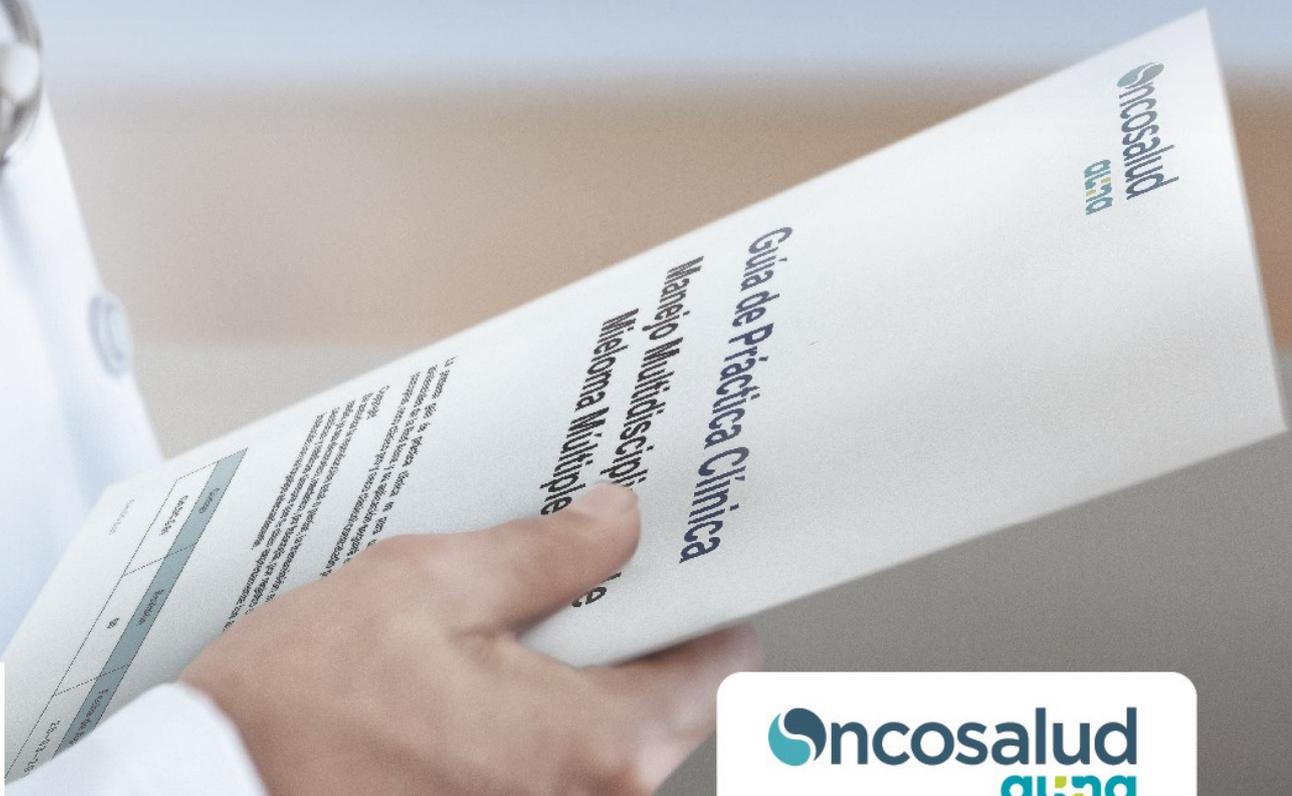


ISSN (impreso) 2222-5730
ISSN (electrónico) 2518-8127

Carcinomas

Revista de Investigación Oncológica
Volumen 8, Número 1, Julio 2018

Guías de Práctica Clínica
Oncosalud-Auna
con enfoque multidisciplinario



Oncosalud
auna

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 Privada San Juan Bautista (Perú)

Dr. Franco Doimi

Oncosalud—AUNA (Perú)

Dr. Richard Dyer

Oncosalud—AUNA (Perú)

Mg. Claudio Flores

Universidad Nacional Mayor de San Marcos (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)

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 8, Julio 2018



Imagen de la portada: Aliaga K. *et al.* (página 39) presentan una revisión del proceso de elaboración de Guías de Práctica Clínica Adaptadas.

Carcinos

ISSN 2222-5730

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

Carcinos es una publicación trimestral 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.com.pe

Tiraje: 1000 ejemplares

Impreso por CGB

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

Julio 2018

oncosalud
auna

Contenido

Editorial	Páginas
<i>Aguilar A.</i> La Medicina basada en la evidencia, guías de práctica clínica, bases para la atención médica centrada en el paciente	1
Artículos Originales	
<i>Salinas J., et al.</i> Incidencias y características de las caídas en pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas	3
<i>Casavilca S., et al.</i> Características clínicopatológicas asociadas a la sobrevida de los pacientes con astrocitoma pilocítico	10
<i>Calderón G., et al.</i> Concurrencia de cáncer de mama e infecciones virales: Serie de casos y Revisión bibliográfica	19
Reportes de casos	
<i>Ramos M., et al.</i> Adenocarcinoma coloide pulmonar: Reporte de caso	29
<i>Robles J. y Belzusarri O.</i> Radioterapia fraccionada adyuvante después de la resección de hemangiopericitoma intracraneal	34
Temas de revisión	
<i>Aliaga K., et al.</i> Proceso de elaboración de Guías de Práctica Clínica Adaptadas y Perspectiva de Oncosalud - AUNA	39

Medicina basada en la evidencia: Guías de práctica clínica y las bases para la atención médica centrada en el paciente

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

La historia de la medicina en el mundo está plagada de hitos que han resaltado las diferentes épocas en las que determinadas tendencias han cambiado la forma de dar y gestionar la salud con el fin de lograr las mejores tasas de respuesta en cuanto a la supervivencia y calidad de vida.

Hoy en día los pacientes y sus familias tienen el derecho de recibir servicios de salud seguros y de excelente calidad. A su vez los hospitales y clínicas tienen la obligación de garantizar que así sea, para lo cual deberán contar fundamentalmente con profesionales de la salud altamente entrenados y muy comprometidos con estas características de atención, una infraestructura especialmente concebida para la prestación, y poseer tecnología apropiada que conlleve a diagnósticos precisos y tratamientos "personalizados" para cada paciente.

Es así que todo servicio proveído por un hospital tiene que ser susceptible de medición, donde los resultados de los procesos de atención de los pacientes sean perfectamente objetivables y en los que indicadores especiales puedan medir la calidad de los servicios en aspectos claves como acceso, pertinencia, oportunidad, seguridad y continuidad. Para tales efectos, son importantes las instituciones normativas y de vigilancia emanadas de la respectiva autoridad sanitaria que evalúan permanentemente, y de forma conjunta con los equipos asistenciales del mismo hospital o servicio de salud, los procesos de atención de los pacientes.

En el sistema nacional de salud recaerá la función de buscar y garantizar la seguridad de los usuarios minimizando los riesgos potenciales inherentes al acto médico, estableciendo normas y procedimientos de registro, control, verificación de la competencia tecnológica, académica, científica, patrimonial, financiera y administrativa necesarias para la prestación de servicios de salud. Junto a estos, los programas de auditoría interna garantizan que los estándares de calidad se mantengan y mejoren, por lo que también son de importancia vital para las instituciones de salud.

En algunas ocasiones, los servicios de salud optan por aceptar que entidades acreditadoras nacionales o internacionales realicen auditorías transversales

de sus procesos asistenciales, administrativos, financieros, tecnología de la información, infraestructura física, etc. para evidenciar falencias, debilidades, fortalezas e identificar en consecuencia áreas de mejora continua.

Dentro de este contexto, la medicina basada en la evidencia y las guías de práctica clínica surgen como pilares de la atención de calidad centrada en el paciente, haciendo que la práctica médica actual involucre una atención personalizada y científicamente sustentada, sin perder de vista los cuatro principios éticos de la práctica médica como son la autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

La medicina basada en la evidencia es una estrategia de aprendizaje que se utilizó por primera vez en la década del 80 en la *Mc Master Medical School* de Canadá, la cual consistía en correlacionar adecuadamente los resultados de la investigación y la cuidadosa interpretación de la información clínica proveniente de las observaciones no organizadas. Pero no fue sino hasta 1992 en que un grupo de internistas y epidemiólogos liderados por David Sackett y Gordon Guyatt publican en el *JAMA* las primeras experiencias de esta universidad en esta área.

La medicina basada en la evidencia entre otros elementos se unen en bisagra a las guías de práctica clínica, conjunto de recomendaciones que finamente organizadas y estructuradas ayudan a los médicos a la toma de decisiones, convirtiéndose en extraordinarios instrumentos que gobiernan el saber médico. Las guías de práctica clínica dan respuesta a preguntas clínicamente elaboradas basándose en la información previamente buscada de forma ávida, priorizando la evidencia científica y brindándola en forma de recomendaciones.

En este número de *Carcinos* publicamos un excelente artículo de revisión titulado "Proceso de elaboración de Guías de Práctica Clínica Adaptadas y Perspectiva de Oncosalud - AUNA", donde la Dra. Karina Aliaga Llerena y el equipo de elaboración de guías de práctica clínica de la Dirección Científica y Académica de AUNA nos explican los rigores metodológicos y los exigentes sistemas de

calificación que han seguido para dotar a Oncosalud y AUNA con una de estas importantes herramientas cuyo uso contribuye a una atención de salud de calidad.

Es así que todo aquél hospital o servicio de salud, público o privado, que disponga de todas estas disciplinas, dispositivos y herramientas, podrán sin

duda dar una atención sanitaria de calidad, personalizada, maximizando la seguridad y minimizando el riesgo de sus usuarios.



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

Incidencias y características de las caídas en pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas

Incidents and characteristics of falls in hospitalized patients in the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Juana Salinas¹, Esther Chávez¹, Hayde Falcon²

1, Departamento de Investigación, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima - Perú.

2, Escuela de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima - Perú.

RESUMEN

Introducción: Las caídas son un riesgo hospitalario y representan un importante problema de salud tanto para el paciente que se ve afectado a nivel físico, psicológico, social y económico; así como para la institución que lo atiende, debido a costos generados por estancias hospitalarias prolongadas y la responsabilidad médico - legal que ello genera. **Objetivo:** Determinar la incidencia y las características de las caídas en pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) "Dr. Eduardo Cáceres Graziani" durante el período 2016 - 2017. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes registrados en el formato N°11 del reporte de caídas (Resolución Jefatural N°36-2016-J/), los cuales ingresaron a unidades de hospitalización en el INEN. Se excluyeron reportes con datos incompletos o ilegibles. **Resultados:** Se evaluaron 94 casos, de los cuales la mayor proporción de caídas se presentó en pacientes de género masculino (58,8%), edad menor a 15 años (32,9%) y estado físico con grado de dependencia (70,2%); provocando principalmente lesiones leves (80,8%). Además, el servicio de hospitalización de Pediatría fue el que mostró el mayor número de caídas (31,9%), durante el turno diurno de enfermería (58,9%) y en la habitación de cada paciente (80,9%); siendo el uso de calzado inapropiado la causa más frecuente (16%). **Conclusiones:** Las caídas en pacientes hospitalizados suceden con mayor frecuencia en un grupo poblacional, escenario y turno específicos, sin variar marcadamente sus porcentajes de un año a otro. La información descrita podría orientar a diseñar actividades dirigidas a reducir las tasas de caídas en el INEN.

Palabras clave: *Caída; paciente oncológico; factores intrínsecos; factores extrínsecos.*

ABSTRACT

Introduction: Falls are a hospital risk and represent a major health problem for the patient that is affected physically, psychologically, socially and economically; as well as for the institution that attends it, due to costs generated by prolonged hospital stays and the medical - legal responsibility that this generates. **Objective:** To determine the incidents and characteristics of falls in hospitalized patients at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) "Dr. Eduardo Cáceres Graziani" during the period 2016 - 2017. **Methods:** A descriptive and retrospective study of the patients registered in the N°11 of the fall report (Directorial Resolution N°36-2016-J/), who were admitted to hospitalization units in the INEN. Reports with incomplete or illegible data were excluded. **Results:** A total of 94 cases were evaluated, of which the highest proportion of falls occurred in male patients (58.8%), age less than 15 years (32.9%) and physical state with degree of dependence (70.2%); causing mainly minor injuries (80.8%). In addition, the pediatric hospitalization service showed the highest number of falls (31.9%), during the nursing day shift (58.9%) and in the room of each patient (80.9%); being the use of inappropriate shoes the most frequent cause (16%). **Conclusions:** Falls in hospitalized patients occur more frequently in a specific population group, setting and shift, without sharply varying their percentages from one year to the next. The information described could guide the design of activities aimed at reducing fall rates in the INEN.

Keywords: *Fall; oncological patient; intrinsic factors; extrinsic factors.*

Autor para correspondencia:

Juana Salinas Guevara

Departamento de Investigación, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima - Perú

Av. Angamos Este 2520-Surquillo

Lima 34 - Perú

Teléfono: ++511 2016500 anexo 3010

Email: jsalinas@inen.sld.pe

Recibido el 09 de marzo de 2018

Aceptado para publicación el 10 julio de 2018

INTRODUCCIÓN

Todo ingreso de un paciente a una institución hospitalaria conlleva riesgos, siendo uno de ellos la caída, que de acuerdo a la Organización Mundial de la salud (OMS) es un “acontecimiento involuntario que hace perder el equilibrio y dar con el cuerpo en tierra u otra superficie firme que lo detenga”, causando lesiones leves a graves, e incluso la muerte.¹

Algunos estudios apuntan que las caídas constituyen uno de los eventos adversos más prevalentes en el ambiente hospitalario,² representando cerca de 70% de los casos,³ con índices que varían de 1,4 a 10,7 caídas para cada mil pacientes/día dependiendo del hospital y del tipo de paciente. Las mismas pueden ocasionar daños, aumentar las complicaciones clínicas y el tiempo de internación de los pacientes, además de aumentar los costos hospitalarios de su tratamiento.^{4,5}

La mayoría de las caídas resulta en daño leve como escoriaciones o contusiones; sin embargo, entre 20% a 30% de los casos ocurren lesiones moderadas o graves como fracturas del fémur y cadera, y traumas del cráneo que causan limitaciones e incapacidades físicas; así como también, aumentan el riesgo de muerte.⁶

Se ha reportado que anualmente mueren 646 mil personas en todo el mundo debido a caídas, lo que la convierte en la segunda causa mundial de muerte por lesiones no intencionales, por detrás de los traumatismos causados por el tránsito.¹ Más del 80% de las muertes causadas por caídas se registran en países subdesarrollados, y en su mayoría ocurren en las regiones del Pacífico Occidental y Asia Sudoriental.² A pesar de que las caídas conllevan un riesgo de lesión en todas las personas, factores como la edad, sexo y estado de salud pueden influir en el tipo de lesión y su gravedad. En todas las regiones del mundo, las mayores tasas de mortalidad por esta causa se presentan en la población mayor de 60 años. La mayor morbilidad corresponde a los mayores de 65 años, a los jóvenes de 15 a 29 años y a los menores de 15 años.¹

Además de los daños físicos, las caídas también pueden tener repercusiones psicológicas que se expresan por el miedo de caer nuevamente y por la pérdida de confianza en la capacidad de deambular con seguridad, principalmente en los ancianos. Esto puede llevar a una disminución de las actividades de la vida diaria, al empeoramiento de la disminución funcional, a la depresión y al aislamiento social.⁸

Por lo tanto, las caídas en el ambiente hospitalario son un importante problema mundial de salud pública e indicadores de calidad asistencial,⁹ debido

a que generan un daño adicional para el paciente, alterando su proceso de recuperación, con los riesgos que esto implica también para la familia y la institución, ya que como resultado de la caída habrá repercusiones de diferente índole, como son las físicas, psicológicas, sociales y económicas.¹⁰

El manejo y atención de pacientes hospitalizados en instituciones de salud de la región Latinoamericana tienen muchas similitudes debido a que los países comparten idioma y cultura; sin embargo, no existen publicaciones que describan la frecuencia y detalles de la caída hospitalaria en instituciones de tercer nivel en Perú.

El objetivo del presente trabajo es recoger la información de las caídas hospitalarias obtenida a través de una herramienta/informe que se aplicó a los pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) “Dr. Eduardo Cáceres Graziani” durante el periodo 2016 - 2017, para determinar la incidencia y las características de las caídas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente trabajo de investigación es de tipo descriptivo y retrospectivo.

Población

La población de estudio estuvo constituida por los pacientes que ingresaron a los diferentes servicios de hospitalización del INEN durante el periodo 2016 - 2017, y que se anotaron en las hojas de registro diario de caídas de pacientes del formato N°11 de la Institución (no mostrado). Este formato, de informe mensual, consta de 11 ítems; 5 relacionados a los factores intrínsecos del paciente (envejecimiento, enfermedades crónicas, enfermedades neoplásicas, medicación y tratamiento) y 6 relacionados con los factores extrínsecos (uso de calzado inadecuado, falta de iluminación, piso mojado, suelos resbaladizos, camas sin freno, y dificultades arquitectónicas); así como también, medidas adoptadas por el personal de enfermería. El instrumento es parte del “Manual de Supervisión de Enfermería en Hospitalización” y ha sido aprobado mediante Resolución Jefatural N°36-2016-J/INEN y el Memorando N°1405-2015-DENF/INEN. Los criterios de exclusión fueron las hojas de registro con datos incompletos o ilegibles.

Los servicios del INEN que fueron incluidos son: 1) UCI: Zona de cuidados intensivos; 2) Pediatría: Servicio que atiende a niños; 3) UTI: Unidad de tratamientos intermedios; 4) PACU: Unidad de cuidados post anestesia; 5) 6^{to} Piso Este: Alberga a los pacientes de cirugía de abdomen y neurocirugía;

6) 6^{to} Piso Oeste: Alberga a los pacientes de medicina interna, 7) 5^{to} Piso Este: Alberga a los pacientes de ginecología, senos, huesos y tumores mixtos, aislados; 8) 5^{to} Piso Oeste: Alberga a los pacientes de clínica; 9) 4^{to} Piso Este: Alberga a los pacientes de cabeza y cuello, ginecología y aislados; 10) 4^{to} Piso Oeste: Alberga a los pacientes de medicina interna; 11) 3^{er} Piso Este: Alberga a los pacientes adolescentes de todas las especialidades; 12) 3^{er} Piso Oeste: Alberga a los pacientes de trasplante de médula ósea.

Análisis estadístico

Los datos de este estudio fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 20, por medio del cual se realizó cálculos univariados para las variables cualitativas y gráficos para el análisis de la información.

RESULTADOS

Se evaluaron 94 casos, de los cuales la mayor proporción de caídas se presentó en pacientes de género masculino (58,8%). El 32,9% de los pacientes fueron menores de 15 años y el 24,5% tenían de 30 - 60 años.

El estado físico que predominó fue el dependiente (70,2%) seguido de estado físico independiente (29,8%). No se encontraron pacientes postrados que sufrieran de una caída. La lesión que se generó luego de la caída fue predominantemente leve (80,8%) seguida de la lesión moderada (18,1%) y grave en un paciente (1,1%).

Los servicios en el que predominaron las caídas fueron el de Pediatría (31,9%), el 5^{to} Piso Este (18,1%), el 6^{to} Piso Oeste (13,8%), 3^{er} Piso Este (11,7%), 6^{to} Piso Este (7,4%), 3^{er} Piso Oeste (6,4%), 4^{to} Piso Oeste (4,3%), 4^{to} Piso Este (3,2%) y 5^{to} Piso Oeste (3,2%). Mientras que los servicios en los que no se reportaron caídas fueron la UCI, UTI, PACU y emergencia.

Por otro lado, el lugar que predominó con mayor porcentaje de caídas fue la habitación de cada paciente (80,9%), seguido del baño (14,8%) y la ducha (3,2%). Además, el turno diurno de enfermería tuvo el predominio de las caídas (58,5%).

La comparación de los porcentajes entre las caídas sufridas en el año 2016 (n=47) y 2017 (n=47) mostró que se redujeron en el turno diurno (de 62 a 55%) y en aquellos con género masculino (de 62 a 55%). Por el contrario, las caídas aumentaron en la habitación de cada paciente (de 77 a 85%), en las caídas leves (de 72 a 89%) y en los pacientes con estado dependiente (de 68 a 72%) (**Tabla 1 y Figura 1**).

DISCUSIÓN

Los resultados demostraron que las caídas son eventos que tienden a presentarse en diferente proporción según la edad y género del paciente.¹¹ Dentro de las características generales de los pacientes, se encontró que las caídas predominaron en edades menores de 15 años y en el rango de 30 - 60 años. En contraste, otros reportes indican que las caídas son más frecuentes en ancianos. Por ejemplo, el estudio de Luzia *et al.*⁷ realizado en 174 pacientes adultos internados en unidades clínicas y quirúrgicas de la Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Brasil), reportó que la edad promedio de las caídas fue de 68 ± 13,7 años. Bueno-García *et al.*¹² reportaron que en una serie de 469 pacientes que sufrieron caídas en el Complejo Hospitalario de Cartagena (España), la edad media fue de 68,82 años.

Otros trabajos que evalúan la edad más frecuente de caídas en ancianos encuentran medianas aún más altas. Saiz-Vinuesa *et al.*¹³ reportaron que en una serie de 140 pacientes mayores de 65 años ingresados en el área médica del complejo Hospitalario de Albacete (España), la edad media de caídas fue de 79,9 años. Mientras que Olvera-Arreola *et al.*¹⁰ hacen referencia a los extremos de la vida, las personas mayores de 65 años representan los porcentajes más altos y está claramente evidenciado que a mayor edad aumentan los riesgos para sufrir este tipo de eventos. En relación a los factores adicionales a la edad, Silva¹⁴ hace referencia a los adultos mayores con limitación sensorial, del Hospital Base de la Red Asistencial Almenara, como un grupo con mayor tendencia a sufrir caídas en dicho centro.

Los niños son otro grupo cuyas caídas se deben en gran parte a su estado de desarrollo, a su curiosidad innata y al aumento de su nivel de independencia; o bien, está relacionado con la inseguridad y aprensión de los padres dentro del ambiente hospitalario. Estudios de Bagnasco *et al.*¹⁵ determinaron que la principal causa de las caídas en los niños era la distracción de los padres. Sin embargo, no se encontraron más estudios que informen datos estadísticos de caídas en pacientes menores de 15 años.

