

ISSN (impreso) 2222-5730

ISSN (electrónico) 2518-8127

Carcinos

Revista de Investigación Oncológica

Volumen 8, Número 2, Diciembre 2018



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 Ruez

Memorial Health Care System (Estados Unidos)

Dr. Silvia Neciosup

Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (Perú)

Dr. Christian Rolfo

Universidad de Maryland (Estados Unidos)

Dr. Luis Pinillos

Radioncología (Perú)

Dr. Jaime Ponce

Oncosalud - AUNA (Perú)

Mg. Mercedes Quesquén

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Fernando Salas

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (Perú)

Dr. Gustavo Sarria

Universidad Peruana Cayetano Heredia (Perú)

Dr. Fernando Suazo Casanova

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Luis Schwarz

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. José Sullón

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Carlos Vigil

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Frank Young

Oncosalud - AUNA (Perú)

Declaración:

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

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

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

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

Carcinos

Revista de Investigación Oncológica

Número 2, Volumen 8, Diciembre 2018



Imagen de la portada: Resonancia magnética nuclear de abdomen en corte coronal, en la cual se evidencia un trombo tumoral que ocupa la vena renal y se extiende hacia la vena cava inferior, y un tumor en el riñón izquierdo ubicado en el polo superior (*ver reporte de caso de Alarco R. et al. en la pág. 73*).

Carcinos

ISSN 2222-5730

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

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

Dirección:

Av. Guardia Civil 571, San Borja

Lima 41 - Perú

Teléfono: ++511 5137900 Anexo 2231

Fax: ++511 224 2483

Email: carcinos.oncosalud@auna.pe

Tiraje: 1000 ejemplares

Impreso por CGB

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

Diciembre 2018

ncosalud
auna

Contenido

Editorial	Páginas
<i>Aguilar A.</i> El oncólogo clínico y su responsabilidad en el tratamiento actual del cáncer	49
Artículos Originales	
<i>Rebaza P., et al.</i> Factores de pronóstico en pacientes con cáncer de mama metastásico sometidos a cirugía.....	51
<i>Enriquez D., et al.</i> Factores de riesgo asociados a la mortalidad muy temprana en leucemia promielocítica aguda en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.....	61
Reportes de casos	
<i>Gamarra et al.</i> Radiodermatitis tardía: Entidad infrecuente a tener en cuenta	68
<i>Alarco R. et al.</i> Cáncer de riñón con trombo tumoral en vena cava inferior ..	73
Temas de revisión	
<i>Ramos M. et al.</i> Recuperación mejorada después de la cirugía colorrectal	77
<i>Chirinos L. et al.</i> Síndrome musculoesquelético asociado a los inhibidores de la aromatasa en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo	88
Correspondencia	
<i>Ruiz R.</i> Toxicidad Financiera.....	94

El oncólogo clínico y su responsabilidad en el tratamiento actual del cáncer

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

Hoy en día el mundo globalizado vive una etapa muy especial en lo que respecta al tratamiento del cáncer. Los salubristas, los administradores, los financiadores en salud, las organizaciones de abogacía y los oncólogos ven su responsabilidad sometida a una extrema exigencia frente a lo complejo que resulta la accesibilidad a los diferentes medicamentos desarrollados por la ciencia para mitigar el cáncer y sus secuelas.

Mucho se habla y escribe, y con justa razón, sobre la inequidad de los sistemas de salud que hoy más que nunca ensanchan las brechas sociales impidiendo el acceso a tratamientos especializados para el cáncer y otras enfermedades crónicas. De esta situación se infiere que la solución del problema es cada más evidente y compleja, y que para hallar una solución se requiere de una mesa de trabajo compartida entre todas las partes involucradas e interesadas que conforman los sistemas de salud a nivel regional y global.

Si bien es cierto que todos estos actores tienen un radio de acción bien definido, yo creo que finalmente a quien le corresponde la mayor de las responsabilidades, es a aquel a quien le toca evaluar al paciente, revisar las posibilidades de tratamiento, y seleccionar el tratamiento que mejor cubra las necesidades del paciente. Todo esto tomando en cuenta no solo las características morfológicas del tumor, estadio clínico y resultados de los biomarcadores, sino también haciendo un análisis de la capacidad económica del paciente para enfrentar la prescripción terapéutica que mejor le corresponda.

Yo no sé si los oncólogos clínicos nos hemos percatado muy bien de la verdadera responsabilidad que tenemos, pues creo que esta no termina cuando le decimos a nuestro paciente que, de acuerdo a la guías de práctica clínica internacionales, su caso debe ser tratado con medicamentos de última generación. Pues no, allí no termina nuestra responsabilidad, por el contrario allí recién comienza.

En esta ocasión, yo evoco esta reflexión a partir del artículo "Toxicidad Financiera" que publica la Dra. Rossana Ruiz en este número de *Carcinos*, en el

cual podremos leer una advertencia que ella nos hace, y que concuerda bastante bien con mi preocupación. Ella resalta en su artículo, entre otros datos importantes, que los oncólogos deberíamos prepararnos para poder realizar una revisión crítica de la evidencia y obtener conocimientos generales sobre costo-efectividad, porque somos los responsables de discutir estos problemas con nuestros pacientes, y además somos los encargados de adaptar las guías nacionales para incluir los medicamentos con una relación costo-efectividad favorable.

En las circunstancias actuales, el ejercicio del acto médico exige de nosotros que en cada paso del mismo los principios éticos sean plenamente satisfechos. Y digo esto porque frente a toda la gama actual de medicamentos de tan elevado costo disponibles a partir de una importante maquinaria publicitaria será muy fácil caer en falta a la ética. Y me explico, estaremos faltando al principio de autonomía si omitimos informar a nuestro paciente exactamente todo respecto al medicamento propuesto; por lo que nosotros debemos de asegurarnos que comprenda que es una tasa de respuesta, tiempo de sobrevida libre de enfermedad, los grados y tipos de toxicidad, y los medios con que contamos para manejarlas, entre otros, a fin de que pueda tomar libremente la decisión de aceptar o no el tratamiento.

En varias ocasiones se ha aplicado una intervención terapéutica a un paciente con estado avanzado de su enfermedad, falleciendo pocas semanas después; lo cual nos sugiere que la selección de la propuesta terapéutica no era necesariamente la correcta para su estado actual. De esta manera el principio de beneficencia no se cumple, ya que no se ha brindado el máximo beneficio para el paciente, lo cual debe estar por encima de todos los propósitos independientemente de que para conseguirlo el paciente deba consentir algunos efectos secundarios.

Circunstancias similares pueden atentar contra el cumplimiento del principio de la no maleficencia. Debemos abstenernos de aplicar intervenciones que produzcan mayor morbilidad, incapacidad o secuelas graves, por lo que nuevamente en este

punto es responsabilidad de nosotros conocer bien todo acerca de la propuesta terapéutica. Asimismo, además de tomar en cuenta la "toxicidad financiera" de la que nos habla la Dra. Ruiz en su artículo -que alude a los altos costos de los medicamentos modernos contra el cáncer-, se suman los costos del manejo de los efectos secundarios graves y secuelas, discapacidad, y en algunos casos hasta el lucro cesante.

Es así que en estos dos principios, el de beneficencia y no maleficencia, se focaliza la mayor responsabilidad del oncólogo clínico. En un solo documento, ya sea la receta, prescripción, propuesta terapéutica, o intervención terapéutica, llámese con cualquiera de los términos ante mencionados, está el resume de todo lo que el oncólogo sabe de la enfermedad de su paciente. En ellos se describe cuánto el médico conoce de su paciente y hasta augura o predice la probabilidad de éxito del tratamiento; de allí que muchos críticos dicen que "el lapicero del médico es muy caro" y es precisamente por todos los gastos que pueden derivarse de una receta, según los resultados y los alcances a corto, mediano y largo plazo.

No obstante, es en el principio de justicia en el que nuestra formación ética se hace más evidente, en el cual se señala que debemos proponer el tratamiento justo al paciente idóneo en el momento preciso. Es así que aquí se juntan no solo los factores propios de la indicación de la guía de práctica clínica, sino también factores sociales y económicos que puedan hacer posible que el paciente acceda a la terapia de manera sostenida, que garanticen la realización de

todo el tratamiento, y que no solamente reciba algunas dosis iniciales. No hay justicia si prescribimos un medicamento de muy alto costo cuando somos conscientes de que el paciente no cuenta con los medios necesarios para acceder a él, en lugar de buscar desde un inicio una alternativa que si esté a su alcance y que le pueda brindar una posibilidad de respuesta.

Por otro lado, el principio de justicia es frecuentemente vulnerado cuando algunas autoridades administrativas o financiadoras no realizan los estudios de factibilidad necesarios que permitan una dispensación de la terapia en forma oportuna y sostenida, cuando no ejercen con responsabilidad su rol negociador de compra, venta y distribución; y cuando intereses subalternos resultan en demoras o hasta en pérdidas al sistema financiador. Todo ello es injusticia y termina afectando al paciente.

Como podemos observar, el oncólogo clínico tiene una importante influencia en el tratamiento del cáncer, y es de esperar que para obtener los mejores resultados debemos disponer de toda la ayuda necesaria, empezando por el mismo paciente, su familia y por nosotros mismos; teniendo a la mano información actualizada, mucha paciencia, disposición de servicio al prójimo, y anteponiendo la ética en todos los aspectos del acto médico.



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

Factores de pronóstico en pacientes con cáncer de mama metastásico sometidos a cirugía

Prognostic factors in patients with metastatic breast cancer who underwent surgery

Pamela Rebaza^{1,2}, Gabriela Calderon², Miguel de la Cruz², Jorge Dunstan², José M. Cotrina², Julio Abugattas², Henry Gomez³, Henry Guerra⁴, Connie Rabanal³, Joselyn Sánchez⁵, Carolina Belmar-Lopez⁴, Valeria Villegas⁴, Miluska Castillo⁴, Carlos Chavez⁵, Carlos A. Castañeda⁵

1, Unidad de Mama, Oncosalud - AUNA, Lima - Perú

2, Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima - Perú

3, Departamento de Oncológica Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima - Perú

4, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima - Perú

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

RESUMEN

Introducción: El manejo quirúrgico de del tumor primario en pacientes con cáncer de mama metastásico es controversial, es por ello que se necesita identificar que variables podrían seleccionar a las pacientes que se verían beneficiadas. **Objetivo:** Identificar factores de pronósticos en pacientes con cáncer de mama metastásico que fueron sometidos a cirugía de tumor primario. **Métodos:** Estudio observacional y retrospectivo de pacientes con cáncer de mama en estadio IV con cirugía de tumor primario realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante el período 2008 - 2013. **Resultados:** Se evaluaron 69 pacientes con una mediana de edad de 50 años. Se encontró una mediana de sobrevida global (SG) de 4,09 años. La frecuencia de receptor estrógeno (RE) positivo fue 72,5%. Las localizaciones más frecuentes de metástasis fueron hueso (28,9%), ganglios linfáticos (10,1%) y pulmón (17,4%); asimismo, se reportaron metástasis múltiples en el 34,8% de pacientes. Los tratamientos de primera línea más frecuentes se basaron en quimioterapia (86,9%), y la mayoría incluyó doxorubicina (72,5%) y/o paclitaxel (59,4%). La presencia del RE y receptor de progesterona (RPg) ($p < 0,001$), el subtipo luminal B ($p < 0,001$), la terapia hormonal adyuvante ($p < 0,001$), la metástasis no visceral ($p = 0,017$) y la sobrevida libre de progresión (SLP) prolongada ($p < 0,01$) se asociaron a una mayor SG. **Conclusiones:** Los factores relacionados con una mayor sobrevida de los pacientes con cáncer de mama metastásico que tuvieron cirugía son: la presencia de RE y RPg, el subtipo luminal, la ubicación de la metástasis (ósea-ganglionar-pulmonar), la metástasis no visceral, la terapia hormonal después de la cirugía, y la SLP prolongada. Pese a esto, aún falta definir el real impacto que tiene la cirugía en este tipo de pacientes y en el grupo potencialmente curable.

Palabras clave: Cáncer de mama metastásico, factores pronósticos, cirugía del tumor primario.

ABSTRACT

Introduction: The surgical management of the primary tumor in patients with metastatic breast cancer is controversial, that is why it is necessary to identify which variables could select the patients that would benefit. **Objective:** To identify prognostic factors in patients with metastatic breast cancer who underwent primary tumor surgery. **Methods:** Observational and retrospective study of patients with stage IV breast cancer with primary tumor surgery performed at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) during the period 2008 - 2013. **Results:** Sixty nine patients with a median age of 50 years old were evaluated. A median overall survival (OS) of 4.09 years was found. The frequency of estrogen receptor (ER) positive was 72.5%. The most frequent sites of metastasis were bone (28.9%), lymph nodes (10.1%) and lung (17.4%); likewise, multiple metastases were reported in 34.8% of patients. The most frequent first-line treatments were based on chemotherapy (86.9%), and the majority included doxorubicin (72.5%) and/or paclitaxel (59.4%). The presence of RE and progesterone receptor (RPg) ($p < 0.001$), luminal subtype B ($p < 0.001$), adjuvant hormonal therapy ($p < 0.001$), non-visceral metastasis ($p = 0.017$) and free survival of prolonged progression (SLP) ($p < 0.01$) were associated with a greater SG. **Conclusions:** The factors related to higher survival in patients with metastatic breast cancer who had surgery are: the presence of RE and RPg, the luminal subtype, the location of the metastasis (bone-ganglionar-pulmonary), the non-visceral metastasis, the hormone therapy after surgery, and prolonged PFS. Despite this, we still need to define the real impact that surgery has on this type of patients and the potentially curable group.

Keywords: Metastatic Breast Cancer, prognostic factors, surgery of the primary tumor.

