mama mediante una técnica no invasiva y de bajo costo.²

Un aspecto muy importante en la investigación científica es la publicación, difusión y uso de los resultados, publicar es tan importante como la investigación misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Balko JM, Giltthane JM, Wang K, Schwarz LJ, Young CD, Cook RS, et al. Molecular profiling of the residual disease of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies actionable therapeutic targets. *Cancer Discov.* 2014 Feb;4(2): 232-45.
2. Arroyo J, Saavedra AC, Guerrero J, Montenegro P, Aguilar J, Pinto JA, et al. Breast elastography: Identification of benign and malignant cancer based on absolute elastic modulus measurement using vibro-elastography. In: *Medical Imaging 2018: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment* [Internet]. International Society for Optics and Photonics; 2018. p. 105771E.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Tratamiento y pronóstico de los pacientes con insulinoma

Treatment and prognosis of patients with insulinoma

Andrés Guevara¹, Francisco Berrospi¹, Carlos Luque-Vasquez¹, Iván Chávez¹, Eduardo Payet¹, Eloy Ruiz¹

1, Departamento de Cirugía en Abdomen, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú

RESUMEN

Introducción: Los insulinomas son tumores pancreáticos funcionales raros caracterizados por su buen pronóstico, el cual varía según la presencia de factores de riesgo, estadio clínico y tratamiento. **Objetivo:** Describir el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con insulinoma. **Métodos:** Estudio observacional descriptivo y retrospectivo de pacientes con insulinoma diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante el periodo 1992-2017. **Resultados:** Se evaluaron 14 pacientes, de los cuales 13 (92,9%) presentaron insulinomas esporádicos y 12 (92,3%) presentaron lesiones únicas. En 12 (85,7%) pacientes la lesión fue identificada en el preoperatorio. Todas las lesiones fueron intrapancreáticas: 5 (35,7%) en la cola, 5 (35,7%) en el cuerpo y 4 (28,6%) en la cabeza del páncreas. La mediana del tamaño tumoral fue de 2,3 cm (rango; 1,2-14 cm). Nueve (64,3%) pacientes fueron tratados mediante enucleación, de los cuales 7 (77,8%) de ellos fue por vía laparoscópica. Dos (14,2%) pacientes presentaron recurrencia en el seguimiento, uno hepático y otro peritoneal. La supervivencia global (SG) fue 93 % a los 5 años y 86% a los 10 años. **Conclusión:** Los insulinomas son tumores pequeños y únicos, identificados en la mayoría de los casos por imágenes en el preoperatorio. La enucleación laparoscópica es el tratamiento de preferencia dependiendo del tamaño y ubicación del insulinoma. Se puede alcanzar una mejor SG en los insulinomas recurrentes con tratamiento multimodal.

Palabras clave: Insulinoma, cáncer de páncreas, enucleación, laparoscopia.

ABSTRACT

Introduction: Insulinomas are rare functional pancreatic tumors characterized by a good prognosis, which varies according to the presence of risk factors, clinical stage, and treatment. **Objective:** Describe the treatment and prognosis of patients with insulinoma. **Methods:** A descriptive and retrospective observational study of patients with insulinoma diagnosed and treated at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) during the period 1992-2017. **Results:** Fourteen patients were evaluated, of which 13 (92.9%) presented sporadic insulinomas and 12 (92.3%) presented unique lesions. In 12 (85.7%) patients the lesion was identified in the preoperative period. All the lesions were intrapancreatic: 5 (35.7%) in the tail, 5 (35.7%) in the body and 4 (28.6%) in the head of the pancreas. The median tumor size was 2.3 cm (range; 1.2-14 cm). Nine (64.3%) patients were treated by enucleation, of which 7 (77.8%) of them were laparoscopically. Two (14.2%) patients presented recurrence at follow-up, one hepatic and the other peritoneal. The overall survival (OS) was 93% at 5 years and 86% at 10 years. **Conclusion:** Insulinomas are small and unique tumors, identified in most cases by preoperative images. Laparoscopic enucleation is the preferred treatment depending on the size and location of the insulinoma. A better OS can be achieved in recurrent insulinomas with multimodal treatment.

Keywords: Insulinoma, pancreatic cancer, enucleation, laparoscopy.

Autor para correspondencia:

Andrés Guevara Jables
Departamento de Cirugía en Abdomen, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)
Av. Angamos Este 2520-Surquillo
Lima 34-Perú
Teléfono: ++51 987971990
Email: guevarajables@gmail.com

Recibido el 05 de febrero de 2019
Aceptado para publicación el 16 de julio de 2019

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP) constituyen una patología infrecuente (1 a 2% de las neoplasias pancreáticas) con una incidencia menor a 1 por 100 000 habitantes.¹ La mayoría son de aparición esporádica, mientras que el 10% se asocia a síndromes de predisposición genética como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1). Aproximadamente el 10-40% de los tumores son funcionantes (TNEP-F), y secretan una o múltiples

hormonas que producen una sintomatología específica.^{1,2}

El insulinoma es el tumor más frecuente (35-40%) dentro de los TNEP-F, con una incidencia de 1 a 4 por un millón de habitantes por año.¹ El 90% de los insulinomas son benignos, esporádicos, únicos, de tamaño promedio menor de 2 cm, y se encuentran en el páncreas en el 99% de los casos sin una localización predominante dentro del mismo.² No tiene predominancia de género y suele presentarse

en pacientes adultos entre la cuarta y sexta década; sin embargo, en los pacientes jóvenes suele relacionarse a síndromes genéticos como la MEN-1 y a la multifocalidad.³ Se caracterizan por secretar insulina, y su presentación clínica resulta como consecuencia de la hipoglicemia causada por los niveles elevados de insulina endógena. La sospecha clínica ocurre con la triada clásica de Whipple,⁴ y el diagnóstico final se realiza con los criterios laboratoriales descritos en los diferentes consensos.⁵

El tratamiento curativo para los insulinomas es la resección quirúrgica; sin embargo, la enucleación es el tratamiento de elección cuando su ubicación lo permite, obteniendo tasas de curación de hasta de 95% a los 10 años.^{4,6-8} Además, la vía de abordaje laparoscópica ha demostrado tener ventajas con los mismos resultados a largo plazo, por lo cual viene reemplazando a la cirugía abierta en la última década.⁹⁻¹¹ Entre el 6 y 11% de los casos presenta recurrencia metastásica hepática, ganglionar o peritoneal,^{12,13} con tratamiento y sobrevida variable, y no siempre de mal pronóstico, por lo que su manejo debe de ser individualizado y multimodal.¹⁴

El objetivo del presente trabajo fue describir el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con insulinoma diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante el periodo 1992-2017; así como también, describir las características clínico-patológicas de estos tumores y mostrar los resultados oncológicos a corto y largo plazo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente trabajo de investigación es de tipo observacional descriptivo y retrospectivo, y fue realizado en el INEN durante el periodo enero 1992 a diciembre 2017.

Pacientes

Se incluyeron a todos los pacientes con insulinoma diagnosticados y tratados en el INEN.

Obtención de datos

Los datos fueron colectados de las historias clínicas y se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: hipoglicemia en ayunas o postprandial (glicemia ≤ 40 mg/dl [2,2 mmol/l] con la triada clínica de Whipple) asociado a hiperinsulinismo endógeno (insulinemia ≥ 6 μ U/ml y péptido-C ≥ 60 ng/dl [0,2 nmol/l]), ausencia de antidiabéticos orales séricos o urinario durante hipoglicemia,^{5,15} y con tratamiento quirúrgico realizado en el INEN. Se excluyeron a los pacientes tratados en otra institución y con historias clínicas con datos incompletos.

Se consideraron las siguientes variables: género

(masculino/femenino), edad (años), manifestación clínica más severa, niveles séricos más bajos de glicemia (mg/dl), niveles séricos de insulina (uU/ml), relación insulina/glucosa, niveles de péptido-C (ng/dl), diagnóstico preoperatorio por imágenes, ecografía intraoperatoria, tamaño tumoral (cm), tipo de cirugía realizada, diagnóstico histopatológico según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2017, estadio clínico según la 8^{va} edición AJCC/ENETS,¹⁶⁻¹⁸ tiempo operatorio (minutos), estancia hospitalaria (días), morbilidad y mortalidad postoperatoria a los 90 días, recurrencia (meses), seguimiento del paciente mediante la supervivencia libre de recurrencia (SLR) hasta el último control realizado, y la supervivencia global (SG) hasta la fecha del evento (meses).

El estudio histológico se realizó mediante tinción hematoxilina-eosina (H-E) y el índice proliferativo de Ki67 mediante el anticuerpo MIB-1. No se utilizó inmunohistoquímica específica para el diagnóstico de insulinoma. Se revisaron los casos y se reclasificaron según la OMS 2017 y la 8^{va} edición del sistema TNM.¹⁶ Se definió a la fístula pancreática postquirúrgica según los criterios del Grupo Internacional de Estudio de Fístula Pancreática (ISGPF, por sus siglas en inglés).¹⁹

Los pacientes fueron evaluados cada semana durante el primer mes de operados, posteriormente cada 3 meses durante los dos primeros años, y cada 6 meses a partir del tercer año. En cada evaluación posterior se solicitó glicemia, ecografía abdominal/tomografía y radiografía de tórax. La recurrencia se definió por los mismos criterios clínico-bioquímicos o por imágenes, y la SLR como el tiempo transcurrido desde la cirugía hasta la recurrencia documentada en el tiempo de seguimiento hasta la fecha de su último control. La SG fue el tiempo transcurrido desde la primera cirugía hasta la fecha del evento (deceso o estado actual según el Registro Nacional de Identificación y Estado Civil [RENIEC] hasta junio 2018).

Análisis estadístico

El análisis de las variables cuantitativas (edad, tamaño del tumor, insulina, glucosa, estancia hospitalaria, tiempo operatorio, y seguimiento) fueron expresados con medidas de tendencia central y medidas de variabilidad. Las variables cualitativas se presentan en tablas utilizando frecuencias, porcentajes, medias y rangos. Además, se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier para la estimación de la SG y SLR. No se realizó ninguna prueba analítica ni de correlación por el número de casos.

RESULTADOS

Se evaluaron 14 pacientes con insulinoma diagnosticados y tratados en el INEN. La mediana de la edad de presentación fue de 36 años (rango, 11-74 años); todos con síntomas neuroglicopénicos (alteración de la conciencia, somnolencia, trastorno de la conducta), y 5 (35,7%)

de ellos con convulsiones. Once (78,6%) pacientes presentaron hipoglicemia en ayunas, y 3 (21,4%) presentaron hipoglicemia en ayunas y en periodo postprandial.

La ubicación de la lesión en el preoperatorio se realizó en 12 (85,7%) pacientes, 10 con tomografía axial computarizada (TAC) y 2 con resonancia magnética nuclear (RMN), las cuales se caracterizaron como lesiones sólidas con captación homogénea del contraste. En los 2 (14,3%) casos restantes, fue necesario realizar una ecografía intraoperatoria para ubicar la lesión. Todas las lesiones fueron intrapancreáticas: 5 (35,7%) en la cola, 5 (35,7%) en el cuerpo y 4 (28,6%) en la cabeza del páncreas. La mediana del tamaño tumoral fue de 2,3 cm (rango; 1,2-14 cm) (**Tabla 1**).

La extirpación quirúrgica de los insulinosomas se

realizó mediante enucleación en 9 (64,3%) casos, de los cuales 7 (77,8%) fue por vía laparoscópica, encontrándose una mediana del tamaño tumoral de 2,4 cm (rango; 1,2-2,8 cm). Dos (14,2%) de los insulinosomas fueron extraídos mediante pancreatectomías distales con esplenectomía, 2 (14,2%) por duodenopancreatectomías proximales con preservación del píloro, y 1 (7,1%) por pancreatectomía central. La mediana del tiempo operatorio fue de 210 min (rango, 140-600 min), con una estancia hospitalaria de 7 días (rango, 3-14 días); sin embargo, el tiempo operatorio de las enucleaciones fue de 180 min (rango, 14-240 min) con una estancia hospitalaria de 5 días (rango, 3-11 días). Seis de los 9 casos (42,9%) presentaron fístula pancreática postquirúrgica, de las cuales 2 (14,3%) fueron fístulas pancreáticas tipo B (según ISGPF) que requirieron tratamiento médico con antibiótico y permanencia del dren intrabdominal

Tabla 1. Características clínico-patológicas de 14 pacientes diagnosticados con insulinosomas

Variables	n	%
Edad (años)	36 (11-74)	
Género		
Masculino	5	35,7
Femenino	9	64,3
Tipo de insulinoma		
Esporádicos	13	92,9
Asociado a MEN-1	1	7,1
Características clínicas		
Síntomas neuroglicopénicos	14	100
Convulsiones	5	35,7
Hipoglicemia en ayunas	11	78,6
Nadir de glucosa (mg/dl)	33,5 (15-53)	
Nivel de insulina (μU/ml)	42 (14,6-285)	
Nivel de Péptido-C (ng/dl)	9,3 (3,2-650)	
Tamaño tumoral (cm)	2,3 (1,2-14)	
Localización tumoral preoperatoria con TAC o RMN		
Si	12	85,7
No	2	14,3
Localización intrapancreática		
Cabeza	4	28,6
Cuerpo	5	35,7
Cola	5	35,7
Multifocalidad		
Único	12	85,7
Múltiple	2	14,3

e irrigación. No se registró mortalidad perioperatoria (**Tabla 2**). Con estos hallazgos de patología, los insulinomas se clasificaron siguiendo los criterios de la OMS 2017 y los estadios clínicos según la 8^{va} edición AJCC/ENETS. Ninguno presentó metástasis sincrónica a distancia (**Tabla 3**).