Con respecto al género de los pacientes, la mayor proporción de caídas se presentó en el género masculino (58,8%), resultado similar al que obtuvieron Luzia *et al.*⁷ (el 56,9% fueron caídas en pacientes masculinos) y Silva¹⁴ (caídas preferentemente en el adulto mayor). Por el contrario, en algunos estudios han reportado que las pacientes mujeres han sufrido mayor cantidad de caídas, como por ejemplo, en el estudio de Saiz-Vinuesa *et al.*¹³ (caídas en 51,9% de pacientes mujeres). Por otro lado, Olvera-Arreola *et al.*¹⁰ han

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes hospitalizados en el INEN que sufrieron caídas durante el período 2016 - 2017

	N	%
Género		
Femenino	39	41,5
Masculino	55	58,5
Edad (años)		
1 - 15	31	32,9
15 - 30	20	21,3
30 - 60	23	24,5
> 60	20	21,3
Caídas por año		
2016	47	50
2017	47	50
Turno		
Día	55	58,5
Noche	39	41,5
Servicio		
Pediatría	30	31,9
6to Este	7	7,4
6to Oeste	13	13,8
5to Este	17	18,1
5to Oeste	3	3,2
4to Este	3	3,2
4to Oeste	4	4,3
3ro Este	6	6,4
3ro Oeste	11	11,7
Lugar		
Habitación	76	80,9
Baño	14	14,8
Ducha	3	3,2
Pasadizo	1	1,1
Tipo de lesión		
Leve	76	80,8
Moderado	17	18,1
Grave	1	1,1
Causas		
Calzado inadecuado	15	16
Piso mojado	3	3,2
Otros	76	80,8
Estado físico		
Dependiente	66	70,2
Independiente	28	29,8

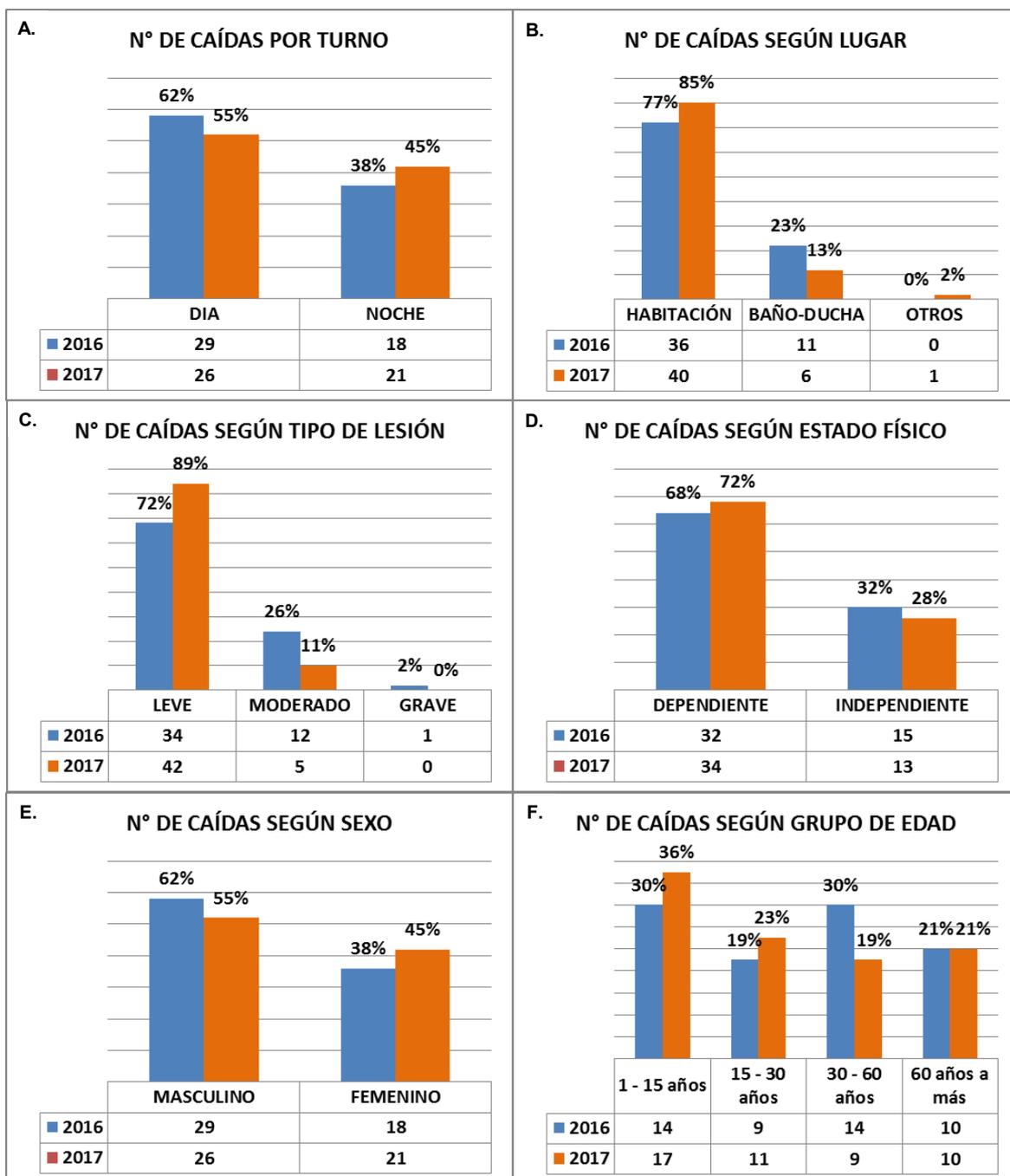


Figura 1. Supervivencia Comparación por año de las características clínicas de los pacientes hospitalizados en el INEN que sufrieron caídas durante el período 2016 - 2017

reportado que ambos géneros tienen un riesgo similar de sufrir caídas.

El estado físico previo a la caída de los pacientes hospitalizados en el INEN fue a predominio dependiente (movilidad disminuida) en 70,2% de estos casos; ellos necesitaban ayuda de algún familiar para poder deambular y realizar cualquier otra actividad fuera de la cama. Este resultado tiene correlación con el estudio de Luzia *et al.*⁷ en el que se obtuvo que el 35,6% evidencio movilidad perjudicada. Los resultados del INEN se contraponen con el estudio de Bueno-García *et al.*¹² donde el 28,8% conservaba la movilidad por lo que son considerados dentro del estado físico independiente, el 52,6% tenían disminuida la movilidad, el 15,3% era muy limitada y el 1,3% con movilidad nula es decir postrados. Además, Luzia *et al.*⁷ también obtuvieron un resultado similar en cuanto al estado dependiente con una evidencia de movilidad perjudicada con 35,6%.

Por otro lado, en cuanto al turno de enfermería en el que predominaron las caídas, en el turno diurno se presentó el mayor número de caídas (58,5%); correlacionándose con el estudio de Silva¹⁴, donde manifiesta que las caídas se dieron en el turno nocturno de madrugada entre las 01:00 y las 7:00 horas.

En relación al lugar donde se produjo la caída, se obtuvo en primer lugar la habitación de cada paciente (80,9%), seguido del baño (14,8%); lo que se correlaciona con los estudios de Vaccari *et al.*¹⁶ donde en una serie de pacientes hospitalizados en 127 camas de 3 unidades en Curitiba, Brasil, encuentran que el 65% de las caídas ocurrieron en el cuarto y el 26,3% en el baño debido al uso de medicamentos como diuréticos, laxantes y/o preparaciones que producen una mayor frecuencia y urgencia en las eliminaciones fisiológicas. Del mismo modo Bueno-García *et al.*¹² manifiestan que los lugares donde se produjeron las caídas fueron dentro de la habitación en 69,2% y el baño en 25,4% en su serie de 308 casos. Así mismo, Olvera-Arreola *et al.*¹⁰ refieren que el mayor número de caídas ocurrieron en la habitación del paciente. Silva¹⁴ informó que los pacientes hospitalizados en su mayoría sufren caídas por lipotimia mientras intentan ir al baño o alcanzar el urinario de su velador, en menor número mientras deambulan o están en la ducha, encontrándose relación entre los resultados del INEN y los antecedentes de estos dos autores.

Según la gravedad de la lesión, consecuencia de la caída del paciente, en este estudio se obtuvo que la mayoría fueron de tipo leves (80,8%), seguidas por las caídas moderadas (18,1%) y graves (1,1%). Estos resultados son similares a los obtenidos con el estudio de Bueno-García *et al.*¹² donde indica que 4 casos sufrieron fracturas, 15 casos con lesiones de

complicación media que requirieron realización de procedimientos diagnósticos adicionales o intervenciones invasivas, en 131 casos hubo pequeñas lesiones, erosiones, contusiones, hematomas que no requirieron pruebas complementarias o intervenciones invasivas y el resto, 305 caídas, no produjeron ninguna lesión física. Olvera-Arreola *et al.*¹⁰ refiere que entre el 20% y el 30% de las caídas causan daños físicos, desde lesiones moderadas como hematomas hasta fracturas (especialmente de cadera) o traumatismos craneoencefálicos. De igual manera, en el trabajo de Silva¹⁴ se menciona que indistintamente el 100% necesita evaluación médica, y que el 85% de estos requieren placas radiográficas y el 20% tomografía.

Por otra parte, dentro de las causas de caídas de los pacientes hospitalizados en el INEN, se encontró que la principal causa fue el uso de calzado inadecuado (16%) y piso mojado (3,2%), seguido de otros tipos de causas como infraestructura del hospital, iluminación ineficiente, suelos deslizantes o irregulares, mobiliario en mal estado, acceso difícil al timbre de llamada o al baño, tipo de pijamas, entre otros. Estos hechos suceden a pesar de que el uso de calzados antideslizantes en el ambiente hospitalario es una práctica habitual ya insertada en el protocolo de prevención, además de representar una estrategia simple y de fuerte adhesión por los adultos mayores de 60 años. Este dato también se evidencia en el estudio de Vaccari *et al.*¹⁶ en el que el uso de calzado sin antideslizante se encontró en el 14,2% de pacientes que sufrieron una caída.

Finalmente, los servicios del INEN con mayor prevalencia de caídas fueron el de Pediatría y el 5^{to} Piso Este. Resultados similares también se reportan en los estudios de Vaccari *et al.*¹⁶ donde refieren que los servicios con más caídas son medicina interna, neurología y oncología con 2,79; 2,77 y 2,41 por 1000 caídas de pacientes al día, respectivamente. Luzia *et al.*⁷ también reportaron que las caídas son más frecuentes en pacientes con enfermedades neurológicas (25,9%), neoplásicas (14,9%), cardiovasculares (13,8%) y respiratorias (12,6%). Olvera-Arreola *et al.*¹⁰ hacen referencia al servicio de oncología.

La limitación de la investigación es que la herramienta utilizada (cuaderno de registro de caídas) ha sido recientemente desarrollada en el instituto, y se están estableciendo mecanismos para que se registren todos los eventos ocurridos. En consecuencia, es probable que esta herramienta no haya registrado todos los eventos de caída y que las características no hayan sido descritas adecuadamente. Sin embargo, el desarrollo de esta herramienta y la logística incluida para su uso son un esfuerzo que debe continuar realizándose y progresivamente mejorando.

En conclusión, las caídas en pacientes

hospitalizados suceden con mayor frecuencia en un grupo poblacional de 1 a 15 años de edad, cuyas principales causas son el estado de desarrollo, curiosidad innata, aumento del nivel de independencia y distracción de los padres; sin variar marcadamente sus porcentajes de un año a otro. La información descrita podría orientar a diseñar actividades dirigidas a reducir las tasas de caídas en el INEN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organization WH. WHO Global report on falls prevention in older age 2008. World Health Organization. 2015:1-9.
2. de Paiva SAR, Berti HW. Eventos adversos: análise de um instrumento de notificação utilizado no gerenciamento de enfermagem. *Rev Esc Enferm USP*. 2010;44(2):287-94.
3. ADVERSOS E. Eventos adversos na clínica cirúrgica de um hospital universitário: instrumento de avaliação da qualidade. 2011.
4. Abreu C, Mendes A, Monteiro J, Santos FR. Quedas em meio hospitalar: um estudo longitudinal. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2012;20(3):597-603.
5. Schwendimann R, Bühler H, De Geest S, Milisen K. Characteristics of hospital inpatient falls across clinical departments. *Gerontology*. 2008;54(6):342-8.
6. Luzia MdF, Victor MAdG, Lucena AdF. Nursing Diagnosis Risk for falls: prevalence and clinical profile of hospitalized patients. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014;22(2):262-8.
7. Krishnaswamy B, Usha G. Falls in older people: national/regional review India. Chennai, Tamil Nadu, India: WHO background paper to the global report on falls among older persons. 2007. 2016.
8. Pereira S, Buksman S, Perracini M, Py L, Barreto K, Leite V. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Projeto Diretrizes Quedas em idosos São Paulo: Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina. 2001.
9. Commission J. Sentinel event data summary. Retrieved November. 2016;12:2016.
10. Olvera-Arreola SS, Hernández-Cantoral A, Arroyo-Lucas S, Nava-Galán MG, de los Ángeles Zapien-Vázquez M, Pérez-López MT, et al. Factores relacionados con la presencia de caídas en pacientes hospitalizados. *Rev Invest Clin*. 2013;65(1):88-93.
11. Organization WH. WHO global report on falls prevention in older age. 2007. World Health Organization. 2015:1-7.
12. Bueno-García MJ, Roldán-Chicano MT, Rodríguez-Tello J, Meroño-Rivera MD, Dávila-Martínez R, Berenguer-García N. Characteristics of the Downton fall risk assessment scale in hospitalised patients. *Enfermería Clínica (English Edition)*. 2017;27(4):227-34.
13. Saiz-Vinuesa M, Muñoz-Mansilla E, Muñoz-Serrano T, Córcoles-Jiménez M, Ruiz-García M, Fernández-Pallarés P, et al. Implantación de una guía de buenas prácticas para la prevención de caídas: percepción de los pacientes hospitalizados y sus cuidadores. *Revista de Calidad Asistencial*. 2016;31(6):329-37.
14. Silva IMZ. Efectividad del programa "Fortaleciendo el cuidado preventivo de enfermería" en el nivel de conocimientos, grado de cumplimiento de la valoración y medidas de control del riesgo de caídas en pacientes de los servicios de medicina del Hospital. *Revista Científica de Ciencias de la Salud*. 2013;6(1):97-102.
15. Bagnasco A, Sobrero M, Sperlinga L, Tibaldi L, Sasso L. Accidental falls in hospitalized children: an analysis of the vulnerabilities linked to the presence of caregivers. *J Prev Med Hyg*. 2010;51(2).
16. Vaccari É, Lenardt MH, Willi MH, Betiolli SE, de Oliveira ES. Safety of the hospital environment in terms of preventing falls on the part of the elderly: a descriptive study. *Online Brazilian Journal of Nursing*. 2014;13(3):271-81.

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/>

Características clinicopatológicas asociadas a la sobrevida de los pacientes con astrocitoma pilocítico

Clinicopathological characteristics associated with the survival of patients with pilocytic astrocytoma

Sandro Casavilca¹, Enrique Orrego², Antonio Wachtel³, Adela Heredia⁴, Miluska Castillo⁵, Carlos Chavez⁵, Carlos Barrionuevo¹, Carlos Castaneda^{5,6}

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

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

3, Departamento de Pediatría, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima - Perú

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

5, Departamento de Investigación, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima - Perú

6, Escuela de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima - Perú

RESUMEN

Introducción: El astrocitoma pilocítico es un tumor de crecimiento lento que ha sido considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un glioma de grado I. Su localización más común es el cerebelo y generalmente se presenta durante las dos primeras décadas de la vida. Esta neoplasia está asociada a un excelente pronóstico, con una supervivencia a los 5 años mayor al 95%. **Objetivo:** Describir las características clinicopatológicas asociadas con la supervivencia de pacientes con astrocitoma pilocítico. **Métodos:** Estudio observacional descriptivo y retrospectivo en pacientes con confirmación histopatológica de astrocitoma pilocítico atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante el periodo 1996 - 2010. **Resultados:** Durante el periodo de estudio se identificaron 27 pacientes con astrocitoma pilocítico. Las características asociadas con la sobrevida global (SG) fueron la edad mayor a 11 años ($p=0,028$), el índice de Karnofsky mayor a 80% ($p=0,006$) y la localización cerebelar/parietal/supraselar ($p=0,004$); mientras que las características asociadas con la sobrevida libre de progresión (SLP) fue la edad ($p=0,049$) y la presencia de fibras de Rosenthal ($p=0,020$). **Conclusiones:** El astrocitoma pilocítico es un tumor de pronóstico favorable, el cual presenta características clinicopatológicas como una edad mayor a los once años, un índice de Karnofsky mayor a 80%, localización cerebelar/parietal/supraselar, y cuya resección total del tumor se asocia a una mejor sobrevida.

Palabras clave: Astrocitoma pilocítico; sobrevida global; sobrevida libre de progresión.

ABSTRACT

Introduction: Pilocytic astrocytoma is a slow-growing tumor that has been considered by the World Health Organization (WHO) as a grade I glioma. The most common location is the cerebellum and usually occurs during the first two decades of life. This neoplasm is associated with an excellent prognosis, with 5-year survival greater than 95%. **Objective:** To describe the clinicopathological characteristics associated with the survival of patients with pilocytic astrocytoma. **Methods:** A descriptive and retrospective observational study in patients with histopathological confirmation of pilocytic astrocytoma treated at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) during the period 1996 - 2010. **Results:** During the study period, 27 patients with pilocytic astrocytoma were identified. The characteristics associated with overall survival (OS) were age greater than 11 years ($p = 0.028$), the Karnofsky index greater than 80% ($p = 0.006$) and the cerebellar/parietal/suprasellar location ($p = 0.004$); while the characteristics associated with progression free survival (PFS) was age ($p = 0.049$) and the presence of Rosenthal fibers ($p = 0.020$). **Conclusions:** Pilocytic astrocytoma is a favorable prognosis tumor, which presents clinicopathological characteristics such as age over eleven years old, a Karnofsky index greater than 80%, cerebellar/parietal/suprasellar localization, and whose total tumor resection is associated to a better survival.

Keywords: Pilocytic astrocytoma; overall survival; progression-free survival.

Autor para correspondencia:

Sandro Casavilca Zambrano
Departamento de Patología,
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima - Perú
Av. Angamos Este 2520-Surquillo
Lima 34 - Perú
Teléfono: ++511 2016500
Email: scasavilcazambrano@gmail.com

Recibido el 26 de febrero de 2018
Aceptado para publicación el 20 de julio de 2018

INTRODUCCIÓN

El astrocitoma pilocítico es un tumor de crecimiento lento, el cual comprende aproximadamente el 5,1% de todos los gliomas (0,37 por 100 mil personas por año),¹ y es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un glioma de grado I.² Es más común en niños y está asociado a un excelente pronóstico, con una tasa de supervivencia a los 5 años mayor al 95%; sin embargo, en algunos casos esta enfermedad puede ser agresiva, progresa rápidamente y causa la muerte.^{3,4,5}

El astrocitoma pilocítico puede ubicarse en cualquier parte del sistema nervioso central, aunque ocurre con mayor frecuencia en el cerebelo (42%), seguido del compartimiento supratentorial (36%), la vía óptica y el hipotálamo (9%), tronco encefálico (9%) y la médula espinal cordón (2%).⁴ Los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) presentan una mayor frecuencia de esta neoplasia que de otros gliomas, siendo el astrocitoma pilocítico la variante más frecuente (49% de los casos).⁶

Macroscópicamente, los astrocitoma pilocíticos son masas quísticas con un nódulo mural discreto, bien delimitados, aunque con infiltración microscópica en la periferia y con degeneración quística.³ Microscópicamente, tienen una apariencia bifásica con áreas densas de células bipolares que alternan con áreas laxas con microquistes. Las áreas densas se caracterizan por presentar fibras de Rosenthal y cuerpos granulares eosinofílicos positivos al ácido periódico de Schiff o contrastados en rojo con tricrómica de Masson. El componente laxo en ocasiones luce marcadamente de aspecto oligodendrogliol, aunque se realiza la presencia de procesos citoplasmáticos a la tinción de PGAF. Se pueden observar células gigantes y vasos de aspecto glomeruloide. Los núcleos son típicamente ovales y de cromatina blanda.⁷ En algunos casos se encuentra atipia y alta actividad mitótica. La presencia de necrosis tipo infarto está presente en 5 a 10% de los casos.⁸ Se han reportado casos raros de transformación maligna caracterizados por múltiples mitosis, proliferación endotelial y necrosis en pseudopalizada.⁷

Los astrocitomas pilocíticos presentan un amplio espectro de hallazgos histológicos que hacen difícil su clasificación, así como también, una historia natural diferente, con algunas lesiones que pueden evolucionar a lo largo de los años y otras que progresan y causan la muerte del paciente, de ahí la importancia de la determinación de variables patológicas que permitan predecir su conducta clínica.

El objetivo del presente trabajo fue describir las características clinicopatológicas asociadas con la

sobrevida de pacientes con astrocitoma pilocítico atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante el periodo 1996 - 2010.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente trabajo de investigación es de tipo observacional descriptivo y retrospectivo.

Población

Se incluyeron pacientes con confirmación histopatológica de astrocitoma pilocítico, y con información clínica relevante para el estudio, atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante el periodo 1996 - 2010.

Obtención de los datos

Se realizó una búsqueda en la base de datos del Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer del INEN, identificando 59 pacientes registrados con diagnóstico de astrocitoma pilocítico. Posterior a ello, se revisaron las láminas de estudios histopatológicos disponibles (realizado por SC), identificándose 27 casos con confirmación histopatológica de astrocitoma pilocítico y/o astrocitoma grado I.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo mediante estimación de frecuencias, porcentajes y medidas resumen. Se calculó el tiempo de supervivencia (desde la fecha de cirugía hasta la fecha de muerte o último control) y el tiempo libre de progresión (desde la fecha de cirugía hasta la fecha de recurrencia o de último control). Para estimar las curvas de supervivencia se usó el método de Kaplan - Meier y las diferencias entre curvas de diferentes categorías de las características se evaluaron con el logrank test. Los análisis estadísticos se realizaron en el programa R y se consideró un valor de $p < 0,05$ para denotar diferencias estadísticamente significativas.

RESULTADOS

Características generales de los pacientes

Durante el periodo de estudio se identificaron 27 casos con astrocitoma pilocítico. La edad promedio al diagnóstico fue de 10,9 años (rango de 1 - 27 años); de los cuales, 6 casos tuvieron más de 14 años. El total de casos estuvo conformado por 16 hombres (59,3%) y 11 mujeres (40,7%). Los síntomas referidos al ingreso fueron en orden de frecuencia: cefalea, vómitos, convulsiones y pérdida de visión. Ninguno refirió antecedente de

neurofibromatosis. El 85% de casos tuvieron un índice de Karnofsky de 80 o menos (rango de 50 - 100%).

Localización de los tumores

Las localizaciones más frecuentes de los astrocitomas pilocíticos fue el cerebelo (12 casos; 44,4%), seguidos por el nervio óptico (3 casos; 11,1%), lóbulo parietal (3 casos; 11,1%), región supraselar (3 casos; 11,1%), tálamo (2 casos; 7,4%), región frontal (2 casos; 7,4%), hipotálamo (1 caso; 3,7%) y región temporo-parietal (1 caso; 3,7%). De los casos con astrocitoma en fosa posterior y localización cerebelar: 7 casos se localizaron en vermis (4 refiriendo compromiso del IV ventrículo), 2 casos se localizaron en hemisferio cerebelar izquierdo, y 2 casos son referidos como localización cerebelar sin precisar región anatómica (**Figura 1 y Tabla 1**).

Tipos de tratamiento

Diez casos (37,0%) fueron sometidos a resección total y 17 (63,0%) a resección parcial. Quince pacientes (55,5%) recibieron radioterapia, de los cuales 2 recibieron además quimioterapia adyuvante (**Tabla 2**).

Pronóstico de los pacientes

La mediana de seguimiento para la recurrencia fue de 13 meses (rango; 0,2 - 144 meses) y la SG a los 3 años se estimó en 88,8%. Solo 3 pacientes (11,1%) fallecieron durante el seguimiento, cuyas

edades fueron 1, 11 y 10 años. Dos hombres y una mujer; dos pacientes con Karnofsky de 50 y uno con 60; dos casos con localización hipotalámica con compromiso ventricular, e hidrocefalia en uno de los casos; y un caso con localización parietal izquierda en hemisferio cerebral con extensión a ventrículo. Dos casos fueron sometidos a resección parcial y uno a total, recibiendo radioterapia adyuvante con 5600 cGy en 30 fracciones y en dos casos quimioterapia adyuvante con carboplatino y etoposido VP16.

Las características asociadas con una mayor SG fueron la edad ($p=0,028$), el índice de Karnofsky ($p=0,006$), los vómitos ($p=0,028$) y la localización cerebelar/parietal/supraselar ($p=0,004$). La resección total tuvo una tendencia a mayor SG en comparación con resección parcial (100 vs 88% SLP a 3 años; $p=0,913$). Asimismo, la presencia de cefaleas ($p=0,089$) y ausencia de quimioterapia ($p=0,063$) también mostraron una tendencia a mayor sobrevida (**Tabla 1**).