Autor para correspondencia:

Carlos Castañeda Altamirano
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)
Av. Angamos Este 2520 - Surquillo
Lima 34 - Perú
Teléfono: ++51 997929473
Email: carloscastanedaaltamirano@yahoo.com

Recibido el 03 de octubre de 2018
Aceptado para publicación el 01 de diciembre de 2018

INTRODUCCIÓN

Alrededor del 5-10% de los pacientes con cáncer de mama debutan con enfermedad metastásica a distancia y el 20-30% finalmente desarrollarán metástasis.¹⁻² El cáncer de mama metastásico se considera una enfermedad incurable; sin embargo, las tasas de respuesta al tratamiento han aumentado en los últimos años entre el 40-60%.^{3,4} Al menos un 20% tiene un largo período libre de progresión y un 10% tiene un periodo largo de supervivencia.⁵⁻⁸

Es en este escenario es que el efecto de la cirugía del primario en el cáncer de mama metastásico ha sido evaluado, encontrándose resultados contrastantes. La gran mayoría de estudios retrospectivos han encontrado una mejora significativa en el pronóstico,⁹⁻¹² lo que concuerda con los resultados observados previamente en otros tipos de cáncer, como el cáncer de células renales, colorrectal, gástrico y melanoma, en los cuales se ha informado que una reducción de la carga tumoral se asocia a una mayor supervivencia del paciente.¹³⁻¹⁶ Sin embargo, los estudios prospectivos en cáncer de mama metastásico no han llegado a demostrar un real beneficio de la cirugía del tumor primario.¹⁷⁻¹⁹ El mecanismo por el cual la cirugía podría limitar la enfermedad sistémica aún no está claro. Se ha demostrado que la extirpación del tumor primario puede eliminar la inmunosupresión inducida por el tumor así como la auto-siembra de células tumorales primarias a sitios distantes. Además, se plantea que la cirugía podría eliminar una fuente de líneas celulares potencialmente quimio-resistentes, o simplemente puede ser un ejercicio de reducción de masa.²⁰⁻²²

A pesar de que se han estudiado extensamente diversos factores pronóstico en el cáncer de mama y actualmente son conocidos y aceptados²³, hay poca información sobre los factores pronósticos en el cáncer de mama metastásico, y aún menos información en aquellos que se sometieron a cirugía del tumor primario. Actualmente, aún no tenemos herramientas suficientes para determinar quienes realmente se verían beneficiados con este tratamiento, o si habría o no algún beneficio real.

El objetivo del presente trabajo fue identificar factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama metastásico que se sometieron a cirugía de tumor primario.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

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

Población

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico que se sometieron a cirugía de tumor primario en el INEN durante el período 2008 -2013.

Obtención de datos

Los datos colectados de las historias clínicas incluyeron características clínico-patológicas como la edad, la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, por sus siglas en inglés), estado de receptores hormonales, fenotipo de cáncer de mama, sitio metastásico, tipo de cirugía, tipo de quimioterapia y respuesta al tratamiento. El cáncer de mama se clasificó en los fenotipos luminal A (receptor de estrógeno [RE] y receptor de progesterona [RPg] positivos, receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano [HER2] negativo, y Ki67 \leq 14% / o grado histológico 1 [G1]); luminal B (RE o RPg positivo, HER2 positivo, y Ki67 $>$ 14% / o G3); HER2 enriquecido (RE y RPg negativos y HER2 positivo) y triple negativo.²³ Las lesiones metastásicas se clasificaron en viscerales (pulmón, hígado, glándulas suprarrenales, cerebro, corazón, pericardio u otros órganos terminales del tórax, abdomen y pelvis) y no viscerales (derrames pleurales o peritoneales, nódulos linfáticos pequeños, huesos y otros no clasificados como visceral). Los esquemas de quimioterapia de primera línea estuvieron basados en antraciclinas, taxanos u otros; y se clasificaron como preoperatorios o posoperatorios. La respuesta patológica completa (RPC) se refirió a aquellos con ausencia de carcinoma infiltrante tanto en el tumor primario como en los ganglios axilares; la presencia de carcinoma *in situ* no modificó el estado de la RPC.²⁴

Estimamos prospectivamente los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) para el tratamiento sistémico de primera línea (autores CB y CC) y linfocitos infiltrantes tumorales (TIL) (patólogo JS). La ausencia de información en el informe de patología también fue revisada prospectivamente por una patóloga (JS).

Las respuestas tumorales se evaluaron aproximadamente cada tres meses mediante examen físico, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y/o gammagrafía ósea según las directrices RECIST, y se clasificaron en respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (ES) y enfermedad progresiva (EP).²⁵ Los TILs se evaluaron a través de un aumento progresivo en la escala del 10%.²⁶

Análisis estadístico

La variable principal fue la sobrevida global (SG)

determinada a partir de la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte o fecha del último seguimiento. Se calculó la sobrevida libre de progresión (SLP) desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la primera imagen o evaluación clínica que demuestra la progresión de la enfermedad o fecha de último seguimiento si no hubo evidencia de esta. Las curvas de SG se obtuvieron mediante el estimador de Kaplan-Meier. Las diferencias entre las categorías se compararon con la prueba de Log-rank. La contribución de cada variable independiente sobre la mortalidad se analizó mediante el modelo de regresión de Cox. La significancia estadística se definió como un valor $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con el software SPSS (Versión 19.0) y el software estadístico R. Toda la metodología de investigación se realizó mediante el respaldo de las directrices STROBE.²⁷

Consideraciones éticas

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

RESULTADOS

Características clínico-patológicas

Durante el período de estudio se identificaron un total de 69 casos de cáncer de mama metastásico que se sometieron a cirugía de tumor primario. La mediana de la edad fue de 50 años (rango: 26 - 84 años), la histología ductal fue la más frecuente (95,6%), la mediana del tamaño del tumor clínico fue de 7 cm (rango: 1 - 22 cm), y el grado histológico III se encontró en el 30,4% de los pacientes. El estado del receptor fue positivo para RE en el 72,5% de los casos, RPg en el 62,3% y HER2 en el 23,2%. Los fenotipos luminal A, luminal B, HER2 enriquecido y triple negativo se encontraron en 44,9%; 27,5%; 10,1%; y 14,5%, respectivamente. La enfermedad metastásica no visceral se presentó en el 47,8% de los casos y, se encontró más de un lugar metastásico en el 34,7% (incluyó los huesos o los ganglios linfáticos en 18 casos [25,3%]). Los órganos más frecuentemente afectados fueron los huesos (28,9%), los pulmones (17,4%) y los ganglios linfáticos (10,1%) (**Tabla 1**).

Los tipos de cirugías del tumor primario fueron la mastectomía en el 76,8% (n=53) de los casos, la tumorectomía en el 15,9% (n=11) y la cirugía de Toilette en el 7,3% (n=5). Además, la cirugía fue el primer tratamiento en el 11,6% (n=8) de los pacientes, mientras que el 86,9% (n=60) recibió tratamiento basado en terapia sistémica antes de la cirugía; y el 1,5% (n=1) de los casos recibió hormonoterapia. El régimen de quimioterapia de primera línea utilizado con mayor frecuencia fue doxorubicina - ciclofosfamida secuencial con

paclitaxel (65,1%). Se usó trastuzumab en el 2,9% (n=2) de los pacientes (**Tabla 2**).

Se obtuvo respuesta patológica Miller-Payne IV-V en el 36,7% de los casos (n=22) entre los 60 casos que recibieron quimioterapia; sin embargo, no hubo asociación con la ubicación de la metástasis ($p=0,17$), la edad ($p=0,08$), el G ($p=0,308$), ni el estado del RE ($p=0,575$). Con relación a la quimioterapia de primera línea, se observó RC en el 10,1% (n=7) de los pacientes, RP en el 73,9% (n=51), enfermedad estable en el 4,3% (n=3) y enfermedad progresiva en el 8,6% (n=6); y esto se asoció con el tipo de cirugía ($p=0,01$), pero no con la edad ($p=0,727$), el G ($p=0,738$), ni el RE ($p=0,999$). Los TILs no se asociaron a la edad ($p=0,587$), el G ($p=0,837$) ni al RE ($p=0,09$).

Análisis de supervivencia

La mediana de SG en nuestra serie de casos fue de 4,1 años. La SG más prolongada se asoció con RE positivo ($p < 0,001$), RPg positivo ($p < 0,001$), el fenotipo luminal B ($p < 0,001$) y el tipo de metástasis no visceral ($p=0,017$). El fenotipo luminal se asoció a una mayor sobrevida que el no luminal (5,3 vs. 2,5 años; $p < 0,001$). La metástasis en hueso, ganglios linfáticos o pulmón se asoció a una mayor SG (5,2 años) en comparación con la metástasis múltiple (3,9 años), en ovario o hígado (1,7 años) ($p < 0,001$) (**Figura 1**). La mediana de SLP fue de 1,82 años; y los casos con una SLP más prolongada tuvieron una mayor SG ($p < 0,01$). No hubo diferencias significativas con respecto al tratamiento neoadyuvante o adyuvante (4,2 vs. 4 años; $p=0,68$). En la biopsia inicial, un mayor porcentaje de TILs no se asoció con una mayor SG en los 62 casos evaluados ($p=0,07$). La respuesta clínica al tratamiento de primera línea no se asoció a una mayor SG ($p=0,950$); y la respuesta patológica Miller-Payne tampoco se asoció con una mayor SG (3,7 años frente a 4,4 años; $p=0,782$). Asimismo, la evaluación de RECIST encontró que la RC no se asoció con una mayor SG o con la RP, ES o EP (3,6 vs. 4,2; 1,4 y 2,9; $p=0,94$; respectivamente). La progresión se asoció a una menor SG ($p=0,0095$) (**Figura 2**). En el análisis multivariado, los factores de pronóstico independientes en la sobrevida fueron el tamaño tumoral, el tipo de metástasis, el tipo de progresión y el subtipo de molecular (**Tabla 3**).

DISCUSIÓN

Actualmente, no solo es un debate sino un reto establecer factores pronósticos que nos permitan identificar que pacientes con cáncer de mama EC IV podrían tener un mejor pronóstico y que podrían beneficiarse de un tratamiento curativo que incluya el tratamiento quirúrgico. No existe una puntuación, esquema o características que nos ayuden a definir qué paciente metastásico podríamos considerar curable y cual no.

Tabla 1. Asociación de las características clínico-patológicas con la sobrevida global en pacientes con cáncer de mama metastásico que se sometieron a cirugía de tumor primario

Variables	Pacientes (N=69)	%	Número de muertes a los 3 años	SG a los 3 años	p-value
Edad: Mediana (rango)	50 (26 - 84)				0,18
≤ 50 años	35	50,7	12	65,7	
> 50 años	34	49,3	8	76,5	
Escala ECOG					0,512
0	1	1,5	-	100	
1	65	94,2	19	70,8	
2	3	4,2	1	66,7	
Tamaño clínico del tumor (cm): Mediana (rango)	7 (1-22)				0,166
≤7	36	52,2	9	75	
>7	33	47,8	11	66,7	
cN					0,113
N0	11	15,9	5	54,5	
N1-3	58	84,1	15	74,1	
Histología					0,363
Ductal	66	95,7	19	71,2	
Lobular	1	1,4	1	0	
Otros	2	2,9	-	100	
TIL: Mediana (rango)	20 (1-90)				0,08
≤20	33	47,8	9	72,7	
>20	29	42,0	9	69	
Receptor de estrógeno (RE)					0
Positivo	50	72,5	9	82	
Negativo	18	26,1	10	44,4	
NSR	1	1,4	-	-	
Receptor de progesterona (RPg)					0,003
Positivo	43	62,3	7	83,7	
Negativo	25	36,2	12	52	
NSR	1	1,4	-	-	
HER2					0,86
Negativo	46	66,7	14	69,6	
Positivo	16	23,2	4	75	
Límite	5	7,3	-	100	
NSR	2	1,4	-	-	
Subtipo molecular					<0,001
HER2 enriquecido	7	10,1	3	57,1	
Luminal A	31	44,9	5	83,9	
Luminal B	19	27,5	4	78,9	
Triple negativo	10	14,5	7	30	
Sin clasificar	2	2,9	-	-	
Metástasis					0,017
No visceral	33	47,8	9	72,7	
Visceral	36	52,2	11	69,4	
Localización de la metástasis					<0,001
Hueso-Ganglios-Pulmón	39	56,5	9	76,9	
Hígado-Ovario	6	8,7	5	16,7	
Múltiple	24	34,8	6	75	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; cN: Estadío clínico del tumorales; SG: Sobrevida Global; NSR: No se reporta. ganglio; TILs: Linfocitos infiltrantes

Tabla 2. Asociación del tratamiento con la sobrevida global en pacientes con cáncer de mama metastásico que se sometieron a cirugía de tumor primario

VARIABLES	PACIENTES (N=69)	%	NÚMERO DE MUERTES a los 3 años	SG a los 3 años	p-value
Tratamiento inicial					0,685
Quimioterapia	60	86,9	18	70	
Hormonoterapia	1	1,5	-	100	
Cirugía	8	11,6	2	75	
Quimioterapia de primera línea: Includo Doxorubicina					0,502
No	11	15,9	1	90,9	
Si	50	72,5	17	66	
Quimioterapia de primera línea: Includo Paclitaxel					0,472
No	20	28,9	5	75	
Si	41	59,4	13	68,3	
Radioterapia al tumor primario					0,446
No	5	7,2	2	60	
Después de la cirugía	46	66,7	13	71,7	
Antes de la cirugía	18	26,1	5	72,2	
Respuesta clínica al tratamiento de primera línea					0,84
Completa - Parcial	58	84	15	74,1	
Estable	3	4,4	1	66,7	
Progresión	6	8,7	3	50	
NE	2	2,9	-	-	
Tipo de cirugía					0,246
Mastectomía	53	76,8	15	71,7	
Toillete	5	7,3	2	60	
Tumorectomía	11	15,9	3	72,7	
Respuesta patológica					0,903
I-III	47	68,1	13	72,3	
IV-V	22	31,9	7	68,2	
Tratamiento hormonal después de la cirugía					0,001
No	33	47,8	15	54,5	
Si	36	52,2	5	86,1	
Tipo de progresión					0,01
Distal	38	55,1	10	73,7	
Local	15	21,7	7	53,3	
Sin progresión	16	23,2	3	81,3	
Tiempo de progresión					0
≤1,82 años	36	49,3	16	52,9	
>1,82 años	33	47,8	3	90,9	