Dos (14,3%) pacientes desarrollaron metástasis metacrónica. Uno de ellos tenía el síndrome de MEN-1, el cual fue sometido a una pancreatectomía distal con esplenectomía de inicio por dos lesiones un grado histológico G2 (la mayor de 8 cm), y presentó recurrencia hepática múltiple a los 156 meses de seguimiento. Además, se le realizó una bisegmentectomía de los segmentos 2 y 3, y una metastasectomía hepática. Posteriormente, presentó una segunda recurrencia hepática a los 3,2 meses; por lo cual recibió quimioterapia con capecitabina y temozolamida por 6 ciclos para reducir el tamaño de las lesiones. Asimismo, fue sometido a asociación de partición hepática y ligadura de la vena porta para hepatectomía por etapas (ALPPS, por sus siglas en inglés) con hemihepatectomía derecha a los 9 días. Actualmente, se encuentra vivo y sin recurrencia de la enfermedad, con una SG de 222 meses.

El segundo paciente que presentó metástasis metacrónica fue sometido a una enucleación laparoscópica de inicio por un insulinoma en G2. Tuvo una recurrencia peritoneal a los 94 meses, la cual fue resecada vía laparoscópica. Luego de 11,5 meses presentó una segunda recurrencia peritoneal a nivel del espacio hepatorenal, así que se le realizó una laparotomía exploradora con resección de

nódulo intrabdominal con linfadenectomía regional. Se evidenció enfermedad activa en 2 de 8 ganglios resecados, por lo cual el paciente recibió quimioterapia adyuvante con capecitabina y temozolamida por 8 ciclos. Actualmente, se encuentra vivo y sin recurrencia de la enfermedad, con una SG de 150 meses.

Por otro lado, dos pacientes fallecieron de causas desconocidas, pero sin recurrencia de la enfermedad hasta la fecha de sus seguimientos. Uno de ellos presentó un insulinoma en estadio clínico III (pT3 N1) en G3 (Ki67 30% y 10 mitosis por 2 mm²) y una multifocalidad por la presencia de dos tumores en el cuerpo y cola del páncreas, siendo el de mayor tamaño de 14 cm por lo que requirió de una pancreatectomía distal con esplenectomía. Se hizo un seguimiento del paciente durante 44 meses, sin encontrar evidencia de recurrencia de la enfermedad; sin embargo, falleció a los 66 meses de la cirugía por causa desconocida. El otro paciente fue operado mediante una duodenopancreatectomía proximal con preservación del píloro por un tumor de 8,5 cm en G2. Él tuvo un seguimiento durante 40 meses sin evidencia de recurrencia; sin embargo, falleció a los 60 meses por causa desconocida (**Tabla 3**).

Se logró la recuperación total de 12 (85,7%) casos mediante cirugía, mientras que 2 casos (14,3%) consiguieron el control de la enfermedad con cirugía y tratamiento sistémico. La mediana del tiempo de seguimiento de todos los pacientes con insulinoma fue de 62 meses (rango, 1-120 meses) con una SLR

Tabla 2. Manejo quirúrgico de los insulinomas

Variables	n	%
Tipo de cirugía		
Enucleación	9	64,3
Pancreatectomía distal + esplenectomía	2	14,2
Duodenopancreatectomía proximal con preservación del píloro	2	14,2
Pancreatectomía central	1	7,1
Técnica quirúrgica		
Laparoscópica	7	50
Cirugía Convencional	7	50
Tiempo operatorio promedio (min)	210 (140-600)	
Laparoscópica	200 (140-240)	
Cirugía Convencional	240 (140-600)	
Complicaciones postquirúrgicas	6	42,9
Fístula pancreática tipo A	4	28,6
Fístula pancreática tipo B	2	14,3

Tabla 3. Datos histopatológicos de los insulinosomas

Variables	n	%
Índice Ki67		
≤ 2%	10	71,5
3%-20%	3	21,4
> 20%	1	7,1
Grado del tumor OMS (2017)		
G1	10	71,5
G2	3	21,4
G3	1	7,1
Estadio clínico AJCC/ENETS		
I	4	28,6
II	9	64,3
III	1	7,1
Tamaño del tumor primario		
pT1	4	28,6
pT2	7	50
pT3	3	21,4
Ganglios regionales		
pN0	13	92,9
pN1	1	7,1
Metástasis metacrónicas*	2	14,3

*Caso 1: Metástasis metacrónica hepática múltiple a los 156 meses.
Caso 2: Metástasis metacrónica peritoneal a los 94 meses.

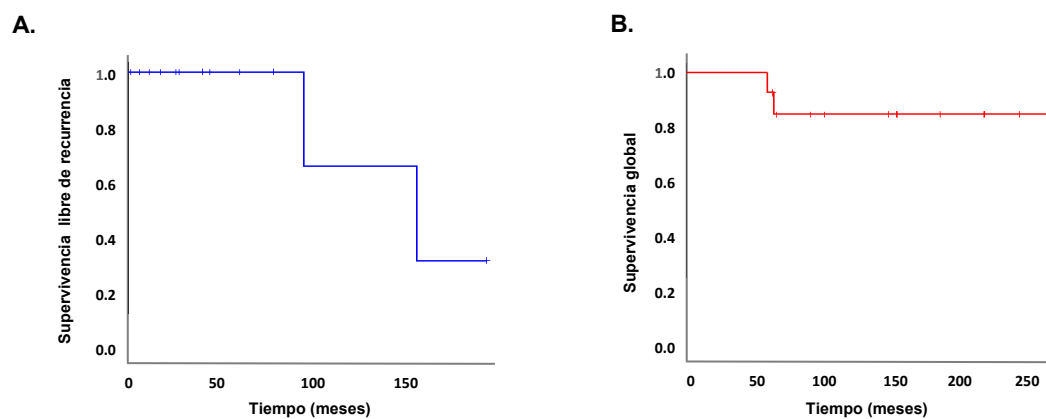


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier mostrando la (A) Supervivencia libre de recurrencia y la (B) Supervivencia global de todos los pacientes con insulinosomas.

de 100% a los 5 años y 75% a los 10 años; y una SG de 93% a los 5 años y 86% a los 10 años de seguimiento (**Figura 1**).

DISCUSIÓN

Los TNEP suelen presentarse entre la cuarta y sexta década de vida con una edad media de presentación de 45 años en los insulinomas, cifra mayor que la edad media de 36 años (rango, 11-74 años) reportada en el presente estudio.^{2,20} Se encontró una relación aproximada mujer/hombre de 2:1; sin embargo, en la literatura no se reporta este predominio.^{5,14}

La mayoría de los casos (92,9%) fueron insulinomas de aparición esporádica y solo un caso estuvo relacionado con el síndrome MEN-1, lo cual representa menos del 10% de los casos de los insulinomas, similar a lo reportado por la literatura.^{3,5} La edad de presentación de este caso fue más temprana que el promedio del resto de los pacientes con enfermedad esporádica (26 vs. 41,5 años); además, este presentó multifocalidad, característica frecuentemente evidenciada (41,7%) en casos de MEN-1. Dicha asociación entre lesiones múltiples, al igual que el tamaño de la lesión, conllevan a un mayor riesgo de recurrencia para metástasis a distancia y/o ganglionares hasta en un 33% de los casos.²²⁻²⁴

Existen diversos factores de riesgo asociados a un mal pronóstico en los TNEP; entre ellos el grado histológico, el ki-67, el índice de mitosis, la invasión perineural, la multicentricidad, y el tamaño tumoral.^{5,16,24} Los dos pacientes que presentaron multicentricidad al diagnóstico presentaron un comportamiento maligno; un caso presentó metástasis ganglionar y el otro recurrencia hepática metacrónica. Por otro lado, la mediana del tamaño de los tumores únicos fue de 2,15 cm (rango; 1,2-8,5 cm) con un valor por encima de lo reportado por otros autores.^{21,23} Además, solo se registraron 35,7% de casos pT1 a diferencia del 90% de casos que describe la literatura.^{25,26} Este último resultado probablemente debido a la poca accesibilidad a los estudios tomográficos para su detección temprana entre los años 1997 y 2002.

La mayoría de las lesiones fueron diagnosticadas y localizadas mediante TAC o RMN con una sensibilidad del 80 a 90%, similar a lo reportado en la literatura;⁶ mientras que 2 casos (14,3%) no fueron identificados por imágenes preoperatorias sino por ecografía intraoperatoria. Según Jensen *et al.*,^{5,15} un 50% de los tumores menores de 1 cm no son identificados por imágenes convencionales, por lo que es necesario realizar una ecografía endoscópica o intraoperatoria para aumentar su sensibilidad hasta en un 95%.

La enucleación con márgenes negativos es el tratamiento curativo de elección para los insulinomas menores de 2 a 3 cm que no se encuentran en contacto con el conducto

pancreático.^{2,5,10} En el resto de los casos se requiere de resección pancreática según el tamaño de la lesión, su ubicación y el comportamiento maligno. En el presente estudio se realizaron 9 enucleaciones pancreáticas, 2 de ellas realizadas antes del año 2000 por medio de cirugía abierta debido a la poca experiencia laparoscópica a pesar de ser lesiones de 2,2 y 2,1 cm y de la ubicación accesible. Las 7 enucleaciones restantes fueron realizadas de forma laparoscópica, donde los insulinomas tuvieron un tamaño tumoral de 2,4 cm (rango; 1,2-2,8 cm). Esto refleja la factibilidad de resección laparoscópica en lesiones menores de 3 cm, sin características de malignidad o compromiso del conducto pancreático, obteniendo buenos resultados a largo plazo.^{5,15}

La fístula pancreática fue la complicación postquirúrgica más frecuente (42,9%), similar a lo reportado en el estudio de Zhao *et al.* (45,2%), y dentro del rango de frecuencias reportadas en otras series (3-60%).²⁷ Ninguno de los casos del presente estudio requirió de reintervención quirúrgica, a diferencia de otros estudios como el de Caldas *et al.*,²⁸ en el cual se reportó que un 21% de los casos presentaron infecciones intrabdominales. Debido al reducido número de casos (14,3%) que presentaron fístula pancreática tipo B, una en el grupo de la cirugía convencional postduodenopancreatectomía proximal) y otra en el grupo de las cirugías laparoscópicas (postenucleación), no se puede establecer diferencias de morbilidad entre la cirugía laparoscópica y la cirugía convencional.

La tasa de metástasis al diagnóstico fue de 7,1%, porcentaje que representa al caso del insulinoma con compromiso ganglionar, tasa similar a la reportada en la literatura (10%), donde incluyen compromiso visceral a distancia y ganglionar. Sin embargo, la metástasis en esta ubicación no es habitual, siendo la metástasis hepática la de mayor frecuencia.¹² No se registraron estadios clínicos IV según la nueva clasificación del TNM. La tasa de recurrencia en el presente estudio fue mayor a lo reportado en la literatura (14,2% vs. 7,2%), con una recurrencia hepática en un caso y otro a nivel peritoneal.²⁷

Se presume que a pesar de la presencia de metástasis hepática múltiple y metástasis peritoneal, como ocurrió en dos de los presentes casos, el tratamiento multimodal con cirugía y quimioterapia es factible para prolongar la SG de los pacientes, incluso a pesar de presentar un volumen tumoral mayor del 30% del volumen total del hígado.^{23,25} En la presente serie de casos, el promedio de la SG de los pacientes con insulinoma con recurrencia metacrónica fue de 186 meses (~15 años) con una SG a los 5 años de 100%, mejor resultado que otros estudios, cuyas SG a los 5 años varían entre 16% a 55%.^{5,12,15} Esta diferencia puede deberse al concepto previo de insulinoma maligno, el cual incluía a los pacientes con enfermedad metastásica sincrónica y metacrónica, disminuyendo por lo tanto el tiempo de SG ya que los pacientes con estadio clínico IV presentan peor pronóstico.¹³

Ninguno de los pacientes con insulinomas de buen pronóstico (tumores pequeños [≤ 2 cm], G1 o G2, sin compromiso ganglionar, y sin metástasis sincrónica ni metacrónica) falleció durante los primeros 5 años de seguimiento, recuperándose únicamente con cirugía. Por el contrario, los pacientes que presentaron al menos un factor de riesgo y recurrencia, tuvieron una SG a los 5 años de 92,9% con un seguimiento de 150 meses (rango, 59-265 meses).

En conclusión, los insulinomas son tumores pequeños y únicos, identificados en la mayoría de los casos por imágenes en el preoperatorio. El tratamiento de elección para los insulinomas es la enucleación, la cual muestra una alta tasa de curación; mientras que la vía laparoscópica es actualmente la mejor alternativa en tumores menores de 3 cm, ubicados en el cuerpo y la cola del páncreas. Los insulinomas recurrentes presentan una mejor SG con un tratamiento multidisciplinario con quimioterapia y cirugía resectiva.