Luego de una exhaustiva revisión histopatológica de las láminas, se encontró que la presencia de fibras de Rosenthal, glomerulización vascular y cuerpos granulares eosinofílicos, así como la ausencia de los cambios oligodendrogiales, células gigantes, inflamación, infiltración por macrófagos, patrón difuso de células malignas, hialinización vascular y depósito de hemosiderina; fueron evidenciadas (en la mayoría de los casos) para llegar a un adecuado diagnóstico. Sin embargo, ninguno se asoció significativamente con la SG. Se encontró ausencia de mitosis en 23 casos (85,2%) y todos tuvieron

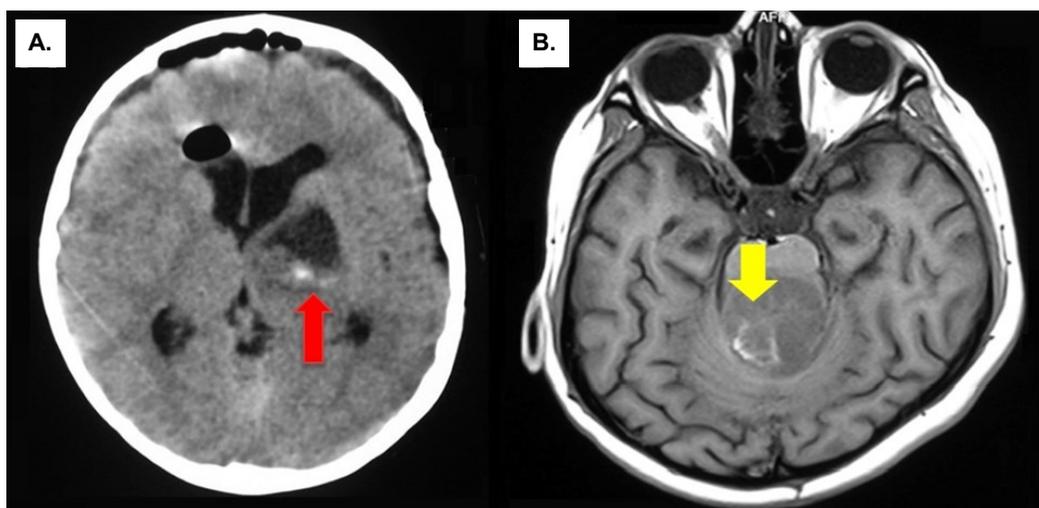


Figura 1. (A) Astrocitoma pilocítico del tálamo. Tomografía axial computada: Tumor quístico con nódulo mural (Flecha roja). (B) Astrocitoma pilocítico del vermis del cerebelo. Resonancia Magnética nuclear secuencia T1 con Gadolinio: Tumor quístico con nódulo mural captador de contraste (Flecha amarilla).

Tabla 1. Características clínicopatológicas y su efecto en la sobrevida de los pacientes con astrocitoma pilocítico

Características	Pacientes	%	SG a 3 años	p-value	SLP a 3 años	p-value
EDAD: Media (rango)	11 (1-27)			0,028		0,049
≤11	16	59,3	87,5		37,5	
>11	11	40,7	100,0		63,6	
Sexo				0,455		0,455
Hombre	16	59,3	93,8		50,0	
Mujer	11	40,7	90,9		45,5	
ÍNDICE DE KARNOFSKY	80 (50-100)			0,006		0,975
70 a más	18	66,7	100,0		50,0	
Menos de 70	9	33,3	77,8		44,4	
LOCALIZACIÓN				0,004		0,607
Cerebelo	12	44,4	100,0		66,7	
Nervio optico	3	11,1	66,7		66,7	
Parietal	3	11,1	100,0		33,3	
Supraselar	3	11,1	100,0		33,3	
Tálamo	2	7,4	100,0		0,0	
Frontal	2	7,4	100,0		0,0	
Temporo-parietal	1	3,7	100,0		50,0	
Hipotalamo	1	3,7	0,0		0,0	
PATOLOGÍA						
Glomerulización vascular				0,743		0,899
Ausente	12	44,4	91,6		41,7	
Presente	15	55,6	93,3		53,3	
Cambios oligodendrogliares				0,362		0,456
Ausente	20	74,1	90,0		40,0	
Presente	7	25,9	100,0		71,4	
Células gigantes				0,281		0,724
Ausente	18	66,7	94,4		50,0	
Presente	9	33,3	88,9		44,4	
Depósito de hemosiderina				0,329		0,203
Ausente	16	59,3	87,5		56,3	
Presente	11	40,7	100,0		36,4	
Calcificación				0,205		0,116
Ausente	21	77,8	90,5		47,6	
Presente	6	22,2	100,0		50,0	
Fibras de Rosenthal				0,705		0,020
Ausente	5	18,5	100,0		0,0	
Presente	22	81,5	90,9		59,1	

Tabla 1 (continuación). Características clínicopatológicas y su efecto en la sobrevida de los pacientes con astrocitoma pilocítico

Características	Pacientes	%	SG a 3 años	p-value	SLP a 3 años	p-value
PATOLOGÍA						
Cuerpos granulares eosinófilos				0,349		0,313
Ausente	11	40,7	100,0		36,4	
Presente	16	59,3	87,5		56,3	
Hialinización vascular				0,362		0,137
Ausente	18	66,7	88,9		38,9	
Presente	9	33,3	100,0		66,7	
Patrón difuso				0,528		0,434
Ausente	20	74,1	95,0		50,0	
Presente	7	25,9	85,7		42,9	
Macrófagos				0,705		0,530
Ausente	22	81,5	90,9		45,5	
Presente	5	18,5	100,0		60,0	
Inflamación				0,216		0,230
Ausente	16	69,6	93,8		56,3	
Presente	7	30,4	85,7		57,1	
SÍNTOMAS						
Cefaleas				0,089		0,672
Ausente	8	29,6	87,5		37,5	
Presente	19	70,4	94,7		52,6	
Vómitos				0,028		0,438
Ausente	14	51,9	85,7		57,1	
Presente	13	48,1	100,0		38,5	
Convulsiones				0,397		0,767
Ausente	19	70,4	94,7		42,1	
Presente	8	29,6	87,5		62,5	
Pérdida de visión				0,315		0,668
Ausente	21	77,8	90,5		42,9	
Presente	6	22,2	100,0		66,7	

Tabla 2. Modalidad de tratamiento

Tratamiento	Pacientes	%	SG a 3 años	p-value	SLP a 3 años	p-value
Esquema				0,151		0,211
Solo cirugía	12	44,4	100,0		75,0	
Cirugía + radioterapia	13	48,2	92,3		30,8	
Cirugía + quimioterapia + radioterapia	2	7,4	50,0		0,0	
Tipo de resección				0,913		0,470
Subtotal	17	63,0	88,2		41,2	
Total	10	37,0	100,0		60,0	

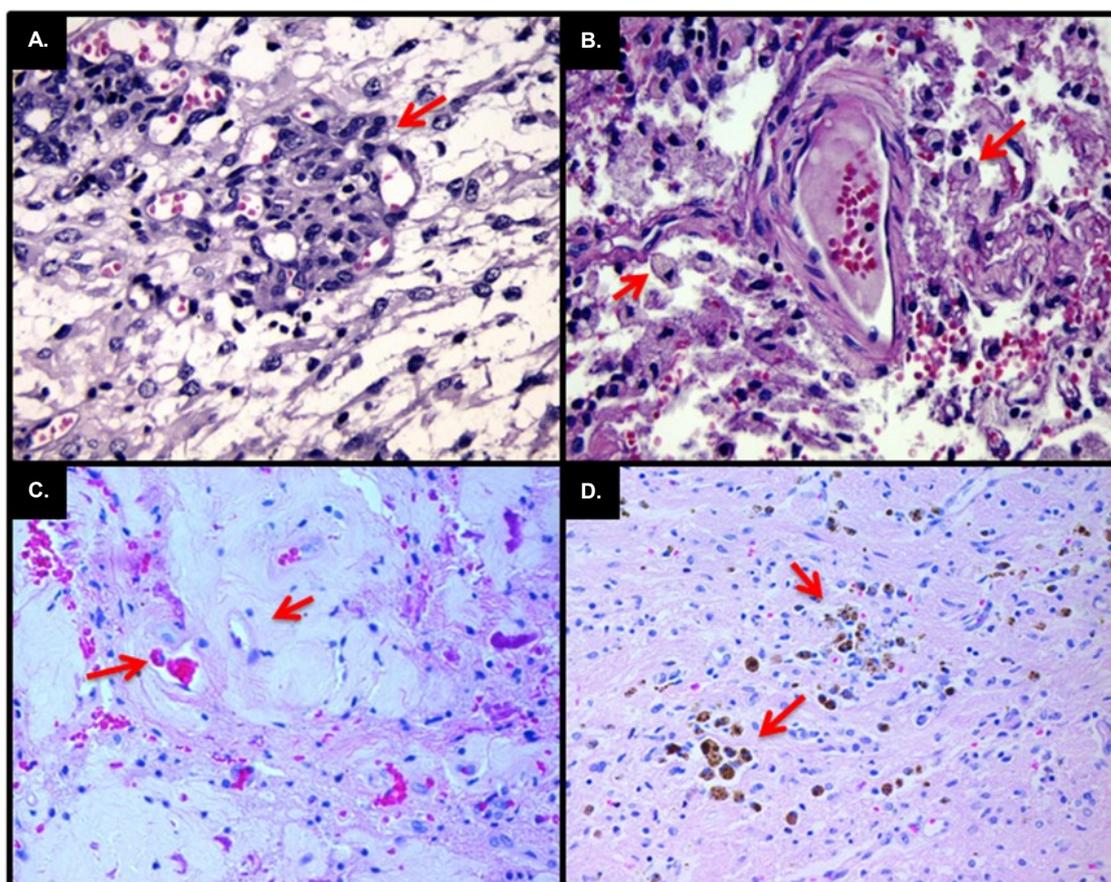


Figura 2. (A) Glomerulización vascular. Proliferación endotelial con formación de lúmenes vasculares (Flecha). Tinción de H&E, 400x. (B) Macrófagos tisulares. Presencia de células de citoplasma amplio y aspecto histiocítico (Flecha). Aumento de 400x. (C) Hialinización vascular. Material hialino y esclerosis vascular (Flecha). Tinción H&E, 400x. (D) Depósito de hemosiderina. Pigmento pardusco refringente (Flecha). Tinción de H&E, 400x.

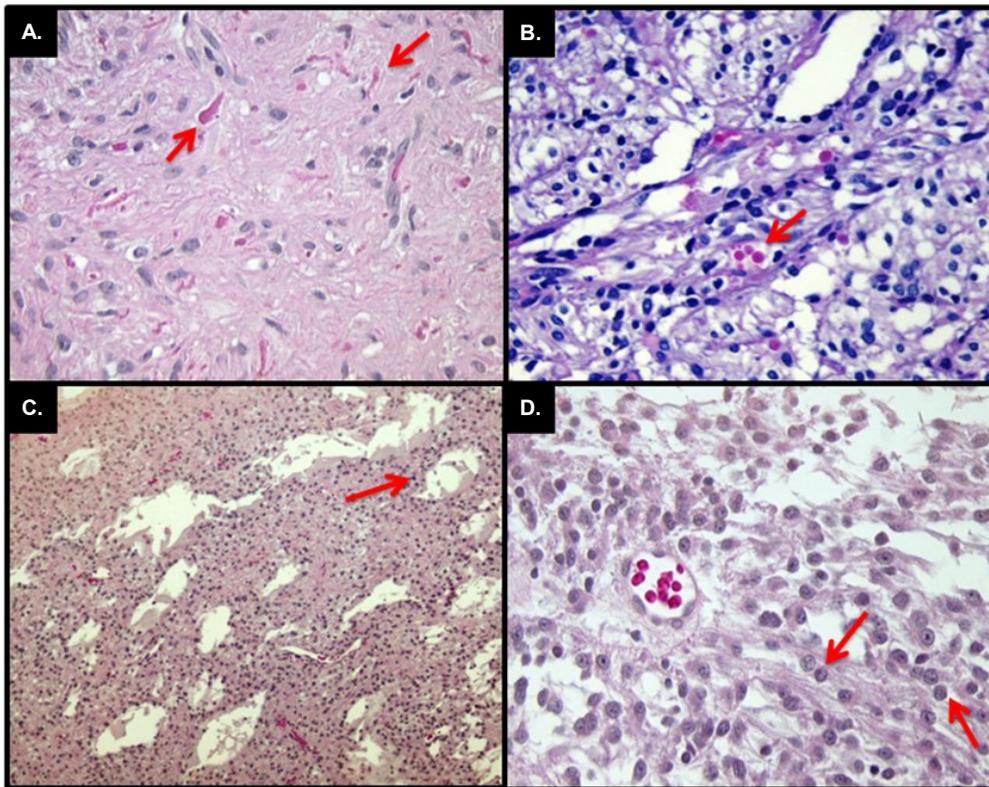


Figura 3. (A) Fibras de Rosenthal. Material acidófilo que forma estructuras alargadas (Flecha). Tinción de H&E, 400x. (B) Cuerpos granulares eosinófilos. Material granular acidófilo (Flecha). Tinción de H&E, 400x. (C) Cambios de aspecto oligodendroglial. Proliferación de células de núcleos redondos y ovalados de aspecto blando y aspecto difuso con presencia de quistes (Flecha). Tinción de H&E, 100x. (D) Cambios de aspecto oligodendroglial. Células de células de núcleos ovalados (Flecha). Tinción de H&E, 400x.

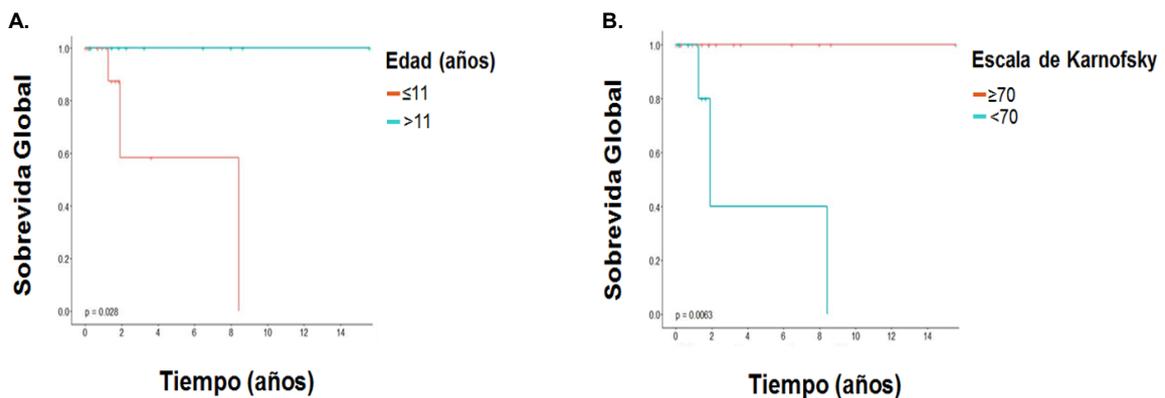


Figura 4. Factores que influyen la supervivencia global. Edad ($p=0,028$) y Escala de Karnofsky ($p=0,0063$).

menos de 2 mitosis por 10 campos (**Figura 2 y 3**). La presencia de fibras de Rosenthal ($p=0,020$) y la edad ($p=0,049$) estuvieron asociadas a una mayor SLP; mientras que la calcificación ($p=0,092$) no mostró asociación (**Tabla 1 y Figura 4**).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, la edad promedio de presentación de astrocitoma pilocítico (10,9 años) y el ligero predominio del género masculino sobre el femenino (16/11), coincide con lo reportado en la literatura.⁸ La mitad de los casos debutaron con valores de Karnofsky de 80 o menos (rango de 20 a 100%) y con síntomas frecuentes como cefalea, vómitos y convulsiones, debido al efecto de masa u obstrucción ventricular producida por el tumor. En contraste, los 3 pacientes que fallecieron tuvieron un índice de Karnofsky de 50 o menos, con localización supratentorial (2 de ellos con localización hipotalámica) y que fueron sometidos a resecciones parciales; características asociadas a un mal pronóstico.⁸⁻¹²

Las convulsiones fueron menos frecuentes (29,6%) debido a que el compromiso cortical es poco frecuente.¹³⁻¹⁶ Asimismo, se encontró que 6 pacientes debutaron con pérdida de visión debido a un compromiso del tracto óptico, que según reportan otros autores puede inclusive producir proptosis en casos de compromiso intra-orbital.¹⁵

Otros trabajos han reportado que las lesiones hipotalámicas e incluso pituitarias pueden producir síntomas como obesidad y diabetes insípida en casos de tumores grandes. Algunas lesiones hipotalámicas y quiasmáticas han sido asociadas a siembra leptomenígea y un pobre pronóstico. Las lesiones del tálamo en general se presentan con signos de obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo y con déficit neurológico como hemiparesis, debido a compresión de la cápsula interna.^{14,17}

La localizaciones más frecuentes de los astrocitomas pilocíticos (fosa posterior y el cerebelo) que se encontraron en el presente estudio, muestran tasas inferiores a lo reportado en la literatura,^{15,18} y esto es debido a que tres de los casos se encontraban en el tracto óptico 11,1%. Esta imagen contrasta con la hipertrofia simétrica del puente que generalmente produce los astrocitomas difusos del puente.⁸

Factores relacionados a la persona afectada, como por ejemplo, la edad adulta al diagnóstico ($p=0,05$), un índice de Karnofsky favorable ($p=0,014$), y localización cerebelar ($p=0,004$), se asociaron a un pronóstico favorable. La resección total tuvo una tendencia a mayor SG en comparación con resección parcial (100 vs 88% SLP a 3 años,

$p=0,761$), similar a lo reportado en otros estudios.^{19,20} El hallazgo de mejor sobrevida asociado a vómitos y cefalea puede deberse a que estos síntomas permiten identificar la neoplasia con un tamaño menor.

No se encontró mejoría en la sobrevida de los 15 pacientes que recibieron radioterapia ni en los 2 que recibieron quimioterapia adicional. Estos resultados corroboran la ausencia de utilidad de estas estrategias para este tipo de neoplasia, similar a lo reportado por otros investigadores.³

Se realizó una rigurosa revisión de la histología que revela presencia de cambios de aspecto oligodendroglial (cambios oligodendrogiales y ausencia de cuerpos granulares eosinófilos) en el 25,9% de los casos ($p=0,31$), y al igual que la hialinización vascular ($p=0,079$) y la calcificación ($p=0,092$) no se asociaron a una menor SLP. Estos hallazgos difiere con los resultados de Tibbetts *et al.*²¹⁻²⁴ quienes reportan que los cambios oligodendrogiales, necrosis, hialinización vascular y calcificaciones se asocian a un menor tiempo libre de enfermedad en una serie de 107 casos. Esta diferencia puede deberse al pequeño tamaño de muestra de esta infrecuente neoplasia.

Rodriguez *et al.*²⁵ reportaron que la presencia de 4 o más mitosis y de necrosis se asocian a una conducta agresiva y propone que la presencia de actividad mitótica le otorga un comportamiento similar al astrocitoma difuso grado II y la presencia de necrosis le otorga un comportamiento similar al astrocitomas anaplásicos grado III. En este trabajo no se encontraron casos con mitosis mayores a 4, ni tampoco necrosis, por lo que no podemos evaluar el valor de dichas variables en nuestra serie.

La presencia de vasos glomeruloides con múltiples lúmenes, proliferación e hiperplasia endotelial tiene significado pronóstico en neoplasias del sistema nervioso central como el astrocitoma difuso; sin embargo, no tienen valor en el astrocitoma pilocítico.^{23, 26-29}

La debilidad de este trabajo es el pequeño tamaño muestral, lo cual es resultado de las características de la neoplasia y a la falta de material disponible para la evaluación. Por ello, se requirieron series de mayor número de casos para poder identificar los factores de riesgo asociados a sobrevida de los pacientes con astrocitoma pilocítico.

En conclusión, nuestros datos mostraron que el astrocitoma pilocítico es un tumor de pronóstico favorable. Algunas de sus características clinicopatológicas se asocian a una mejor sobrevida; tales como su localización cerebelar/parietal/supraselar, índice de Karnofsky mayor a 80%, la edad mayor del paciente y resección total.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. junio de 2005;64(6):479-89.
2. KOMORI T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. julio de 2017;57(7):301-11.
3. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: pilocytic astrocytoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. diciembre de 2004;24(6):1693-708.
4. Burkhard C., Di Patre P.L., Schüler D., Schüler G., Yaşargil M.G., Yonekawa Y. A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg*. 2003;98(6):1170-1174.
5. Cyrine S., Sonia Z., Mounir T., Batterededine S., Kalthoum T., Hedi K. Pilocytic astrocytoma: a retrospective study of 32 cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(8):1220-1225.
6. Rodriguez FJ, Perry A, Gutmann DH, O'Neill BP, Leonard J, Bryant S, et al. Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: A Clinicopathologic Study of 100 Patients. *J Neuropathol Exp Neurol*. marzo de 2008;67(3):240-9.
7. Chourmouzi D, Papadopoulou E, Konstantinidis M, Syrris V, Kouskouras K, Haritanti A, et al. Manifestations of pilocytic astrocytoma: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2 de mayo de 2014;5(3):387-402.
8. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W. World Health Organization: Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Cancer Research (IARC) Fourth Edition. Lyon. 2007.
9. Otero-Rodriguez A, Sarabia-Herrero R, Garcia-Tejeiro M, Zamora-Martinez T. Spontaneous malignant transformation of a supratentorial pilocytic astrocytoma. *Neurocirugia (Astur)*. 2010;21(3):245-52.
10. Lach B, Al Shail E, Patay Z. Spontaneous anaplasia in pilocytic astrocytoma of cerebellum. *British journal of neurosurgery*. 2003;17(3):250-2.
11. Forsyth PA, Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Layton DD, Jr., Katzmann JA. Supratentorial pilocytic astrocytomas. A clinicopathologic, prognostic, and flow cytometric study of 51 patients. *Cancer*. 1993;72(4):1335-42.
12. Nelson JS, Tsukada Y, Schoenfeld D, Fulling K, Larmache J, Peress N. Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic gliomas. *Cancer*. 1983;52(3):550-4.
13. Schiffer D, Chio A, Giordana MT, Leone M, Soffietti R. Prognostic value of histologic factors in adult cerebral astrocytoma. *Cancer*. 1988;61(7):1386-93.
14. Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer*. 1985;56(5):1106-11.
15. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer*. 1987;59(9):1617-25.
16. Moskowitz SI, Jin T, Prayson RA. Role of MIB1 in predicting survival in patients with glioblastomas. *Journal of neuro-oncology*. 2006;76(2):193-200.
17. Kleihues P, Cavenee W. Pathology and Genetics of Tumors of Tumors of the Nervous System. IARC Press Lyon 2000
18. Avninder S, Sharma MC, Deb P, Mehta VS, Karak AK, Mahapatra AK, et al. Gemistocytic astrocytomas: histomorphology, proliferative potential and genetic alterations—a study of 32 cases. *Journal of neuro-oncology*. 2006;78(2):123-7.
19. Kayama T, Tominaga T, Yoshimoto T. Management of pilocytic astrocytoma. *Neurosurg Rev*. 1996;19(4):217-20.
20. Dodgshun AJ, Maixner WJ, Hansford JR, Sullivan MJ. Low rates of recurrence and slow progression of pediatric pilocytic astrocytoma after gross-total resection: justification for reducing surveillance imaging. *J Neurosurg Pediatr*. mayo de 2016;17(5):569-72.
21. Tibbetts KM, Emmett RJ, Gao F, Perry A, Gutmann DH, Leonard JR. Histopathologic predictors of pilocytic astrocytoma event-free survival. *Acta neuropathologica*. 2009;117(6):657-65.
22. Moskowitz SI, Jin T, Prayson RA. Role of MIB1 in predicting survival in patients with glioblastomas. *Journal of neuro-oncology*. 2006;76(2):193-200.
23. Sawyers CL. Making progress through molecular attacks on cancer. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology. 2005;70:479-82.
24. Scott IS, Morris LS, Rushbrook SM, Bird K, Vowler SL, Burnet NG, et al. Immunohistochemical estimation of cell cycle entry and phase distribution in astrocytomas: applications in diagnostic neuropathology. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2005;31(5):455-66.
25. Rodriguez FJ, Scheithauer BW, Burger PC, Jenkins S, Giannini C. Anaplasia in pilocytic astrocytoma predicts aggressive behavior. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(2):147-60.
26. Suh DY, Mapstone T. Pediatric supratentorial intraventricular tumors. *Neurosurgical focus*. 2001;10(6):E4.
27. Li HM, Hsu SS, Wang JS, Weng MJ, Fu JH, Chen CK, et al. Cerebral pilocytic astrocytoma with spontaneous intracranial hemorrhage in adults. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMSA*. 2008;71(11):587-93.
28. Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt-DeMasters BK, Yachnis AT, Montine TJ, Boyer PJ, et al. Surgical neuropathology update: a review of changes introduced by the WHO classification of tumours of the central nervous system, 4th edition. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2008;132(6):993-1007.
29. Dozic S, Dozic D, Skender M, Dozic B. Review Of The World Health Organization Classification Of Tumors Ofc The Nervous System. *Archive Of Oncology* 2002;10(3):175-7.