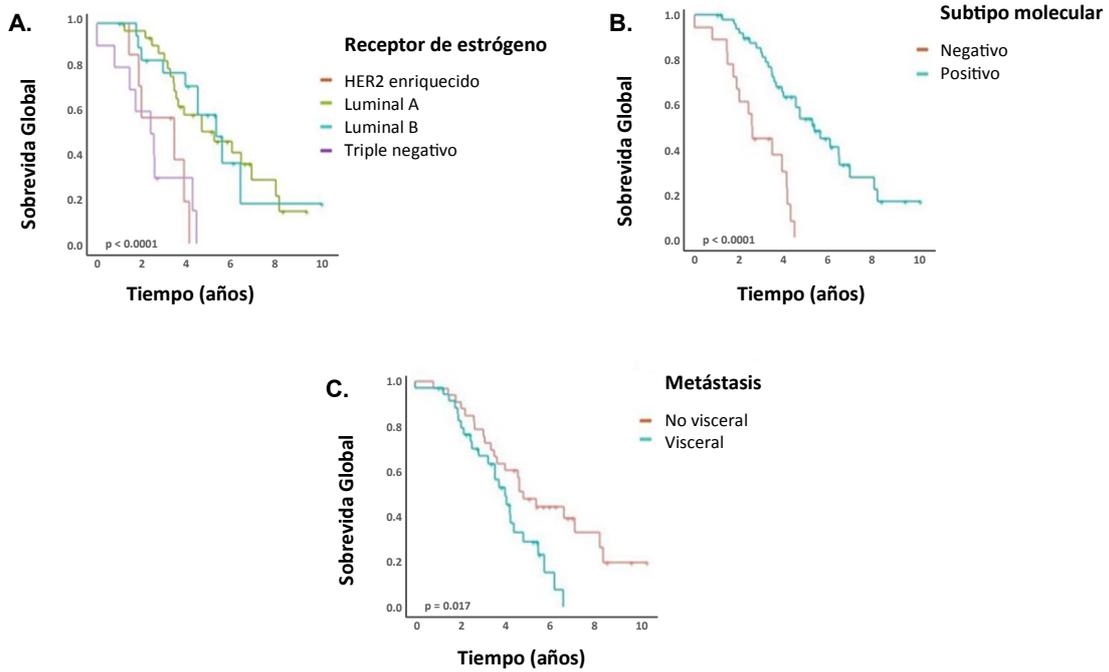


Figura 1. Influencia de las características iniciales sobre la sobrevida global. (A) Subtipo molecular ($p < 0,001$), (B) receptor estrógeno ($p < 0,001$), y (C) metástasis ($p = 0,017$).

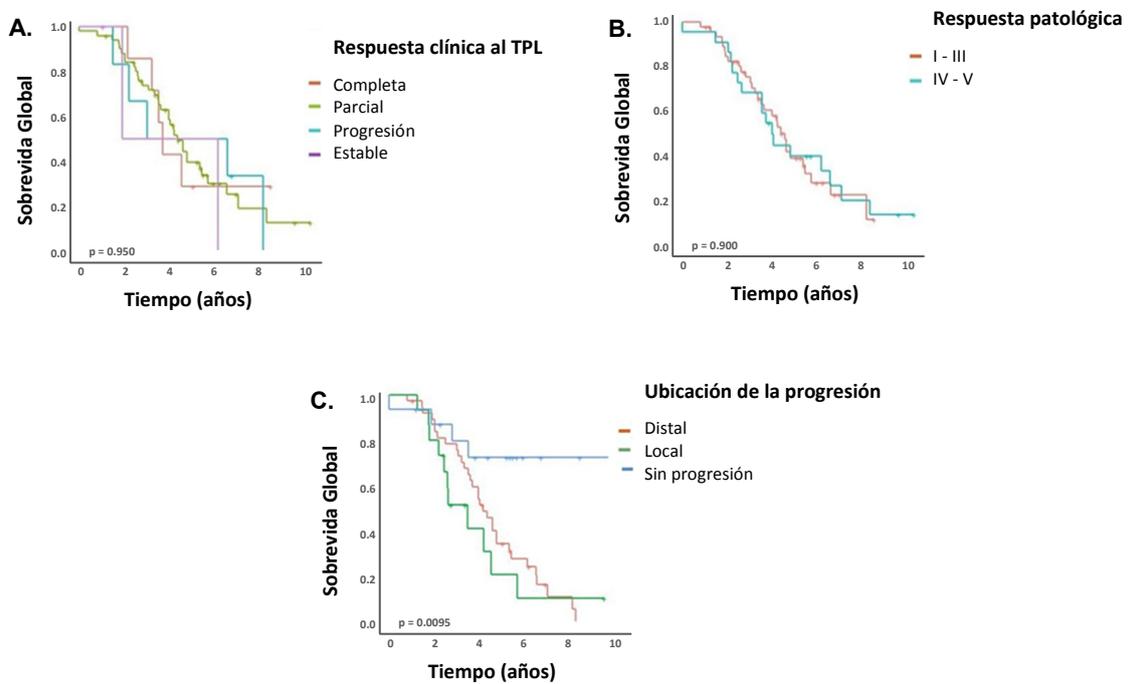


Figura 2. Influencia del comportamiento del tumor después del tratamiento sistémico sobre la sobrevida global. (A) Respuesta clínica al tratamiento de primera línea ($p = 0,950$), (B) respuesta patológica ($p = 0,900$), y (C) progresión ($p = 0,0095$). TPL: Tratamiento de primera línea.

Tabla 3. Análisis multivariado de las características clínico-patológicas asociadas con la supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico que se sometieron a cirugía de tumor primario

VARIABLES	Coef.	SE (coef.)	z	p-value	Exp (coef.)
Edad	-0,05	0,03	-1,76	0,08	0,95
Tamaño clínico del tumor (cm)	0,19	0,06	3,07	0,00	1,21
cN					
N0 vs. N1-N2-N3	-1,32	0,89	-1,49	0,14	0,27
Metástasis					
No visceral vs. Visceral	1,41	0,56	2,52	0,01	4,09
Localización de la metástasis: Hueso-Ganglios-Pulmón					
Hígado-Ovario	0,48	1,12	0,43	0,67	1,62
Múltiple	1,20	0,71	1,69	0,09	3,32
Respuesta clínica:					
RC y RP vs. Enfermedad estable y progresión	-0,37	0,63	-0,58	0,56	0,69
Tipo of progresión: Distal					
Local	-3,12	0,99	-3,16	0,00	0,04
Sin progresión	-3,16	0,91	-3,49	0,00	0,04
Subtipo molecular: HER2 enriquecido					
Luminal A	-7,72	1,85	-4,16	0,00	0,00
Luminal B	-7,38	1,65	-4,46	0,00	0,00
Triple negativo	-2,60	1,79	-1,45	0,15	0,07
Histología: Ductal					
Lobular	1,86	1,70	1,09	0,27	6,40
Otros	0,44	1,10	0,40	0,69	1,56
TILs	-0,01	0,01	-0,86	0,39	0,99

cN: Estadío clínico del ganglio; **RC:** Respuesta Completa; **RP:** Respuesta Parcial; **TILs:** Linfocitos infiltrantes tumorales.

Uno de los factores predictivos y pronósticos más reconocidos, no solo en el set metastásico, es la presencia de RE positivos. Diversos estudios han demostrado que el estado positivo del RE se ha relacionado significativamente con un mejor pronóstico en pacientes con cáncer de mama metastásico.^{23,28} Por ejemplo, en el presente estudio el RE positivo se asoció a una mayor SG ($p=0,001$) (**Tabla 1**); resultado que coincide con otros reportes. Babiera *et al.*²⁹ identificaron que la SLP más prolongada parecía estar asociada con el estado positivo del RE tanto en el análisis univariado como en el multivariado ($p=0,0012$); asimismo, Bafford *et al.*,³⁰ mediante el modelo de riesgo proporcional de Cox, encontraron que el RE es un predictor positivo

de SG ($p<0,0001$), y de igual forma, Cady *et al.*³¹ concluyeron que las pacientes con RE positivos tienen una mayor SG ($p=0,0006$). Mientras que en análisis exploratorios, la cirugía del primario en cáncer de mama metastásico se asoció con una mejor SG en pacientes con enfermedad RE/RP positiva o HER-2/neu-amplificada ($p=0,004$).³¹

El tipo de metástasis es otro factor pronóstico a considerar. Diferentes estudios han encontrado que en pacientes con cáncer de mama metastásico las características de los órganos implicados se relacionan significativamente con el pronóstico. En nuestra casuística, el tipo de metástasis no visceral ($p=0,017$) se asoció a una mayor SG, lo cual

coincide con otros trabajos reportados en la literatura. Por ejemplo, Babiera *et al.*²⁹ encontraron que la presencia de un solo sitio de metástasis se asocia con una mejor SG en el análisis univariado ($p=0,0003$) y multivariado ($p=0,023$), y que la SLP parece estar asociada con el sitio de metástasis. Fields *et al.*¹⁸ encontraron que los pacientes con metástasis sólo en el hueso tenían menos probabilidades de morir (HR=0,76; IC del 95%: 0,58 a 0,98) que los pacientes con metástasis en las tres categorías alternativas (visceral/otros sitios, hueso \pm visceral/otros sitios y sitio metastásico no registrado). Los pacientes que solo presentaron metástasis visceral/otro(s) sitio(s) tuvieron el mayor riesgo de mortalidad (HR=4,57; IC 95% 2,20-9,49). Así mismo, Le Scodan *et al.*³² encontraron que las metástasis viscerales ($p=0,0005$) y múltiples ($p=0,003$) influyeron significativamente en la SG de un grupo de pacientes con cáncer de mama con metástasis sincrónica en el momento del diagnóstico.

El efecto de la respuesta a la quimioterapia de primera línea sobre la SG se ha evaluado en diferentes estudios. La SLP ha sido aceptado como un marcador indirecto de la SG y sugiere que la actividad antitumoral de la quimioterapia se refleja en la SG;^{33,34} sin embargo, genera contradicción el hecho de que la respuesta a tratamientos convencionales sea transitoria y de que la mayoría de los pacientes desarrollen progresión de la enfermedad en 12 a 24 meses.^{35,36} En nuestra serie de casos analizada confirmamos el impacto de la SLP sobre la SG, pero no encontramos una asociación entre la respuesta clínica o la respuesta patológica y la SG; sin embargo, aquellos que obtuvieron una RC y RP (74,1%; SG a los 3 años) tuvieron una tendencia a mayor SG que ES (66,7%; SG a los 3 años) y EP (50%; SG a los 3 años) ($p=0,84$).

En otros trabajos, tales como de Burzykowski *et al.*,³⁷ se observó que la respuesta tumoral es un sustituto aceptable para la SLP en pacientes con cáncer de mama avanzado ($p=0,96$); mientras que Cady *et al.*³¹ identificaron que el 40% de sus casos analizados con cáncer de mama en estadio IV que estaban vivos a los 5 años fueron aquellos que tuvieron una excelente respuesta a la quimioterapia. Por otro lado, Hackshaw *et al.*³⁸ realizaron una revisión sistemática de la literatura, incluyendo 42 ensayos aleatorizados, cuyos resultados sugirieron que la respuesta tumoral y la SLP se asocian a una mayor SG en mujeres que reciben FAC (5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida) o FEC (5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida) como quimioterapia de primera línea para el cáncer de mama avanzado; sin embargo, se consideró que el mejor marcador sustituto es el tiempo libre de progresión.

Asimismo, también evaluamos el papel de los

niveles de los TILs en la biopsia inicial de nuestra serie de casos (sin tratamiento sistémico), encontrando predominio en el fenotipo luminal A, pero sin encontrar asociación con el pronóstico. Este resultado contrasta con varios estudios que sí han encontrado que los niveles más altos de los TILs se asocian con una mayor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y a una mayor supervivencia en el cáncer de mama no metastásico.²⁶ El presente trabajo, es el primer estudio que evalúa el papel pronóstico de los TILs en el cáncer de mama metastásico e indica que su función pronóstica podría diferir según el estadio clínico. El deterioro de la actividad del sistema inmune contra el cáncer es parte del proceso de metástasis,³⁹ por lo que se puede suponer que en nuestra serie de casos los linfocitos dentro de la lesión del cáncer de mama tienen una actividad anticancerígena deficiente, y por ello no pueden predecir la SG.

Existen otros factores pronósticos a considerar; por ejemplo, se ha reportado que un buen estado funcional en el momento del diagnóstico del cáncer de mama metastásico está asociado a una mayor SG y puede predecir una buena tolerancia al tratamiento;^{30,31} sin embargo, esta asociación es difícil de confirmar en series retrospectivas, ya que la mayoría de los casos que van a la cirugía se encuentran en buen estado funcional. Este es el caso del presente estudio, donde el 94,2% de nuestros casos están en ECOG-1.