BIBLIOGRAFÍA

- Gorelik M, Ahmad M, Grossman D, Grossman M, Cooperman AM. Nonfunctioning Incidental Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Who, When, and How to Treat? *Surg Clin North Am.* 2018;98(1):157-67.
- Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *Surg Clin North Am.* 2009;89(5):1105-21.
- Marchegiani G, Crippa S, Malleo G, Partelli S, Capelli P, Pederzoli P, et al. Surgical treatment of pancreatic tumors in childhood and adolescence: uncommon neoplasms with favorable outcome. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* 2011;11(4):383-9.
- Anderson CW, Bennett JJ. Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(2):363-74.
- Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch D, Capdevila J, Caplin M, et al. Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs). *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):153-71.
- Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas.* 2010;39(6):735-52.
- Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1469-92.
- Reid MD, Balci S, Saka B, Adsay NV. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocr Pathol.* 2014;25(1):65-79.
- Fernandez Ranvier GG, Shouhed D, Inabnet WB. Minimally Invasive Techniques for Resection of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(1):195-215.
- Fernández-Cruz L, Blanco L, Cosa R, Rendón H. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg.* 2008;32(5):904-17.
- Berrosi Espinoza F, Celis Zapata J, Ruiz Figueroa E, Chavez Passiuri I, Reaño G. Localización de Insulinoma Pancreático con Ultrasonografía Laparoscópica. *Rev Gastroenterol Perú.* 2007;27(1):91-4.
- Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlwanger A, Grenacher L, Diener MK, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas.* 2014;43(5):675-86.
- Danforth DN, Gorden P, Brennan MF. Metastatic insulin-secreting carcinoma of the pancreas: clinical course and the role of surgery. *Surgery.* 1984;96(6):1027-37.
- Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, Tabarin A, Mitry E, Reznick Y, et al. Malignant insulinoma: recommendations for characterisation and treatment. *Ann Endocrinol.* 2013;74(5-6):523-33.
- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):98-119.
- Inzani F, Petrone G, Rindi G. The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(3):463-70.
- Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2006;449(4):395-401.
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
- Bassi C, Marchegiani G, Derveniz C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017;161(3):584-91.
- Dolan L, Norton L. Occult insulinoma. *Brit J Surg.* 2000;87:385-7.
- Iglesias P, Lafuente C, Martín Almendra MÁ, López Guzmán A, Castro JC, Díez JJ. Insulinoma: A multicenter, retrospective analysis of three decades of experience (1983–2014). *Endocrinol Nutr Engl Ed.* 2015;62(7):306-13.
- Akerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(1):87-109.
- Tonelli F, Giudici F, Nesi G, Batignani G, Brandi ML. Operation for insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1: When pancreateoduodenectomy is appropriate. *Surgery.* 2017;161(3):727-34.
- Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, Libutti SK, Alexander HR, Wood BJ, et al. Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. *Cancer.* 2005;104(2):264-72.
- de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology.* 2006;84(3):183-8.
- Finlayson E, Clark OH. Surgical treatment of insulinomas. *Surg Clin North Am.* 2004;84(3):775-85.
- Zhao Y-P, Zhan H-X, Zhang T-P, Cong L, Dai M-H, Liao Q, et al. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol.* 2011;103(2):169-74.
- Caldas AR, Teixeira S, Giestas A et al. Insulinoma pancreático: casuística de um hospital central e revisão da literatura. *Rev Port Endocrinol Metab.* 2016;11(2):181-7.

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta publicación.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Adherencia al protocolo de lavado de manos en el personal de un instituto especializado en salud

Adherence to the hand hygiene protocol in the staff of a specialized health institute

Edith León¹, Mariana Blaz¹, Elisa Jiménez¹, Mariela Pérez¹

¹, Departamento de Enfermería Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú

RESUMEN

Introducción: El lavado de manos es considerado como medida primordial de bioseguridad, cuya adhesión logra garantizar la asepsia en el manejo del paciente, contribuir a la prevención de infecciones y a la disminución de la morbilidad y mortalidad en pacientes inmunosuprimidos como son los pacientes oncológicos. **Objetivo:** Determinar la tasa de adherencia al protocolo de lavado de manos del personal de salud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. **Métodos:** Diseño cuantitativo, descriptivo, de corte transversal y de observación directa, mediante un "Formulario de Observación y Cálculo" elaborado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para uso internacional. El formulario constó de seis oportunidades evaluándose la adhesión al lavado de manos. **Resultados:** El 8% de los participantes tuvo adecuada adherencia al protocolo de lavado de manos. **Conclusión:** La tasa de adherencia a todos los pasos del protocolo de lavado de manos del personal de salud analizado fue baja durante el periodo de estudio.

Palabras clave: Lavado de manos, adhesión a directriz, personal de salud, instituciones oncológicas.

ABSTRACT

Introduction: Hand hygiene is considered as a primary biosecurity measure, whose adherence ensures aseptic management of the patient, contributes to the prevention of infections and to the reduction of morbidity and mortality in immunosuppressed patients such as cancer patients. **Objective:** To determine the adherence rate to the hand hygiene protocol of the health staff of the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. **Methods:** Quantitative and descriptive design, with cross-section and direct observation, using an "Observation and Calculation Form" prepared by the World Health Organization (WHO) for international use. The form consisted of six opportunities evaluating adherence to hand hygiene. **Results:** Eight percent of the participants had adequate adherence to the hand hygiene protocol. **Conclusion:** The adherence rate at all steps of the hand hygiene protocol of the health staff analyzed was low during the study period.

Keywords: Hand hygiene, adherence to guideline, health staff, oncology institutions.

Autor para correspondencia:

Edith León
Departamento de Enfermería Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)
Av. Angamos Este 2520-Surquillo
Lima 34-Perú
Teléfono: ++51 991330410
Email: eleon@inen.sld.pe

Recibido el 25 de abril de 2019
Aceptado para publicación el 26 de julio de 2019

INTRODUCCIÓN

La adhesión al protocolo de lavado de manos es definida como la capacidad de cumplimiento por parte del personal de salud hacia el lavado de manos, acción que contribuye en la disminución de infecciones intrahospitalarias, estancia hospitalaria, y costos por uso de antibióticos que generan las infecciones agregadas.¹ El lavado de manos es uno de los indicadores de la calidad de atención en salud porque demuestra la sensibilidad de los profesionales para proteger a los pacientes y la conciencia de evitar riesgos e infecciones cruzadas.²

Esta medida de prevención nació en Viena en el año 1847 cuando Ignaz Semmelweis determinó que esta

acción de higiene disminuía la tasa de mortalidad materna.^{1,2} En el área de enfermería, Florence Nightingale es considerada como la impulsora de este proceso, ya que en 1915 ella explicó que cuando una enfermedad producía la ruptura de la piel se generaba una puerta de ingreso a los gérmenes, por lo que en los trabajadores de esta área de salud es esencial el lavado de manos con el fin de promover la seguridad del paciente.^{2,3}

El trabajador de salud responsable de la atención del paciente puede convertirse en el principal transmisor de una variedad de agentes mórbidos perjudiciales si no mantiene una higiene adecuada de las manos.² Por ejemplo, algunos microorganismos aislados de muestras obtenidas de las manos del personal de

salud son el *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM). Estos microorganismos y otros más, causan infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS), las cuales representan un gran problema debido al impacto negativo que provocan en la salud del paciente, ya que retrasan su recuperación, incrementan la mortalidad y generan altos costos tanto para la institución, el paciente y su familia.^{2,4,5}

El riesgo de transmisión de algún patógeno y el perjuicio potencial están presentes en todos los momentos de la atención, por lo que lo ideal es que el personal de salud realice un lavado de manos rutinaria en los puntos de atención y en los momentos señalados. La adhesión al protocolo de lavado de manos se da si se cumple con los cinco momentos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en cada oportunidad de atención de salud. Los cinco momentos son: (1) antes del contacto con el paciente para prevenir la transmisión de gérmenes, y proteger al paciente de la invasión y proliferación; (2) antes de realizar una tarea aséptica; por ejemplo, durante el uso de catéteres, tomas de biopsias, curaciones, colocación y retiro de sondas, para impedir la transmisión de microorganismos; (3) después del riesgo de exposición a fluidos corporales; (4) después del contacto con el paciente; y (5) después del contacto con el entorno del paciente para evitar la contaminación y propagación de los gérmenes en las manos del profesional de salud.^{6,7,8}

Desafortunadamente, algunos estudios realizados a nivel mundial han reportado índices muy bajos (8%) de adherencia al protocolo de lavado de manos, mientras que gran parte de estos estudios muestran índices por debajo del 50%.⁹⁻¹² Es por ello que el objetivo de este estudio fue determinar la tasa de adherencia al protocolo de lavado de manos del personal de salud del servicio de consultorios externos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente trabajo de investigación es cuantitativo, descriptivo, de corte transversal y de observación directa; y fue realizado en el INEN durante el periodo octubre-noviembre 2019.

Población

La población de estudio estuvo constituida por el personal de salud del servicio de consultorios externos del INEN, el cual incluye un total de 180 personas. La muestra de la población incluyó 122 personas, y el muestreo fue por conveniencia. Para el caso de los médicos se consideró al personal estable (n=71), en el caso de las enfermeras (n=12) y técnicos de enfermería (n=39) se consideraron a todos los trabajadores del servicio.

Obtención de datos

Se utilizó como técnica la observación directa no participativa y el instrumento titulado "Formulario de Observación y Cálculo" que fue elaborado por la OMS para uso internacional. El formulario de observación presenta una planilla que está conformada por dos secciones: la cabecera y la cuadrícula. En la cabecera se registraron todos los datos del personal de salud que permitieran localizar, clasificar y registrar exactamente las observaciones, mientras que en la cuadrícula se registraron los datos necesarios para medir el cumplimiento del protocolo del lavado de manos según los 5 momentos.⁷

La observación del personal de salud se realizó durante sus labores asistenciales en turnos de mañana y tarde, y cada acción de lavado de manos se registró en la ficha mediante una lista de chequeo. La metodología empleada en este estudio constó de 6 oportunidades para realizar la acción de lavado. La adherencia al protocolo de lavado de manos se midió con la siguiente fórmula:

$$\text{Adherencia (\%)} = \frac{\text{acciones realizadas}}{\text{oportunidades}} \times 100$$

Si no se cumplía con la acción se consideraba una oportunidad perdida, la cual se calificaba con "0"; y cuando se cumplía con la acción mediante agua y jabón o con uso de solución alcohólica se calificaba con "1".

El criterio para categorizar el instrumento fue:

0-50% = NO adherencia
51-100% = SI adherencia

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo mediante la estimación de frecuencias y porcentajes, organizando los datos mediante tablas y gráficos estadísticos.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación - INEN.

RESULTADOS

Durante el período de recolección de datos se observó un total de 677 oportunidades para cumplir correctamente con el protocolo del lavado de manos. Los resultados en función al número de oportunidades para cada momento del lavado de manos muestran que solo hubo adherencia al protocolo en el momento 3 (64,8%), es decir, después del riesgo de exposición a fluidos corporales; mientras que la menor tasa de adherencia se encontró en el momento 1 (14,6%), es decir, antes del contacto con el paciente para

prevenir la transmisión de gérmenes, y proteger al paciente de la invasión y proliferación (**Tabla 1**).

Respecto a la adherencia al protocolo de lavado de manos según el puesto de trabajo, los resultados determinaron que todos tuvieron adhesión al lavado de manos en el momento 3; mientras que el personal de enfermería también mostró adherencia en el momento 5 (66,7%), es decir, después del contacto con el entorno del paciente para evitar la

contaminación y propagación de los gérmenes en las manos del profesional de salud. Ningún otro personal de salud analizado mostró adherencia en alguno de los 5 momentos (**Tabla 2**).

En general se observó que solo un 8% del personal de salud del servicio de consultorios externos del INEN presentaron adherencia al protocolo de lavado de manos; mientras que el 92% de los participantes presentó adherencia (**Figura 1**).

Tabla 1. Adherencia al protocolo de lavado de manos según los 5 momentos en el personal de salud del servicio de consultorios externos del INEN

Momentos del lavado de manos	Oportunidades	Acciones realizadas	Adherencia (%)
Momento 1	316	46	14,6
Momento 2	55	10	18,2
Momento 3	71	46	64,8
Momento 4	188	74	39,4
Momento 5	47	8	17
Total	677	184	

Tabla 2. Adherencia al protocolo de lavado de manos en los 5 momentos según el puesto de trabajo del personal de salud del servicio de consultorios externos del INEN

Momentos del lavado de manos	Adherencia (%)		
	Médicos	Enfermeros	Técnicos de enfermería
Momento 1	3,6	29,7	25,4
Momento 2	25,8	25	0
Momento 3	51,4	88,9	76
Momento 4	31,5	50	50
Momento 5	10	66,7	9,1

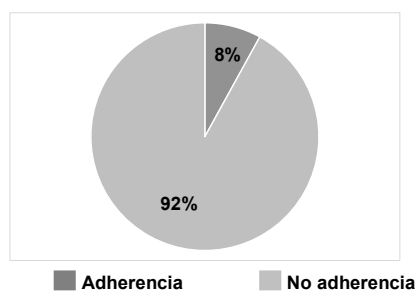


Figura 1. Adherencia al protocolo de lavado de manos en el personal de salud del servicio de consultorios externos del INEN

DISCUSIÓN

El análisis de la adherencia al protocolo de lavado de manos mediante el cumplimiento de los 5 momentos en el servicio de los consultorios externos del INEN muestra que todo el personal de salud estudiado tuvo adhesión al protocolo en el momento 3 (**Tabla 2**), lo cual podría deberse a que ellos solo cumplen el protocolo en el momento que les permite protegerse a ellos mismos, pese a la existencia de una guía de lavado de manos que exige la higiene en cada oportunidad de atención al paciente y el cumplimiento de esta acción en los 5 momentos.