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/>

Concurrencia de cáncer de mama e infecciones virales: Serie de casos y Revisión bibliográfica

Concurrence of breast cancer and viral infections: Case series and Literature review

Gabriela Calderón¹, Rommy Pizarro¹, Mirian Pinto-Paz², Valeria Villegas¹, Miluska Castillo¹, Carlos A. Castaneda¹

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

2, Hospital de Emergencias III Grau de EsSalud, Lima - Perú

RESUMEN

Introducción: La inmunidad alterada asociada con la malignidad o la quimioterapia podría predisponer a la reactivación de virus comunes. **Objetivo:** Calcular la prevalencia de marcadores séricos de infección y de reactivación viral durante el manejo quimioterapéutico de pacientes con cáncer de mama que acuden al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). **Métodos:** Se evaluaron 56 pacientes con cáncer de mama tratados con poli-quimioterapia. La toma de muestra de sangre para el análisis serológico se realizó durante el diagnóstico de cáncer de mama, y se evaluó la prevalencia de infección y reactivación por virus de hepatitis A (VHA), B (VHB) y C (VHC), virus de Epstein-Barr (VEB), virus del herpes simple de tipo 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2) y Citomegalovirus (CMV), a través de una serie de casos y de una revisión bibliográfica. **Resultados:** La mediana de la edad de los pacientes fue de 48 años. Los estadios clínicos II y III fueron los más frecuentes (ambos con 41,1%). El 83,9% recibió quimioterapia neo/adyuvante; 14,3% en escenario metastásico y el 1,8% observación. La frecuencia de serología a infección previa fue alta para todos los virus evaluados (VHA 100%, VHB 28,6%, VEB 100%, VHS-1 92,9%, VHS-2 35,7% y CMV 96,4%). Se encontró infección activa en 6 (10,7%) casos, de los cuales el 1,8%, 5,4% y 3,6% corresponden para VEB, VHS-1 y VHS-2, respectivamente. No se encontró elevación de transaminasas o sintomatología debida a cuadro viral agudo durante el uso de quimioterapia. **Conclusiones:** Hay una alta prevalencia de infecciones virales (Hepatitis, Herpes, Epstein-Barr y Citomegalovirus) en pacientes con cáncer de mama atendidos en el INEN, evaluados antes del tratamiento de quimioterapia; sin embargo, el riesgo de desarrollar reactivación es muy bajo.

Palabras clave: Cáncer de mama; hepatitis; citomegalovirus; herpes viral; quimioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Altered immunity associated with malignancy or chemotherapy could predispose to the reactivation of common viruses. **Objective:** Calculate the prevalence of serum markers of infection and viral reactivation during the chemotherapeutic management of patients with breast cancer who attend to the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). **Methods:** A total of 56 patients with breast cancer treated with poly-chemotherapy were evaluated. The blood sample taken for the serological analysis was made during the diagnosis of breast cancer and the prevalence of infection and reactivation by hepatitis A virus (HAV), B (HBV) and C (HCV), Epstein Barr virus (EBV), herpes simplex virus type 1 and 2 (HSV-1 and HSV-2) and Cytomegalovirus (CMV) was evaluated through a series of cases and a bibliographic review. **Results:** The median age of the patients was 48 years old. Clinical stages II and III were the most frequent (both with 41.1%). 83.9% received neo/adjunct chemotherapy, 14.3% in metastatic setting and 1.8% observations. The frequency of serology is a previous high infection for all the viruses evaluated (HAV 100%, HBV 28.6%, EBV 100%, HSV-1 92.9%, HSV-2 35.7% and CMV 96.4%). Active infection was found in 6 (10.7%) cases, of which 1.8%, 5.4% and 3.6% corresponded to EBV, HSV-1 and HSV-2, respectively. There was no elevation of transaminases or symptoms due to acute viral symptoms during the use of chemotherapy. **Conclusions:** There is a high prevalence of viral infections (Hepatitis, Herpes, Epstein-Barr and Cytomegalovirus) in patients with breast cancer treated in the INEN, evaluated before the chemotherapy treatment; however, the risk of developing reactivation is very low.

Keywords: Breast; cancer hepatitis; cytomegalovirus; viral herpes; chemotherapy.

Autor para correspondencia:

Gabriela Calderón
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima - Perú
Avenida Angamos Este 2520, Surquillo
Lima 34 - Perú
Teléfono: ++51 997929473
Email: ggcalderonv@yahoo.com

Recibido el 18 de abril de 2018

Aceptado para publicación el 20 de julio de 2018

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y principal causa de muerte por cáncer en las mujeres a nivel mundial (521 907 muertes por año en el mundo).¹ En el Perú, esta neoplasia es la segunda más frecuente en mujeres, representando el 16,2% de todos los cánceres y es la tercera causa de mortalidad por cáncer en mujeres (8,7%).^{2,3}

En países en vías de desarrollo, un alto porcentaje de pacientes con cáncer son portadores crónicos de diferentes virus.⁴ La inmunidad alterada asociada con la malignidad subyacente o la inmunosupresión inducida por quimioterapia predisponen a estos pacientes al desarrollo de reactivaciones de virus comunes, incluidos virus del herpes simple (VHS), virus de la hepatitis, virus varicela-zoster, citomegalovirus (CMV), virus sincitial respiratorio, virus de la influenza, virus parainfluenza, entre otros.⁵ En el Perú, la hepatitis A (VHA) es endémica y la hepatitis B (VHB) presenta mediana endemicidad para la infección.⁶

Los estudios de Mindikoglu *et al.*⁷ y Loomba *et al.*⁸ indican que los pacientes con cáncer que tienen infección crónica por el VHB tienen una mayor tasa de complicaciones hepáticas durante la quimioterapia citotóxica debido a la reactivación viral (24 - 88% de las personas infectadas con VHB que reciben quimioterapia). Aunque esto sucede mayormente en pacientes con neoplasias hematológicas; un número en incremento de casos suceden en neoplasias sólidas.^{4,9,10} Los factores que favorecen la reactivación de infección crónica por VHB durante la quimioterapia incluyen el uso de regímenes que contienen corticosteroides (CS), niveles séricos altos de DNA viral VHB, cepas del VHB que portan la mutación del codón de parada (A189G) y ausencia de profilaxis con Lamivudine.¹¹⁻¹³ La reactivación del VHB puede dar como resultado complicaciones clínicamente significativas, que incluyen hepatitis, insuficiencia hepática, ictericia (hiperbilirrubinemia), retrasos en la quimioterapia y la disminución de la supervivencia general; sin embargo, también puede ser asintomática, acompañada de aminotransferasas elevadas, en una minoría de pacientes.^{9,14} La mortalidad directa causada por la reactivación del VHB (predominantemente insuficiencia hepática aguda) oscila entre 4 y 60%.¹⁵

La reactivación del virus de la hepatitis C (VHC) también se ha reportado entre los pacientes infectados con tumores malignos hematológicos que han recibido la terapia con rituximab o quimioterapia de combinación.¹⁶⁻¹⁸ La reactivación del VHC parece ser menos común que la del VHB, y generalmente se asocia con una baja mortalidad; sin embargo, en casos de hepatitis severa por reactivación viral, las tasas de mortalidad parecen ser similares al VHB.⁵

Se considera que la reactivación del CMV y del virus de Epstein-Barr (VEB) es rara, asintomática y autolimitada en pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia convencional.^{19,20} Los casos sintomáticos con VEB reactivado pueden presentar fiebre intermitente por más de 1 mes, afectación del parénquima pulmonar, pancitopenia, anomalías oftalmológicas o neurológicas, y síndrome de fatiga crónica.^{21,22} Los casos sintomáticos de CMV pueden presentar fiebre y cansancio.²³

La reactivación del virus herpes simple (VHS) a menudo se observa en pacientes inmunocomprometidos, como aquellos con trasplante de órganos, uso de corticosteroides o quimioterapia.²⁴ Las lesiones suelen aparecer en los labios, la faringe posterior, la mucosa oral y la piel perioral para el tipo 1 y en región genital para el tipo 2.²⁵ Además, el VHS puede diseminarse en pacientes inmunodeprimidos y presentarse con hepatitis, fiebre y leucopenia que puede conducir a una falla rápida de los órganos multisistémicos y la muerte.^{26,27}

La prevalencia del cáncer de mama y de infecciones virales es alta en Perú,^{28,30} sin embargo, no existe información previa sobre su prevalencia ni sobre los síntomas y signos asociados a cuadros de infección activa.² Por lo tanto, realizamos este estudio con el objetivo de evaluar la prevalencia de marcadores séricos de infección y de reactivación viral de VHA, VHB, VHC, VEB, VHS-1, VHS-2 y CMV durante el manejo quimioterapéutico de pacientes con cáncer de mama que acuden al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Así mismo, se realizó una revisión bibliográfica de la prevalencia de las infecciones mencionadas en pacientes con cáncer de mama.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente trabajo de investigación es de tipo prospectivo

Población

Se seleccionó a 56 pacientes recién diagnosticadas con cáncer de mama entre diciembre de 2011 y enero de 2015 que tuvieron seguimiento. Se revisó y consolidó la información de las historias clínicas y los informes anatomopatológicos de los casos.

Estudios serológicos

Para el análisis serológico se tomó una muestra de sangre de 10cc, la cual se realizó durante el diagnóstico de cáncer de mama, y se evaluó los i) virus del herpes simple de tipo 1 y 2: anticuerpo IgM e IgG; ii) citomegalovirus: anticuerpo IgG e IgM; iii)

virus de Epstein-Barr: antígeno temprano (EA) IgG, antígeno nuclear (EBNA) IgG, antígeno cápside viral (VCA) IgG e IgM; *iv*) hepatitis A: anticuerpo IgM y total; *v*) hepatitis B: antígeno de superficie (AgHBs) y antígeno epsilon (AgHBe), anticuerpo de antígenos de superficie (Anti-HBs), anticuerpo IgM anti-core (Anti-HBcIgM), anticuerpo total anti-core (Anti-HBc), anticuerpo anti-epsilon (Anti-HBe); y *vii*) hepatitis C: anticuerpo total según metodología estándar en el laboratorio de inmunología del INEN (Tabla 1).

Se consideraron las siguientes categorías serológicas en la evaluación de herpes, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr: *i*) pacientes con exposición previa (IgG-positivo); *ii*) pacientes con infección actual (IgM-positivo); y *iii*) Nunca expuestos (IgG e IgM-negativos). Para la evaluación de Hepatitis se presentaron las siguientes categorías: *i*) no infectados (VHC-, AgHBs-, AchBs-, AchBe- y AchBc-; *ii*) VHB aguda (AgHBs+, AgHBe+, AchBs-, AchBe+/-, AchBc+/-; *iii*) VHB crónica (AgHBs+, AgHBe+/-, AchBs-, AchBe+/-, AchBc+/-); *iv*) VHB resuelta (AgHBs-, AgHBe-, AchBs+/-, AchBe+/-, AchBc+/-); *v*) vacunados para

VHB (AgHBs-, AgHBe-, AchBe-, AchBs+, AchBc-); y *vi*) pacientes con VHC (AchVC+). De acuerdo a estas categorías serológicas podemos determinar si el paciente tiene la infección viral activa (cuadro de reactivación viral), si tiene inmunidad contra el virus proveniente de infecciones anteriores o de la vacunación, o si el paciente es susceptible al virus.

Estrategia de búsqueda y extracción de información

Nuestra búsqueda bibliográfica se realizó siguiendo la guía PRISMA (30). Este estudio empleó la base de datos PubMed entre enero de 2000 y diciembre de 2017. El idioma estuvo restringido a español e inglés. La estrategia de búsqueda incluyó las siguientes palabras clave (combinadas de forma variable): "cáncer de mama", "hepatitis" y "Epstein Barr virus", "citomegalovirus" y "virus herpes simple".

Inicialmente, se evaluaron los títulos y los resúmenes de todos los documentos identificados mediante la búsqueda electrónica (497 artículos evaluaban hepatitis, 244 virus Epstein Barr virus,

Tabla 1. Anticuerpos utilizados para la evaluación viral en serie de casos

Método	Virus	Anticuerpos	Laboratorio
ECLIA	VHS-1	Anticuerpo IgG	05572185 190, Cobas-Roche, Rotkreuz-Suiza
ELISA	VHS-1	Anticuerpo IgM	ESR 1051 M, Virion-Serion, Würzburg-Germany
ECLIA	VHS-2	Anticuerpo IgG	05572193 190, Cobas-Roche, Rotkreuz-Suiza
ELISA	VHS-1	Anticuerpo IgM	ESR 1052 M, Virion-Serion, Würzburg-Germany
ECLIA	CMV	Anticuerpo IgG	04784596 190, Cobas-Roche, Rotkreuz-Suiza
ECLIA	CMV	Anticuerpo IgM	04784618 190, Cobas-Roche, Rotkreuz-Suiza
CLIA	VEB	Antígeno temprano IgG (EA-IgG)	EI 2795-9601G, Euroimmun, Luebeck-Alemania
CLIA	VEB	Antígeno nuclear IgG (EBNA-IgG)	3P67-25, Abbott architect, Illinois-Estados Unidos
CLIA	VEB	Antígeno cápside viral IgG (VCA-IgG)	3P65-25, Abbott architect, Illinois-Estados Unidos
CLIA	VEB	Antígeno cápside viral IgM (VCA-IgM)	3P66-25, Abbott architect, Illinois-Estados Unidos
CLIA	VHA	Anticuerpo IgM (AcVHA-IgM)	11820591 190, Cobas-Roche, Rotkreuz-Suiza
CLIA	VHA	Anticuerpo total (AcVHA)	04854977 190, Cobas-Roche, Rotkreuz-Suiza
CLIA	VHB	Antígeno de superficie (AgHBs)	04687787 190, Cobas-Roche, Rotkreuz-Suiza
CLIA	VHB	Antígeno epsilon (AgHBe)	07027427 119, Cobas-Roche, Rotkreuz-Suiza
CLIA	VHB	Anticuerpo antígeno de superficie (Ac-HBs)	05894816 190, Cobas-Roche, Rotkreuz-Suiza
CLIA	VHB	Anticuerpo anti-core IgM (AchBc-IgM)	11820567 122, Cobas-Roche, Rotkreuz-Suiza
CLIA	VHB	Anticuerpo anti-core total (AchBc)	11820559 122, Cobas-Roche, Rotkreuz-Suiza
CLIA	VHB	Anticuerpo anti-epsilon (AchBe)	11820613 122, Cobas-Roche, Rotkreuz-Suiza
CLIA	VHC	Anticuerpo total	06368921 190, Cobas-Roche, Rotkreuz-Suiza

*ECLIA: Electro-quimioluminiscencia; ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; CLIA: Quimioluminiscencia

135 citomegalovirus y 177 herpes). Treinta y uno de todos los estudios revisados (documentos completos) cumplieron con los criterios de inclusión y se procedió a la extracción de datos. A pesar de que algunos estudios incluían poblaciones con diferentes neoplasias, fueron considerados solo si detallaban el número de casos con serología positiva en el grupo con cáncer de mama. Dos miembros del equipo (MC y CAC) evaluaron artículos completos de forma independiente y doble.

Consideraciones éticas

Se informó a los pacientes sobre los objetivos del estudio y luego se procedió a firmar los consentimientos informados, los cuales fueron aprobados por el Comité de Ética del INEN.

RESULTADOS

Las muestras de suero de las 56 pacientes con cáncer de mama fueron procesadas en su totalidad. La mediana de la edad de las pacientes fue de 48 años. Los estadios clínicos del cáncer de mama más frecuentes fueron III (41,1%) y II (41,1%). El grado histológico más frecuente fue el grado 3 (57,1%). El 76,8% tuvo estado positivo para Receptor Estrógeno (RE); 71,4% para Receptor de Progesterona (RP) y 19,6% para el Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

El 80,4% de las pacientes recibió quimioterapia en algún escenario del cáncer. El 51,8% recibió tratamiento de quimioterapia neoadyuvante (previo a cirugía con intención curativa); el 32,1% quimioterapia adyuvante (luego de cirugía con intención curativa), 14,3% en el escenario metastásico y 1,8% solo observación. Durante el período de seguimiento, los pacientes fueron sometidos como máximo a 2 líneas de quimioterapia. El 78,6% (44/56) recibió doxorubicina y 75% (42/56) recibió paclitaxel o docetaxel en algún momento. El 37,5% (21/56) desarrolló neutropenia significativa durante el tratamiento, pudiendo ser de grado III (15/21) o IV (6/21). Se encontró elevación de transaminasas grado 2 en 8,9% (5/56) y grado 3 - 4 en 8,9% del total (5/56). Solo se encontró elevación de bilirrubinas en grado 4 en 1,8% del total (1/56). El 17,9% (10/56) de casos presentó elevación de transaminasas y bilirrubina, solo 6 de estos tuvieron neutropenia en grado 3 durante la quimioterapia.

Los casos de patología crónica o aguda vesicular fueron en total 18 (11 de ellos con litiasis vesicular, 5 con quiste hepático y 2 con pólipo vesicular), de los cuales, uno presentó elevación grado 3 de transaminasas sin elevación de bilirrubinas por causa de quiste hepático. Otro caso presentó elevación grado 2 de transaminasas y bilirrubinas normales por pólipo vesicular; y finalmente, 2 casos presentaron elevación grado 3 de transaminasas y

bilirrubinas normales por litiasis vesicular.

En las historias clínicas de los pacientes con cáncer de mama de nuestra serie no se describen cuadros de fiebre (de al menos 1 mes), dolor orofaríngeo severo, adenopatías cervicales, lesiones labiales o genitales, ni de lesiones costrosas en trayecto de nervios periféricos.

El 100% de los casos fue negativo para infección activa con VHA, VHB y VHC. Del total de los 56 casos se encontró infección activa en 6 individuos (10,7%), de los cuales el 1,8%, 5,4% y 3,6% corresponden para el VEB, el VHS-1 y el VHS-2, respectivamente. El 100% de los casos fueron positivos para el AcVHA (infección pasada). El 28,6% (n=16) fueron positivos para el AchBs (infección pasada), de estos, 5 también fueron reactivos para el AchBe y el AchBc totales (infección pasada), y un caso adicional fue reactivo solo para el AchBc y no para el AchBs.

Con respecto al VHC, todos los casos resultaron negativos para el anticuerpo total. Para el CMV; el 96,4% de los casos fue reactivo para el anticuerpo IgG (infección pasada) y ninguno fue reactivo para el anticuerpo IgM (aunque 2 fueron indeterminados). Para el VEB, el 100% de los casos fue reactivo para el VCA IgG y el EBNA IgG (infección pasada) y 15 también fueron reactivos para el EA IgG. Solo 1 caso indicó infección aguda por el VEB (VCA IgM). Para el VHS; el 92,9% de los casos fue reactivo para IgG de tipo 1 (infección pasada) y el 35,7% reactivo para el tipo 2 (infección pasada). El 5,4% de los casos fue reactivo para IgM de tipo 1 y el 3,6% para el tipo 2 (infección aguda) (**Tabla 2**).

Revisión de artículos y prevalencia de infección viral

Un total de doce artículos fueron seleccionados para la presente revisión después de la revisión completa. Los principales motivos para la exclusión de artículos fueron: estudios que evaluaban más de una neoplasia y no detallaban el número de casos positivos para el grupo con cáncer de mama, enfoque en infecciones virales como agente causal de cáncer de mama, metodologías que evaluaban infección viral a nivel del tumor y no serología, artículos no originales, uso de lenguaje diferente del español o inglés.

De las doce publicaciones seleccionadas, cuatro solo evaluaban el VHB,³²⁻³⁵ uno el VHC,³⁶ uno el VEB,³⁷ y uno el VHS,³⁸ mientras que tres artículos evaluaron a los VHB y VHC simultáneamente,^{39,41} y dos a los VEB y CMV.^{42,43} No se identificaron publicaciones sobre infecciones virales por CMV en pacientes con cáncer de mama que cumplieran los criterios de inclusión.

Los estudios incluyeron un tamaño muestral de 44 - 4337 pacientes con cáncer de mama, un rango de

Tabla 2. Resultados de la serología en serie de casos

Serología	Total (n=56)	(%)
VHA total		
No reactivo	0	0,0
Reactivo	56	100,0
VHB-Anticore total		
No reactivo	50	89,3
Reactivo	6	10,7
VHB-Ac anti E		
No reactivo	51	91,1
Reactivo	5	8,9
HBsAg		
No reactivo	40	71,4
Reactivo	16	28,6
CMV IgG		
No reactivo	2	3,6
Reactivo	54	96,4
VEB VCA-IgG		
No reactivo	0	0,0
Reactivo	56	100,0
VEB VCA-IgM		
No reactivo	55	98,2
Reactivo	1	1,8
VEB EBNA-IgG		
No reactivo	0	0,0
Reactivo	56	100,0
VEB EA-IgG		
No reactivo	41	73,2
Reactivo	15	26,8
VHS-1 IgG		
No reactivo	4	7,1
Reactivo	52	92,9
VHS-1 IgM		
No reactivo	53	94,6
Reactivo	3	5,4
VHS-2 IgG		
No reactivo	46	69,7
Reactivo	20	30,3
VHS-2 IgM		
No reactivo	54	96,4
Reactivo	2	3,6

Tabla 3. Estudios que evalúan el VHB, el VHC, el VEB, y el VHS en pacientes con cáncer de mama (2000-2017)

Autor	Año	País	Total de casos de CM	Metodología	Edad (Mediana)	Estadio clínico	VHBn (%)	VHCn (%)	VEBn (%)	CMVn (%)	VHSn (%)
Conde-González ³⁸	2003	México	128	Western blot	≥35	NA	NA	NA	NA	NA	29 (22,6)
Richardson ⁴²	2004	Nueva Zelanda	208	CLIA	<40	NA	NA	201 (96,6)	122 (58,7)	NA	NA
Malaguarnera ³⁶	2006	Italia	44	ELISA/RIBA/PCR	NA	NA	5 (11)	NA	NA	NA	NA
Joshi ³⁷	2009	India	58	ELISA	47	NA	NA	55 (94)	NA	NA	NA
Cox ³	2010	Nueva Zelanda	399	Inmunoensayo	≥55*	NA	NA	386 (96,7)	314 (78,7)	NA	NA
Su ⁴¹	2011	Taiwán	1958	Inmunoensayo	40-60*	NA	142 (7,3)	75 (3,8)	NA	NA	NA
Ling ⁴⁸	2013	Singapur	214	Inmunoensayo	57	NA	3 (1,4)	NA	NA	NA	NA
Hwang ³⁵	2014	Usa	4285	Inmunoensayo	NA	NA	105 (2,5)	NA	NA	NA	NA
Levaggi ³⁹	2014	Italia	375	NA	60	T1-T2*	15 (4,0)	8 (2,1)	NA	NA	NA
Lee ³²	2014	Corea	4337	CMLA	NA	NA	165 (3,8)	NA	NA	NA	NA
Wu ³³	2017	China	2796	NA	NA	T1-T2*	234 (8,3)	NA	NA	NA	NA
Liu ⁴⁰	2017	China	835	CLIA	49	I-II	52 (6,2)	21(2,5)	NA	NA	NA
Lu ³⁴	2017	China	2452	ELISA/RIBA/PCR	51	NA	201 (8,2)	NA	NA	NA	NA

CM: Cáncer de mama; ECLIA: Electro-quimioluminiscencia; ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; CLIA: Quimioluminiscencia; CMLA: Inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes.

mediana de edad de 35 - 60 años, estadios clínicos I -II, y prevalencias de la infección por el VHB (2,5 - 8,3%), el VHC (2,1-11%), el VEB (64- 96,7%), el CMV (58,7- 78,7%) y el VHS (22,6%). Las principales técnicas de laboratorio utilizadas fueron inmunoensayos, tipo ELISA y CLIA (**Tabla 3**).