En conclusión, las características clínico-patológicas en pacientes con cáncer de mama metastásico con cirugía del primario que se relaciona con una mayor SG son: La presencia de RE y RP, los subtipos luminal, la ubicación de la metástasis (ósea-ganglionar-pulmonar), la metástasis no visceral, la terapia hormonal después de la cirugía, y la SLP prolongada. Pese a esto, aún falta definir cuál es el real impacto que tendría la cirugía en este tipo de pacientes y qué grupo sería el potencialmente curable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
2. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2005;10 (Suppl 3):20-9.
3. Tomiak E, Piccart M, Mignolet F, Sahnoud T, Paridaens R, Nooy M, et al. Characterisation of complete responders to combination chemotherapy for advanced breast cancer: a retrospective EORTC Breast Group study *Eur J Cancer*. 1996;32(11):1876-87.
4. Chia SK, Speers CH, D'Yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new

- chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007;110(5):973-9.
5. Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Roukema JA, Coebergh JW, van Gestel CM, Vreugdenhil G, et al. Trends in the prognosis of patients with primary metastatic breast cancer diagnosed between 1975 and 2002. *Breast*. 2007;16(4):344-51.
 6. Blum JL DV, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar A, Osterwalder B. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001;92(7):1759-68.
 7. Witzel I, Müller V, Abenhardt W, Kaufmann M, Schoenegg W, Schneeweis A, et al. Long-term tumor remission under trastuzumab treatment for HER2 positive metastatic breast cancer—results from the HER-OS patient registry. *BMC cancer*. 2014;14(1):806.
 8. Yeo B, Kotsori K, Mohammed K, Walsh G, Smith I. Long-term outcome of HER2 positive metastatic breast cancer patients treated with first-line trastuzumab. *Breast*. 2015;24(6):751-7.
 9. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(8):2187-94.
 10. Rapiti E, Verkooyen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2743-9.
 11. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg*. 2008;247(5):732-8.
 12. Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1146-51.
 13. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1655-9.
 14. Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;239(6):818.
 15. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Curr Surg*. 2004;136(3):650-9.
 16. Hallissey M, Allum W, Fielding J, Roginski C. Palliative surgery for gastric cancer. *Cancer*. 1988;62(2):440-4.
 17. Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, Van Zee KJ, Morrow M, King TA. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy: does surgery of the primary tumor matter? *Cancer*. 2010;116(5):1226-33.
 18. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3345-51.
 19. Ruiterkamp J VA, Tjan-Heijnen VC, Bosscha K, van der Linden YM, Rutgers EJ, Boven E, et al. Dutch Breast Cancer Trialists' Group (BOOG). SUBMIT: Systemic therapy with or without up-front surgery of the primary tumor in breast cancer patients with distant metastases at initial presentation. *BMC Surgery*. 2012;2:12:5.
 20. King TA, Lyman JP, Gonen M, et al. Prognostic impact of 21-gene recurrence score in patients with stage IV breast cancer: TBCRC 013. *J Clin Oncol* 2016; 34(20):2359–65.
 21. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1380–8.
 22. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer: Turkish Study (Protocol MF0701). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl 15):1005.
 23. Jung SY, Rosenzweig M, Sereika SM, Linkov F, Brufsky A, Weissfeld JL. Factors associated with mortality after breast cancer metastasis. *Cancer Causes Control*. 2012;23(1):103-12.
 24. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel)*. 2017;12(2):102-7.
 25. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700-12.
 26. Lakhani SR. WHO Classification of Tumours of the Breast: International Agency for Research on Cancer; 2012.
 27. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
 28. Khan SA SA, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002;132(4):620-6.
 29. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(6):776-82
 30. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(1):7-12.
 31. Cady B, Nathan N, Michaelson J, Golshan M, Smith B. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(12):3384-95.
 32. Le Scodan R, Stevens D, Brain E, Floiras JL, Cohen-Solal C, De La Lande B, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1375-81.
 33. Jassem J, Pienkowski T, Płużanska A, Jelic S, Gorbunova V, Mrsic-Krmpotic Z, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1707-15.
 34. Tomiak E, Piccart M, Mignolet F, Sahnoud T,

- Paridaens R, Nooy M, et al. Characterisation of complete responders to combination chemotherapy for advanced breast cancer: a retrospective EORTC Breast Group study. *EurJCancer*. 1996;32(11):1876-87.
35. Hackshaw A, Knight A, Barrett-Lee P, Leonard R. Surrogate markers and survival in women receiving first-line combination anthracycline chemotherapy for advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(11):1215.
36. Insa A LA, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56(1):67-78.
37. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Luck H-J, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1987-92.
38. Hackshaw A, Knight A, Barrett-Lee P, Leonard R. Surrogate markers and survival in women receiving first-line combination anthracycline chemotherapy for advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(11):1215.
39. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, Kirshner JJ, Patel R. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4216-23.

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/>

Factores de riesgo asociados a la mortalidad muy temprana en leucemia promielocítica aguda en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Risk factors associated with very early mortality in acute promyelocytic leukemia at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Daniel Enriquez^{1,3}, Jackeline Macetas¹, José Huamán², Claudio Flores³, Marco Villena¹, Silvia Neciosup¹, César Samané²

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

2, Departamento de Medicina Oncológica, Oncosalud - AUNA, Lima - Perú

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

RESUMEN

Introducción: La leucemia promielocítica aguda (LPA) representa una neoplasia hematológica altamente curable, pero letal durante el tratamiento de inducción. **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo asociados a la mortalidad muy temprana en LPA en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo con todos los casos de LPA diagnosticados en INEN durante el período 2007 - 2016 que recibieron tratamiento de inducción basado en ácido transretinoico total (ATRA) y fallecieron dentro los primeros 30 días. **Resultados:** Se diagnosticaron 287 pacientes con LPA, los cuales tuvieron una tasa de mortalidad temprana de 32% (n=91). El 70% falleció entre los primeros 7 días de iniciado el tratamiento basado en ATRA (mortalidad muy temprana), con una mediana de edad de 31 años. Según la clasificación de riesgo, el 30% de los casos tuvo un riesgo intermedio y el 70% un alto riesgo, sin diferencias significativas entre ambos periodos de mortalidad. **Conclusiones:** La mortalidad muy temprana en pacientes con LPA tuvo como principal factor de riesgo el recuento alto de promielocitos en sangre periférica al diagnóstico y como principal morbilidad la hemorragia intraparenquimal.

Palabras clave: Leucemia promielocítica aguda, mortalidad, pronóstico, ATRA.

ABSTRACT

Introduction: Acute promyelocytic leukemia (APL) represents a highly curable but lethal haematological neoplasm during the induction treatment. **Objective:** To determine the risk factors associated with very early mortality in APL at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). **Methods:** A retrospective study was conducted with all the new cases of APL diagnosed in INEN during the period 2007 - 2016, and who died within the first 7 days of the induction treatment based on all-trans retinoic acid (ATRA). **Results:** A total of 287 patients with APL were diagnosed, who had an early mortality rate of 32% (n=91). Seventy percent died within the first 7 days after starting treatment based on ATRA (very early mortality), with a median age of 31 years old. According to the risk classification, 30% of the cases had an intermediate risk and 70% a high risk, without significant differences between both periods of mortality. **Conclusions:** Very early mortality in patients with APL had as a main risk factor the high count of promyelocytes in peripheral blood at diagnosis and as main morbidity the intraparenchymal hemorrhage.

Keywords: Acute promyelocytic leukemia, mortality, prognosis, ATRA.

Autor para correspondencia:

Daniel Enriquez Vera

Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

Av. Angamos Este 2520 - Surquillo

Lima 34 - Perú

Teléfono: ++511 2016500

Email: denriquez@inen.sld.pe

Recibido el 06 de agosto de 2018

Aceptado para publicación el 11 de diciembre de 2018

INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica aguda (LPA) representa un subtipo de leucemia mieloide aguda que resalta por su buen pronóstico y altas tasas de curación.¹

Su tratamiento específico incluye el ácido transretinoico total (ATRA) que induce la diferenciación granulocítica, o el trióxido de arsénico (ATO), el cual recientemente ha mejorado las tasas de curación con menor toxicidad y mortalidad frente

a las combinaciones con quimioterapia.²

En Latinoamérica se describe una mayor frecuencia de LPA con respecto al resto del mundo, representando aproximadamente entre el 20-25% de todos los casos diagnosticados de leucemia mieloide aguda.¹ Por el contrario, en Estados Unidos se reportan frecuencias entre el 5-13% (reportes de ensayos clínicos) o incluso menores al 5% (registro de base poblacional).³ En Perú no existen estudios disponibles sobre la epidemiología de esta enfermedad; sin embargo, algunos estudios han reportado una frecuencia del 22%.⁴

La mortalidad temprana en LPA es definida como la muerte dentro de los primeros 30 días de tratamiento y representa el principal problema de esta entidad. Es causada principalmente por una hemorragia en relación a la coagulación intravascular diseminada (CID), fibrinólisis y plaquetopenia severa; además de otras causas como el síndrome de diferenciación y las infecciones.¹ Diversos estudios han descrito que los factores de riesgo relacionados a la mortalidad temprana de LPA son la edad mayor a 60 años, sexo masculino, niveles altos de recuento de leucocitos, alto porcentaje de promielocitos en sangre periférica, bajo conteo de plaquetas, función renal alterada, y bajos niveles de fibrinógeno al diagnóstico.⁵⁻⁸

Diversos estudios realizados con grandes poblaciones han reportado que la tasa de mortalidad temprana en LPA puede variar entre el 5-50%, es decir, aproximadamente 1 de cada 3 pacientes diagnosticados con LPA muere durante el primer mes.^{1,4} Sin embargo, las características y etiología de la mortalidad varían de acuerdo al tiempo transcurrido desde el inicio inducción; en fases precoces se postula que la mortalidad está relacionada al sangrado, mientras que en fases tardías está relacionada a infecciones. Es por ello, que se ha implementado una tendencia mundial a la reducción de las tasas de mortalidad temprana de LPA mediante la instauración de programas de reducción de riesgos, iniciativas colaborativas para la estandarización del tratamiento y mejoras en el manejo de soporte, así como la administración temprana de ATRA.⁵

En vista de que las causas de mortalidad dependen del momento y evolución durante el tratamiento de inducción, el presente estudio evaluó los factores de riesgo asociados a la mortalidad muy temprana en pacientes recién diagnosticados con LPA en un centro de referencia nacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente trabajo de investigación es de tipo

observacional, descriptivo y retrospectivo.

Población

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de LPA que ingresaron al INEN durante el período 2007 - 2016. La sospecha diagnóstica inicial se obtuvo mediante citomorfología y citometría de flujo, y se llegó a la confirmación diagnóstica mediante la demostración de la presencia de la traslocación t(15;17)(q22;q21) o por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el gen *PML/RARA*. Se incluyeron los pacientes que fallecieron dentro de los 30 primeros días de iniciado el tratamiento combinado con ATRA y quimioterapia, y se excluyeron aquellos casos que no presentaron confirmación citogenética ni molecular (31,7% de todos los casos de LPA).

Todos los pacientes con la sospecha clínica y morfológica iniciaron 45 mg/m² de ATRA dividido en 2 dosis dentro de las primeras 24 horas. Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio se registraron al diagnóstico. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo a su tiempo de supervivencia según criterio del investigador en *i*) mortalidad temprana (MT): pacientes que fallecieron entre el día 8 y 30 a partir del inicio del tratamiento basado en ATRAM y *ii*) mortalidad muy temprana (MMT): pacientes que fallecieron entre los primeros 7 días de iniciado el tratamiento basado en ATRA.

El riesgo fue definido según el recuento de leucocitos y plaquetas en *i*) alto riesgo: leucocitos > 10 x 10⁹/L, *ii*) riesgo intermedio: plaquetas ≤ 40 x 10⁹/L y leucocitos ≤ 10 x 10⁹/L, y *3*) y *iii*) bajo riesgo: plaquetas > 40 x 10⁹/L y leucocitos < 10 x 10⁹/L. Se registraron todas las causas de mortalidad según la evolución médica y nota de defunción de los pacientes.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo mediante la estimación de frecuencias y porcentajes. Las comparaciones entre los grupos de MMT y MT se realizaron mediante la prueba Chi-cuadrado para variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Toda comparación fue realizada a un nivel de significancia del 95%. Los datos de este estudio fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 21.0

RESULTADOS

Durante el período de estudio se diagnosticaron 287 pacientes con LPA, de los cuales el 31,7% (n=91) falleció durante los primeros 30 días. Del total de fallecidos en este período; el 70,3% (64/91) falleció entre los 7 primeros días (MMT). La mediana de la edad de estos pacientes fue 31 años (rango: 4 - 71

años); el 69,2% (63/91) fueron menores de 40 años y la proporción varón/mujer fue aproximadamente de 1:1. No se encontraron diferencias entre los tipos de MT y MMT con respecto a la edad y sexo (**Tabla 1**).

El 55% de los pacientes MMT y el 46% de los MT presentaron una demora de más de 15 días desde la atención primaria en salud hasta el acceso a nuestro centro especializado ($p=0,64$). Al ingreso; el 15,2% (12/79) de los pacientes presentó fiebre (10,9% y el 25% en los grupos MMT y MT, respectivamente); y el 29,1% (23/79) requirió de cuidados intensivos (34,5% y 16,7% en MMT y MT,

respectivamente). De acuerdo con la clasificación de riesgo; el 69,8% (60/86) de pacientes tuvo alto riesgo (73,8% y 60% con MMT y MT, respectivamente); y entre estos grupos según el tipo de mortalidad no se encontró una diferencia significativa ($p=0,301$) (**Tabla 1**).