El bajo porcentaje de adherencia al protocolo de lavado de manos en este estudio (8%) podría indicar la falta de sensibilidad del personal por el paciente, dado que ellos conocen el riesgo que tiene el paciente de adquirir IAAS a través de sus manos.¹³ Por otro lado, estos resultados también podrían indicar que las diferentes metodologías utilizadas para la capacitar al personal no estarían logrando la sensibilización y los cambios de actitud deseados, a pesar de que ellos reciben capacitaciones permanentes y enfatizadas en la práctica del lavado de manos dentro del marco de la atención segura.¹ Es probable que se requiera de otras estrategias (por ejemplo, vivenciales) donde puedan experimentar las consecuencias del incumplimiento de este protocolo.

En relación a la adherencia al protocolo según el puesto de trabajo, el resultado mostró que el personal de enfermería además de mostrar adherencia en el momento 3, mostró adherencia en el momento 5 (**Tabla 2**), lo cual podría deberse a que por ser su responsabilidad promover el lavado de manos, ellos cumplen el proceso con mayor compromiso; aunque este no reflejaría el cumplimiento del total requerido.

El personal asistencial que incumple con el protocolo de lavado de manos probablemente está inmerso en una "cultura negativa", donde creen que administrar un medicamento, realizar un procedimiento invasivo, hacer una evaluación médica, o realizar una curación sin lavarse las manos no implicaría un riesgo.

En conclusión, la adherencia al protocolo de lavado de manos del personal de salud del servicio de los consultorios externos del INEN fue baja durante el periodo de estudio. A partir del conocimiento de estos resultados se busca sensibilizar al equipo de salud con el fin de mejorar el cuidado del paciente. Es importante aclarar que la limitación de este estudio es que la población no fue homogénea, lo cual podría estar generando conclusiones equivocadas del análisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castañeda-Narváez J, Hernández-Orozco H. Lavado (higiene) de manos con agua y jabón. *Acta pediátrica de México*. 2016;37(6):335–57.
2. Guanche H. Vigilancia de procesos y resultados en la prevención de las infecciones nosocomiales. *Rev Cubana Salud Pública*. 2011;37(2).
3. Lobo ML. Florence Nightingale. En: George JB. *Teorías de enfermagem: os fundamentos à prática profissional*. Artes Médicas Sul; 2000:33-44.
4. Cohen HA, Kitai E, Levy I, Ben-Amitai D. Handwashing patterns in two dermatology clinics. *Dermatol Basel Switz*. 2002;205(4):358–61.
5. Cohen HA, Matalon A, Amir J, Paret G, Barzilai A. Handwashing patterns in primary pediatric community clinics. *Infection*. 1998;26(1):45–7.
6. Estrada Rodríguez J, Amargós Ramírez J, Reyes Domínguez B, Guevara Basulto A. Intervención educativa sobre lactancia materna. *Rev Arch Méd Camagüey*. 2010;14(2).
7. Organización Mundial de la Salud. La higiene de las manos en la asistencia ambulatoria y domiciliaria y en los cuidados de larga duración: guía de aplicación de la estrategia multimodal de la OMS para la mejora de la higiene de las manos y del modelo "Los cinco momentos para la higiene de las manos" [Internet]. 2013. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/84918>
8. Ministerio de Salud (MINSAL). *Guía Técnica Buenas Prácticas para la seguridad del paciente en la atención en salud*. Colombia. 2015.
9. Arenas MD, Sánchez-Payá J, Barril G, García-Valdecasas J, Gorriiz JL, Soriano A, et al. A multicentric survey of the practice of hand hygiene in haemodialysis units: factors affecting compliance. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2005;20(6):1164–71.
10. Martín-Madrado C, Salinero-Fort MÁ, Cañada-Dorado A, Carrillo-De Santa-Pau E, Soto-Díaz S, Abánades-Herranz JC. [Evaluation of hand hygiene compliance in a Primary Health Care area of Madrid]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(1):32–5.
11. Berg DE, Hershov RC, Ramirez CA, Weinstein RA. Control of nosocomial infections in an intensive care unit in Guatemala City. *Clin Infect Publ Infect Soc Am*. 1995;21(3):588–93.
12. Pittet D, Simon A, Hugonnet S, Pessoa-Silva CL, Sauvan V, Perneger TV. Hand hygiene among physicians: performance, beliefs, and perceptions. *Ann Intern Med*. 2004;141(1):1–8.
13. de Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V, Murphy D, Song D, Vaughn BB. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am J Infect Control*. junio de 2009;37(5):387–97.

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta publicación.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Disfunción severa del nodo sinusal inducida por un inhibidor de la tirosina quinasa

Severe sinus node dysfunction induced by a tyrosine kinase inhibitor

Jorge Salinas-Arce^{1,2}, Germán Valenzuela³, Ana Gonzáles², Eduardo Salinas⁴, Milner Granados¹

1, Unidad de Arritmias, Clínica San Felipe, Lima-Perú

2, Unidad de Arritmias, Clínica Delgado-AUNA, Lima-Perú

3, Servicio de Medicina, Clínica Delgado-AUNA, Lima-Perú

4, Servicio de Medicina, Clínica San Felipe, Lima-Perú

RESUMEN

La bradicardia sintomática inducida por fármacos es un factor condicionante de la suspensión obligatoria del tratamiento, esta condición es de especial importancia en el uso de la medicación antineoplásica. Se presenta el caso de un varón de 70 años sin antecedentes cardiovasculares, con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón con metástasis ganglionar. El paciente recibió quimioterapia, radioterapia y un inhibidor de la tirosina quinasa, presentando bradicardia sintomática severa después del tratamiento. Por la necesidad de continuar con esta medicación, se implantó un marcapaso bicameral, observando una estimulación auricular en el 99% del tiempo con adecuada tolerancia al inhibidor de la tirosina quinasa y una importante recuperación de la capacidad funcional del paciente.

Palabras clave: Bradicardia, neoplasias pulmonares, inhibidores de las proteínas quinasa, marcapasos.

ABSTRACT

Symptomatic drug-induced bradycardia is a determining factor in the mandatory suspension of treatment, this condition is especially important in the use of antineoplastic drugs. We present the case of a 70-years-old man without previous cardiovascular disease, with a diagnosis of lung adenocarcinoma with lymph node metastasis. The patient received chemotherapy, radiotherapy and a tyrosine kinase inhibitor, presenting severe symptomatic bradycardia after treatment. Due to the need to continue with this medication, a bicameral pacemaker was implanted, observing 99% of the atrial stimulation with adequate tolerance to the tyrosine kinase inhibitor and an important recovery of the patient's functional capacity.

Keywords: Bradycardia, lung neoplasms, protein kinase inhibitors, pacemaker.

Autor para correspondencia:

Jorge Salinas Arce

Unidad de Arritmias, Clínica San Felipe

Av. Gregorio Escobedo 650, Jesús María

Lima 11-Perú

Teléfono: ++ 511 2190000

Email: jsalinas.arritmias@yahoo.com

Recibido el 07 de abril de 2019

Aceptado para publicación el 08 de julio de 2019

INTRODUCCIÓN

El tratamiento antineoplásico con fármacos inhibidores de la angiogénesis y agentes antimicrotúbulos se asocia a bradicardia sinusal hasta en un 55% de los pacientes. Esta forma inducida de disfunción del nodo sinusal es una causa importante de suspensión del tratamiento.¹ Por el contrario, en pacientes tratados con fármacos inhibidores de la tirosina quinasa, la bradicardia no es un hallazgo habitual. Sin embargo, nuevos agentes (por ejemplo, crizotinib) están siendo asociados con más frecuencia a bradicardia, pero en forma ocasional se describen casos con necesidad de tratamiento mediante estimulación cardíaca.²

El crizotinib es un inhibidor de la tirosina quinasa usado para el tratamiento del cáncer de pulmón de

células no pequeñas, cuyos tumores tienen mutaciones en el gen de fusión de la quinasa de linfoma anaplásico (*ALK*, por sus siglas en inglés). Los eventos adversos no hematológicos más severos que puede causar su uso son la hepatotoxicidad, la neumonitis y las alteraciones cardiovasculares (bradicardia y prolongación del intervalo QT).³

La bradicardia sinusal asociada al uso de crizotinib es observada hasta en el 41% de los pacientes con este tratamiento. Es más frecuente en pacientes con edad media de 54 años y en tratamientos concomitantes con beta-bloqueadores; sin embargo, el único factor predictor del desarrollo de bradicardia es la presencia de una frecuencia cardíaca (FC) basal menor a 70 latido por minuto (lpm) (OR = 4,93; IC 95% 2,95-8,25; p < 0,0001).⁴

El implante de dispositivos de estimulación cardíaca como marcapasos y desfibriladores en pacientes con enfermedades neoplásicas representan una decisión compleja; donde la expectativa de vida, los accesos vasculares y el tipo de dispositivos deben ser considerados.¹

A continuación, presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón con metástasis ganglionar, el cual presentó bradicardia sintomática severa después del tratamiento con crizotinib.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 70 años sin antecedentes cardiovasculares, con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón ALK+ con metástasis ganglionar en hilio pulmonar desde el año 2013 y estadio T2N3M1. Recibió quimioterapia con carboplatino-pemetrexed-bevacizumab por 6 ciclos y pemetrexed-bevacizumab por 7 ciclos; sin embargo, debido a una infección del catéter central, el

tratamiento fue reducido solo a bevacizumab hasta completar 30 ciclos. Además, el paciente también recibió radioterapia. Luego de 3 años de evolución y debido a la presencia de metástasis encefálica y ganglionar, se inició el tratamiento con crizotinib 250 mg cada 12 horas, observándose una importante disminución de las metástasis (las imágenes cerebrales encontraron lesiones definidas como en fase de remisión). Debido a la presencia de toxicidad con neutropenia grado 4, el tratamiento con crizotinib fue suspendido por 3 meses. En este periodo, el paciente presentó una FC promedio de 63 lpm.

Durante los siguientes 6 meses, el paciente permaneció asintomático; sin embargo, en un registro de electrocardiograma ambulatorio de 24 horas (Holter) presentó bradicardia sinusal con una FC menor a 50 lpm en el 6% de la monitorización. En forma progresiva el paciente comenzó a presentar astenia, adinamia, somnolencia y mareos asociados a bradicardia sinusal severa, con FC incluso menores a 40 lpm (**Figura 1**).

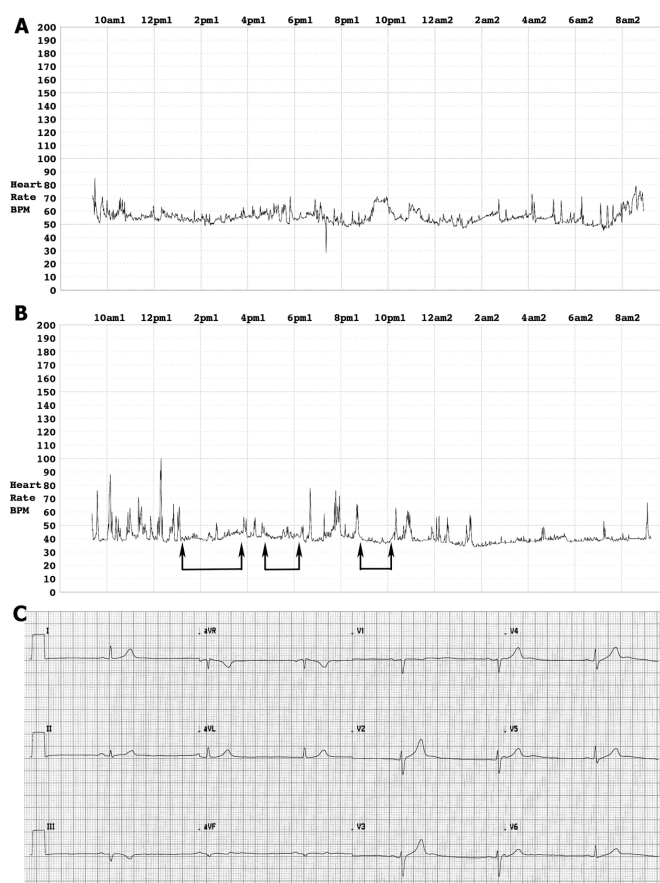


Figura 1. Monitorización electrocardiográfica de la FC con y sin crizotinib. (A) Tendencia de la FC promedio sin crizotinib de 63 lpm. (B) Tendencia de la FC promedio de 42 lpm y periodos en vigilia con bradicardia menor a 50 lpm. (C) Electrocardiograma en reposo y bajo administración de crizotinib 250 mg cada 12 horas. Bradicardia sinusal (FC: 37 lpm), PR: 180 ms, QRS: 110 ms, QT: 451 ms y QTc: 381 ms (Corrección de Fridericia).

En un nuevo estudio Holter, el paciente presentó una FC promedio de 41 lpm y un registro de frecuencias menores a 50 lpm en el 98% de la monitorización, con presencia de pausas de hasta 2,3 segundos post reversión de episodios de taquicardia auricular no sostenida (**Figura 2**). En el momento de la evaluación el paciente no recibía ningún tipo de fármaco anti arrítmico, y la evaluación del medio interno y función tiroidea se encontraron dentro de los límites normales.