DISCUSIÓN

La presencia de exposición previa de los virus evaluados (VHA 100%; VHB 28,6%; VEB 100%; VHS-1 92,9%; VHS-2 35,7%; y CMV 96,4%) es alta en nuestra población de pacientes con cáncer de mama; sin embargo, no se describen cuadros clínicos de reactivación viral a pesar del extenso e intenso tratamiento quimioterapéutico que recibieron.

Se estima que hay 1,4 millones de casos anuales de infección por el VHA en el mundo.⁴⁴ En el Perú, se encontró una positividad para los anticuerpos anti-VHA de 84,0% a 97,8% en población adulta en Lima; sin embargo, prevalencias mayores han sido reportadas en Amazonas (99,3% en población adulta).⁴⁵

En el mundo, se estima que hay 350 a 400 millones de portadores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y se ha descrito que un porcentaje significativo de pacientes con cáncer de mama han sido expuestos al virus (2,5 - 8,3% en nuestra búsqueda bibliográfica).⁴⁶

En el Perú, las prevalencias son de 2,5% hasta 20% en la selva; y entre 1% y 3,5% en la costa.⁴⁷ Yeo *et al.*⁹ evaluaron 626 pacientes oncológicos y encontraron que alrededor del 12% de la población total de pacientes con cáncer son HBsAg positivos (infección activa). También observaron que el cuadro clínico de hepatitis se desarrolló en el 44% de los portadores de VHB que se sometieron a quimioterapia. Además, entre los pacientes que desarrollaron hepatitis durante la quimioterapia, el 44% se debieron a la reactivación del VHB y un 3% a la infección crónica activa por el VHB. Los casos de hepatitis no relacionados con el VHB se atribuyeron al uso de agentes quimioterapéuticos hepatotóxicos en el 32%, la presencia de metástasis hepática en el 6% y la infección por hepatitis C en el 3% de los pacientes. Por otro lado, Ling *et al.*⁴⁸ evaluaron 1149 pacientes con diferentes neoplasias y esquemas de quimioterapia, encontraron que no todos los regímenes de quimioterapia dan como resultado la reactivación del VHB, solo 3 de los 1149 pacientes en total (0,3%) desarrollaron reactivación del VHB, todos ellos con cáncer de mama del grupo de tratamiento con doxorubicina (3 de 214; 1,4%) (**Tabla 3**).

Más de 185 millones de personas están infectadas con el VHC en todo el mundo y un porcentaje

significativo de pacientes con cáncer de mama han sido expuestos al virus (2,1 - 11% según nuestra búsqueda bibliográfica).⁴⁹ En el Perú, la prevalencia de infección por el VHC varía según la región geográfica: 0,9% en la selva; 0,6% en la costa; y 0,4% en la sierra.⁵⁰ En el 2017, Liu *et al.*¹⁸ observaron que de un total de 21 pacientes con cáncer de mama e infección pasada de VHC, ninguno tuvo impacto adverso en la quimioterapia.

Si bien la reactivación del VHB está bien documentada en pacientes que reciben quimioterapia, el efecto de estas terapias en pacientes con VHC no está bien descrito. La quimioterapia para tumores sólidos puede causar una exacerbación de la infección por VHC, lo que lleva a una hepatitis grave. El número total de linfocitos en sangre probablemente constituye la variable más importante en la respuesta inmune a la infección por VHC (**Tabla 3**).⁵¹

La infección primaria con VEB resulta en 80-90% de adultos seropositivos en todo el mundo. La mayoría de las seroconversiones ocurren sub-clínicamente. La mononucleosis infecciosa ocurre clásicamente en adolescentes y adultos jóvenes seronegativos, y ocurre en el 50% de los que experimentan una infección primaria con VEB entre las edades de 17 y 25 años; mientras que el otro 50% se seroconvierte sin que se manifieste la enfermedad clínica (**Tabla 3**),⁵² y un porcentaje significativo de pacientes con cáncer de mama han sido expuestos al virus (64 - 96,7% según nuestra búsqueda bibliográfica).

La infección humana por CMV es ubicua en las poblaciones de todo el mundo y un porcentaje significativo de pacientes con cáncer de mama han sido expuestos al virus (58,7 - 78,7% según nuestra búsqueda bibliográfica). La evidencia serológica de una infección pasada varía desde casi el 100% en países subdesarrollados en África, Asia y América del Sur hasta menos del 30% en adultos en algunas áreas del norte de América y el norte de Europa (**Tabla 3**).⁵³

Se ha descrito que entre el 45% y 98% de la población mundial es VHS-1 seropositivo.⁵⁴ Así mismo, se ha descrito una prevalencia de 10% a 80% de VHS-2 en el mundo.⁵⁵ En América Latina, la prevalencia oscila entre el 20% y el 40% en la población general femenina, y hasta el 80% en poblaciones de alto riesgo como las trabajadoras sexuales (**Tabla 3**).⁵⁶ Un porcentaje significativo de pacientes con cáncer de mama han sido expuestas a VHS como lo encontramos en nuestra búsqueda bibliográfica.

A diferencia de lo que menciona la literatura, no encontramos reactivación clínica de los cuadros de hepatitis en nuestra serie de pacientes tratados con poli-quimioterapia.

La presencia de cuadros que clínicamente pueden simular hepatitis es común en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia; sin embargo, no hemos encontrado ningún caso de reactivación viral (cuadro agudo). Nosotros encontramos un caso con elevación severa de transaminasas que finalmente tuvo como etiología un proceso inflamatorio vesicular. Por esta razón, ante un cuadro inflamatorio hepático en paciente con serología de infección previa por virus, se debe tener en consideración descartar un cuadro biliar (litiasis vesicular, pólipo vesicular y/o colecistitis) y a la vez realizar un análisis serológico de búsqueda de re-activación viral.

En nuestra serie de casos analizados, la reactivación viral de VEB y VHS-2 no se correlacionó con el cuadro clínico y se considera asintomática a pesar de encontrarse recibiendo terapia inmunosupresora. El cuadro clínico de VHS-1 en 2 de los 3 casos presentó sintomatología y elevación de transaminasas grado 2 y 3.

La debilidad de nuestra serie de casos analizados es su tamaño pequeño, por lo que se requiere series de mayor número de casos para poder determinar los factores de riesgo para el desarrollo de una reactivación de los virus que ocasionan cuadro de hepatitis aguda, cuadro de mononucleosis infecciosa viral y cuadro de infecciones virales diseminadas; para permitir la identificación de los pacientes que requieran medidas preventivas, diagnóstico precoz y tratamiento.

Una fortaleza del presente trabajo es el diseño del estudio prospectivo, adecuado seguimiento y el alto nivel de exposición a poli-quimioterapia que tuvieron los pacientes, lo cual permite inferir que si se desarrolló una alteración del sistema inmune.

Concluimos que la presencia de infección viral previa para la hepatitis, el VHS, el CMV y el VEB es alta en la población peruana con cáncer; sin embargo, el riesgo de reactivación durante quimioterapia es bajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organization WH. Cancer. 2014. World Health Organization Available in [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en\[Links\]](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en[Links]). 2016.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5).
3. Berrospi-Reyna S, Herencia-Souza M, Soto A. Prevalencia y factores asociados a la sintomatología depresiva en mujeres con cáncer de mama en un hospital público de Lima, Perú. *Acta Médica Peruana*. 2017;34(2):95-100.
4. Yeo W, Chan PK, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *Journal of medical virology*. 2003;70(4):553-61.
5. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2012;9(3):156-66.
6. Cabezas C. Hepatitis viral B y Delta en el Perú: epidemiología y bases para su control. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2007;24(4):378-97.
7. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(9):1076-81. doi: 10.1016/j.cgh.2006.05.027
8. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic Review: The Effect of Preventive Lamivudine on Hepatitis B Reactivation during Chemotherapy Preventive Lamivudine Reduces Chemotherapy-Induced Hepatitis B Virus Reactivation. *Annals of internal medicine*. 2008;148(7):519-28.
9. Yeo W, Chan P, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of Hepatitis B Virus Reactivation in Cancer Patients Undergoing Cytotoxic. *Journal of medical virology*. 2000;62:299-307.
10. Zhong S, Yeo W, Schroder C, Chan P, Wong WL, Ho W, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Journal of viral hepatitis*. 2004;11(1):55-9.
11. Alexopoulos C, Vaslamatzis M, Hatzidimitriou G. Prevalence of hepatitis B virus marker positivity and evolution of hepatitis B virus profile, during chemotherapy, in patients with solid tumours. *British journal of cancer*. 1999;81(1):69-74.
12. Rossi G. Prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with hematological neoplasias treated with chemotherapy. *Leukemia & lymphoma*. 2003;44(5):759-66.
13. Dai MS, Lu JJ, Chen YC, Peng CL, Chao TY. Reactivation of precore mutant hepatitis B virus in chemotherapy-treated patients. *Cancer*. 2001;92(11):2927-32.
14. Steinberg JL, Yeo W, Zhong S, Chan JY, Tam JS, Chan PK, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing cytotoxic chemotherapy for solid tumours: precore/core mutations may play an important role. *Journal of medical virology*. 2000;60(3):249-55.
15. Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Antiviral prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Clinics in liver disease*. 2007;11(4):965-91.
16. Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, Kojima M, Izutsu K, Takizawa J, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood*. 2010;116(24):5119-25.
17. Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Hwang JP, Davila M, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *Journal of hepatology*. 2012;57(6):1177-85.
18. Liu Y, Li Z-Y, Wang J-N, Li X, Huang Q-A, Huang Y. Effects of hepatitis C virus infection on the safety of chemotherapy for breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017:1-5.
19. Kuo C-P, Wu C-L, Ho H-T, Chen C, Liu S-I, Lu Y-T. Detection of cytomegalovirus reactivation in cancer patients receiving chemotherapy. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008;14(3):221-7.

20. Lin J-H, Tsai C-H, Chu J-S, Chen J-Y, Takada K, Shew J-Y. Dysregulation of HER2/HER3 signaling axis in Epstein-Barr virus-infected breast carcinoma cells. *Journal of virology*. 2007;81(11):5705-13.
21. Obel N, HØIER-MADSEN M, Kangro H. Serological and clinical findings in patients with serological evidence of reactivated Epstein-Barr virus infection. *Ap- mis*. 1996;104(1-6):424-8.
22. Linde A, Wahren B, Andersson J, Lundgren G. Sub-class reactivity to Epstein-Barr virus capsid antigen in primary and reactivated EBV infections. *Journal of medical virology*. 1987;21(2):109-21.
23. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology journal*. 2008;5(1):47.
24. Kaufman B, Gandhi SA, Louie E, Rizzi R, Illei P. Herpes simplex virus hepatitis: case report and review. *Clinical infectious diseases*. 1997;24(3):334-8.
25. Zamora MR, editor DNA viruses (CMV, EBV, and the herpesviruses). *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2011: © Thieme Medical Publishers.
26. Tong LX, Jackson J, Kerstetter J, Worswick SD. Reactivation of herpes simplex virus infection in a patient undergoing ruxolitinib treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(3):e59-60.
27. Arkin LM, Castelo-Soccio L, Kovarik C. Disseminated herpes simplex virus (HSV) hepatitis diagnosed by dermatology evaluation. *International journal of dermatology*. 2009;48(9):1020.
28. Fernández FT, Moreno HG, García MQ, Alegría MR, Cruz ZM, Mendoza RR. Libro de Indicadores de la Dirección General de Medicina del INEN. 2016.
29. Alvarez L, Tejada-Llacsá PJ, Melgarejo-García G, Berto G, Montes Teves P, Monge E. Prevalencia de hepatitis B y C en el banco de sangre de un hospital en Callao, Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2017;37(4):346-9.
30. Morales J, Fuentes-Rivera J, Delgado-Silva C, Matta-Solis H. Marcadores de infección para hepatitis viral en donantes de sangre de un hospital nacional de Lima Metropolitana. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2017;34:466-71.
31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1006-12. PubMed PMID: 19631508.
32. Lee HJ, Kim DY, Keam B, Lee JH, Han SW, Oh DY, et al. Lamivudine prophylaxis for hepatitis B virus carrier patients with breast cancer during adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*. 2014 Jul;21(4):387-93. PubMed PMID: 23073741.
33. Wu H, Zhao C, Adhikari VP, Lu L, Huang J, Wei Y, et al. The prevalence and clinicopathological features of breast cancer patients with hepatitis B virus infection in China. *Oncotarget*. 2017 Mar 14;8(11):18185-90. PubMed PMID: 28212549. Pubmed Central PMCID: 5392318.
34. Lu LJ, Adhikari VP, Zhao CX, Wu H, Dai W, Li X, et al. Clinical study on the relationship between hepatitis B virus infection and risk of breast cancer: a large sized case-control and single center study in southwest of China. *Oncotarget*. 2017 Sep 22;8(42):72044-53. PubMed PMID: 29069767. Pubmed Central PMCID: 5641110.
35. Hwang JP, Suarez-Almazor ME, Torres HA, Palla SL, Huang DS, Fisch MJ, et al. Hepatitis C virus screening in patients with cancer receiving chemotherapy. *J On- col Pract*. 2014 May;10(3):e167-74. PubMed PMID: 24594679. Pubmed Central PMCID: 4018458.
36. Malaguarnera M, Gargante MP, Risino C, Ranno S, Berretta M, Cannizzaro MA, et al. Hepatitis C virus in elderly cancer patients. *Eur J Intern Med*. 2006 Aug;17(5):325-9. PubMed PMID: 16864006.
37. Joshi D, Quadri M, Gangane N, Joshi R, Gangane N. Association of Epstein Barr virus infection (EBV) with breast cancer in rural Indian women. *PLoS One*. 2009 Dec 4;4(12):e8180. PubMed PMID: 19997605. Pubmed Central PMCID: 2782138.
38. Conde-Gonzalez CJ, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Giron C, Juarez-Figueroa L, Smith JS, Hernandez-Avila M. [Seroprevalence of type 2 herpes simplex virus infection in 3 population groups of Mexico City]. *Salud Publica Mex*. 2003;45 Supp 5:S608-16. PubMed PMID: 14974271. Seroprevalencia de la infección por el virus herpes simplex tipo 2 en tres grupos poblacionales de la Ciudad de Mexico.
39. Levaggi A, De Maria A, Dozin B, Iacono G, Bighin C, Giraudi S, et al. Incidence of hepatitis in patients with evidence of past or current hepatitis B or C during chemotherapy for early breast cancer. *Anticancer Res*. 2014 Jul;34(7):3715-20. PubMed PMID: 24982392.
40. Liu Y, Li ZY, Li X, Wang JN, Huang QA, Huang Y. Liver toxicity of chemotherapy and targeted therapy for breast cancer patients with hepatitis virus infection. *Breast*. 2017 Oct;35:191-5. PubMed PMID: 28800545.
41. Su FH, Chang SN, Chen PC, Sung FC, Su CT, Yeh CC. Association between chronic viral hepatitis infection and breast cancer risk: a nationwide population-based case-control study. *BMC Cancer*. 2011 Nov 24;11:495. PubMed PMID: 22115285. Pubmed Central PMCID: 3261833.
42. Richardson D, Lamba H. Hepatitis B infection in an HIV-positive man treated with tenofovir: a case of re-infection or reactivation? *Int J STD AIDS*. 2004 Mar;15(3):204-5. PubMed PMID: 15038871.
43. Cox B, Richardson A, Graham P, Gislefoss RE, Jellum E, Rollag H. Breast cancer, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus: a nested case-control study. *Br J Cancer*. 2010 May 25;102(11):1665-9. PubMed PMID: 20407437. Pubmed Central PMCID: 2883146.
44. Guirao AA, Yuste SR, Regueiro BJ. Epidemiología y manifestaciones clínicas de las hepatitis virales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2006;24(4):264-76.
45. Heriberto Hidalgo C, Reátegui G, Rada A. Prevalencia de hepatitis viral A y B y factores de riesgo asociados a su infección en la población escolar de un distrito de Huánuco-Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2002;19(1):5-9.
46. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of viral hepatitis*. 2004;11(2):97-107.
47. Cabezas Sánchez C. Hepatitis virales B y delta: epidemiología y prevención en el Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2002;19(3):150-61.
48. Ling W, Soe P, Pang A, Lee S. Hepatitis B virus reactivation risk varies with different chemotherapy regimens commonly used in solid tumours. *British journal of cancer*. 2013;108(10):1931.
49. Committee WGAbtGR. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization. 2014.
50. Moscol MD. Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C en el Perú y Latinoamérica. *Rev Gas-*

- troenterol Perú. 2009;29(4):347-54.
51. Melisko M, Fox R, Venook A. Reactivation of hepatitis C virus after chemotherapy for colon cancer. *Clinical oncology*. 2004;16(3):204-5.
 52. Papesch M, Watkins R. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Clinical Otolaryngology*. 2001;26(1):3-8.
 53. Britt W. Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease. *Human cytomegalovirus*: Springer; 2008. p. 417-70.
 54. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;57(5):737-63.
 55. Hernández Cortina A. Infección por herpes simple genital: revisión global. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2008;7(4):0-.
 56. Konda KA, Klausner JD, Lescano AG, Leon S, Jones FR, Pajuelo J, et al. The epidemiology of herpes sim-

plex virus type 2 infection in low-income urban populations in coastal Peru. *Sexually transmitted diseases*. 2005;32(9):534-41.

Contribución de autores:

GC, RP, MPP y CAC participaron en la concepción y diseño del artículo; GC, RP, MPP, CAC, VV y MC participaron en la recolección y obtención de resultados; GC y CAC participaron en el análisis e interpretación de datos; GC, CAC, MC y VV participaron en la redacción del artículo; GC y CAC participaron en la revisión crítica del artículo; todos los autores realizaron la aprobación de su versión final.

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/>

Adenocarcinoma coloide pulmonar: Reporte de caso

Colloid adenocarcinoma of lung: Case report

María Ramos¹, Edgar Amorín¹, Jaime Montes²

1, Departamento de Cirugía de Tórax, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima - Perú.

2, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima - Perú.

RESUMEN

El adenocarcinoma coloide pulmonar es una neoplasia extremadamente infrecuente (0,25% de todos los cánceres pulmonares), caracterizado histológicamente por grandes depósitos de mucina que remplazan los espacios aéreos con componente infiltrante disperso, siendo necesarias pruebas de inmunohistoquímica para llegar a establecer un diagnóstico. El manejo quirúrgico ha tenido éxito con bajas tasas de recurrencia; sin embargo, aún hacen falta mayores estudios sobre el tema. La extrema rareza de su presentación dificulta la sospecha de esta patología en su presentación inicial. Presentamos el caso de una paciente de mediana edad que debuta con una masa mediastinal, la cual finalmente resulta ser un adenocarcinoma coloide pulmonar, a propósito del caso se realizó una revisión actualizada de la bibliografía.

Palabras claves: Pulmón; adenocarcinoma coloide; cáncer de pulmón; tumor de mediastino.

ABSTRACT

Colloid adenocarcinoma of the lung is an extremely uncommon neoplasm (0.25% of all lung cancers), characterized histologically by large deposits of mucin that replace the air spaces with dispersed infiltrative component, being necessary immunohistochemical tests to establish a diagnosis. Surgical management has been successful with low recurrence rates, however further studies on the subject are still needed. The extreme rarity of its presentation hinders the suspicion of this pathology in its initial presentation. We present the case of a middle-aged patient who debuted with a mediastinal mass, which finally turns out to be a pulmonary colloid adenocarcinoma. In this case report, we present an updated bibliography review.

Key words: Lung; colloid adenocarcinoma; lung cancer; mediastinal tumor.

Autor para correspondencia:

María Ramos Pérez

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

Av. Angamos Este 2520 - Surquillo

Lima 34 - Perú

Teléfono: ++511 2016500

Email: marialau.rp@gmail.com

Recibido el 15 de febrero de 2018

Aceptado para publicación el 16 de julio de 2018

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la causa de muerte más común por cáncer en todo el mundo, responsable de casi 1 de cada 5 muertes (19,4% del total de muertes por cáncer en 2012). Con el paso de los años se ha visto un incremento de los casos de cáncer de pulmón, con una incidencia a nivel mundial de 1,8 millones de casos nuevos por año (12,9% de todos los cánceres).¹ Según el registro de cáncer de Lima Metropolitana, la población presenta una incidencia de 11,2 casos por 100 000 habitantes, lo que representa el 5,1% de todas las neoplasias malignas, siendo la segunda causa de muerte por cáncer en Lima.²

En la última clasificación de la Organización Mundial

de la Salud (OMS), la inmunohistoquímica adquiere una importancia fundamental en la clasificación y división de los diferentes grupos de cáncer de pulmón, dividiéndolos en: Mesenquimales, epiteliales, linfohistiocíticos, tumores de origen ectópico y de origen metastásico.³ El primer grupo incluye los adenocarcinomas, dentro de los cuales se halla al adenocarcinoma coloide pulmonar, un subtipo extremadamente raro, con una frecuencia de 0,25% dentro de todos los cánceres de pulmón.⁴

El adenocarcinoma coloide pulmonar, anteriormente conocido como adenocarcinoma mucinoso,⁴ se caracteriza por sus depósitos extracelulares de mucina que distienden espacios, destruyen y reemplazan las paredes alveolares, pudiendo dar lugar a un patrón de crecimiento invasivo pulmonar.

Estos depósitos de mucina agrandan y disecan el parénquima pulmonar, creando depósitos de matriz rica en mucina, con células tumorales flotando en su interior.^{5,6}

En cuanto a su histología, el adenocarcinoma coloide pulmonar comparte rasgos histológicos similares con adenocarcinomas mucinosos del tracto gastrointestinal, ovario y mama; por lo que puede requerir un análisis de inmunohistoquímico para confirmar el sitio primario del tumor. Un análisis inmunohistoquímico de 13 carcinomas mucinosos primarios de pulmón usando marcadores de tipo pulmonar e intestinal sugiere que pueden existir 2 inmunofenotípicos distintos de este tumor, así como sus correspondientes variantes clinicopatológicas.⁷

Los pacientes con adenocarcinoma coloide de tipo caliciforme son más frecuentes y suelen ser inmunorreactivos para marcadores de tipo intestinal tales como CDX2, citoqueratina 20 (CK20) y MUC-2. Además, estos últimos tumores parecen tener un mejor pronóstico. Por el contrario, el adenocarcinoma coloide de células de anillo de sello es menos frecuente y es inmunorreactivo para marcadores de origen pulmonar, tales como TTF-1 y CK7, y no reactivo para marcadores de tipo intestinal tales como CDX2, MUC2 y CK20.⁷

A continuación presentamos el caso de una mujer de mediana edad que debuta con una tumoración intratorácica que impresionaba ser de origen mediastinal; sin embargo, era de origen pulmonar a nivel del lóbulo superior derecho con compromiso del lóbulo medio por vecindad. La histología determinó que pertenecía a los pocos casos de carcinomas coloides descritos. Se realizó una revisión bibliográfica actualizada a propósito del caso, la cual se detalla más adelante.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 42 años, natural y procedente de Lima. Antecedente de asma bronquial y sin antecedentes de tabaquismo. Refiere tiempo de enfermedad de 5 meses, catalogado inicialmente como neumonía, por lo que estuvo hospitalizada durante 1 mes en una clínica particular. Ante persistencia del cuadro clínico le realizaron tomografía del tórax, en la cual se evidenció tumor mediastinal anterior, por lo cual, la paciente fue intervenida quirúrgicamente (toracotomía longitudinal axilar derecha y biopsia). El informe del estudio anatomopatológico del espécimen quirúrgico no fue contributivo para el diagnóstico.