Al diagnóstico; el 50,6% (44/87) de los pacientes tuvo niveles de hemoglobina menor a 7,5 g/dL (49,2% y 53,8% con MMT y MT, respectivamente); el 70,1% (61/87) un conteo de leucocitos mayor a $10 \times 10^9/L$ (73,8% y 61,5% con MMT y MT, respectivamente); y el 16,9% (12/81) un ratio

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con LPA según la mortalidad temprana

	Total		Tiempo de supervivencia				p-value
			≤ 7 días		>7 días		
	n	%	n	%	n	%	
Pacientes fallecidos	91		64	70,3	27	29,7	
Edad							0,276
≤ 40 años	63	69,2	47	73,4	16	59,3	
> 40 años	28	30,8	17	26,6	11	40,7	
Sexo							0,647
Femenino	46	50,5	31	48,4	15	55,6	
Masculino	45	49,5	33	51,6	12	44,4	
Tiempo previo a la hospitalización							0,640
≤ 15 días	38	48,1	25	45,5	13	54,2	
> 15 días	41	51,9	30	54,5	11	45,8	
Desconocido	12		9		3		
Fiebre al ingreso							0,170
No	67	84,8	49	89,1	18	75,0	
Si	12	15,2	6	10,9	6	25,0	
Desconocido	12		9		3		
Unidad de cuidados intensivos al ingreso							0,177
No	56	70,9	36	65,5	20	83,3	
Si	23	29,1	19	34,5	4	16,7	
Desconocido	12		9		3		
Uso de anfotericina							0,084
No	76	97,4	55	100	21	91,3	
Si	2	2,6	-	-	2	8,7	
Desconocido	13		9		4		
Clasificación de riesgo							0,301
Bajo Riesgo	1	1,2	-	-	1	4,0	
Riesgo Intermedio	25	29,1	16	26,2	9	36,0	
Alto Riesgo	60	69,8	45	73,8	15	60,0	
Desconocido	5		3		2		

neutrófilo - linfocito (RNL) mayor a 2 (13,6% y 18,2% con MMT y MT, respectivamente). La mediana del porcentaje de promielocitos en sangre periférica fue de 82% (rango: 0 - 97), con una diferencia significativa entre MMT y MT (88% vs. 63%; $p=0,038$). El porcentaje de promielocitos en médula ósea fue de 85% (rango: 3 - 96), sin diferencia significativa entre ambos grupos (87% vs. 83%; $p=0,982$). La mayoría de los pacientes (85,1%; 74/87) presentó conteo de plaquetas menores a $40 \times 10^9/L$. El ratio internacional normalizado (INR) fue prolongado en el 70,5% (43/61) de los casos con MMT y 60% (15/25) en MT ($p=0,448$). El 43% (37/86) de los pacientes presentaron hipofibrinogenemia (Fibrinógeno $< 1,5$ g/dL), sin

diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,721$). La falla renal (creatinina > 130 $\mu\text{mol/L}$) se presentó en el 9,3% (8/84) de los pacientes; y la deshidrogenasa láctica estuvo elevada (DHL > 680 U/L) en el 75,8% de los casos (69/91) (**Tabla 2**).

Entre las morbilidades asociadas a la MT, la hemorragia intracraneal fue la más frecuente (54,9%; 50/91), presentándose principalmente en los pacientes con MMT (64,1%; 41/64) ($p=0,014$). Entre otras morbilidades se registraron: sangrado, trombosis, síndrome de diferenciación, shock séptico/sepsis, falla renal, falla hepática, e insuficiencia respiratoria (**Tabla 3**).

Tabla 2. Parámetros hematológicos y bioquímicos según la mortalidad temprana

	Total		Tiempo de supervivencia				p-value
	n	%	≤ 7 días		>7 días		
	n	%	n	%	n	%	
Pacientes fallecidos	91	100	64	70,3	27	29,7	
Hemoglobina							0,870
$\leq 7,5$ g/dL	44	50,6	30	49,2	14	53,8	
$> 7,5$ g/dL	43	49,4	31	50,8	12	46,2	
Desconocido	4		3		1		
Leucocitos							0,254
$\leq 10 \times 10^9/L$	26	29,9	16	26,2	10	38,5	
$> 10 \times 10^9/L$	61	70,1	45	73,8	16	61,5	
Desconocido	4		3		1		
RNL							0,726
≤ 2	69	97,2	51	86,4	18	81,8	
> 2	12	16,9	8	13,6	4	18,2	
Desconocido	10		5		5		
Promielocitos en Sangre Periférica (%)							0,038
Mediana (rango)	82 (0 - 97)		88 (2 - 97)		63 (0 - 97)		
Promielocitos en Médula Ósea (%)							0,982
Mediana (rango)	85 (3 - 96)		87 (3 - 96)		83 (28 - 95)		
Plaquetas							0,195
$\leq 40 \times 10^9/L$	74	85,1	54	88,5	20	76,9	
$> 40 \times 10^9/L$	13	14,9	7	11,5	6	23,1	
Desconocido	4		3		1		
INR							0,448
$\leq 1,5$	28	32,6	18	29,5	10	40,0	
$> 1,5$	58	67,4	43	70,5	15	60,0	
Desconocido	5		3		2		
Dímero D							
Mediana (rango)	42,2 (2,3 - 43779,8)		37,8 (2,3 - 80000)		48,6 (3,4 - 143782)		

Tabla 2 (continuación). Parámetros hematológicos y bioquímicos según la mortalidad temprana

	Total		Tiempo de supervivencia				p-value
			≤ 7 días		>7 días		
	n	%	n	%	n	%	
Pacientes fallecidos	91	100	64	70,3	27	29,7	
Fibrinógeno							0,721
≤ 1,5 g/L	37	43,0	25	41,0	12	48,0	
> 1,5 g/L	49	56,9	36	59,0	13	52,0	
Desconocido	5		3		2		
Creatinina							0,686
≤ 130 umol/L	78	90,7	56	91,8	22	88,0	
> 130 umol/L	8	9,3	5	8,2	3	12,0	
Desconocido	5		3		2		
Ácido úrico							1,000
≤ 475,8 umol/L	81	94,2	57	96,6	24	96,0	
> 475,8 umol/L	3	3,5	2	3,4	1	4,0	
Desconocido	7		5		2		
DHL							0,306
≤ 680 U/L	11	12,0	6	10,9	5	20,0	
> 680 U/L	69	75,8	49	89,0	20	80,0	
Desconocido	11		9		2		

Tabla 3. Morbilidades asociadas a la mortalidad temprana

	Total		Tiempo de supervivencia				p-value
			≤ 7 días		>7 días		
	n	%	n	%	n	%	
Pacientes fallecidos	91	100	64	70,3	27	29,7	
Sangrado SNC							0,014
No	41	45,1	23	35,9	18	66,7	
Si	50	54,9	41	64,1	9	33,3	
Trombosis							1,000
No	78	85,7	55	85,9	23	85,2	
Si	13	14,3	9	14,1	4	14,8	
Síndrome de Diferenciación							0,077
No	87	95,6	63	98,4	24	88,9	
Si	4	4,4	1	1,6	3	11,1	
Shock séptico/sepsis							<0,001
No	73	80,2	59	92,2	14	51,9	
Si	18	19,8	5	7,8	13	48,1	
Falla renal							0,017
No	78	85,7	59	92,2	19	70,4	
Si	13	14,3	5	7,8	8	29,6	
Falla hepática							0,419
No	84	92,3	60	93,8	24	88,9	
Si	7	7,7	4	6,3	3	11,1	
Insuficiencia respiratoria							0,005
No	52	57,1	43	67,2	9	33,3	
Si	39	42,9	21	32,8	18	66,7	

DISCUSIÓN

En el presente estudio, el porcentaje de mortalidad ≤ 30 días en pacientes con LPA fue del 31,7%, de los cuales la mayoría fueron adultos jóvenes y con enfermedad de alto riesgo.

Dentro de la definición de mortalidad temprana se incluyen clásicamente a todos los pacientes fallecidos dentro de los primeros 30 días de tratamiento; sin embargo, debido a que en este estudio la mayoría de defunciones se presentaron dentro de los 7 días luego del inicio el tratamiento, se decidió incluir la definición de MMT.

Nuestros resultados son similares a los obtenidos en otros trabajos, como el de Lehmann *et al.*, donde el 29% de los pacientes presentó MT, y de los cuales el 77% falleció dentro de la primera semana, principalmente por sangrado.⁹ Asimismo, Jacomo *et al.* reportaron un 32% de MT, donde el 82% falleció dentro de los primeros 14 días,¹⁰ mientras que en el estudio de Chen *et al.*, el 50% de los casos de MT ocurrieron dentro de los 3 primeros días.¹¹ Estos hallazgos resaltan la importancia de las intervenciones tempranas en la reducción de la MMT.

Se han descrito diferentes factores de riesgo asociados a la mortalidad antes de los 30 días, entre ellos, la coagulación intravascular diseminada, el conteo alto de leucocitos y niveles altos de creatinina,¹²⁻¹⁴ mientras que la causa principal de muerte es el sangrado.^{11,12,16,17}

En nuestro estudio, el principal factor asociado a la MMT fue el conteo alto de promielocitos en sangre periférica, el que se encuentra directamente relacionado con el conteo total de leucocitos. La causa principal de muerte fue el sangrado, representada principalmente como hemorragia intracraneal.

Por otro lado, se ha reportado que el retraso en la administración de ATRA también estaría asociada a una mayor incidencia de MT, sobre todo en pacientes de alto riesgo y que aumenta el riesgo de muerte por sangrado.^{7,15} Otros estudios han vinculado a la MT con la falta de aseguramiento o acceso a servicios de salud.¹⁷ En nuestro estudio, se observó un retraso en el acceso a los servicios especializados de salud.

Por todo lo anteriormente mencionado, es importante establecer estrategias de mejora en el sector salud para disminuir las tasas de MT en LPA, tales como la referencia oportuna de los pacientes, el inicio temprano de ATRA frente a la sospecha diagnóstica y la optimización del tratamiento de soporte que incluye la corrección oportuna de los trastornos de coagulación.

La limitación principal del estudio fue la dificultad del acceso a la información de las historias clínicas de los pacientes fallecidos.

En conclusión, observamos que la MMT en pacientes con LPA tuvo como principal factor de riesgo el recuento alto de promielocitos en sangre periférica al diagnóstico y como principal morbilidad la hemorragia intraparenquimal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rego EM, Jacomo RH. Epidemiology and Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia in Latin America. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011; 3(1)
2. Kayser S, Schlenk RF, Platzbecker U. Management of patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia.* 2018; 32(6):1277-1294.
3. Douer D. The epidemiology of acute promyelocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003;16 (3):357-67.
4. Corrêa de Araujo Koury L, Ganser A, Berliner N, Rego EM. Treating acute promyelocytic leukaemia in Latin America: lessons from the International Consortium on Acute Leukaemia experience. *Br J Haematol.* 2017;177 (6):979-983.
5. Jillella AP, Kota VK. The global problem of early deaths in acute promyelocytic leukemia: A strategy to decrease induction mortality in the most curable leukemia. *Blood Rev.* 2018;32(2):89-95.
6. Mantha S, Tallman MS, Devlin SM, Soff GA. Predictive factors of fatal bleeding in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res.* 2018;164 Suppl 1:S98-S102.
7. Hassan IB, Zaabi MR, Alam A, Hashim MJ, Tallman MS, Kristensen J. Characteristics features and factors influencing early death in Acute promyelocytic leukemia; Experience from United Arab Emirates (UAE). *Int J Hematol.* 2017;106(1):90-98.
8. Ho G, Wun T, Muffly L, Li Q, Brunson A, Rosenberg AS, Jonas BA, Keegan THM. Decreased early mortality associated with the treatment of acute myeloid leukemia at National Cancer Institute-designated cancer centers in California. *Cancer.* 2018;124(9):1938-1945
9. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, Antunovic P, Deneberg S, Möllgård L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia.* 2011; 25(7):1128-34.
10. Jacomo RH, Melo RA, Souto FR, de Mattos ER, de Oliveira CT, Fagundes EM et al. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica* 2007; 92: 1431-1432.
11. Chen C, Huang X, Wang K, Chen K, Gao D, Qian S. Early mortality in acute promyelocytic leukemia: Potential predictors. *Oncol Lett.* 2018;15(4):4061-9.
12. Chang H, Kuo MC, Shih LY, et al. Clinical bleeding events and laboratory coagulation profiles in acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2012;88:321-8.
13. Mitrovic M, Suvajdzic N, Bogdanovic A, et al. International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation ≥ 6 : a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol* 2013;30:478.

14. Hou J, Wang S, Zhang Y, Fan D, Li H, Yang Y, et al. Causes and prognostic factors for early death in patients with acute promyelocytic leukemia treated with single-agent arsenic trioxide. *Ann Hematol.* 2017;96(12):2005–13.
15. Lou Y, Ma Y, Sun J, Suo S, Tong H, Qian W, et al. Effectivity of a modified Sanz risk model for early death prediction in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol.* 2017;96(11):1793–800.
16. Altman JK, Rademaker A, Cull E, Weitner BB, Ofran Y, Rosenblat TL, et al. Administration of ATRA to newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia is delayed contributing to early hemorrhagic death. *Leuk Res.* 2013;37(9):1004-9.
17. Abrahão R, Ribeiro RC, Medeiros BC, Keogh RH, Keegan TH. Disparities in early death and survival in children, adolescents, and young adults with acute promyelocytic leukemia in California. *Cancer.* 2015;121(22):3990-7

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/>

Radiodermatitis tardía: Entidad infrecuente a tener en cuenta

Late-onset radiodermatitis: Uncommon entity to take into account

Luis Gamarra¹, Alberto Lachos¹, Yesenia Miranda¹, David Martinez²

1, Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima - Perú

2, Departamento de Radioterapia, Clínica Delgado - AUNA, Lima - Perú

RESUMEN

La radiodermatitis es un efecto secundario en la piel que surge como consecuencia de la exposición a la radiación durante el tratamiento del cáncer y afecta a más de la mitad de los pacientes expuestos a la radioterapia. La radiodermatitis puede ser clasificada en aguda o tardía según el tiempo transcurrido desde el fin de la radioterapia y la presentación de los síntomas. La radiodermatitis tardía se presenta varios meses o hasta años después de haber finalizado el tratamiento, lo cual podría deberse a que la piel presenta un efecto de "recuerdo". Se presenta el caso de una paciente tratada con radioterapia concurrente con quimioterapia por un cáncer de amígdala localmente avanzado, la cual presentó un cuadro de radiodermatitis tardía 17 meses después de terminado el tratamiento con radioterapia. Su diagnóstico oportuno permitió que ella siguiera un tratamiento adecuado con corticoides tópicos y antiinflamatorios sistémicos, mostrando una buena respuesta al tratamiento.