Con el diagnóstico de disfunción del nodo sinusal sintomática inducida por crizotinib y ante la imposibilidad de suspender el medicamento, se implantó un marcapaso bicameral con capacidad para uso de resonancia magnética y programado en modo de minimización de estimulación ventricular. El acceso vascular empleado fue la disección de la vena cefálica; el paciente no presentó complicaciones en el postoperatorio.

Durante el seguimiento, el paciente continuó con el tratamiento antineoplásico con crizotinib. Él pudo realizar sus actividades sin restricciones, y presentó en la monitorización del marcapaso una estimulación auricular mayor al 90% del tiempo de observación. El control de la enfermedad de base y sus posibles complicaciones fueron realizados con estudios de resonancia magnética, sin presentar restricciones ni complicaciones por ser portador de un marcapaso. Las evaluaciones periódicas del dispositivo permitieron la detección de episodios de fibrilación auricular subclínicos (**Figura 3**).

DISCUSIÓN

En el presente caso de disfunción del nodo sinusal no asociado al uso de fármacos anti arrítmicos u otro tipo de comorbilidades, el tratamiento con crizotinib aparece como el mecanismo responsable de una bradicardia severa y sintomática. El mecanismo exacto de la bradicardia por crizotinib es desconocido en la actualidad, pero es probable que se relacione con un efecto antagonista sobre los canales de calcio de tipo L, un efecto cronotrópico negativo en el nodo sinoauricular o un efecto inhibidor de los receptores de transición epitelial-mesenquimal.^{3,4,5}

Algunos estudios han descrito que el efecto de crizotinib es dosis dependiente: Se espera un descenso medio de 2,5 lpm en la FC con cada aumento de 100 ng/ml de la concentración sérica de crizotinib.⁵ La modificación de la dosis de crizotinib no es necesaria en casos de bradicardia asintomática, pero en los casos de bradicardia sintomática es necesario suspenderlo hasta la desaparición de los síntomas o la recuperación de una FC mayor a 60 lpm. Si se identifican e interrumpen los medicamentos concomitantes, es razonable reiniciar el tratamiento en la dosis anterior. Si no se identifica ninguna medicación concomitante que contribuya a la bradicardia, el crizotinib debe reanudarse con una dosis reducida. En presencia de una FC menor a 40 lpm, el tratamiento con crizotinib debe suspenderse permanentemente.⁵ En nuestro paciente, la

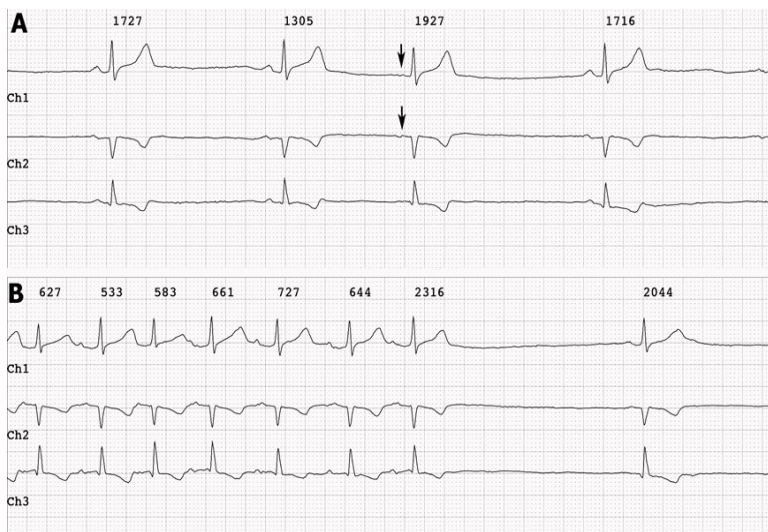


Figura 2. Electrocardiograma ambulatorio (Holter). (A) Bradicardia sinusal en 37 lpm. Latido auricular (flecha negra) registrado en horas de la mañana y en actividad física (9:16 am) (B) Taquicardia auricular con reversión a ritmo sinusal, con pausas de 2,3 segundos. Se registró en horas de sueño (1:10 am).

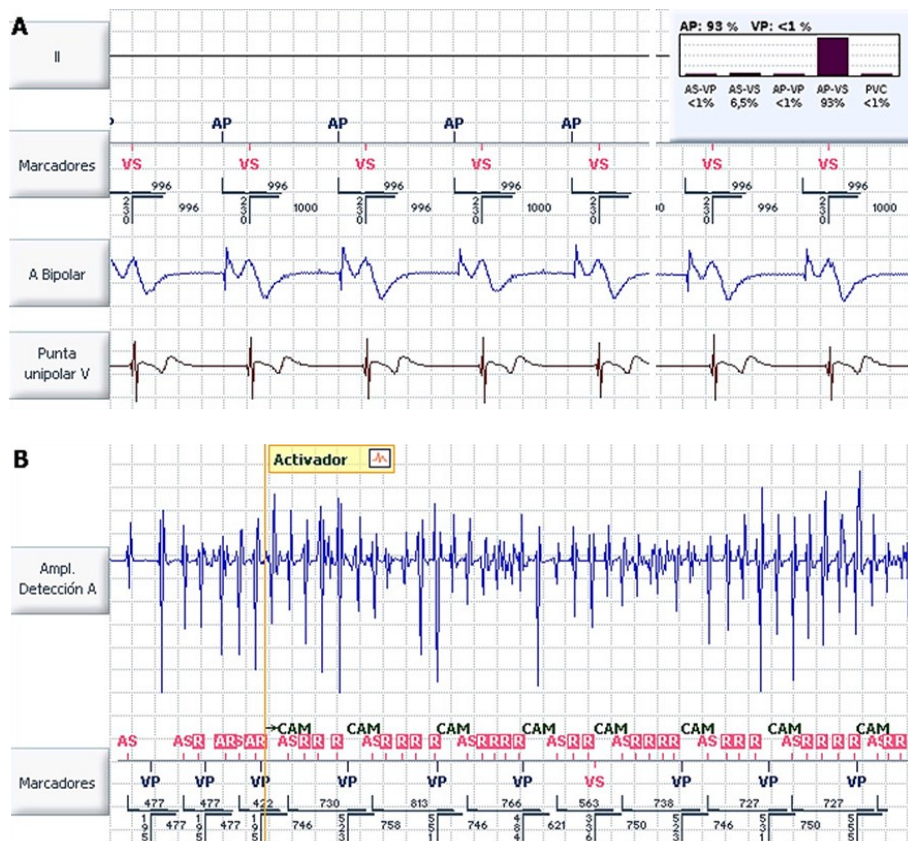


Figura 3. Registro de señales intracardiacas a través de los electrodos del marcapaso. (A) Estimulación auricular 93% con conducción y sensado ventricular (AP: Estimulación auricular, VS: Sensado ventricular). (B) Señal de canal auricular con registro de fibrilación auricular (VP: Estimulación ventricular).

bradicardia se revirtió en forma transitoria con la suspensión del crizotinib, y el reinicio de la medicación se asoció a una bradicardia incluso menor a 40 lpm.

BIBLIOGRAFÍA

- bradicardia se revirtió en forma transitoria con la suspensión del crizotinib, y el reinicio de la medicación se asoció a una bradicardia incluso menor a 40 lpm.
- ## BIBLIOGRAFÍA
- Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *JACC*. 2009;53 (24):2231-47.
 - López-Fernández T, Martín-García A, Santaballa-Beltrán A, Montero-Luis, García-Sanz R, Mazón-Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*.2017;70(6):774-86.
 - Dikopf A, Wood K, Salgia R. A safety assessment of crizotinib in the treatment of ALK-positive NSCLC patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(3):485-93.
 - Ou SH, Tang Y, Polli A, Wilner K, Schnell P. Factors associated with sinus bradycardia during crizotinib treatment: a retrospective analysis of two large-scale multinational trials (PROFILE 1005 and 1007). *Cancer Medicine*. 2016;5(4):617-22.
 - Ou SH, Tong WP, Azada M, et al. Heart rate decrease during crizotinib treatment and potential correlation to clinical response. *Cancer*. 2013;119(11):1969-75.
 - Gallucci G, Tartarone A, Lombardi L, Aieta M. When crizotinib-induced bradycardia becomes symptomatic: role of concomitant drugs. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2015;15(7):761-763
 - Jiang H, Li MM, Jin SX. Anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinoma patient with development of sick sinus syndrome while on targeted treatment with crizotinib. *J Thorac Dis* 2015;7(3):E19-E22.
 - Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140(8):e382-e482
- Declaración de conflictos de intereses:**
Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta publicación.
- Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Declaración de conflictos de intereses:

Declaración de conflictos de intereses:
Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta publicación.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Rol de la nefrectomía citorreductora en cáncer de riñón avanzado: Revisión a la luz de nuevos estudios

Role of cytoreductive nephrectomy in advanced kidney cancer: Review in light of new studies

Roberto Paz-Manrique¹, Zaida Morante^{1,2}, Rossana Ruiz^{1,2}, Jhajaira M. Araujo³, Alfredo Aguilar¹, Carlos Morante⁴

1, Dirección Científica y Académica, Oncosalud-AUNA, Lima-Perú

2, Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú

3, Unidad de Investigación Básica y Traslacional, Oncosalud-AUNA, Lima-Perú

4, Departamento de Cirugía Urológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú

RESUMEN

El rol de la nefrectomía citorreductora (NC) como tratamiento estándar de los pacientes diagnosticados con cáncer de riñón de células claras metastásico (CCRm) ha sido cuestionado debido a los resultados de dos ensayos clínicos aleatorios prospectivos (CARMENA y SURTIME) publicados recientemente. La presente revisión tiene por objetivo sustentar el papel de la NC en la etapa avanzada del cáncer de riñón, así como evaluar los fundamentos que la posicionaron como tratamiento estándar de esta enfermedad. Además, se analizará la evidencia más reciente de su rol en combinación con terapias dirigidas e inmunoterapia de última generación.

Palabras claves: *Cáncer de riñón metastásico, nefrectomía citorreductora, terapia dirigida, inmunoterapia.*

ABSTRACT

The role of cytoreductive nephrectomy (CN) as a standard treatment for patients diagnosed with metastatic clear cell renal cancer (mRCC) has been questioned due to the results of two prospective randomized clinical trials (CARMENA and SURTIME) recently published. The aim of this review is to support the role of CN in the advanced stage of kidney cancer, as well as to evaluate the fundamentals that positioned it as a standard treatment for this disease. In addition, the most recent evidence of its role in combination with targeted therapies and new immunotherapy drugs will be analyzed.

Keywords: *Metastatic kidney cancer, cytoreductive nephrectomy, target therapy, immunotherapy.*

Autor para correspondencia:

Roberto Paz Manrique
Dirección Científica y Académica, Oncosalud-AUNA
Av. Guardia Civil 571, San Borja
Lima 41 - Perú
Teléfono: ++51 944 968 831
Email: rpaz@auna.pe

Recibido el 08 de abril de 2019

Aceptado para publicación el 18 de julio de 2019

INTRODUCCIÓN

El rol de la nefrectomía citorreductora (NC) en el cáncer de riñón de células claras metastásico (CCRm) como tratamiento estándar fue establecido a través de estudios retrospectivos y ensayos clínicos aleatorios de gran tamaño, los cuales demostraron mejorar la supervivencia global del paciente mediante la exéresis del tumor primario y el tratamiento conjunto con citoquinas.¹

Con el advenimiento de nuevos tratamientos, principalmente los inhibidores de la tirosina quinasa, se evaluó la posibilidad de darle un nuevo rol a la NC, la cual ya había tenido éxito al combinarse con algunos fármacos inmunomoduladores. Sin embargo, los resultados de un reciente estudio

prospectivo publicado por Méjean *et al.*² mostraron que la respuesta obtenida con el uso de inhibidores de la tirosina quinasa no es inferior al obtenido con ambos tratamientos combinados.

La presente revisión tiene por objetivo evaluar el rol de la NC en el cáncer de riñón avanzado en la era de los inhibidores de la tirosina quinasa y de la inmunoterapia.

ROL DE LA NEFRECTOMÍA CITORREDUCTORA EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

La NC en el cáncer de riñón avanzado se define como la exéresis de la lesión primaria antes del inicio de terapia sistémica.³ La idea de incluir este procedimiento en el tratamiento de CCRm surgió a

partir de los estudios publicados por Garfield *et al.*⁴ y Freed *et al.*⁵ en la década de los 70s, en los cuales se describieron más de 50 casos con regresión espontánea de la metástasis luego de la extracción del tumor primario. A partir de estos estudios se consideró que diversos factores inmunológicos podrían tener un rol significativo en la reducción completa o parcial de las lesiones metastásicas, una vez aplicado el tratamiento local.