Al alta acude al INEN, y en el examen físico de ingreso no se palparon adenopatías, pero a nivel pulmonar se encontró disminución del murmullo vesicular en tercio superior derecho. La tomografía del ingreso mostró lesión mediastinal heterogénea multilobulada con finas trabeculaciones en su

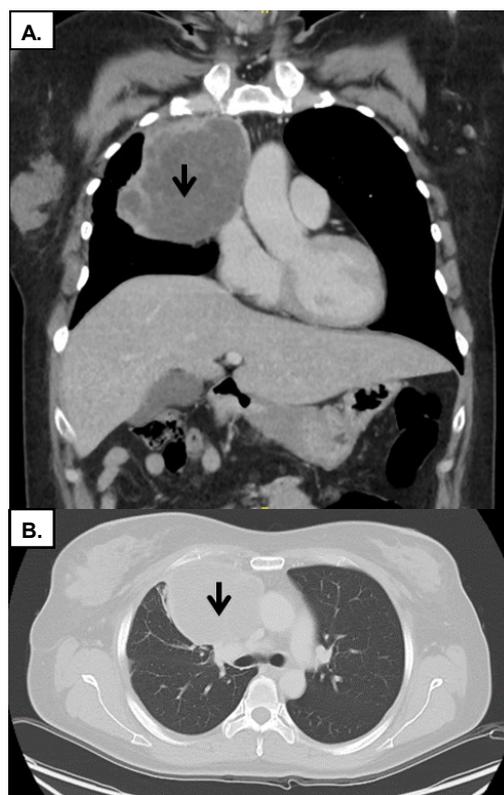


Figura 1. Tomografía computarizada del tórax en (A) corte coronal en ventana mediastinal y (B) corte axial en ventana pulmonar, las cuales evidencian una masa heterogénea en mediastino (marcada por flecha) de bordes definidos que desplaza planos grasos, encontrándose en íntimo contacto con la vena cava inferior y la pleura parietal.

interior, ubicada en el espacio paratraqueal superior e inferior derecho, en íntimo contacto con la vena cava inferior y la pleura mediastinal. La tumoración se extendía desde la horquilla esternal hasta la altura de la aurícula derecha, midió 10x7x8cm, ocasionando efecto de masa sobre el lóbulo superior del pulmón derecho; sin embargo, ambos campos pulmonares conservaban caracteres morfológicos normales (**Figura 1**).

Se realizó biopsia intratorácica percutánea por aspiración (BIPA) con aguja bajo guía tomográfica de la lesión mediastinal, por medio de la cual se obtuvo contenido semilíquido con abundantes detritus, no fétido, cuyo diagnóstico citológico fue informado como necrosis. Los estudios de extensión de enfermedad: tomografía de cerebro y abdomen pélvica fueron negativas para otras lesiones. Los marcadores tumorales tuvieron los siguientes valores: AFP: 1,47 ng/mL ; DHL: 382 UI/L y HCG: <0,1mUI/mL

La paciente fue programada para cirugía con

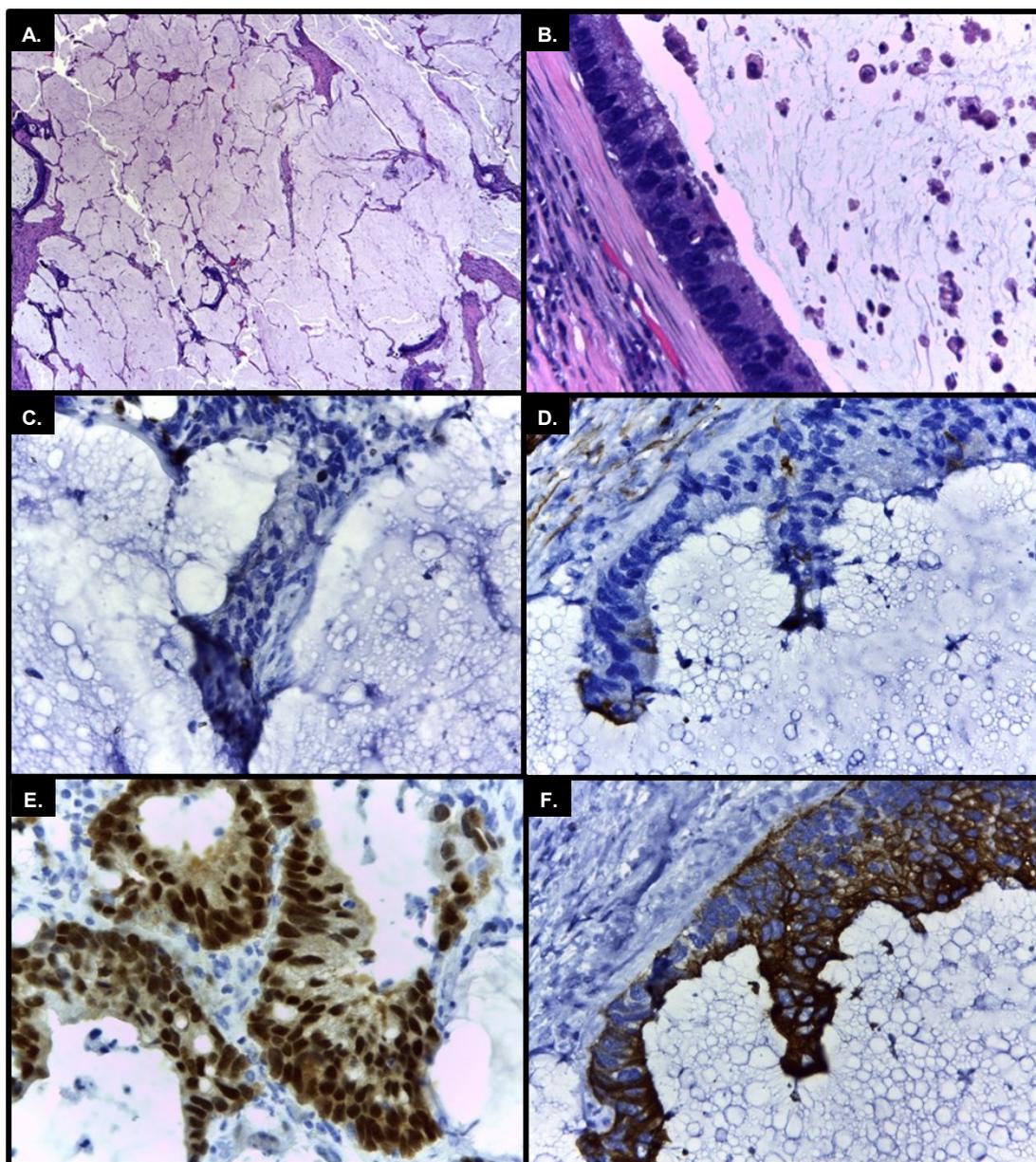


Figura 3. Tinción con H&E del adenocarcinoma colide pulmonar. (A) Objetivo 4x, muestra lagos de mucina con células tumorales diseminadas que ocupan y distienden los espacios alveolares. (B) Objetivo 40x, muestra al epitelio mucinoso neoplásico que prolifera en pared alveolar con atipia nuclear y actividad mitótica. Los estudios inmunohistoquímicos de las células tumorales mostraron negatividad para (C) TTF-1 y (D) CK7, y positividad para (E) CDX2 y (F) CK20.

diagnóstico de tumor mediastinal de etiología a determinar, se realizó esternotomía Hemi Clamshell y en el intraoperatorio se encontró una tumoración de consistencia aumentada y bordes irregulares, con compromiso del lóbulo superior y medio derecho, con adherencias a pericardio y pleura mediastinal, no infiltraba grandes vasos. Tuvo resección de tumor intratorácico. El resultado final

de la pieza operatoria fue compatible con adenocarcinoma colide pulmonar, tamaño tumoral 14cm, bordes de sección y pleura libres de neoplasia, inmunohistoquímica: CK20 (+), CK7 (-), CDX2 (+), TTF-1 (-) (**Figura 2**).

La evolución post operatoria fue favorable, posteriormente se indicó quimioterapia, adyuvante,

tratamiento que viene recibiendo en la fecha.

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una mujer de mediana edad (42 años), quien se encuentra dentro de los rangos de edad presentados en otros trabajos. En un estudio de Moran *et al.*, que incluyó 24 pacientes con este diagnóstico, se vio que la edad más frecuente de presentación fue de 57 años, con un rango de 33 a 81 años, y una relación hombre - mujer de 1,7/1.⁸ Por otro lado, Masai *et al.*⁹ publicaron una serie de 6 casos con resultados similares, edad promedio de presentación 60,5 años con un rango de 35 a 78 años. Asimismo, este grupo encontró que el 50% de sus casos no tuvo asociación con el tabaco. En el presente caso tampoco pudo establecerse esta relación, teniendo ella como única comorbilidad el asma.

Cabe señalar que los hallazgos tomográficos de adenocarcinoma coloide suelen presentar dos patrones: tipo solitario y tipo neumónico. Los tumores de tipo neumónico indican un mal pronóstico, en comparación con el tipo solitario.¹⁰ El tamaño tumoral radiológico que presentó este caso fue de 10cm en su mayor dimensión, ocasionando desplazamiento y compresión de las estructuras pulmonares adyacentes, pero al extraer la pieza quirúrgica el tamaño real fue mayor, llegando a medir 14cm. En cuanto a localización, el tumor de esta paciente se encontró en mediastino, con infiltración de lóbulo pulmonar superior y medio derecho, no encontrándose registros de esta localización previos en la revisión de literatura, donde la mayor parte de estos tumores de estirpe pulmonar tiene localización periférica. En el estudio de Masai *et al.*⁹ se reportó un tamaño tumoral que oscilaba entre 1,5 a 3,8cm; con una mediana de 2,4cm. Mientras que Moran *et al.*⁸ reportaron un tamaño tumoral mayor, oscilando entre 0,5 y 10cm.

En el adenocarcinoma coloide pulmonar, las células tumorales se encuentran dispersas entre lagos mucinosos, por lo que resulta muy difícil establecer un diagnóstico basado en muestras pequeñas como en una biopsia por aspiración.⁵ No siempre se detectará el componente invasivo en muestras pequeñas, siendo necesaria la resección completa de la tumoración para establecer el diagnóstico. Podemos considerar este enfoque para el trabajo diagnóstico que tuvo la paciente, quien a pesar de haber tenido una biopsia quirúrgica previa en otra institución, no se logró establecer su diagnóstico, siendo esta biopsia catalogada como "no contributoria". Probablemente la muestra de tejido que se extrajo provenía de áreas mucinosas sin presencia del componente epitelial neoplásico infiltrativo.

La paciente presentó un diagnóstico histológico final

de adenocarcinoma coloide, con marcadores de inmunohistoquímica: CK20 (+), CK7 (-), CDX2 (+), TTF-1 (-), compatibles con el tipo intestinal, el cual como se ha mencionado tiene mejor pronóstico.

El tratamiento más eficaz para el adenocarcinoma coloide es la resección quirúrgica con disección ganglionar, como en casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas. La lobectomía se considera la cirugía estándar para el adenocarcinoma coloide; sin embargo, la resección en cuña con márgenes quirúrgicos suficientes también puede ser aceptable como primera cirugía. En una serie de casos reportada por Rossi *et al.*,^{6,7} 7 de los 13 pacientes fueron sometidos a resección de cuña y ninguno presentó recurrencia local. En el caso presentado, la paciente requirió lobectomía superior y media debido a compromiso parenquimal, por la extensa tumoración y sus componentes infiltrativos; sin embargo, se difirió el manejo ganglionar considerándose que se trataba de un tumor mediastinal, no siendo de inicio tratado como cáncer pulmonar, diagnóstico que se logró establecer finalmente con inmunohistoquímica.

La correlación clínica es necesaria para excluir metástasis del tracto digestivo, páncreas, ovario o mama. Técnicas como la tomografía por emisión de positrones con F-fluorodesoxiglucosa, las tomografías computarizadas abdominales con contraste, la gastroduodenoscopia y la colonoscopia de fibra óptica, podrían haber ayudado en este caso a descartar metástasis de un primario gastrointestinal; sin embargo, no se contó con dichos estudios.

En cuanto al pronóstico de este tipo de tumores, en el estudio de Moran *et al.*¹⁰ señalaron que 10 de 19 pacientes (53%) desarrollaron tumor o metástasis recurrente en un período de 2 a 192 meses. Ocho de los 19 pacientes (42%) murieron por causa de su enfermedad dentro de este mismo período de tiempo. No se estableció una correlación definida entre el tamaño del tumor y el pronóstico del paciente. En este caso, la paciente no ha tenido evidencia de compromiso a distancia y a la fecha aún se encuentra en seguimiento, sin evidenciar recurrencia a nivel local ni regional.

En conclusión, el adenocarcinoma coloide pulmonar es una enfermedad poco frecuente, que muestra ligera predilección por el sexo masculino, afectando en su mayoría a pacientes de entre la quinta y sexta década de la vida. Además, guarda relación estrecha con otras neoplasias de similar presentación; por esta razón, es importante considerar las características histológicas y la utilidad de las pruebas de inmunohistoquímica para establecer diagnósticos diferenciales con metástasis de primarios gastrointestinales. El tratamiento quirúrgico con lobectomía estándar ha demostrado

ser útil, considerando a la resección en cuña como una alternativa eficaz en los casos en los que realizar una lobectomía no sea posible. Se necesitan más investigaciones, incluyendo análisis inmunohistoquímicos y genéticos. Una combinación de estas características podría ayudar en el diagnóstico definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Fact Sheets: Lung Cancer. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization 2012.
2. Payet E, Perez P, Poquioma E, Díaz E. Registro de cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y mortalidad 2010-2012, Volumen 5. Lima 2016.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. "The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification". *J Thorac Oncol* 2015;10(9):1243-60.
4. Brownlee NA, Mott RT, Mahar A, Roggli VL. Mucinous (colloid) adenocarcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med.* 2005; 129: 121-2
5. Miyaso H., et al. "A case of mucinous (colloid) adenocarcinoma of lung". *Journal of Japan Surgical Association*, 66.8 (2005): 1887-1890.
6. Maeda R., et al. "Primary pulmonary mucinous (colloid) adenocarcinoma". *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2008; 56 (4): 195-198.
7. Rossi G., et al. "Primary mucinous (so-called colloid) carcinomas of the lung: a clinicopathologic and immunohistochemical study with special reference to CDX-2 homeobox gene and MUC2 expression". *American Journal of Surgical Pathology* 2004; 284 (2): 442-452.
8. Moran C, Hochholzer L, Fishback N, Travis W, Koss M. Mucinous (so-called colloid) carcinoma of the lung. *Mod Pathol.* 1992;5:634-638.
9. Masai k, Sakurai H, Suzuki S et al. Clinicopathological features of colloid adenocarcinoma of the lung: A report of six cases. *Journal of Surgical Oncology* 2016; 114(2): 211-5
10. Watanabe H, Saito H, Yokose T, et al.: Relation between thinsection computed tomography and clinical findings of mucinous adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2015; 99:975-981

Agradecimientos:

Los autores agradecen a los Departamentos de Cirugía de Tórax y Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima - Perú.

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/>

Radioterapia fraccionada adyuvante después de la resección de hemangiopericitoma intracraneal

Adjuvant fractionated radiotherapy after resection of intracranial hemangiopericytoma

José Robles¹, Odorico Belzusarri¹

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

RESUMEN

El hemangiopericitoma es un tumor hipervasculoso raro, de comportamiento agresivo por la marcada tendencia de recurrencia local, neuroeje y metastatizar. El tratamiento de elección es el quirúrgico, seguido de adyuvancia mediante radioterapia externa fraccionada o estereotáctica. Se presenta el caso de un varón de 37 años con hemangiopericitoma parasagital, sometido a resección subtotal, comparándose el tratamiento de radioterapia externa fraccionada en campos conformada 3D y la técnica de arcoterapia volumétrica modulada (VMAT).

Palabras clave: Radioterapia; neoplasia encefálica; hemangiopericitoma; recurrencia local de neoplasia.

ABSTRACT

The hemangiopericytoma is a rare hypervascular tumor, with aggressive behavior due to the marked tendency of local recurrence, neuraxis and metastatize. The treatment of choice is the surgical treatment, followed by adjuvant therapy by external fractional or stereotactic radiotherapy. We report the case of a 37-year-old male with parasagittal hemangiopericytoma undergoing subtotal resection, comparing the treatment of fractured external radiotherapy in 3D-shaped and the volumetric modulated arc therapy (VMAT) technique.

Key words: Radiotherapy; brain neoplasm; hemangiopericytoma; neoplasm recurrence local.

Autor para correspondencia:

José Robles Díaz
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima - Perú
Avenida Angamos Este 2520, Surquillo
Lima 34 - Perú
Teléfono: ++511 2016500
Email: bayern014@hotmail.com

Recibido el 15 de setiembre de 2017
Aceptado para publicación el 12 de junio de 2018

INTRODUCCIÓN

Los hemangiopericitomas (HPC) son tumores mesenquimales raros que derivan de las células fusiformes perivasculares, denominadas pericitos de Zimmermann, localizadas a nivel pericapilar y vénulas postcapilares.¹ Constituyen menos del 1% de todos los tumores del sistema nervioso central (SNC) y aproximadamente el 3% de los tumores vinculados a las meninges.² Su comportamiento es agresivo, con marcada tendencia a recurrir localmente, neuroeje y metastatizar en hueso, hígado, etc.^{2,3}

Desde 1993, la clasificación de tumores del SNC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo reconoce como un tumor de estirpe mesenquimal no meningotelial, es decir, constituye una entidad patológica desligada de los meningiomas.⁴ En 2016, la OMS ha creado el término combinado de tumor

fibroso solitario/hemangiopericitoma y le asignó tres grados: Grado I, previamente diagnosticado como tumor fibroso solitario; grado II, previamente diagnosticado como hemangiopericitoma clásico; y grado III que a menudo corresponde a lo que se denomina hemangiopericitoma anaplásico.⁵

Se presenta un caso de hemangiopericitoma intracraneal que recibió radioterapia externa como adyuvancia luego de una resección subtotal.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 27 años y procedente de la selva peruana. Refiere un tiempo de enfermedad de 7 meses caracterizado por cefalea. En setiembre del 2016, se evaluó al paciente con resonancia magnética nuclear (RMN) de encéfalo, y se observó una lesión extraaxial frontal parietal medial a predominio izquierdo de 45mm x 26mm (**Figura 1**).

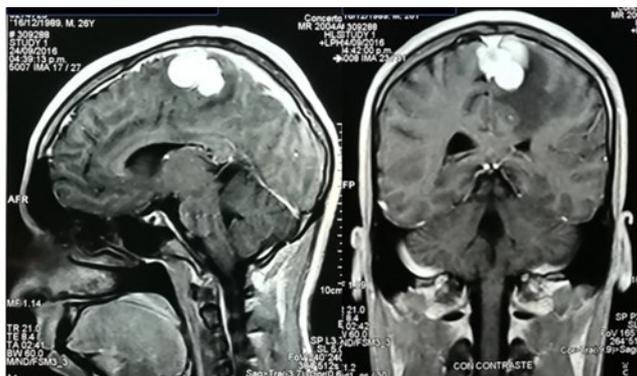


Figura 1. RMN preoperatoria (24/09/2016): Secuencia en T1 contrastada, en la cual se evidencia una lesión hiperintensa extraaxial frontal posterior parietal medial a predominio izquierdo, de aproximadamente 45mm x 26mm.

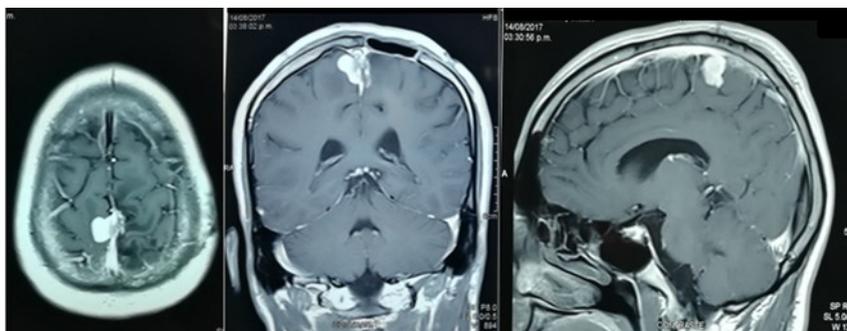


Figura 2. RMN postoperatoria (14/08/2017): Secuencia en T1 contrastada, se evidencia una lesión extraaxial en la región posterior de los lóbulos frontales, que impresiona comprometer la hoz del cerebro a predominio derecho, inferior al seno longitudinal superior e 25mm x 16mm x 13mm.

Luego de tres meses se le realizó una craneotomía más resección subtotal, con resultado de anatomía patológica de HPC grado III con mitosis de 6x10 campos de alta potencia (CAP), con inmunohistoquímica: CD99 (+), CD34 (-), EMA (-) y Ki-67: alrededor del 10%.

A los 4 meses de la cirugía le realizan una RMN, y se observó lesión extraaxial frontal paramedial derecha de 16,5mm x 15,6mm x 13mm. A los 8 meses de la cirugía acude al departamento de radioterapia con una nueva RMN, y se observó lesión extraaxial en lóbulos frontales que impresiona comprometer la hoz del cerebro a predominio derecho de 25mm x 16mm x 13mm (**Figura 2**).

Debido al crecimiento de lesión residual, se realiza una junta médica en la cual se decide programar radioterapia externa en campos conformada 3D a

dosis de 6000 cGy en 30 sesiones. Para la planificación se utilizaron tanto la RMN preoperatoria y postoperatoria. Se delimitó el volumen tumoral residual (GTV) y el volumen clínico de tratamiento (CTV), el cual se definió como la expansión de 2cm del GTV, abarcando el lecho operatorio en su totalidad. El volumen de planificación (PTV) se definió como la expansión de 0,5cm del CTV (**Figura 3**). Se planificó en campos conformados en 3D con el sistema planificador XIO de Elekta y en la técnica de arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) con el sistema planificador MONACO de Elekta; obteniéndose una dosis de 60 Gy al cerebro en un 12% en el plan de 3D versus 4% en el plan de VMAT. Respecto al hipocampo como volumen total y dosis máxima, se obtuvo una dosis de 1 Gy y 17 Gy en el plan de 3D versus 0,5 Gy y 3Gy en el plan de VMAT, respectivamente (**Figuras 4, 5 y 6**).

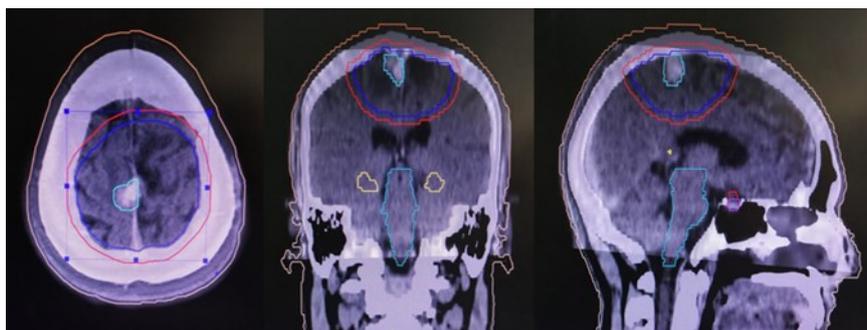


Figura 3. El GTV: enfermedad residual (celestes), CTV: expansión de 2 cm del GTV abarcando el lecho tumoral (azul) y PTV: expansión de 0.5cm del CTV (Rojo).