Palabras clave: Radiodermatitis tardía, corticoides, piel, radiación.

ABSTRACT

Radiodermatitis is a secondary effect on the skin that arises as a result of exposure to radiation during cancer treatment and affects more than half of the patients exposed to radiation therapy. Radiodermatitis can be classified as acute or late-onset according to the time elapsed since the end of radiotherapy and the presentation of symptoms. Late-onset radiodermatitis occurs several months or even years after the end of treatment, which could be because the skin has a "memory" effect. We present the case of a patient treated with concurrent radiotherapy with chemotherapy for a locally advanced tonsil cancer, who presented a late radiodermatitis 17 months after treatment with radiotherapy ended. Her timely diagnosis allowed her to follow an adequate treatment with topical corticosteroids and systemic anti-inflammatories, showing a good response to the treatment.

Keywords: Late-onset radiodermatitis, corticosteroids, skin, radiation.

Autor para correspondencia:

Luis Gamarra Delgado

Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Av. Angamos Este 2520 - Surquillo

Lima 34 – Perú

Teléfono: ++511 2016500

Email: luis.gamarra90@gmail.com

Recibido el 24 de abril de 2018

Aceptado para publicación el 03 de diciembre de 2018

INTRODUCCIÓN

La piel es una capa de tejido que rodea la superficie corporal, ocupa aproximadamente 2 m² y tiene un grosor variable en las diferentes áreas del cuerpo. Su función principal es actuar como una barrera contra las bacterias, sustancias químicas o cambios de temperatura. Se compone de 3 capas: La epidermis, la dermis y la hipodermis; cada una de ellas tiene diferentes características y reacciones a las injurias, lo cual es un punto importante a considerar para el tratamiento con radioterapia.¹

Desde que se inició el uso de fuentes radioactivas para el tratamiento de las neoplasias, estas han sido

asociadas a la presencia de efectos secundarios como la radiodermatitis. A pesar de la presencia de técnicas actuales para la aplicación de la radioterapia, aproximadamente el 85% de los pacientes desarrolla radiodermatitis en cualquiera de sus grados.²

La radiodermatitis puede ser clasificada en base a la escala de toxicidad *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG, por sus siglas en inglés) en grado 1, cuando hay presencia de eritema o descamación seca; grado 2, cuando hay presencia de eritema brillante, descamación húmeda en placas o edema moderado; grado 3, cuando hay descamación húmeda confluyente no confinada a los pliegues, con

diámetro mayor a 1,5 cm; y grado 4, cuando hay necrosis en todo el espesor de la dermis y además puede haber sangrado no inducido por traumatismo.³

Asimismo, la radiodermatitis puede ser clasificada en aguda o tardía según el tiempo transcurrido desde el inicio de la radioterapia y la presentación de los síntomas. La radiodermatitis aguda típicamente se presenta a las 4 primeras semanas de haber comenzado con la radioterapia, y se caracteriza inicialmente por la presencia de eritema, el cual varía en intensidad de acuerdo a la dosis de radiación recibida; por ejemplo, aquellos tejidos que reciban dosis mayores de radiación (40 Gy en esquemas de fraccionamiento convencional), especialmente en las zonas de pliegues, presentarán daños mayores tales como la descamación húmeda.²

Un factor importante que se debe tener en consideración es el cálculo que se realiza para estimar la dosis de radiación que recibirá el volumen a tratar, el cual podría ser diferente de la dosis que recibirá la piel, especialmente en las zonas de pliegue, ya que en estas zonas se pueden presentar fenómenos de contaminación electrónica que aumenten los efectos secundarios. La reepitelización de estas lesiones agudas inicia aproximadamente 10 días después de iniciado el cuadro; sin embargo, este tiempo podría prolongarse si se usan agentes quimioterápicos.¹

La radiodermatitis tardía se presenta meses o incluso años después que los pacientes han culminado el tratamiento con radioterapia,^{2,4} y se desarrolla principalmente en tejidos flexibles con una tasa baja de recambio celular. Es un cuadro de presentación poco frecuente, sin una estimación exacta de su incidencia, y reportándose en la literatura mayormente como reportes de caso.⁵ Una característica propia de la radiodermatitis tardía es que se presenta exclusivamente en la zona que ha sido tratada con radiación.

Clínicamente en la radiodermatitis tardía se pueden presentar erupciones maculopapulares, descamación seca, y prurito. El mecanismo por el cual sucede no es claro; todavía queda por determinar los mecanismos fisiopatológicos que causan este cuadro.⁶ Con respecto al uso de radioterapia, la mayor cantidad de casos se desarrolla a los 2 meses de culminado el tratamiento,² aunque es importante mencionar que otros fármacos también han sido asociados a este tipo de radiodermatitis, como los agentes antibióticos, antituberculosos y antidepresivos.^{4,7-9}

Asimismo, se han reportado diversos fármacos usados en la quimioterapia que están asociados al desarrollo de estas reacciones. En un reporte de

caso del Servicio de Oncología y Hematología de la Fundación Jiménez Díaz, el agente más asociado fue el fluoracilo,¹⁰ aunque la literatura se menciona que la mayor cantidad de reacciones se presenta con la citarabina, y en menor medida se reportan casos asociados a otros fármacos como docetaxel, cisplatino, entre otros.¹¹

Al ser la radiodermatitis tardía una entidad de prestación poco frecuente, es importante realizar una adecuada anamnesis y diagnóstico que permitan un manejo apropiado del cuadro y que haya secuelas mínimas en el paciente. Es por ello que consideramos importante realizar un reporte y una revisión sobre este cuadro por ser una entidad de presentación tardía que muchas veces no va a ser atendida en un primer momento por el radio oncólogo.

A continuación, presentamos el caso de una paciente tratada con radioterapia, la cual presentó un cuadro de radiodermatitis tardía durante sus controles.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer 50 de años con diagnóstico de cáncer de amígdala izquierda con metástasis cervical (T4N2M0, estadio clínico IVA) (**Figura 1**); niega antecedentes de alergias y de atopía. Recibió quimioterapia de inducción con esquema CDF (cisplatino 120 mg el día 1, docetaxel 120 mg el día 1, 5-fluoracilo 1200 mg del día 1 al 5) por 3 cursos hasta diciembre del 2015, obteniendo una buena respuesta.

Posteriormente, la paciente recibió radioterapia concurrente con quimioterapia a dosis de 7000 cGy en 35 sesiones en campos cervicofaciales laterales y cervical anterior, llevando protección medular desde los 4400 cGy y cerrando campo cervical anterior a los 5000 cGy. El tratamiento fue concurrente con cisplatino 150 mg por vía endovenosa de enero a marzo del 2016, con regular tolerancia, fue suspendido por 11 días por presentar radiodermatitis grado 2-3 en región cervical anterior (zona de tratamiento) y radiomucositis grado 1-2, requiriendo incluso evaluación por medicina del dolor. Terminado el tratamiento, la paciente cursó con disgeusia, sialorrea, tos no productiva; indicándose manejo sintomático, una vez resueltos los síntomas pasa a controles en el departamento de cabeza y cuello.

En julio del 2017 (16 meses después de terminada la radioterapia), la paciente evidencia un eritema en la región cervical de 3 días de evolución asociado a edema, por lo que acude a consulta. Refiere que sus molestias persisten pese a tratamiento (antibióticos y antiinflamatorios, indicados en otra institución) y que incluso la sintomatología ha aumentado. La paciente

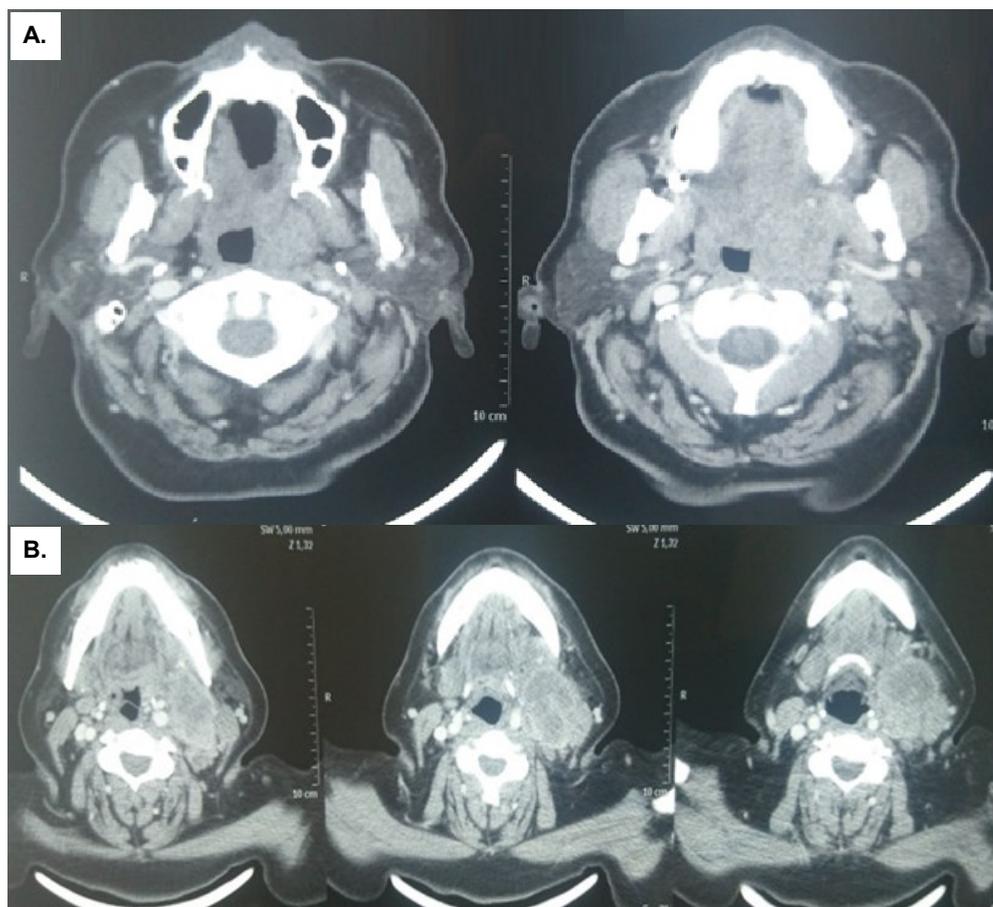


Figura 1. Imágenes obtenidas mediante tomografía espiral multicorte (TEM) con contraste de macizo facial al diagnóstico. (A) Lesión sólida de aspecto neoplasmiótico que compromete el espacio faringo mucoso izquierdo de la orofaringe, mide 4,6cm x 3,2 cm, cefálicamente ocluye el torus tubarus y la fosa de Rosen Müller, caudalmente tiene como límite la base de la epiglotis sin llegar a comprometerla, y deforma la vía orodigestiva. (B) Conglomerado ganglionar que compromete el grupo II y III izquierdo, mide 4,8 cm x 3,8 cm, y se encuentra en contacto con el músculo esternocleidomastoideo.

niega consumo de fármacos, y refiere haber consumido mariscos días previos a presentar la reacción.

Al examen físico se observa edema y eritema en toda la región cervical, en 2/3 inferiores de ambos pabellones auriculares, en la región supraclavicular bilateral, y en la región facial preauricular bilateral; lo cual guarda relación con la zona irradiada usando los campos cervicofaciales y el campo cervical anterior. La paciente presenta dolor leve a la palpación de la región afectada, zona que corresponde al área de irradiación. No se palpaban adenopatías, ni masas, ni signos de recurrencia (**Figura 2A**).

Se indica tratamiento con dexametasona 4 mg por

vía oral y betametasona en crema, ambos cada 12 horas por 10 días. La paciente presentó una mejoría evidente. Una semana después de haber comenzado el tratamiento, se evidenció una ligera descamación en los pabellones auriculares (**Figura 2B**). Dos semanas después, se continuó con el tratamiento tópico evidenciándose mejoría de los signos observados en las consultas previas (**Figura 2C**). Y un mes después, se observó una resolución completa de las lesiones (**Figura 2D**).

DISCUSIÓN

El presente caso nos hace mención a un cuadro de radiodermatitis tardía en una paciente que recibió radioterapia aproximadamente un año antes. Una característica importante es que la zona afectada fue



Figura 2. De izquierda a derecha: (A) Cuadro de radiodermatitis tardía, la cual se desarrolló en las zonas tratadas anteriormente con radiación (campos cervicofaciales y cervical anterior). (B) Respuesta a una semana de iniciado el tratamiento a la radiodermatitis tardía. Se evidencia una ligera descamación en los pabellones auriculares, en los cuales anteriormente se visualizaba edema y eritema. (C) Respuesta a las dos semanas de iniciado el tratamiento con corticoides. Nótese la marcada disminución del eritema y edema que motivaron la consulta inicial. (D) Resultado después de un mes de iniciado el tratamiento, se observa resolución del eritema.

del tratamiento y la presentación de la radiodermatitis fue mayor que otros casos reportados en la literatura.² Una posible explicación es que la paciente no recibió tratamiento con fármacos quimioterápicos una vez culminada la radioterapia, pero si refirió haber consumido mariscos (primera causa de reacciones alérgicas asociado a alimentos) antes de presentar la radiodermatitis, pudiendo esto explicar por qué el cuadro se presentó en un momento diferente a los descritos en la literatura. Una vez realizado el diagnóstico, nuestra paciente recibió tratamiento médico con corticoides tópicos y antiinflamatorios sistémicos, obteniendo una buena respuesta.