Se ha descrito que el carcinoma de células renales es un tumor inmunogénico que presenta características inmunosupresoras.⁶ Después de la NC se desencadena un trauma tisular mayor; el tejido dañado libera una serie de factores celulares conocidos como “alarminas”, las cuales avisan al sistema inmune para que responda frente a la agresión. De esta manera se presenta el balance entre fenómenos pro-inflamatorios y anti-inflamatorios que están regulados por el sistema inmune innato; sin embargo, al presentarse este fenómeno de “inmunosupresión”, no existe la adecuada respuesta de defensa y existe la posibilidad de una ventana propicia para el desarrollo de recurrencia y metástasis a distancia.⁷

Los primeros estudios que apoyaron la NC contrastaron el uso de este procedimiento con inmunoterapia de primera generación con el objetivo de revertir el estado inmunológico descrito líneas arriba; además de combinar ambas terapias para un mejor control de la enfermedad. En 2001, el estudio de Mickisch *et al.*⁸ reclutó un total de 85 pacientes, 42 fueron asignados de manera aleatoria a un tratamiento combinado (NC seguida por interferón alfa [IFN alfa]) y 43 fueron tratados solamente con

IFN alfa. El tiempo hasta que la enfermedad progresó (5 vs. 3 meses, *Hazard ratio* [HR] = 0,6; IC 95% 0,36-0,97) y la mediana de la supervivencia global (SG) (17 vs. 7 meses, HR = 0,54; IC 95% 0,31 -0,94) fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron el tratamiento combinado. Además, cinco pacientes lograron una respuesta completa con el tratamiento combinado, y un paciente tuvo el mismo efecto sólo con IFN alfa. Estos hallazgos demostraron que anteponer la NC al tratamiento con INF alfa podría retrasar sustancialmente la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia de los pacientes con CCRm que presentan un buen desempeño funcional.⁸

Asimismo, en el estudio de Flanigan *et al.*⁹ se incluyeron 241 pacientes, 120 fueron asignados de forma aleatoria a un tratamiento combinado (NC seguida por IFN alfa) y 121 fueron tratados solamente con IFN alfa. La mediana de la SG de los pacientes que tuvieron tratamiento combinado y de los que recibieron solamente IFN alfa fue 11,1 meses y 8,1; respectivamente ($p = 0,05$). Al igual que el trabajo de Mickisch *et al.*,⁸ se demostró que el tratamiento secuencial ofrecía mejores resultados a los pacientes con CCRm.

Ambos estudios sirvieron de fundamento para que la NC tuviera un rol dentro del esquema terapéutico del CCRm. Además, por medio de ellos se evidenció que la inmunoterapia perioperatoria (IFN alfa) puede revertir el estado inmunosupresor y convertir una ventana pro-metástasis en una oportunidad de tratamiento inmediato a fin de dar un mejor control a la enfermedad, como sugirió un estudio de revisión reciente de Bakos *et al.*⁷

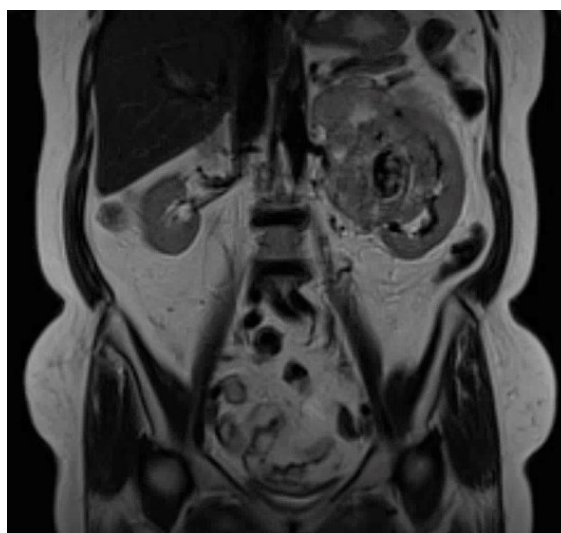


Figura 1. Resonancia magnética nuclear de abdomen en corte coronal, en la cual se evidencia tumoración en el riñón izquierdo que compromete el polo superior y tercio medio.

NEFRECTOMÍA CITORREDUCTORA EN LA ERA DE LA TERAPIA DIRIGIDA

A pesar de los resultados alentadores con el uso de los nuevos fármacos (IFN alfa o interleucina-2) para el tratamiento del CCRm, el efecto en el tumor primario era muy variable.¹⁰ Por el contrario, al realizar una NC se cumplía un importante paso dentro del esquema terapéutico: Se retiraba el tumor inicial y se esperaba un mayor control de la enfermedad. Además, se conseguía mejorar de alguna manera los síntomas del paciente con el objetivo de que pueda recibir terapia sistémica de manera inmediata y alcanzar los resultados esperados.¹

Con el paso de los años, surgió la interrogante de si realmente existía un beneficio con la terapia conjunta en estos pacientes, tomando en cuenta que el principio activo de la nueva generación de fármacos era distinta al IFN o a la interleucina-2 (IL-2).¹⁰ A fin de responder esta interrogante, en el 2009 se comenzaron a desarrollar estudios clínicos que evaluaban el uso de la NC combinada con inhibidores de la tirosina quinasa. Hasta ese momento, no había algún estudio con un buen nivel de evidencia que demostrara un beneficio claro de este procedimiento en el tratamiento de pacientes con CCRm.²

CARMENA fue un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 de no inferioridad y multicéntrico que evaluó el beneficio de la NC seguida del tratamiento con sunitinib vs. solo sunitinib en pacientes con CCRm. Además, estratificó a los pacientes según el riesgo pronóstico (intermedio o pobre) usando la escala del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). En total se logró reclutar 450 pacientes, 226 fueron asignados al tratamiento combinado y 224 fueron tratados solo con sunitinib. En el grupo que recibió tratamiento combinado, el 55,6% de los pacientes pertenecieron al grupo pronóstico intermedio y el

44,4% al de pronóstico pobre; mientras que en el grupo que fue tratado solo con sunitinib, los valores fueron 58,5% y 41,5%; respectivamente.²

En el subanálisis de la población con intención a tratar, la mediana de la SG del grupo tratado solo con sunitinib fue de 18,4 meses y del grupo que recibió tratamiento combinado fue de 13,9 meses; sin embargo, estos valores no fueron estadísticamente diferentes (HR = 0,89; IC 95% 0,71-1,1), lo cual favoreció la hipótesis del estudio de no inferioridad. Asimismo, la mediana de la SG fue mayor en el grupo tratado solo con sunitinib que en el grupo con tratamiento combinado tanto en los pacientes con pronóstico intermedio (23,4 vs. 19 meses; HR = 0,92; IC 95% 0,68-1,24) como en los de pronóstico pobre (13,3 vs. 10,2 meses; HR = 0,86; IC 95% 0,62-1,17). Además, la tasa de respuesta tumoral a la terapia fue la misma en los dos grupos de tratamiento (29,1% en el grupo tratado solo con sunitinib y 27,4% en el grupo con tratamiento combinado). Debido a que estos resultados fueron similares de manera individual en cada grupo pronóstico, sumado al pobre reclutamiento, el comité a cargo de CARMENA decidió terminar el ensayo antes de lo previsto.²

Por otro lado, SURTIME fue un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 multicéntrico que tuvo por objetivo investigar si un período de terapia con sunitinib previo a la NC (NC diferida) mejora el resultado de los pacientes con CCRm en comparación con la NC inmediata seguida de sunitinib, esto debido a que se identificó pacientes con resistencia innata a fármacos VEGFR-TKIs, como sunitinib, quienes tienen menos probabilidad de beneficiarse con este procedimiento quirúrgico. Se estratificaron a los pacientes principalmente según su estado funcional (0 vs. 1), definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que presentaron al momento del reclutamiento; el número de sitios metastásicos (1 vs. ≥ 2) y otras características propias del paciente y del tumor.¹¹

Tabla 1. Ventajas según el tratamiento inicial en el CCRm

Ventajas de iniciar tratamiento con NC	Ventajas de iniciar tratamiento con terapia sistémica
Paliativo/Reduce complicaciones en relación al tumor primario	Paliativo de los síntomas de la metástasis
Remueve potenciales fuentes de nuevas metástasis y nuevas mutaciones	Estabiliza/Regresión de la enfermedad
Mejora la función inmune	Reduce el tamaño del tumor (raramente afectado por cirugía)
Tratamiento dentro de un marco de aceptabilidad	Opción alternativa para los pacientes que no son candidatos para una NC (~30%) debido a la progresión de su enfermedad y a una probable complicación después de la cirugía
Mejor respuesta (respuesta completa). El tumor primario es a menudo de respuesta mínima a la terapia dirigida	

El estudio logró reclutar 99 pacientes (80 varones y 19 mujeres), los cuales tuvieron una edad promedio de 60 años. La supervivencia libre de progresión (SLP) a las 28 semanas para el grupo de NC inmediata ($n = 50$ pacientes) y de NC diferida ($n = 49$ pacientes) fue de 42% y 43%, respectivamente ($p = 0,61$). El HR de la SG del grupo NC diferida vs. NC inmediata fue 0,57 (IC 95% 0,34-0,95; $p = 0,03$), con una mediana de SG de 32,4 meses (IC 95% 14,5-65,3 meses) en el grupo de NC diferida y 15 meses (IC 95% 9,3-29,5 meses) en NC inmediata. A partir de estos resultados se concluyó que la NC diferida no mejoró la SLP de los pacientes a las 28 semanas; sin embargo, debido a este enfoque de tratamiento, más pacientes recibieron subitínib y su SG fue mayor (aunque este resultado no fue estadísticamente significativo), además permitió identificar a los pacientes con resistencia innata a la terapia sistémica.¹¹

OBSERVACIONES DE LOS ESTUDIOS CARMENA Y SURTIME

CARMENA es actualmente el trabajo con el mayor nivel de evidencia en esta materia. Debido a que es un estudio prospectivo, no tiene las desventajas que tienen los estudios retrospectivos, los cuales no se pueden controlar.¹² La idea al diseñar CARMENA fue darle un sustento científico a la NC, y justificar la combinación de este tratamiento quirúrgico y la terapia sistémica con el advenimiento de nuevos fármacos orientados a la terapia dirigida. Iniciar el tratamiento del CCRm con uno u otro abordaje tiene sus ventajas, tales como las expuestas en la Tabla 1.

Sin embargo, CARMENA cuenta con una serie de críticas que se deben destacar. En primer lugar, la cohorte analizada estuvo conformada por una gran proporción (~45%) de pacientes con pronóstico pobre, además de otras características (comorbilidades o pobre condición de desempeño) que propiciaban a iniciar el tratamiento con terapia sistémica y no con NC.¹² En segundo lugar, se debía considerar que la NC es un procedimiento quirúrgico complejo que acarrea posibles comorbilidades y mortalidad.³ Bajo estas condiciones, aquellos pacientes sometidos a un procedimiento con potenciales complicaciones postquirúrgicas tampoco eran candidatos ideales para recibir terapia sistémica, por lo que esta subpoblación no debió ser incluida dentro de este estudio. En tercer lugar, CARMENA fue diseñado como un estudio de no inferioridad, así que por medio de este no se puede estimar un beneficio real de la NC. Y por último, la población analizada no representó adecuadamente a los pacientes con CCRm, debido a que los pacientes que pueden tener cirugía son aquellos de buen pronóstico, casi inexistentes en este trabajo.²

Por otro lado, SURTIME no llegó a completar su población de reclutamiento (solo reunió 99 pacientes) y no logró cumplir con su objetivo principal, por lo que tuvo que ser publicado con un objetivo alternativo en relación a la SLP a las 28

semanas, proporcionando resultados similares a CARMENA. Muchas de las objeciones en este segundo ensayo clínico aleatorio van de la mano con las ya expuestas en líneas previas.¹¹

LA IMPORTANCIA DE LA SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Podemos inferir que dentro de la clasificación de los grupos pronóstico, los pacientes con buen pronóstico podrían beneficiarse de una NC de inicio; mientras que los que tienen pronóstico pobre, deberían empezar terapia sistémica cuanto antes. La clasificación de los pacientes para uno u otro procedimiento es vital a fin de ofrecer mejores resultados oncológicos y de sobrevida, además de una mejor calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de CCRm. Es por ello que se han realizado distintos modelos y escalas a lo largo de estos últimos años.