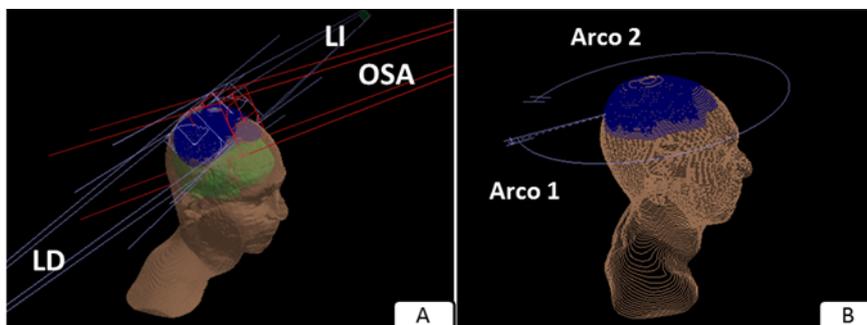


Figura 4. (A) Planificación en 3D mediante haz lateral derecho (LD), lateral izquierdo (LI) y oblicuo superior anterior (OSA). (B) Planificación en técnica VMAT mediante dos arcos.

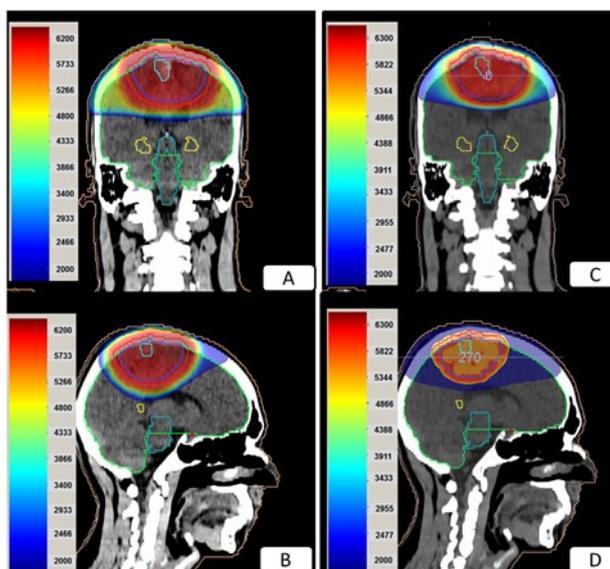


Figura 5. (A, B) Gradiente de dosis administrada en 3D. (C, D) Gradiente de dosis administrada en VMAT.

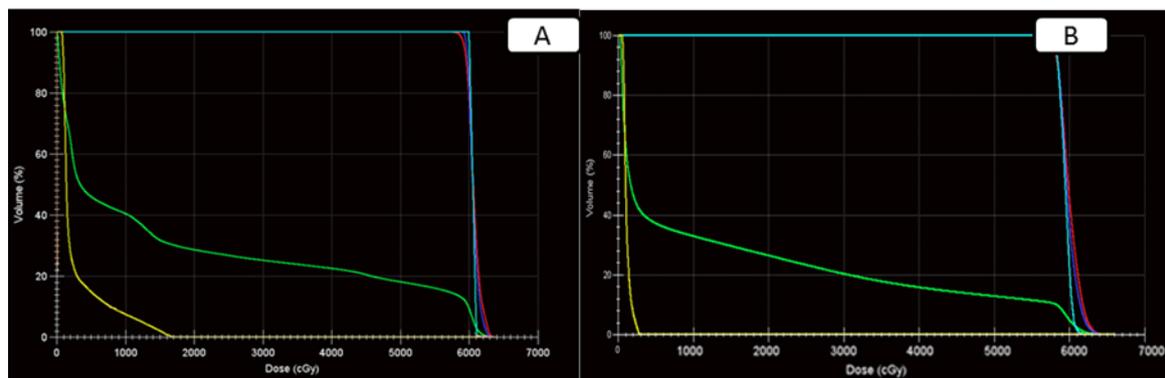


Figura 3. Histograma dosis volumen del GTV (celeste), CTV (azul), PTV (rojo), encéfalo (verde) e hipocampo (amarillo) (A) en técnica 3D y (B) en técnica VMAT.

DISCUSIÓN

El HPC es un tumor hipervasculoso raro que tiene similitud en la presentación clínica e imágenes con el meningioma.^{6,7} Usualmente ocurren en la adultez, particularmente entre los hombres, con una edad promedio entre 32 y 41 años en diferentes series.^{8,9} Siendo estas características compatibles con el presente caso.

El paciente tiene un HPC con mitosis de 6×10 CAP, lo cual corresponde a un grado III según la OMS 2016,⁵ otorgándole un pronóstico desfavorable. En el estudio de Combs *et al.*¹⁰ los pacientes con tumores grado II y III tuvieron una supervivencia global de 10 años de 84,6% y 35,7%; respectivamente. La proporción de las incidencias de recurrencia local, metástasis extraneurales y metástasis al eje neural es 8,58:3,83:1, respectivamente. Sin embargo, el riesgo de metástasis extraneurales puede ser tan alta como 23%, siendo más comunes en pulmón, hueso, hígado, tejidos intraabdominales y subcutáneos, mama, pleura y tiroides.^{3,6,9}

Debido a la rareza del tumor, no existen ensayos clínicos aleatorizados o grandes estudios que definan la historia natural de la enfermedad; sin embargo, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica. La cirugía puede ser un reto por ser altamente vascular y de acceso difícil;¹¹ siendo la supervivencia media con resección completa de 157,97 meses (rango de 60 a 235 meses). Por el contrario, la supervivencia media con resección incompleta es de 110,75 meses (rango de 43 a 175 meses).^{6,8,9}

La radioterapia se ha utilizado como terapia adyuvante; y según informes, la radioterapia adyuvante postoperatoria provoca una disminución

significativa en la tasa de recidiva local. Schiariti *et al.*¹¹ han reportado tasas de recurrencia de 5, 10 y 15 años de tumores irradiados del 54%, 85% y 93% respectivamente, frente al 54%, 92% y 100% en los no irradiados. Sheehan *et al.*¹² reportan recurrencia local en el 88% del grupo de cirugía sola versus el 12,5% en el grupo de radioterapia adyuvante. Se informa un efecto significativo en la supervivencia global, obteniéndose 123 meses administrando radioterapia adyuvante frente a 93 meses sin esta.⁹ Por otra parte, hay estudios en los que la radioterapia mejoró el control local sin el beneficio en la supervivencia global.^{13,14}

La mayoría de los estudios han sugerido que una dosis de radiación adyuvante externa fraccionada mayor de 50 Gy obtiene mayor beneficio.^{15,16} Como el presente caso presenta enfermedad residual con evidencia de crecimiento y alto riesgo de progresión (grado III), se decidió realizarle radioterapia externa fraccionada hasta los 60 Gy.

No existe un consenso de delimitación de volumen de tratamiento; sin embargo, se sugiere delimitar GTV con la fusión de imágenes por RMN, y añadir un margen de 2 a 3 cm para definir el CTV, cubriendo el lecho operatorio.^{17,18} En este caso el CTV fue de 2cm al GTV, abarcando el lecho operatorio, para control local. Al comparar las dosimetrías de los planes en técnica 3D versus VMAT, ambos logran cubrir al PTV adecuadamente; sin embargo, la dosis máxima en el hipocampo desciende desde 17 Gy a 3 Gy, respectivamente en los planes. Esta menor dosis alcanzada en el hipocampo disminuye el riesgo de daño neurocognitivo sobre la memoria anterógrada, ya que existe evidencia preclínica de células madres neuronales del hipocampo expuestas a dosis tan bajas como a 2 Gy, las cuales presentaron apoptosis en un 50%.¹⁹ Además, también se

practica la modalidad de radiocirugía estereotáctica (SRS), lo cual es recomendada cuando hay lesiones residuales o recurrencia focales bien definidas, con una dosis marginal mayor o igual a 16 Gy.^{14,20}

Ante cualquier neoplasia de localización intracraneal con características imagenológicas semejante a meningioma, se debe sospechar de HPC, ya que su pronóstico es totalmente diferente. El manejo ideal debe ser quirúrgico, tratando de obtener una resección total seguido de radioterapia adyuvante en modalidad externa fraccionada o SRS. Se evalúa el plan de tratamiento del paciente en campos conformados en 3D frente a la técnica VMAT, evidenciándose un gran ahorro de dosis en parénquima cerebral como el hipocampo. Debido a que estos pacientes deben recibir dosis cercanas a los 60 Gy para obtener un control local favorable, se debe ofrecer la mejor técnica disponible de radioterapia externa, como VMAT, para preservar funciones cerebrales superiores. Además, estos pacientes requieren un seguimiento a largo plazo, con vigilancia sobre la recurrencia y metástasis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stout AP, Murray MR. Hemangiopericytoma: A vascular tumor featuring zimmermann's pericytes. *Annals of Surgery*. 1942;116(1):26-33.
2. Gutiérrez-González, R., Boto, G.R., Pérez-Zamarrón, Á., & Rivero-Garvía, M. Hemangiopericitoma de la fosa posterior: a propósito de un caso. *Neurocirugía*, 2008;19(5):446-452.
3. Mena H., Ribas JL, Pezeshkpour GH, Cowan DN, Parisi JE. Hemangiopericytoma of the central nervous system: a review of 94 cases. *Human Pathol*. 1991 Jan; 22(1): 84-91.
4. Kleihues, P., Burger, P.C., Scheithauer, B.W. Tumours of the meninges. En *Histological typing of tumours of the central nervous system*. Berlin; Springer-Verlag, 1993; 2nd ed, pp.33-38.
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20.
6. Kim JH, Jung HW, Kim YS, et al. Meningeal hemangiopericytomas: long-term outcome and biological behavior. *Surg Neurol*. 2003 Jan;59(1):47-53.
7. Olson C, Yen CP, Schlesinger D, Sheehan J. Radiosurgery for intracranial hemangiopericytomas: outcomes after initial and repeat Gamma Knife surgery. *J Neurosurg*. 2010 Jan;112(1):133-9.
8. Guthrie BL, Ebersold MJ, Scheithauer BW, Shaw EG. Meningeal hemangiopericytoma: histopathological features, treatment, and long-term follow-up of 44 cases. *Neurosurgery*. 1989 Oct;25(4):514-22.
9. Ghose A, Guha G, Kundu R, Tew J, Chaudhary R. CNS Hemangiopericytoma: A Systematic Review of 523 Patients. *Am J Clin Oncol*. 2017 Jun;40(3):223-227.
10. Combs SE, Thilmann C, Debus J, et al. Precision radiotherapy for hemangiopericytomas of the central nervous system. *Cancer*. 2005 Dec ;104(11):2457-65.
11. Schiariti M, Goetz P, El-Maghraby H, Tailor J, Kitchen N. Hemangiopericytoma: long-term outcome revisited. *Clinical article. J Neurosurg*. 2011 Mar;114(3):747-55.
12. Sheehan J, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery for treatment of recurrent intracranial hemangiopericytomas. *Neurosurgery*. 2002 Oct;51(4):905-10.
13. Ghia A.J., Chang E.L., Allen P.K., et al: Intracranial hemangiopericytoma: patterns of failure and the role of radiation therapy. *Neurosurgery*. 2013 Oct;73(4):624-30.
14. Melone A.G., D'Elia A., Santoro F., et al: Intracranial hemangiopericytoma – our experience in 30 years: a series of 43 cases and review of the literature. *World Neurosurg*. 2014 Mar-Apr;81(3-4):556-62.
15. Bastin KT, Mehta MP. Meningeal hemangiopericytoma: defining the role for radiation therapy. *J Neurooncol*. 1992 Nov;14(3):277-87.
16. Staples JJ, Robinson RA, Wen BC, et al. Hemangiopericytoma— the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Aug;19(2):445-51.
17. Prado C, Navarro-Martin A, Lucas A, Maciá M, Guedea F. Adjuvant fractionated radiotherapy after resection of intracranial hemangiopericytoma. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2012 Jun 5;17(4):237-42.
18. Chen L, Chen Y, Sun B, Jiang J, Gao F, Qiu X, Yu S. Effect of Adjuvant Radiotherapy in the Management of Hemangiopericytoma of the Central Nervous System: Report of 5 Cases. *J Nucl Med Radiat Ther*. 2014 Jul; 5:184.
19. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014 Dec;32(34):3810-6.
20. Cohen-Inbar O, Lee CC, Mousavi SH, Kano H, Mathieu D, Meola A, et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial hemangiopericytomas: a multicenter study. *J Neurosurg*. 2017 Mar;126(3):744-754.

Fuente de financiamiento:

Este estudio fue financiado por el Departamento de Radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Agradecimientos:

Los autores agradecen al Plan Esperanza financiado por el gobierno peruano.

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/>

Proceso de Elaboración de Guías de Práctica Clínica Adaptadas y Perspectiva de Oncosalud - AUNA

Adapted Clinical Practice Guidelines Development Process and Oncosalud - AUNA Perspective

Karina Aliaga¹, Mariana Serrano¹, Cindy Alcarraz¹, Carlos Canelo-Aybar², Alfredo Aguilar³

1, Grupo Elaborador de Guías de Práctica Clínica, Oncosalud - AUNA, Lima - Perú.

2, Centro Cochrane Iberoamericano, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau. Barcelona - España.

3, Departamento de Medicina Oncológica, Oncosalud - AUNA, Lima - Perú.

RESUMEN

Las guías de práctica clínica son un conjunto de recomendaciones respaldadas por evidencia científica de calidad y que sirven de apoyo a los profesionales de la salud en su práctica clínica asistencial. Existen dos tipos de guías: de *novo* y adaptada, esta última es una guía modificada de su versión original para ser aplicada en nuestro contexto cultural, organizacional y local. Para elaborar una guía adaptada debemos de realizar una búsqueda sistemática de guías basadas en evidencia de *novo* que responda a nuestra pregunta clínica, evaluar la calidad de las guías utilizando la herramienta AGREE II, valorar la certeza de la evidencia científica de las recomendaciones utilizando el sistema GRADE o considerar el sistema aplicado por las guías de *novo* seleccionadas siempre y cuando describan su proceso metodológico; luego aplicar la herramienta ADAPTE para considerar a las recomendaciones aceptables y aplicables a nivel organizacional y finalmente, en base al sistema GRADE, brindar la fuerza y dirección de las recomendaciones. Oncosalud - AUNA es la primera clínica privada en Perú en realizar un proceso de adaptación de guías oncológicas de calidad describiendo un proceso metodológico, basado en los lineamientos del documento técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud y previo consenso con el Comité de Guías de Práctica Clínica Oncosalud - AUNA, para brindar a nuestros pacientes una atención en salud personalizada, multidisciplinaria y basada en evidencia de calidad.

Palabras Clave: *Guías de Práctica Clínica; calidad; GRADE; AGREE II; ADAPTE.*

ABSTRACT

The clinical practice guidelines are a set of recommendations supported by scientific evidence of quality and that support health professionals in their clinical practice. There are two types of guides: *de novo* and adapted, the latter is a modified guide of its original version to be applied in our cultural, organizational and local context. To prepare an adapted guide, we must carry out a systematic search of guides based on *de novo* evidence that answers our clinical question, evaluate the quality of the guides using the AGREE II tool, assess the certainty of the scientific evidence of the recommendations using the system GRADE or consider the system applied by selected *de novo* guides as long as they describe their methodological process; then apply the ADAPTE tool to consider the recommendations acceptable and applicable at the organizational level and finally, based on the GRADE system, provide the strength and direction of the recommendations. Oncosalud - AUNA is the first private clinic in Peru to carry out an adaptation process of quality oncological guidelines describing a methodological process, based on the guidelines of the technical document: Methodology for Developing Clinical Practice Guidelines of the Ministry of Health and previous consensus with the Oncosalud - AUNA Clinical Practice Guidelines Committee, to provide our patients health care with personalized, multidisciplinary and based on quality evidence.

Keywords: *Clinical Practice Guidelines; quality; GRADE; AGREE II; ADAPTE.*

Autor para correspondencia:

Karina Aliaga Llerena

Grupo Elaborador de Guías de Práctica Clínica, Oncosalud – AUNA, Lima - Perú

Av. Guardia Civil 571, San Borja.

Lima 41 - Perú

Teléfono: ++ 511 5137900 anexo 2231

Email: guiasoncosalud@auna.pe

Recibido el 16 de abril de 2018

Aceptado para publicación el 6 de julio de 2018

INTRODUCCIÓN

El Instituto de Medicina de los Estados Unidos definió a las guías de práctica clínica (GPC) como un conjunto de “recomendaciones desarrolladas en forma sistemática para ayudar a los profesionales y a los pacientes en la toma de decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas en el abordaje de un problema de salud o una condición clínica específica”.¹ Sin embargo; a pesar de que surgen como una estrategia para mejorar la calidad de la atención en salud, su elaboración carecía de esta última, limitándose a brindar información narrativa en base a opinión de expertos y/o recomendaciones basadas en evidencia, con sesgos potenciales y sin mayor repercusión tras su aplicación.

Uno de los primeros indicios de mejora en la calidad de las GPC aconteció en el año 2003; cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó elaborar GPC utilizando evidencia científica basada en revisiones sistemáticas.² Ese mismo año, se dió a conocer el *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation* (AGREE),³ herramienta que evalúa la calidad metodológica de una GPC; actualizada y refinada metodológicamente en el año 2010.⁴ Luego, en el 2013 surgió el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), para evaluar la certeza de la evidencia y graduar la fuerza de la recomendación.⁵

En Perú, Canelo *et al.*⁶ aplicaron la herramienta AGREE II en 17 GPC elaboradas por el Ministerio de Salud (MINSa) durante los años 2009 y 2011, en base a los lineamientos de la Resolución Ministerial N° 422-2005/MINSa;⁷ concluyendo que la calidad metodológica de estas guías era baja y por lo tanto no era posible recomendar su uso. En el 2015, se crean mediante Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSa la Norma Técnica de Salud para la elaboración y uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud⁸ con el fin de regular la estructura de las guías; y el Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSa⁹ Estos documentos estipulan el uso de herramientas metodológicas como el AGREE II, ADAPTE y el sistema GRADE para el desarrollo de guías de novo y adaptadas.

Actualmente nuestro sistema de salud pública ya ha dado pasos importantes hacia el desarrollo de guías adaptadas de calidad. En Oncología, la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud (INS), así como el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), han publicado en el

año 2017 la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de Mama HER2 positivo no Metastásico¹⁰ el cual cumple en su proceso metodológico los requerimientos establecidos en el documento técnico del MINSa⁹ En cambio, el sector privado al contar con un sistema de financiamiento autogenerado y políticas internas de implementación; provee equipos, instrumentos, pruebas diagnósticas y fármacos de reciente aprobación y/o de alto costo que hacen relevante adaptar guías para este sector.

Es por ello, que a continuación se realizará una revisión sobre la normativa que rige en nuestro país para elaborar una GPC adaptada, los beneficios y limitaciones durante el proceso, así como también mostraremos la perspectiva de Oncosalud - AUNA en la elaboración de guías de calidad.

PROCESO DE ELABORACIÓN DE UNA GPC ADAPTADA

En general se pueden distinguir dos tipos de GPC: De *novo* y adaptada. La primera, está basada en la revisión sistemática de la literatura primaria como sustrato principal de búsqueda, realiza un análisis sistematizado sobre un tópico específico, valora la relación riesgo-beneficio y toma en consideración aspectos como los valores y preferencias de los pacientes, así como el uso de recursos.^{11,12} En cambio, la GPC adaptada es una guía que a partir de las recomendaciones formuladas por GPC de *novo* y con calidad adecuada, adapta dichas recomendaciones de su versión original al contexto cultural y organizacional en el que se plantea su incorporación.¹

Existen varias metodologías para el proceso de adaptación, tales como el sistema ADAPTE, GRADE-ADOLEPMENT y el RADAPTE.¹³⁻¹⁷ En Oncosalud - AUNA usamos el proceso recomendado por ADAPTE, el cual contempla las fases de preparación, adaptación y finalización.

I. FASE DE PREPARACIÓN

1. Conformación del grupo de trabajo

El grupo de trabajo está compuesto por el grupo elaborador de guías (GEG) y los colaboradores expertos. El GEG es el núcleo encargado del proceso de elaboración, cuyos integrantes deben de tener un conocimiento amplio sobre la normativa para elaborar guías y deben brindar los lineamientos para que los colaboradores expertos participen en la discusión de la evidencia y formulación de las recomendaciones. Ambos, deben firmar una declaración de conflicto de interés.¹⁸

2. Priorización del tópico

Los criterios para priorizar el tópico a desarrollar son

la carga de enfermedad (incidencia y prevalencia registrada en el país), si la patología involucra población vulnerable (edades extremas, sexo, procedencia, analfabetismo), mayores costos de atención y/o uso de medicamentos de alto costo, existencia de variabilidad en su manejo, así como la importancia del tópico para el médico y el paciente.⁹

3. Alcance y objetivos

Debemos plantear los objetivos generales y específicos, los aspectos que vamos o no a cubrir, describir la población, usuarios diana y el ámbito de aplicación⁹ (Tabla 1).

II. FASE DE ADAPTACIÓN

1. Formulación de preguntas clínicas y selección de los desenlaces de interés

Las GPC surgen de la necesidad de responder con evidencia científica una pregunta clínica, la cual se debe formular según el formato PICO (por sus siglas en inglés, Patient, Intervention, Comparison and Outcomes).⁹ Los desenlaces de interés a evaluar dependerán de su importancia, la cual se valorará tomando en cuenta la perspectiva del paciente u otros actores relevantes (Tablas 2 y 3).

Tabla 1. GPC de Cáncer de próstata: Alcances y objetivos

Priorización del tópico	Cáncer de próstata
Objetivos generales	Mejorar la calidad de atención en salud.
Objetivo específico	Reducir la variabilidad en el manejo del cáncer de próstata. Servir de sustento científico para la aprobación de medicamentos de alto costo.
Aspectos cubiertos	Tratamiento y seguimiento del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC).
Aspectos no cubiertos	No se abordará CPRC no metastásico (M0).
Población diana	Varones con sospecha clínica y/o diagnóstico patológico de cáncer de próstata que cumplan los criterios de CPRC.
Usuario diana	Profesionales de la salud vinculados con la atención de la población diana.
Ámbito de aplicación	Sedes asistenciales del Grupo AUNA.

Tabla 2. GPC de Cáncer de próstata: Pregunta PICO

P	Población	Varones con diagnóstico de CPRC vírgenes de tratamiento y evidencia de metástasis con o sin compromiso visceral.
I	Intervención	Enzalutamida.
C	Comparación	Placebo
O	Desenlaces de interés	<p>Beneficios Sobrevida global (SG) Sobrevida libre de progresión (SLP). Calidad de vida. Mortalidad específica por cáncer de próstata.</p> <p>Riesgos Eventos óseos relacionados (fracturas, compresión medular, etc.)</p>
<p>Pregunta clínica: En varones con CPRC vírgenes de tratamiento y evidencia de metástasis con o sin compromiso visceral, ¿es más efectivo Enzalutamida que Placebo para mejorar la sobrevida global?</p>		

Tabla 3. GPC de Cáncer de próstata: Priorización de desenlaces

Puntuación	Priorización de desenlace	Desenlace
9 8 7	Desenlaces claves para la toma de decisiones.	Sobrevida global (SG) Sobrevida libre de progresión (SLP).
6 5 4	Desenlaces importantes, pero no claves para la toma de decisiones.	Calidad de vida. Eventos óseos relacionados (fracturas, compresión medular, etc.)
3 2 1	Desenlaces no importantes.	Mortalidad específica por cáncer de próstata.

Modificado del Sistema GRADE: Metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. Aten Primaria. 2015 Jan 1;47(1):48-55.