La fisiopatología de la radiodermatitis tardía aún no está totalmente clara a pesar de que el primer caso fue descrito por primera vez en 1959.¹² Hay teorías que buscan explicar su causa, tales como:

- 1) El tratamiento citotóxico, el cual genera una reacción de recuerdo en las células supervivientes;
- 2) el desarrollo de mutaciones en las zonas irradiadas, dejando a las células supervivientes más susceptibles ante el tratamiento citotóxico;
- 3) una reacción vascular causada después del tratamiento con radioterapia;¹² o 4) una reacción de hipersensibilidad que active las vías de respuesta inflamatoria no inmune, ya que la radiación puede causar en los tejidos una secreción continua en bajas cantidades de citocinas inflamatorias, asimismo, los agentes quimioterápicos pueden aumentar la producción de estas citosinas.⁵

Esta última teoría podría guardar relación con el caso que presentamos, pues el posible evento desencadenante fue la ingesta de mariscos (alimento asociado al mayor número de reacciones de hipersensibilidad a nivel mundial).

Numerosos estudios han investigado la importancia de las células presentadoras de antígenos, las células T, y la respuesta inmune humoral en el desarrollo de las respuestas de hipersensibilidad.³ Un estudio realizado en niños relacionó la presencia de IL-12, el receptor tipo toll, y reacciones generadas por mastocitos.⁷ Otros estudios realizados por la COFAR proponen una predisposición genética asociada a la reducción en la expresión del GATA3, en este escenario la radiodermatitis tardía podría estar asociada a una reacción mediada por citocinas, lo cual guardaría relación con lo encontrado en otros estudios.^{5,6} Esto podría orientarnos a pensar que un mecanismo de reacción de hipersensibilidad podría estar asociado al desarrollo de la radiodermatitis tardía.

Pese a tener múltiples teorías sobre la fisiopatología de la radiodermatitis tardía, esta requiere un mayor estudio para entender los mecanismos asociados a su origen, los cuales podrían estar presentes incluso en las reacciones a radiación más tempranas, ayudando al manejo y la prevención de estos durante el tratamiento con radioterapia. La rareza de la presentación de esta patología limita el conocimiento que se puede tener sobre esta, especialmente si buscamos los factores que podrían estar asociados al desarrollo de este fenómeno. Un factor que podría tener especial importancia es el uso de agentes quimioterápicos como inducción o concurrencia, esquemas de tratamiento frecuentes en las patologías de cabeza y cuello.

En conclusión, la radiodermatitis tardía es una entidad de presentación poco frecuente que siempre va guardar relación con el campo irradiado durante el tratamiento; sin embargo, el momento de su presentación es variable y muchas veces está relacionado con la presencia de un evento desencadenante que sugiere que podría estar asociado a un mecanismo de hipersensibilidad. Se han planteado numerosas teorías con respecto a su fisiopatología, pero aún queda mucho por investigar para conocer con exactitud su mecanismo. Lo más importante para el manejo de esta patología es llegar a un diagnóstico oportuno que conlleve a un tratamiento adecuado y a la resolución óptima del cuadro.

BIBLIOGRAFÍA

- Gartner, L. P. & Hiatt, J. L. Tratado de Histología em Cores. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):291-307; quiz 308.
- Villanueva T, Alcalá D, Vega M, Peralta M, Medina A, Barrera C, et al. Guía de práctica clínica para prevención y tratamiento de la radiodermatitis aguda. *Dermatol Rev Mex.* 2012;56(1):3-13. Burris HA, Hurlig J. Radiation recall with anticancer agents. *The Oncologist.* 2010;15(11):1227-37.
- Rubin P, Constine LS, Marks LB, et al. ALERT • Adverse Late Effects of Cancer Treatment: Volume 2: Normal Tissue Specific Sites and Systems. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. (Radiation Oncology).
- Guarneri C, Guarneri B. Radiation recall dermatitis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2010;182(3):E150.
- Zhu S, Yuan Y, Xi Z. Radiation Recall Reaction: Two Case Studies Illustrating an Uncommon Phenomenon Secondary to Anti-Cancer Agents. *Cancer Biol Med.* 2012;9(3):202-4.
- Putnik K, Stadler P, Schäfer C, Koelbl O. Enhanced radiation sensitivity and radiation recall dermatitis (RRD) after hypericin therapy – case report and review of literature. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2006 1;1:32.
- Law AB, Junor EJ. Chemotherapy-induced recall of cetuximab and radiation skin reaction. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 2009;21(1):77-8.
- Sabaris F, Del Carmen M. Manifestaciones cutáneas en relación con la administración de quimioterapia. Estudio clinicopatológico. *Actas Dermo-Sifiliogr Ed Impr.* 2000 Apr 1;91(4):121-44.
- Culp LR, Pou AM, Jones DV, Bayouth J, Sanguineti G. A case of radiation recall mucositis associated with docetaxel. *Head Neck.* 2004;26(2):197-200.
- Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH, Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol Ther.* 2016;6(2):185-206.
- Ubukata M, Kamio T, Ohchi T, Noguchi E, Tsukada H, Kameoka S. Radiation recall dermatitis occurring 6 years and 4 months after breast-conserving surgery: A case report. *Oncol Lett.* 2016;11(5):3071-4.

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/>

Cáncer de riñón con trombo tumoral en vena cava inferior

Kidney cancer with inferior vena cava tumor thrombus

Raúl Alarco¹, Percy Valladares¹, Iván Aguilar²

1, Departamento de Cirugía Oncológica, Oncosalud - AUNA, Lima - Perú

2, Departamento de Urología Oncológica, Oncosalud - AUNA, Lima - Perú

RESUMEN

El cáncer de riñón es una patología de hallazgo casual, y su compromiso tumoral de la vena cava inferior es incluso más inusual. Sin embargo, el diagnóstico de este compromiso ha ido en aumento debido al uso de métodos de imágenes cada vez más específicos. Se presenta el caso de un paciente de 54 años con tumor renal izquierdo y compromiso tumoral con trombo en vena cava inferior infra-diafragmática; asimismo, se hace una revisión sistemática de la patología.

Palabras clave: Cáncer de riñón, trombo en vena cava inferior, trombo tumoral, manejo del trombo.

ABSTRACT

Kidney cancer is a pathology of casual finding, and its tumor compromise of the inferior vena cava is even more unusual. However, the diagnosis of this commitment has been increasing due to the use of increasingly specific imaging methods. We present a case of a 54-year-old patient with left renal tumor and tumor compromise with infra-diaphragmatic inferior vena cava thrombus; likewise, a systematic review of the pathology is made.

Keywords: Kidney cancer, inferior vena cava thrombus, tumor thrombus, thrombus management.

Autor para correspondencia:

Iván Aguilar Marín

Departamento de Urología Oncológica, Oncosalud - AUNA

Av. Guardia Civil 299, San Borja

Lima 41 - Perú

Teléfono: ++ 511 5137900

Email: ivanaguilamarin@yahoo.com

Recibido el 04 de noviembre de 2018

Aceptado para publicación el 20 de diciembre de 2018

INTRODUCCIÓN

Actualmente, el cáncer de riñón se encuentra ubicado en el puesto catorce con respecto a la incidencia de cáncer a nivel mundial (403 262 nuevos casos por año), afectando principalmente al género masculino que al femenino en una razón aproximada de 2:1.¹ Entre el 4-10% de estos tumores presentan trombo tumoral asociado a la vena renal o vena cava inferior (VCI), siendo su tipo histológico más frecuente el carcinoma de células renales (CCR).

La presencia de trombo tumoral está asociada a un peor comportamiento biológico pero no necesariamente a un peor pronóstico.² La extensión tumoral parece tener mayor efecto pronóstico cuando es comparada con la presencia de trombo tumoral en vena.³ Además, alrededor del 30% de estos pacientes presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica al momento del diagnóstico, lo cual si conlleva a un peor pronóstico.^{4,5}

La nefrectomía radical con trombectomía sigue

siendo el tratamiento principal en este escenario, pudiendo curar hasta en un 40 a 75% de los casos.⁶ Sin embargo, la baja frecuencia de esta forma de presentación y sus distintas presentaciones clínicas, hacen complicado determinar la historia natural de la enfermedad, así como los resultados oncológicos producto del manejo quirúrgico.⁷

En Perú, durante el periodo 2006 - 2011, se reportaron 306 casos de cáncer de riñón, pero sin análisis estadísticos específicos para los casos con trombo renal o en vena cava,⁸ por lo cual queda clara la importancia de reportar la experiencia en estos casos.

A continuación presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de CCR con trombo en la vena cava inferior, su presentación clínica, así como su manejo definitivo.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 54 años, con antecedentes de hiperuricemia en respuesta al tratamiento con

alopurinol, y quiste hidatídico pulmonar derecho extraído a la edad de 18 años. Niega hábitos tóxicos y no tiene otros antecedentes médicos de importancia. El paciente debuta con dolor lumbar derecho, por lo cual acude a una evaluación médica en otra institución. La ecografía abdominal superior mostró una tumoración en el polo superior renal izquierdo.

Con ese hallazgo acude a nuestra institución, donde niega hematuria macroscópica. El examen clínico no evidenció masas u otros hallazgos anormales, por lo que se realizaron estudios de imágenes adicionales (incluyendo estudios de extensión) que no

mostraron lesiones metastásicas. La ecografía de abdomen superior mostró una lesión sólida que comprometía el polo superior renal y la pelvis renal en el lado izquierdo, con llamativa dilatación de la vena renal izquierda y de la vena cava inferior. Asimismo, mostraba una imagen hipocogénica sospechosa que correspondía a un trombo intraluminal, el cual se extendía dentro de la vena cava inferior hasta la desembocadura de las venas supra hepáticas, aproximadamente a 1 cm por debajo del diafragma (**Figura 1**). Este hallazgo fue corroborado por una angiorresonancia magnética de abdomen, con la cual también se observó un quiste hepático, probablemente hidatídico (**Figura 2**).



Figura 1. Ecografía renal. (1) Se observa una lesión sólida en el polo renal superior y (2) un trombo intraluminal en la vena renal.

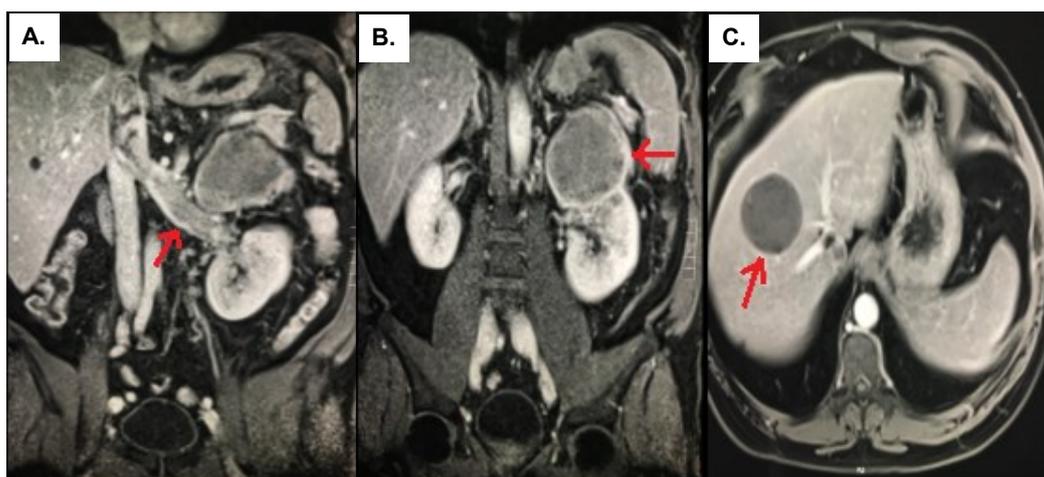


Figura 2. Resonancia magnética nuclear (RMN) de abdomen (A) en corte coronal, en la cual se evidencia un trombo tumoral que ocupa la vena renal y se extiende hacia la vena cava inferior, y (B) un tumor en el riñón izquierdo ubicado en el polo superior. Además, (C) en el corte axial se observa un quiste hepático por posible hidatidosis.

El paciente fue programado para cirugía, realizándose una nefrectomía radical izquierda, una linfadenectomía regional, una movilización hepática (por cirujano de abdomen), una trombectomía de vena cava (por un cirujano vascular) y una biopsia hepática. Entre los hallazgos se evidenció un hígado de características cirróticas, y un trombo en la vena renal izquierda de aproximadamente 12 cm. El trombo abarcaba hasta la vena cava inferior infra-diafragmática, infiltraba la pared a nivel de la desembocadura de la vena renal izquierda, ocluía el 80% de la luz, y tenía abundantes neovasos perirenales. El estudio anatómico-patológico informó un carcinoma renal de células claras, con tumor de 11 cm x 7 cm, grado nuclear G3, necrosis tumoral presente, márgenes no comprometidos e invasión vascular (**Figura 3**). El trombo fue totalmente tumoral y la pared reseca de la vena cava estaba infiltrada; además, el hígado fue informado como cirrótico. Se clasifica como TNM: pT3b N0 M0; EC III.

Posteriormente, el paciente presentó ascitis causado por descompensación del cuadro de cirrosis hepática, sin trastornos de encefalopatía. Además, presentó quilotórax, el cual se manejó con drenaje pleural y tratamiento médico. El paciente se recuperó satisfactoriamente.

DISCUSIÓN

La frecuencia de trombo tumoral en el cáncer de riñón es relativamente baja, reportándose en algunos estudios que el 4% de los pacientes con cáncer renal presentan inicialmente trombo,

mientras que otros reportan valores de hasta un 36%.⁹ Los pacientes con cáncer de riñón con trombo en vena cava inferior tienen síntomas similares a los pacientes con cáncer renal sin trombo, y es por ello que su diagnóstico es usualmente de forma incidental. En pacientes con examen físico positivo para edema de extremidades inferiores, varicocele reciente, venas superficiales abdominales dilatadas, cabeza de medusa, émbolos pulmonares o proteinuria asociada a tumor renal, deberá considerarse la presencia de trombosis de la vena renal.¹⁰

El presente caso no presentó ninguno de estos síntomas asociados al trombo renal, perteneciendo al grupo de pacientes que no cursan con sintomatología clásica. Además, se sabe que el 29 a 55% de los pacientes que debutan con trombo presentan una metástasis al momento del diagnóstico,^{11,12} por lo cual se decidió realizar estudios de extensión en nuestro paciente. Los estudios de imágenes no mostraron lesiones metastásicas.