A finales del 2018, Lyon *et al.*¹³ desarrollaron dos modelos pronósticos para identificar a los pacientes que probablemente no se beneficien de la NC inicial, pero que pueden beneficiarse de la terapia sistémica inicial. El estudio fue retrospectivo e incluyó 313 pacientes que tuvieron NC por CCRm de 1990 a 2010, los cuales fueron clasificados en dos grupos según su época de tratamiento: 215 pacientes pertenecieron a la "era de las citoquinas" (1990-2004) y 98 a la "era contemporánea" (2005-2010). Además, se desarrollaron puntajes de riesgo para cada modelo para predecir la sobrevida específica para cáncer de acuerdo a la era.¹³

En el modelo pronóstico limitado a evaluar las características preoperatorias de los pacientes; la edad mayor a 75 años (HR = 1,9), el género femenino (HR = 1,9), los síntomas constitucionales (HR = 1,61), la linfadenopatía radiológica (HR = 1,59), y el trombo tumoral en vena cava inferior (HR = 1,65) se asociaron significativamente con la muerte por CCRm. Mientras que, en el segundo modelo, el cual además de evaluar las características anteriores evaluó las características postoperatorias patológicas como la necrosis coagulativa (HR = 1,51) y la diferenciación sarcomatoide (HR = 1,44), se obtuvo el mismo resultado. La mediana de la SG de los pacientes con CCRm en la era contemporánea que no tuvieron NC fue aproximadamente 8-9 meses. Con el uso de un modelo preoperatorio, los médicos pueden considerar un tratamiento sistémico de inicio en los pacientes con puntaje de riesgo de 8 puntos o más, y así reevaluar en base a la respuesta al tratamiento de inicio. Por lo tanto, en los pacientes que de acuerdo a esta escala de puntaje son designados al grupo de pronóstico pobre puede evitarse la NC como tratamiento de inicio.¹³

En 2018, la Asociación Europea de Urología actualizó sus guías clínicas para la utilización de NC en pacientes con CCRm sincrónico, tomando en consideración 5 recomendaciones: 1) No realizar NC en pacientes con pronóstico pobre según MSKCC

(grado de recomendación: fuerte); 2) no realizar NC inmediata en pacientes con pronóstico intermedio según MSKCC que tienen un tumor primario sincrónico asintomático y requieren de terapia sistémica con VEGFR-TKI (grado de recomendación: débil); 3) empezar sunitinib sin NC en pacientes con pronóstico intermedio según MSKCC que tienen un tumor primario sincrónico asintomático y requieren terapia sistémica con VEGFR-TKI; 4) discutir el retraso de la NC en pacientes con pronóstico intermedio según MSKCC en tratamiento con terapia sistémica a base de VEGFR-TKI, y que hayan demostrado beneficio sostenido a largo plazo o carga metastásica residual mínima (grado de recomendación: débil); y 5) realizar NC inmediata en pacientes con buen pronóstico según MSKCC que no requieran terapia sistémica (grado de recomendación: débil).¹⁴

NUEVAS DROGAS EN COMBINACIÓN CON LA NEFRECTOMÍA CITORREDUCTORA

Es importante destacar que el estándar de tratamiento para el CCRm ha cambiado desde enero 2019. Actualmente, existe un nuevo grupo de fármacos considerados inmunoterapia de nueva generación. Por ejemplo, la combinación de nivolumab más ipilimumab ha mostrado una mayor eficacia que el uso de estas drogas por sí solas en diferentes tipos de tumores, entre ellos el CCRm.¹⁵

El fundamento de esta combinación de fármacos nuevos se encuentra en el estudio CHECKMATE 214, el cual fue un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 que comparó el uso de nivolumab más ipilimumab seguido de monoterapia con nivolumab (550 pacientes) vs. sunitinib (546 pacientes) en pacientes con CCRm con pronóstico intermedio y pobre no tratados anteriormente. En este estudio se observó que la tasa de SG a los 18 meses fue significativamente más alta en el grupo tratado con nivolumab más ipilimumab (75%; IC 95% 70-78) en comparación con la monoterapia con sunitinib (60%; IC 95% 55-65) (HR = 0,63; IC 99,8% 0,44-0,89; $p < 0,001$). Asimismo, se obtuvo una tasa de respuesta objetiva mayor con el tratamiento con nivolumab más ipilimumab (42% vs. 27%; $p < 0,001$), con una respuesta completa 9% vs. 1%. Estos hallazgos respaldan el uso combinado de nivolumab más ipilimumab como un posible tratamiento de primera línea para pacientes con CCRm con pronóstico intermedio y pobre.¹⁵

Considerando que nivolumab e ipilimumab son fármacos nuevos, hasta la actualidad no existe algún ensayo clínico terminado o estudio publicado que los vincule con la NC, cuyo rol tiene que ser reevaluado con nuevas investigaciones. Actualmente, dos estudios clínicos en proceso de desarrollo que combinan el uso de la NC con inmunoterapia pre o postoperatoria se encuentran reclutando pacientes con CCRm, y se esperan pronto resultados.^{16,17}

CONCLUSIONES

La NC obtuvo un rol protagónico en el tratamiento de

los pacientes con CCRm al ser combinado con inmunoterapia (IFN alfa); además, por medio de este procedimiento se obtuvo mejores resultados en relación a la SG. Sin embargo, el panorama en relación al estándar del tratamiento en este estadio de la enfermedad ha sufrido cambios dramáticos en los últimos 20 años y el mecanismo de acción de las nuevas drogas es distinto al de los fármacos utilizados para sustentar la NC como opción de tratamiento. Los estudios CARMENA y SURTIME ofrecieron resultados que hacen cuestionar el rol de la NC en la nueva era de tratamiento para el CCRm; sin embargo, aún falta evidencia que combine a la NC con inmunoterapia de nueva generación, dado que esta última opción terapéutica se ha convertido en el nuevo estándar de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Metastatic Renal Cancer: A Combined Analysis. *J Urol*. 2004 Mar;171(3):1071-6.
2. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval J-B, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Aug 2;379(5):417-27.
3. Chery LJ, Karam JA, Wood CG. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016 Sep;14(9):696-703.
4. Garfield DH, Kennedy BJ. Regression of metastatic renal cell carcinoma following nephrectomy. *Cancer*. 1972 Jul;30(1):190-6.
5. Freed SZ, Halperin JP, Gordon M. Idiopathic regression of metastases from renal cell carcinoma. *J Urol*. 1977 Oct;118(4):538-42.
6. Wald G, Barnes KT, Bing MT, Kresowik TP, Tomanek-Chalkley A, Kucaba TA, et al. Minimal changes in the systemic immune response after nephrectomy of localized renal masses. *Urol Oncol*. 2014 Jul;32(5):589-600.
7. Bakos O, Lawson C, Rouleau S, Tai L-H. Combining surgery and immunotherapy: turning an immunosuppressive effect into a therapeutic opportunity. *J Immunother Cancer*. 2018 Dec 3;6(1):86.
8. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2001 Sep 22;358(9286):966-70.
9. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001 Dec 6;345(23):1655-9.
10. Zarrabi K, Fang C, Wu S. New treatment options for metastatic renal cell carcinoma with prior anti-angiogenesis therapy. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 2017 02;10(1):38.
11. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen J V, Blank CU, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Feb 13;5(2):164.
12. Bhindi B, Abel EJ, Albiges L, Bensalah K, Boorjian SA, Daneshmand S, et al. Systematic Review of the Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Targeted Therapy Era and Beyond: An Individualized Approach to Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019 Jan;75

- (1):111–28.
13. Lyon TD, Gershman B, Shah PH, Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Risk prediction models for cancer-specific survival following cytoreductive nephrectomy in the contemporary era. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2018 Nov;36(11):499.e1-499.e7.
 14. Bex A, Albiges L, Ljungberg B, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines for Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2018 Dec;74(6):805–9.
 15. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5;378(14):1277–90.
 16. Sharma P. M.D. Anderson Cancer Center. Nivolumab With or Without Bevacizumab or Ipilimumab Before Surgery in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer That Can Be Removed by Surgery - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Aug 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02210117>
 17. Larkin J. A Study of Anti-PD1 (Nivolumab) Therapy as Pre- and Post-operative Therapy in Metastatic Renal Cell Cancer (ADAPTeR) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Aug 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02446860>

Declaración de conflictos de intereses:

A.A. declara que es el director de la revista Carcinós. Los demás autores declaran que no tienen conflictos de intereses con esta publicación.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Carcinos es una revista de investigación científica cuyo objetivo es la divulgación de investigaciones originales, temas de revisión, casos clínicos y otros artículos de naturaleza científica orientada a la oncología.

Los editores de la revista *Carcinos* dan la bienvenida a las contribuciones realizadas por los investigadores y que ven en nosotros un medio de difusión de sus investigaciones científicas. Nuestra revista está dirigida principalmente a profesionales de la salud que se desempeñan en las diferentes áreas que la oncología pueda involucrar y, en forma secundaria, pero no menos importante, está dirigida

a cualquier lector interesado en obtener conocimientos sobre los temas tratados en nuestra revista, y en quienes esperamos, el cáncer se torne en un tema de interés.

Buscamos una alta calidad en los artículos publicados, por lo que los manuscritos enviados a la revista *Carcinos* deben ser inéditos y reunir una serie de requisitos tanto de forma como de fondo. La investigación debe estar bien justificada, bien planteada, diseñada adecuadamente y aprobada éticamente. Ni Oncosalud, ni los editores, tendrán responsabilidad legal si hubiera reclamos por compensaciones.

1. ESPECIFICACIÓN DEL TIPO DE MANUSCRITO

Descripción de los manuscritos	Resumen	Límite de palabras	Tablas/ Figuras	Referencias
Editorial Los editores pueden solicitar un editorial para acompañar a un artículo aceptado en el mismo número de la revista. Estos manuscritos generalmente no son revisados por pares.	Sin resumen	Máx. 1500 palabras (sin incluir el título, las referencias y la leyenda de la figura)	Máx. 1	Máx. 10
Artículos originales (Consulte la sección "Preparación del manuscrito" para obtener más detalles). Describen hallazgos novedosos que son de amplio interés para los investigadores. Las revisiones sistemáticas, los meta-análisis y ensayos clínicos se clasifican como artículos. Son revisados por pares y, cuando sea requerido, por un bioestadístico.	Resumen estructurado; máx. 300 palabras	Máx. 3000 palabras (sin incluir el título, el resumen, las referencias y las leyendas de las figuras).	Máx. 6 Las tablas o figuras adicionales serán publicadas <i>online</i> como material suplementario.	Generalmente máx. 60
Original breve Son trabajos originales que corresponden a reportes preliminares o resultados de algún re-análisis. Son revisados por pares y, cuando sea requerido, por un bioestadístico.	Resumen estructurado; máx. 200 palabras	Máx. 1000 palabras (sin incluir el título, el resumen, las referencias y las leyendas de las figuras).	Máx. 5	Máx. 30
Reportes de casos Son informes breves, concisos y novedosos que representan una contribución significativa y oportuna a la investigación del cáncer. Son revisados por pares.	Resumen no estructurado; máx. 200 palabras	Máx. 1500 palabras (sin incluir el título, el resumen, las referencias y las leyendas de las figuras).	Máx. 4 por caso	Máx. 30
Artículos de revisión Están enfocados en temas de interés para una audiencia amplia. Generalmente, el Director de la revista solicita artículos de revisión; no obstante, los investigadores pueden enviar a la revista una propuesta con un breve resumen del tópico que van a revisar. Son revisados por pares.	Resumen no estructurado; máx. 200 palabras	Máx. 4000 palabras (sin incluir el título, el resumen, las referencias y las leyendas de las figuras).	Máx. 4	Generalmente máx. 60
Correspondencia Expresa una breve opinión a un artículo publicado en la revista. En algunas ocasiones el Director de la revista puede invitar al autor del artículo a realizar una réplica al comentario, las observaciones que no califiquen como artículos originales pueden ser publicados con el formato de correspondencia. Generalmente no son revisados por pares.	Sin resumen	Máx. 1200 palabras (sin incluir el título, las referencias y la leyenda de la figura)	Máx. 1	Máx. 10
Erratum Es la corrección de un artículo publicado. El autor principal puede enviar un <i>erratum</i> , el cual será revisado por el comité editorial, y de ser aprobado será publicado en el siguiente número de la revista.				

Las figuras deben etiquetarse secuencialmente y citarse en el texto. Cada figura debe suministrarse con un título, leyenda y detalles de propiedad (nombre e institución); además, debe cumplir con los siguientes requisitos de formato:

- Formato de archivo = "JPG", "BMP", "GIF", "PNG"
- Resolución mínima = 300 dpi a 21 cm de ancho por 12 cm de alto

***Imágenes de portada para la revista:** Se pueden utilizar imágenes interesantes relacionadas con el cáncer para su consideración en la portada de la revista.

Las tablas deben haber sido creadas en Microsoft Word y enviadas en el formato "DOC" o "DOCX". Las tablas solo deben usarse para presentar datos esenciales y no deben duplicar lo que está escrito en el texto. Asegurarse de que cada tabla se cite dentro del texto y en el orden correcto. Por ejemplo: (Tabla 1).

2. PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Los manuscritos deben ser enviados en formato "DOC" o "DOCX", en formato A4, letra arial 12 y con márgenes de 3 cm. Tener en cuenta que los artículos originales deben tener la siguiente estructura:

2.1. Página del título: Debe incluir los siguientes elementos:

Título: Considerar un título breve, informativo, y evitar el uso de abreviaciones. Incluir en el título palabras clave que identifiquen la naturaleza de la investigación. **Adicionalmente se debe incluir el título traducido al idioma inglés.**

Autores y afiliaciones: Los autores deben incluir nombres y apellidos completos. No se deben incluir los grados académicos. Se debe incluir los nombres y lugar de ubicación de la institución a la cual los autores están afiliados.

Título abreviado: Se debe incluir un título breve (hasta 60 caracteres) que describa perfectamente el trabajo realizado.

Autor para la correspondencia: Nombre completo del autor a la que la correspondencia debe ser dirigida. Se debe incluir la dirección postal, el teléfono y el correo electrónico.

Financiamiento del Trabajo: Los autores deben indicar como fue financiada la investigación. Debe empezar con la siguiente oración: "Este estudio fue financiado por..."

Declaración de conflicto de intereses: Los autores deben declarar si existen o no potenciales conflictos de intereses con la investigación. Por ejemplo: "Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta publicación" o "Dr. A y el Dr. B tienen participaciones financieras en la Compañía X".

Agradecimientos: Deben ser breves e indican que personas contribuyeron con la realización del estudio.

2.2. Resumen:

El resumen de un artículo original no debe contar más de 300 palabras y debe estar estructurado de la siguiente manera: Introducción, describe el contexto y objetivos del estudio; Métodos, describe cómo fue realizado el estudio y el tipo de análisis utilizado; Resultados, incluye los principales hallazgos; Conclusiones, breve resumen de las principales implicaciones del estudio.

Adicionalmente se debe incluir el resumen traducido al idioma inglés.

2.3. Palabras Clave (descriptores):

Seleccione 4 palabras de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) (http://decs.bvs.br/E/DeCS2010_Alfab.htm). **Adicionalmente se deben incluir las palabras clave (keywords) traducidas al idioma inglés.**

2.4. Introducción:

Debe ser escrito desde el punto de vista de los investigadores, es una exposición breve del estado actual y los antecedentes del tema a desarrollar. Debe incluir además la justificación y los objetivos del estudio.