2. Búsqueda de GPC existentes

Se debe realizar la búsqueda en organismos elaboradores y recopiladores de GPC. Los organismos elaboradores como *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Cancer Care Ontario (CCO)* y el *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* elaboran guías de *novi* según tópicos de interés, en cambio los organismos recopiladores como la Biblioteca de GPC del Sistema Nacional de Salud en España, se encargan de recopilar guías, revisarlas e iniciar su proceso de difusión.¹⁹

3. Evaluación de la calidad de GPC

La Colaboración AGREE definió la calidad como “la confianza en que los sesgos potenciales del desarrollo de guías han sido resueltos de forma adecuada y donde las recomendaciones son válidas tanto interna como externamente siendo aplicables a la práctica”. El AGREE II permite plasmar la calidad de las GPC en valores sensibles de medición y debe ser aplicado por dos o idealmente cuatro evaluadores.³ Está conformado por 23 ítems organizados en 6 dominios, y 2 ítems de evaluación global. La puntuación final se obtendrá mediante una fórmula que considera la suma de las evaluaciones por ítem, y el puntaje máximo y mínimo por dominio. Para iniciar el proceso de adaptación se utilizarán las GPC que tengan un promedio mayor a 60% en la evaluación global, y una puntuación mayor a 60% en los dominios de alcance y objetivos, rigor metodológico y aplicabilidad. Se priorizarán según su calidad, descripción de proceso metodológico, cercanía con nuestro tópico y/o población de interés,

considerando idealmente entre tres y no más de cinco GPC.⁹

En el caso que la pregunta PICO se encuentre respondida en forma sistemática por una GPC, según el instrumento AGREE II, el GEG puede tomar la decisión de adaptar las recomendaciones.⁹ De no existir GPC basadas en evidencia y con rigor metodológico que respondan a la pregunta PICO; se deberá realizar una búsqueda bibliográfica de la evidencia primaria para elaborar una recomendación de *novi* dependiendo de los recursos disponibles¹⁵ (Tabla 4).

4. Evaluación de la certeza de la evidencia

Se han diseñado sistemas como el *Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC)* y el sistema GRADE.²⁰⁻²¹ Este último es el más difundido y considerado por el documento técnico del MINSa, entre otras 14 organizaciones,²⁰ debido a ser más riguroso para conectar la certeza de la evidencia con las recomendaciones clínicas según sea el desenlace de interés (tasa de respuesta, SG, SLP, etc.); utilizando definiciones para calificar la certeza global de la evidencia y la fuerza de la recomendación (Tabla 5).

Si la evidencia que respalda la recomendación de un tratamiento o intervención terapéutica es un estudio randomizado controlado, su calidad global inicial según el GRADE es “alta”, el cual puede disminuir por varias razones como limitaciones del estudio (ocultamiento de la asignación inapropiado, cegamiento inadecuado, evaluación incompleta de pacientes o eventos, reporte selectivo de resultados, entre otros), inconsistencia de los resultados (heterogeneidad de los estudios), evidencia indirecta (la muestra o la intervención probada en el

Tabla N°4. Preselección de GPC de Cáncer de próstata de *novo*: Aplicación AGREE II

N° de GPC	Guías de Práctica Clínicas de <i>novo</i>	Calificación AGREE II
1.	Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant Prostate Cancer. ASCO and CCO, 2014.	94,67%
2.	Second-line hormonal therapy for men with chemotherapy-naive, castration resistant prostate cancer. ASCO, 2017.	93,28%
3.	Guideline on Prostate Cancer. EUA-ESTRO-SIOG, 2016.	81,13%
4.	Castration - Resistant Prostate cancer: AUA Guideline, 2015.	80,35%
5.	Guideline Prostate cancer: diagnosis and management. NICE 2014.	74,78%
6.	Prostate Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Versión 2.2017.	66,68%

Tabla 5. GRADE: Calidad global de la evidencia

GRADE	Definición
Alta	Se tiene mucha confianza que el verdadero efecto cae cercano al efecto estimado por la evidencia.
Moderada	Se tiene moderada confianza en la estimación del efecto. Es probable que el verdadero efecto este cercano al efecto estimado, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Baja	Nuestra confianza en el efecto estimado es limitada. El verdadero efecto podría ser sustancialmente diferente al efecto estimado.
Muy baja	Se tiene muy poca confianza en el efecto estimado. Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del efecto estimado.

Adaptado de Sanabria AJ, Rigau D, Rotaache R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. Aten Primaria. 2015;47(1):48-55.

estudio difieren de la población e intervención de interés), imprecisión (tamaño muestral menor al tamaño óptimo) o sesgo de publicación. En cambio, los estudios observacionales (por ejemplo, estudios tipo cohorte o casos y controles) inician con una calidad global "baja", la cual puede aumentar si la magnitud del efecto es muy grande, si existe evidencia con eficacia dosis - respuesta, o si la magnitud del efecto es solo limitada por los sesgos potenciales.²² Asimismo, el sistema GRADE contempla diferentes graduaciones de certeza de la evidencia dependiendo si se evalúan recomendaciones de pruebas diagnósticas, de pronóstico o evaluaciones económicas.²³

La guía metodológica de Adopción-Adaptación de GPC del Ministerio de Salud de Colombia, menciona que cuando las guías a adaptar han utilizado la metodología GRADE para evaluar la certeza de la evidencia, se utilizará la herramienta GRADE EtD,²⁴ el cual ampliaremos líneas abajo; en caso contrario se recomienda evaluar la revisión sistemática de la literatura primaria utilizando las herramientas ROBIS²⁵ o AMSTAR.²⁶

Entonces, las GPC Oncosalud - AUNA consideran la certeza de la evidencia según el sistema de graduación de evidencia utilizado por la GPC de *novo*, teniendo como criterio de inclusión

seleccionar guías que describan su proceso metodológico, realicen revisiones sistemáticas y/o utilicen el sistema GRADE, así como mostrar una clara conexión entre recomendación y evidencia.

5. Aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones

En Perú, el MINSA emplea la herramienta ADAPTE^{9,27} la cual permite adaptar las recomendaciones vertidas de una GPC de *novo*, producidas en otro contexto cultural y organizacional, al contexto donde se desee aplicar las GPC.²⁸

Las recomendaciones a adaptar deben ser aceptadas por la población (aceptabilidad) y ser puestas en práctica teniendo en consideración los recursos y barreras locales (aplicabilidad) (Tabla 6).

Si luego de aplicar la herramienta ADAPTE, los colaboradores expertos marcan “sí” en todos sus ítems, se procede con la formulación de la recomendación. En los casos “dudoso” o “no”, se debe re-evaluar con el GEG y los colaboradores expertos, la implicancia de incluir la pregunta clínica con su respectiva recomendación dentro de la guía o en su defecto realizar las modificaciones y/o adendas respectivas.

Recientemente se ha desarrollado el sistema GRADE-ADOLPMENT como un nuevo enfoque que combina el uso de recomendaciones adoptadas, adaptadas y de *novo* para producir guías confiables. Este sistema incluye la herramienta GRADE EtD (de la evidencia a la recomendación) que facilita la adopción o adaptación de guías al escenario, contexto y cultura específica de cada país o jurisdicción; brindando además los criterios

Tabla 6. GPC de Cáncer de próstata: Herramienta ADAPTE en Guía NCCN

Pregunta clínica: En varones con CPRC vírgenes de tratamiento y evidencia de metástasis con o sin compromiso visceral, ¿es más efectivo Enzalutamida que Placebo para mejorar la SG?	Guía NCCN Prostate Cancer (Versión 2, 2018)		
	SI	DUDOSO	NO
Recomendación NCCN Versión 2, 2018: Enzalutamida representa una opción de tratamiento en varones con CPRC metastásico en el escenario pre Docetaxel y es una elección razonable para pacientes no candidatos a quimioterapia (Categoría 1, NCCN).			
En general, la recomendación es aceptable.	X		
El grado de la recomendación se sustenta adecuadamente en la fortaleza de la evidencia y en la magnitud del efecto.	X		
El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible.		X	
La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados.	X		
En general, la recomendación es aplicable.	X		
La intervención es aplicable a los pacientes en el contexto de uso.	X		
La intervención/ equipo está disponible en el contexto de uso.	X		
La pericia necesaria está disponible en el contexto de uso.	X		
No existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación.	X		
Experto: Con respecto al beneficio de la intervención con Enzalutamida; se obtuvo una SG superior al compararse con Placebo (estudio PREVAIL). En otros dos estudios randomizados (TERRAIN y STRIVE), se obtuvo una SLP superior al compararse con Bicalutamida. A la fecha no contamos con estudios con quimioterapia (Docetaxel) como comparador, debido a ello se debe considerar a Enzalutamida como una opción de manejo en pacientes vírgenes de tratamiento.			

para determinar la dirección y fuerza de las recomendaciones. Los criterios de evaluación son los valores y preferencias del paciente, uso y costos de los recursos, aplicabilidad, aceptabilidad y el potencial impacto de la recomendación en el contexto local.²⁹ Por lo tanto, GRADE EtD constituye una herramienta que puede ser usada en el proceso de adaptación cuando se han identificado guías evaluadas con el sistema GRADE.

III. FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

La formulación de las recomendaciones se realiza por medio del sistema GRADE con el fin de determinar la dirección (a favor o en contra) y fuerza (fuerte o débil) de las recomendaciones.³⁰

Las recomendaciones se formulan a favor de una intervención cuando las consecuencias deseables superan las consecuencias indeseables; o en contra, cuando el balance sea opuesto.⁹ La fuerza de una recomendación refleja el grado en el que podemos confiar que los desenlaces deseados de una intervención sean superiores o inferiores a los desenlaces indeseables. Los factores que determinan la fuerza de las recomendaciones son el balance entre los beneficios y riesgos, la certeza de la evidencia, los valores, las preferencias, los costos y el uso de recursos³¹ (Tabla 7).

IV. FASE DE FINALIZACIÓN

El éxito de una guía radica en su aplicación, el cual es factible si la GPC expone un rigor y transparencia metodológica, no presenta conflictos de interés, cuenta con revisores externos y pone en marcha un plan de implementación. En una próxima revisión, abordaremos el proceso de implementación, exposición pública y actualización.

BENEFICIOS Y LIMITACIONES EN LA ELABORACIÓN DE UNA GPC

La elaboración de una GPC y su posterior implementación nos permitirá conocer los beneficios reales; así como también, su impacto en el ámbito asistencial. Por otro lado, como parte de todo proceso surgen limitaciones y/o barreras que

debemos tener en cuenta (Tabla 8).

PERSPECTIVA DE ONCOSALUD - AUNA

Oncosalud, con el respaldo del Grupo AUNA, es líder en la atención integral oncológica en el Perú; y con el fin de continuar logrando los más altos estándares de calidad en salud, ha puesto interés en la elaboración e implementación de GPC en cada una de sus sedes. Es por ello, que a partir del 2016 estableció el Comité de GPC con el objetivo de unificar los criterios de priorización, elaboración y actualización de guías; así como también, brindar los indicadores para asegurar su implementación.

Un logro inicial se vio reflejado en setiembre del 2016, fecha en que se publicaron seis protocolos de manejo sobre cáncer de mama, próstata, páncreas, recto, colon y vejiga. Tras mayor difusión del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica,⁹ el Comité de GPC decidió conformar un GEG dedicado de forma exclusiva a la elaboración de guías de calidad. Actualmente, el GEG desarrolla un proceso único de elaboración de GPC Oncosalud - AUNA, basado en los lineamientos del documento técnico del MINSA y previo consenso con el Comité (Gráfico 1).

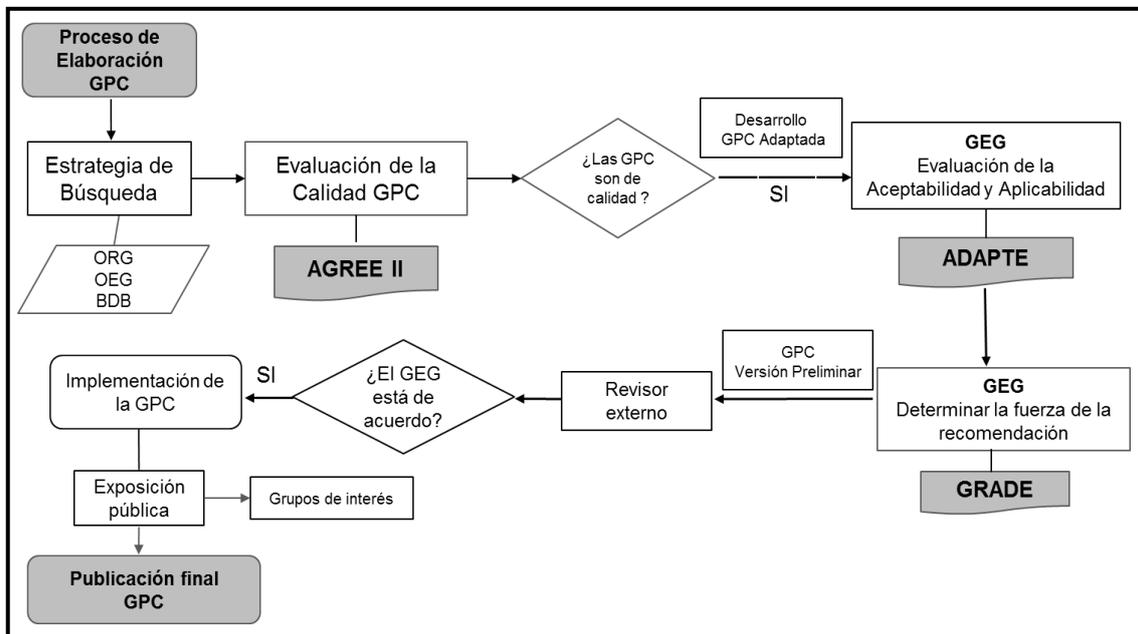
Actualmente, el GEG ha publicado la versión final de la guía de mieloma múltiple, cáncer de mama y recto en el Portal AUNA, y cuenta con las versiones preliminares de las guías de cáncer de colon y próstata. Hasta el momento los resultados han sido satisfactorios según lo expuesto por los revisores internacionales. En pro de continuar mejorando y alcanzar nuevos estándares del *Accreditation Canada International* (ACI), se ha puesto en marcha la revisión de las guías por parte de un experto metodólogo quien a la fecha ha aplicado la herramienta AGREE II a la GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama, obteniendo una calificación global del 92%. Estamos convencidos del impacto que lograremos con la implementación de las guías en nuestras sedes, teniendo como único objetivo el brindar a nuestros pacientes una atención personalizada, multidisciplinaria y basada en evidencia de calidad.

Tabla 7. GPC de Cáncer de próstata: Fuerza y dirección de la recomendación

Recomendación	GRADE AUNA
En varones con CPRC vírgenes de tratamiento y evidencia de metástasis con o sin compromiso visceral, se recomienda Enzalutamida como una opción de manejo. (Categoría1,NCCN)(Recomendación,ASCO)(Recomendación,ASCO-CCO)(Nivel de evidencia grado A, AUA)	Fuerte a favor

Tabla 8. Potenciales beneficios y limitaciones

Beneficios	Limitaciones
Reduce la variabilidad en la práctica clínica ³² mejorando los resultados en la atención médica y disminuyendo el riesgo potencial de morbilidad y mortalidad.	Requiere personal calificado y en entrenamiento continuo.
Permite tomar decisiones basadas en evidencia científica de calidad.	Contempla un presupuesto considerable. Con montos por guía que oscilan entre \$10,000 y \$30,000. ³³ Sin embargo, estudios han mostrado un ahorro neto tras su implementación. ³⁴
Disminuye costos innecesarios al prevenir errores y/o eventos adversos no esperados.	Si no hay un equipo multidisciplinario, genera conflictos entre sus miembros.
Propicia el manejo multidisciplinario.	Emplea horas extras o utiliza horas dentro de la jornada laboral.
Fomenta la participación de la población objetivo (pacientes), considerando sus preferencias y necesidades.	Resultados a mediano y largo plazo. En promedio, elaborar una guía toma 7 a 12 meses. ³³
Su implementación, forma parte del instrumento de supervisión integral de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), dirigido a los establecimientos de salud.	Asocia otros procesos como implementación, actualización y seguimiento de indicadores.
Genera información: artículos de revisión sobre el proceso de elaboración e implementación así como los resultados a mediano y largo plazo en calidad de vida, ³⁵ reducción de costos, mejora en la atención, etc.	Emplea herramientas y/o sistemas para su elaboración e implementación.



*GPC: Guía de Práctica Clínica, GEG: Grupo elaborador de guías, ORG: Organismos recopiladores de Guías, OEG: Organismos elaboradores de Guías, BDB: Base de datos biomédica, AGREE II: *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*, GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

Gráfico 1. Proceso de elaboración de GPC Oncosalud - AUNA

CONCLUSIONES

El proceso de elaboración de una GPC adaptada de calidad contempla varios aspectos que van desde plantear una pregunta clínica según el tópico de interés hasta graduar la fuerza de la recomendación. Esto implica el uso de herramientas y/o sistemas por parte de un GEG con conocimiento amplio del tema, colaboradores expertos con enfoque multidisciplinario y una Dirección que brinde el respaldo necesario para lograr el mejoramiento continuo de la calidad en salud.

BIBLIOGRAFÍA

- Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. National Academies Press; 1990. 143 p.
- World Health Organization. GUIDELINES FOR WHO GUIDELINES. 2003;EIP/GPE/EQC/2003.1.
- AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003 Feb;12(1):18–23.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med*. 2010;51(5):421–4.
- Alonso-Coello P, Rigau D, Solà I, García LM. La formulación de recomendaciones en salud: el sistema GRADE. *Medicina*. 2013;140(8):366–73.
- Canelo-Aybar C, Balbin G, Perez-Gomez Á, Florez ID. Guías de práctica clínica en el Perú: evaluación de su calidad usando el instrumento AGREE II. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016;33(4):732.
- Ministerio de Salud Dirección General de Salud de las personas. Norma técnica para la elaboración de guías de práctica clínica [internet]. Hospital María Auxiliadora. 2001 [cited 2018 Jun 22]. Available from: <http://www.hma.gob.pe/calidad/GUIAS-PRAC/GUIAS-15/NT%20027%20RM%20422%20Elaboraci%C3%B3n%20Guías%20PC%202005.pdf>.
- Aníbal Velásquez Valdivia, Percy Minaya León, Pedro Fidel Grillo Rojas, Silvia Ruiz Zárate, Nora Reyes Puma, Lady Patricia Yamaguchi Díaz. NORMA TÉCNICA DE SALUD PARA LA ELABORACIÓN Y USO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL MINISTERIO DE SALUD [Internet]. Septiembre, 2015 [cited 2018 Mar 15]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guías/NT-GPC1.pdf>.
- Ministerio de Salud Dirección General de Salud de las personas. Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica [internet]. Biblioteca virtual en salud. Setiembre del 2015 [cited 2018 Jun 22]. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/3301.pdf>.
- Seguro Social de Salud E. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y el Tratamiento de Cáncer de Mama HER 2 positivo no metastásico [Internet]. 2017 [cited 2018 Apr 16]. Available from: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guías/6_Resolucion_01_2017_GPC_cancer_de_mama_HER_2_positivo_no_metastásico.pdf.
- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719–25.
- Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):726–35.
- Ministerio de Salud G de C. Desarrollo de Guías de Práctica Clínica. Manual metodológico [Internet]. Set 2014 [cited 2018 Mar 18]. Available from: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Manual-metodologico-GPC-151014.pdf>.
- De Evaluación Tecnológica En Salud MDESYPSE. Guía metodológica Adopción - Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia [Internet]. <http://www.iets.org.co>. Septiembre del 2017 [cited 2018 Mar 18]. Available from: http://www.iets.org.co/Documents/Guia_de_Adopcion_VF.pdf.
- Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzendorf-Ikbalzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jan;81:101–10.
- Alper BS, Tristan M, Ramirez-Morera A, Vreugdenhil MMT, Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. RAPADAPTE for rapid guideline development: high-quality clinical guidelines can be rapidly developed with limited resources. *Int J Qual Health Care*. 2016 Jun;28(3):268–74.
- Mayorga Butrón JL, Butrón JLM, Hidalgo LV, Ochoa-Carrillo FJ. Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia, cerrando la brecha entre el conocimiento científico y la toma de decisiones clínicas. Documento de la serie MBE, 3 de 3. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015;14(6):329–34.
- World Health Organization. Who Handbook for Guideline Development. 2015. 178 p.
- De la Salud (IACS) MM de SSS e. IZIA de C. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 15]. Available from: http://portal.guíasalud.es/emanuales/elaboracion_2/Capitulos/completo.pdf.
- Kredo T, Bernhardtsson S, Machingaidze S, Young T, Louw Q, Ochocho E, et al. Guide to clinical practice guidelines: the current state of play. *Int J Qual Health Care*. 2016 Feb;28(1):122–8.
- Hillier S, Grimmer-Somers K, Merlin T, Middleton P, Salisbury J, Tooher R, et al. FORM: An Australian method for formulating and grading recommendations in evidence-based clinical guidelines. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2011;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-11-23>.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- De Evaluación Tecnológica En Salud MDESYPSE. Guía metodológica Adopción - Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia [Internet]. <http://www.iets.org.co>. Septiembre del 2017 [cited

- 2018 Mar 28]. Available from: http://www.iets.org.co/Documents/Guia_de_Adopcion_VF.pdf.
25. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:225–34.
 26. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Anderson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15;7:10.
 27. Amer YS, Elzalabany MM, Omar TI, Ibrahim AG, Dowidar NL. The "Adapted ADAPTE": an approach to improve utilization of the ADAPTE guideline adaptation resource toolkit in the Alexandria Center for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *J Eval Clin Pract.* 2015;21(6):1095–106.
 28. Collaboration TA. Guideline Adaptation: A resource Toolkit [Internet]. 2009 [cited 2018 Apr 16]. Available from: <https://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf>.
 29. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017 Jan;81:101–10.
 30. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaache R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2015;47(1):48–55.
 31. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española.* 2014;92(2):82–8.
 32. Chassin MR, Brook RH, Park RE, Keeseey J, Fink A, Kosecoff J, et al. Variations in the Use of Medical and Surgical Services by the Medicare Population. *N Engl J Med.* 1986;314(5):285–90.
 33. Ahn HS, Kim HJ. Development and implementation of clinical practice guidelines: current status in Korea. *J Korean Med Sci.* 2012 May;27 Suppl:S55–60.
 34. Kosimbei G, Hanson K, English M. Do clinical guidelines reduce clinician dependent costs? *Health Res Policy Syst.* 2011 Jun 16;9:24.
 35. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet.* 1993;342(8883):1317–22.

Fuente de financiamiento:

Este estudio fue financiado por los investigadores.

Agradecimientos:

Los autores agradecen a la Dra. Paola Montenegro Beltrán, Subdirectora de Dirección Médica, Oncosalud – AUNA.

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores del presente estudio son trabajadores de Oncosalud - AUNA.



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 online 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, sobrevivió 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.com.pe, o en dispositivos de registro digital en las oficinas de la revista (Av. Guardia Civil 571, Piso 3, San Borja).

GECO - OLA - ESMO CLINICAL TRIALS WORKSHOP

04 - 06 OCTOBER 2018
LIMA, PERU

Application deadline:
21 August 2018

WORKSHOP CHAIRS



Prof. Dr. Christoph
Zielinski
ESMO Chair



Prof. Dr. Carlos
Vallejos
Local Chair



Prof. Dr. Christian
Rolfo
International Chair

Organization Director: Dr. Denisse Bretel - GECOPERU
www.esmo.org

- Total immersion: Good Clinical Practice of clinical trials
- Expert guidance in trial design
- Tips to identify funding opportunities
- What you need to know about statistics
- Clinical Research networks in Latin America
- Overcoming regional challenges
- Interaction with international speakers
- Open to 40 young investigators
- Good Clinical Practice Certificate
- One-year free ESMO membership

Organized by :



In collaboration with :



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE
European Society for Medical Oncology

Únicos con
250 especialistas
con más de
13 mil vidas
salvadas



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.*