2.5. Métodos:

Esta sección debe contener detalles suficientes para que se puedan reproducir todos los procedimientos y debe incluir referencias. Incluir el diseño del estudio, las características de la población o de las muestras biológicas utilizadas. Debe detallar los aspectos éticos involucrados en el desarrollo de la investigación (revisar aspectos éticos) y los procedimientos realizados. Además, se debe describir como se midieron o describieron las variables de interés, y las pruebas estadísticas realizadas, así como, los niveles de significancia.

Consideraciones estadísticas: Si el artículo reporta un ensayo clínico randomizado u otros estudios prospectivos comparativos, los autores deben incluir un diagrama CONSORT (<http://www.consort-statement.org/>). Se debe reportar los valores reales de significancia p (por ejemplo, no incluir $p < 0,05$, sino $p = 0,048$). Los autores pueden reportar las diferencias en *Odds Ratios* o *Hazards Ratios* y además incluir comparación de las diferencias absolutas de la medición primario (ejemplo, sobrevida a "x" años, o diferencias en la proporción de éxitos de tratamiento).

2.6. Resultados:

Se debe incluir los resultados, en forma clara y sin interpretaciones. Los resultados se pueden complementar con tablas y figuras, las cuales no deben describirse extensamente en el texto.

Cuando sea apropiado incluir riesgos relativos o absolutos, o disminución de riesgo e intervalos de confianza.

2.7. Discusión:

En esta sección se deben interpretar los resultados obtenidos y su importancia, con comentarios objetivos concisos que describan su relación con otros trabajos en el área. Se deben incluir las limitaciones del estudio. El último párrafo de esta sección debe resaltar la(s) conclusión(es) principal(es), y proporcionar alguna indicación de la dirección que debe tomar la investigación futura.

2.8. Referencias:

Listar todas las referencias utilizadas en el orden en el que aparecen en el manuscrito. Las referencias se redactarán siguiendo las normas del Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Ver ejemplos en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Los números de referencia son superíndices y deben numerarse secuencialmente a lo largo del texto, tablas y leyendas de figuras.

3. LINEAMIENTOS DE ÉTICA Y BUENAS PRÁCTICAS

Los investigadores deben participar durante toda la investigación (desde la propuesta de investigación hasta su publicación) de acuerdo con las mejores prácticas y códigos de conducta de los organismos profesionales pertinentes y/o los organismos reguladores nacionales e internacionales. Los requisitos para todas las categorías de artículos deben cumplir con los "*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*" (Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas) desarrollados por el *International Committee of Medical Journal Editors* (<http://www.icmje.org>).

Autoría: La principal responsabilidad de los autores es asegurar que todos los investigadores incluidos hayan contribuido en la investigación que originó el manuscrito. Todos los autores deben asumir públicamente la responsabilidad del contenido del documento. Se recomienda decidir desde una fase inicial de la planeación del proyecto de la investigación a quienes se les atribuirá la autoría, quienes serán colaboradores y quienes recibirán reconocimiento. Aquellas personas que hayan contribuido pero que no reúnan los requerimientos para autoría, deben ser incluidas en "agradecimientos".

El autor para correspondencia es responsable de enumerar a todos los autores y sus contribuciones al trabajo. Para calificar como autor para correspondencia debe cumplir con todos los siguientes criterios:

1. Ideó o diseñó el trabajo que condujo a la presentación, obtención de los datos y jugó un papel importante en la interpretación de los resultados.
2. Redactó o revisó el manuscrito.

3. Aprobó la versión final.

4. Acordó ser responsable de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las preguntas relacionadas con la precisión o la integridad de cualquier parte del trabajo se investiguen y resuelvan adecuadamente.

Cambios en la autoría: Es responsabilidad del autor para correspondencia asegurarse de que la lista de autores sea correcta en el momento de enviar el manuscrito a *Carcinos*. Todos los cambios que se realicen (por ejemplo, orden de los autores, adición o retiro de un autor) deben ser aprobados por todos los autores y debe solicitarse al Director de la revista con una carta que consigne la firma de todos los autores (o cartas independientes dando a conocer el hecho).

Conflicto de intereses: Existe conflicto de intereses cuando la interpretación o presentación de los resultados puede ser influenciada por relaciones personales o financieras con otras personas u organizaciones. Pueden incluir cualquiera de los siguientes:

- **Financiamiento:** Apoyo de investigación (incluidos sueldos, equipo, suministros, reembolso por asistir a simposios y otros gastos) por organizaciones que pueden ganar o perder financieramente a través de esta publicación. Debe indicarse el papel del organismo de financiación en el diseño del estudio, la recopilación, el análisis de datos y la decisión de publicar.
- **Empleo:** Reciente, empleo actual o anticipado de cualquier organización que pueda ganar o perder financieramente a través de esta publicación.
- **Intereses financieros personales:** Acciones o participaciones en compañías que pueden ganar o perder financieramente a través de la publicación; honorarios de consulta u otras formas de remuneración de organizaciones que pueden ganar o perder financieramente; patentes o solicitudes de patentes cuyo valor puede verse afectado por la publicación.
- **Patentes:** Tener o solicitar actualmente patentes relacionadas con el contenido de un manuscrito; recibir reembolso, honorarios, financiación o salario de una organización que posee o ha solicitado patentes relacionadas con el contenido del manuscrito.

Revisión por pares: Los manuscritos enviados para revisión por pares son evaluados por al menos un revisor independiente (a menudo dos o más). Los documentos que los editores juzguen de falta de interés general o que de otro modo sean inadecuados, se rechazarán rápidamente sin revisión externa. Los editores toman una decisión basada en las evaluaciones de los revisores:

- **Aceptar,** con o sin revisiones editoriales.
- **Revisar,** con el autor abordando las preocupaciones planteadas por los revisores antes de llegar a una decisión final.
- **Rechazar,** pero indicar a los autores que un trabajo posterior podría justificar una nueva presentación.

- **Rechazar directamente**, generalmente por razones de interés especializado, falta de novedad, avance conceptual insuficiente o problemas técnicos e interpretativos importantes.

La selección del revisor es fundamental para el proceso de publicación, y basamos nuestra elección en base a muchos factores; tales como, la experiencia, la reputación y las recomendaciones específicas. Un revisor puede rechazar la invitación a evaluar un manuscrito cuando se perciba un conflicto de intereses (financieros o de otro tipo).

Anonimato y Confidencialidad: Se requiere que los editores, los autores y los revisores mantengan la confidencialidad de todos los detalles del proceso editorial y de revisión por pares en los manuscritos enviados. A menos que se declare lo contrario como parte de la revisión por pares abierta, el proceso de revisión por pares es confidencial y se realiza de forma anónima. Todos los detalles sobre los manuscritos enviados se mantienen confidenciales y no se emiten comentarios a terceros u organizaciones sobre los manuscritos que se están considerando o si se rechazan. Los editores están limitados a hacer comentarios públicos sobre el contenido de un artículo publicado y su evaluación.

Al aceptar una invitación para evaluar un manuscrito, los revisores deben mantener el manuscrito y los datos asociados confidenciales, y no redistribuirlos sin el permiso de la revista. Los revisores deben tener en cuenta que nuestra política es mantener sus nombres confidenciales y que hacemos todo lo posible para garantizar esta confidencialidad. Sin embargo, no podemos garantizar el mantenimiento de esta confidencialidad frente a una acción legal exitosa para divulgar la identidad.

Material contenido en otras publicaciones: Los autores que deseen incluir figuras, tablas o pasajes de textos incluidas en otras publicaciones, deben obtener un permiso de quién posea el derecho de autor, e incluir la evidencia de que el permiso ha sido otorgado. Se asumirá que cualquier material sin tal evidencia es original de los autores.

Publicación duplicada y redundante: Los trabajos deben ser originales y no deben publicarse o enviarse para su publicación en otra revista o medio de difusión. El "autoplagio" se considera una forma de publicación redundante y ocurre cuando un autor reutiliza partes sustanciales de su propio trabajo publicado sin proporcionar las referencias apropiadas.

Plagio: Es la práctica de un autor que trata de pasar el trabajo de otra persona como propio. El plagio menor sin intención deshonesto es relativamente frecuente, por ejemplo, cuando un autor reutiliza partes de una introducción de un artículo anterior. *Carcinos* utiliza *Ithenticate* (<http://www.ithenticate.com/>) para detectar contenido original y publicado en los manuscritos enviados.

Consentimiento informado: Los trabajos realizados deben contar con la aprobación de la

institución donde se llevó a cabo la investigación. Las investigaciones realizadas en humanos deben haber sido aprobadas por un comité de ética; asimismo, los individuos incluidos en el estudio deben haber firmado un consentimiento informado aceptando su participación. Las investigaciones en seres humanos deben haber sido conducidas de acuerdo a los principios expresados en la Declaración de Helsinki (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>).

En todos los tipos de manuscritos se deben tomar todas las medidas razonables para proteger el anonimato del paciente. Si en la investigación es necesario publicar imágenes identificables de los participantes (o un padre o tutor legal para participantes menores de 16 años), el manuscrito debe ir acompañado de una declaración que acredite que los autores han obtenido el consentimiento para la publicación de las imágenes. Si el participante ha fallecido, se debe solicitar el consentimiento del pariente más cercano del participante. Las imágenes sin el consentimiento apropiado deben eliminarse de la publicación.

En ciertos estudios, en los cuales no es posible obtener el consentimiento informado (ejemplo, trabajos retrospectivos), el autor debe contar con una aprobación del comité de ética que explique que no se requiere del consentimiento informado de los pacientes. Cuando se reporte investigaciones realizadas en animales de experimentación, se debe indicar las guías institucionales o internacionales que fueron seguidas.

Falsificación y fabricación de datos: La falsificación consiste en alterar datos de investigación con la intención de dar una falsa impresión. Esto incluye, entre otros, manipular imágenes, eliminar valores atípicos o "inconvenientes", o cambiar, agregar u omitir puntos de datos. La fabricación es la práctica de inventar datos o resultados, y registrarlos o informarlos en el registro de investigación. La falsificación y fabricación de datos se encuentran entre los problemas más graves de la ética científica, ya que pone en tela de juicio la integridad, credibilidad y el registro de datos.

Se permite alguna manipulación menor de imágenes para mejorarlas y facilitar su lectura. La manipulación técnica adecuada incluye ajustar el contraste, el brillo o el balance de color si se aplica a la imagen digital completa (no partes de la imagen). Los autores deben notificar a la revista si se ha realizado alguna manipulación técnica. La manipulación incorrecta consiste en oscurecer, mejorar, borrar o introducir nuevos elementos en una imagen.

Mala conducta: *Carcinos* seguirá las directrices de Comité de Ética en Publicación (COPE, por sus siglas en inglés; <https://publicationethics.org>) que describen cómo tratar los casos de sospecha de mala conducta (<https://publicationethics.org/misconduct>). Como parte de la investigación, la

revista puede optar por actuar de la siguiente manera:

- Suspender la revisión o publicación de un documento hasta que el problema haya sido investigado y resuelto.
- Solicitar al autor información adicional, incluyendo datos o imágenes originales, o aprobación del comité de ética.
- Investigar otros trabajos que se crean afectados.
- Enviar las inquietudes al empleador del autor o a la persona responsable de la investigación en la institución del autor.
- Referir el asunto a otras autoridades u organismos reguladores.
- Presentar en forma anónima a COPE el caso para obtener orientación adicional sobre las medidas a tomar.

4. AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

Una vez que el artículo ha sido aprobado para su publicación, cada autor recibirá una invitación por correo electrónico para firmar una declaración jurada de autoría y autorización de publicación, confirmando que el manuscrito no contiene material cuya publicación violaría los derechos de autor de otras personas o instituciones. Los artículos no serán aceptados hasta que los autores no hayan firmado dicho documento.

5. ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS

Los manuscritos deben ser enviados por correo electrónico a carcinos.oncosalud@auna.pe, o en dispositivos de registro digital en las oficinas de la revista (Av. Guardia Civil 571, Piso 3, San Borja).

La clínica oncológica más grande del país

Oncosalud
Tu lucha, *mi* lucha.



San Borja

Únicos con más de
**250 médicos
especialistas
en oncología**

Más de
**13,000 vidas
salvadas⁽¹⁾**



La Encalada



San Isidro



Benavides

Tasa de **supervivencia
de 69.9% a 5 años**
comparable a países de
primer mundo, como
USA y Canadá.⁽¹⁾



San Borja

(1) DCA (Dirección Científica y Académica Oncosalud) Tasa promedio de supervivencia Oncosalud en 28 años: 55% en 26,000 pacientes tratados.

Ya somos más
de **800,000** Afiliados



Afílate en línea **oncosalud.pe**
o llámanos **513-7900** (Opción 2)

 **ncosalud**

Tu lucha, *mi lucha.*

Clínica Oncosalud de Alta Especialización



Hospitalización, Centro Quirúrgico, UCI, Emergencia,
Quimioterapia y Housepital (nuevo servicio de atención médica a domicilio*).

*La atención se inicia con la interconsulta de su médico tratante en Clínica Oncosalud. Servicio que aplica a los pacientes que cumplan los criterios de ingreso a la unidad. (HOUSEPITAL)

 **ncosalud**

Tu lucha, *mi* lucha.