La supervivencia descrita en los pacientes con cáncer renal con trombo depende de la presencia de metástasis al diagnóstico. Los pacientes sin metástasis al diagnóstico presentan una supervivencia media postquirúrgica de 38 a 116 meses, mientras que los pacientes con metástasis presentan una supervivencia de 11 a 22 meses. Además, la supervivencia específica de la enfermedad a 5 años para pacientes sin metástasis al diagnóstico es de hasta 40 a 65%, mientras que para los pacientes con metástasis es de 6 a 28%.¹⁰

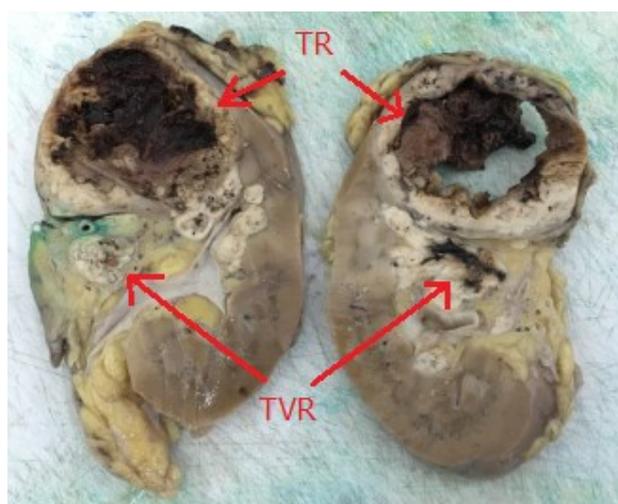


Figura 3. Pieza quirúrgica cortada medialmente donde se observa el tumor renal (TR) en el polo superior y el trombo en la sección de la vena renal (TVR).

Algunos factores pronóstico reportados son el tipo histológico, características sarcomatoides, invasión de la grasa perinéfrica, el estado de rendimiento con la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, por sus siglas en inglés), y la presencia de invasión ganglionar o metástasis.¹¹ Además, el nivel de la invasión del trombo e incluso el hecho de la adhesión a la pared de la vena cava son otros factores que han presentado resultados no concluyentes respecto a su validez como factores pronóstico. En el presente caso no encontramos factores pronósticos claros que nos hagan pensar en un probable mal pronóstico, y es por ello que se decidió programar la cirugía.

Actualmente, se usa la clasificación de Neves (el trombo se clasifica en cinco grados) para decidir el tratamiento quirúrgico a aplicar.¹³ Debido a la complejidad de la cirugía para esta patología, la mortalidad de este procedimiento se reporta entre 0,8 a 10% para los pacientes con cáncer renal y trombosis en cualquiera de sus grados. Sin embargo, en pacientes con trombos grado IV (trombo en la vena cava inferior que sobrepasa el diafragma), se ha reportado una mortalidad de hasta 48% asociada directamente al procedimiento quirúrgico.¹⁴ Una de las complicaciones específicas del procedimiento con trombectomía es la embolia tumoral, la cual solo se presenta en 1,5% de los casos si se realiza una adecuada técnica, pero de presentarse puede tener una tasa de mortalidad de hasta el 75%.¹⁵

En casos de alta complejidad se ha propuesto iniciar con terapia neoadyuvante para reducir el trombo tumoral, siendo uno de los primeros casos reportados el uso de neoadyuvancia con sunitinib en un paciente con un trombo grado IV.¹⁶ Sin embargo, por no haber estudios definitivos que justifiquen su uso, en este caso decidimos comenzar el tratamiento por la cirugía.

Desafortunadamente, ya que los casos de cáncer renal con trombo en vena cava inferior son raros, no se cuenta con suficientes datos para hacer descripciones de mayor relevancia en este reporte de caso.

En conclusión, el cáncer renal con trombo en vena cava inferior es una patología compleja. Su tratamiento más eficaz continúa siendo la cirugía, la cual debe ser realizada por un equipo multidisciplinario de cirujanos y con una previa planificación meticulosa. La infiltración de la pared vascular es un factor pronóstico importante, ya que de no ser reseçada en su totalidad, la recurrencia será pronta. Afortunadamente, en este caso el trombo tumoral no impresionaba invadir las paredes de las venas más allá de la renal, por lo que se logró una buena resección y se espera que el pronóstico sea bueno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. and Jemal, A. (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68: 394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urology* 2004;171:598-601.
3. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *European urology. Eur Assoc Urol.* 2010;58(3):398–406.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11–30.
5. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Cho HY, Jacqmin D, Lee JE, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):615–21.
6. Bastian PJ, Haferkam A, Akbarov I, et al. Surgical outcome following radical nephrectomy in cases with inferior vena cava thrombus extension. *Journal of Cancer Surgery* 2005;31:420-23.
7. Whitson JM, Reese AC, Meng MV. Population based analysis of survival in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. *Urol Oncol.* 2013;31(2):259–63.
8. MINSA. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013. 1ª Edición. Lima - Peru. 2013.
9. Kim HL, Zisman A, Han KR et al. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? *J Urol* 2004; 171: 588.
10. Pouliot F, Shuch B, LaRochelle J et al. Contemporary management of renal tumors with venous tumor thrombus. *J Urol* 2010; 184: 833.
11. Klatte T, Pantuck AJ, Riggs SB et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol* 2007; 178: 1189.
12. Karnes RJ and Blute ML. Surgery insight: management of renal cell carcinoma with associated inferior vena cava thrombus. *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5: 329.
13. Neves RJ, Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol* 1987; 59:390.
14. Parekh DJ, Cookson MS, Chapman W et al. Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcomes. *J Urol* 2005; 173: 1897.
15. Shuch B, Larochelle JC, Onyia T et al. Intraoperative thrombus embolization during nephrectomy and tumor thrombectomy: critical analysis of the University of California-Los Angeles experience. *J Urol* 2009; 181: 492.
16. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C et al. Neoadjuvant suture induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi. *Eur Urol* 2008; 53: 845.

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/>

Recuperación mejorada después de la cirugía colorrectal

Enhanced recovery after colorectal surgery

María Ramos¹, Andrés Guevara², Eloy Ruiz²

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

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

RESUMEN

El programa de tratamiento conocido como recuperación mejorada después de la cirugía o ERAS fue creado con el objetivo de reducir el estrés perioperatorio y acelerar la recuperación del paciente, reduciendo así la estancia hospitalaria. Comprende cuatro etapas, desde el momento en que se establece contacto con el paciente y se define una conducta quirúrgica, hasta la auditoría posterior al alta: preadmisión, preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria. Además, requiere de la participación de un equipo multidisciplinario que persigue el mismo objetivo, la recuperación del paciente en un plazo no prolongado. En esta revisión se detalla cada punto incluido en el protocolo ERAS colorrectal, definiendo conceptos y sustentándolos con la evidencia, con el objetivo de que sirva de guía para su aplicación.

Palabras claves: ERAS, colorrectal, vía rápida.

ABSTRACT

The treatment program known as enhanced recovery after surgery or ERAS was created with the main of reducing perioperative stress and accelerating patient recovery, thus reducing hospital stay. It comprises four stages, from the moment in which contact is made with the patient and a surgical behavior is defined, until the post-discharge audit: preadmission, preoperative, intraoperative and postoperative. In addition, it requires the participation of a multidisciplinary team that pursues the same objective, the recovery of the patient in a non-prolonged period. In this review, each point included in the ERAS colorectal protocol is detailed, defining concepts and supporting them with the evidence, with the aim of serving as a guide for its application.

Keywords: ERAS, colorectal, fast track.

Autor para correspondencia:

María Laura Ramos Pérez

Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

Avenida Angamos Este 2520, Surquillo

Lima 34 - Perú

Teléfono: ++511 2016500

Email: marialau.rp@gmail.com

Recibido el 12 de septiembre de 2018

Aceptado para publicación el 04 de diciembre de 2018

INTRODUCCIÓN

Los programas de recuperación mejorada después de la cirugía (ERAS, por sus siglas en inglés), descritos por primera vez en 1986 por Henrik Kehlet, son protocolos basados en la evidencia diseñados para estandarizar y optimizar la atención médica perioperatoria con el fin de reducir el trauma quirúrgico, el estrés y disfunción de órganos relacionados con los procedimientos electivos.^{1,2}

Se ha demostrado que modular la respuesta de estrés reduce la morbilidad perioperatoria; debido a que durante el acto perioperatorio se producen estímulos como hipotensión, hipoxemia, acidosis metabólica, dolor, ansiedad, entre otros. El organismo responde al estrés mediante cambios hormonales, hematológicos, inmunológicos y

activación del sistema parasimpático; por ejemplo, a nivel celular los leucocitos y células endoteliales liberan IL-6 y TNF- α en el sitio de daño, dependiendo directamente del nivel de elevación de los mismos, la magnitud de la respuesta y las complicaciones.³

Asimismo, frente al estrés son liberadas la hormona adrenocorticotropa (ACTH), el cortisol, la hormona del crecimiento (GH), el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1), las catecolaminas y la hormona antidiurética (ADH), con las cuales se da la movilización de insulina y glucagón, entrando el organismo a un estado hipercatabólico que trae como consecuencias el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, hipoxemia, vasoconstricción esplácnica, pérdida de masa muscular, retraso en la cicatrización de heridas, incremento del riesgo de

infecciones, hipercoagulabilidad, y retención de sodio y agua.³

Los factores antes mencionados retrasan el proceso de recuperación, y es por ello que ERAS busca controlar cada uno de ellos con el objetivo de mejorar los resultados, favorecer una rápida recuperación y disminuir así las complicaciones, estancia hospitalaria y los costos de salud junto con el aumento de la satisfacción del paciente.²

MÉTODOS:

Esta revisión se realizó mediante una búsqueda estandarizada de guías clínicas actualizadas sobre los programas ERAS desarrollados para la cirugía colorrectal; además, mediante la formulación de preguntas clave, revisión sistemática de la literatura con selección y evaluación de la calidad de la evidencia encontrada, y finalmente con el grado de recomendación y redacción de las guías. La búsqueda bibliográfica se realizó estrictamente en artículos en el idioma inglés a través de términos específicos, criterios de inclusión y exclusión mediante los buscadores de PubMed, EMBASE, MEDLINE, y la base de datos de revisiones de Cochrane entre los años 1984 a 2017. El grado de recomendación final se realizó utilizando el Sistema de Evaluación, Desarrollo, y Grado de Recomendación modificado descrito por el Colegio Americano de Médicos de Tórax.^{4,5}

PRINCIPIOS BÁSICOS DE UN PROGRAMA ERAS:

- La reducción del estrés quirúrgico acelera la recuperación postoperatoria. Rutinariamente la estancia hospitalaria en cirugía colorrectal es de 7 a 14 días; sin embargo, se ha demostrado que con una estricta adherencia a los programas ERAS, este período podría reducirse a 2-3 días, reduciendo también los costos hospitalarios.^{6,7}

- Requiere de un equipo multidisciplinario que incluye cirujanos, anestesiólogos, rehabilitación, nutricionistas, psicólogos, personal de enfermería personal de la administración hospitalaria, etc. Siendo además punto clave la participación del paciente y su familia en forma responsable, comprometidos con el proceso perioperatorio y la recuperación.^{6,7}

COMPONENTES DEL PROGRAMA ERAS:

I. PRE-ADMISION

Es el período de tiempo en el que se deben brindar todas las orientaciones e información necesaria. Es recíproco, el paciente informa al médico sobre todo su historial médico haciendo énfasis en los antecedentes patológicos, mientras que el médico

detecta comorbilidades y las controla. Asimismo, el médico brinda información al paciente y a su familia para una participación conjunta en el proceso de recuperación.⁷

- A) Información al paciente (Grado de recomendación: 1C):** Reduce la ansiedad y estrés pre-quirúrgico. En esta etapa el médico explica al paciente de manera detallada, clara y sencilla sobre el diagnóstico, opciones terapéuticas y pronóstico. Si el paciente no tuviera soporte familiar al momento de decidir o si le quedaron dudas, él deberá retornar a una siguiente consulta para la toma de una decisión. El paciente y sus familiares deberán haber comprendido todo el proceso para que puedan tomar la decisión y firmar el consentimiento informado; además, ellos deberán involucrarse desde el inicio como parte integral de la recuperación.^{1,6}
- B) Suprimir el consumo de tabaco, alcohol u otra sustancia (Grado de recomendación 2B):** Se ha descrito que el consumo de tabaco incrementa el riesgo de fuga anastomótica en colectomías (17% en fumadores vs. 5% en no fumadores), por lo que se recomienda suspenderlo al menos 4 semanas antes de la cirugía.^{8,9}
- C) Evaluar y optimizar las comorbilidades (Grado de recomendación: 2B):** Las comorbilidades más comunes son anemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, y patologías respiratorias y tiroideas. Los pacientes deberán pasar por controles de manera ambulatoria con especialistas de cada área, con el fin de que las comorbilidades estén controladas previo al ingreso hospitalario.⁶
- D) Evaluar el estado nutricional (Grado de recomendación: 2B):** La evaluación estará a cargo de un especialista, y su recuperación se realizará de manera ambulatoria mediante fórmulas o suplementos que idealmente se administrarán de manera domiciliaria.^{1,7}
- E) Brindar información sobre la ostomía (Grado de recomendación: 1B):** Algunos pacientes tendrán un mayor riesgo a que se les realice una colostomía o ileostomía, por lo que a ellos se les debe explicar de manera exacta y clara en que consiste ese proceso. De considerarse necesario se tatuará la zona del colostoma.⁶
- F) Realizar fisioterapia respiratoria (Grado de recomendación: 2B):** Los pacientes deberán comenzar a realizar ejercicios respiratorios días antes de la cirugía, lo cual favorecerá a obtener un mejor resultado y a reducir el riesgo de neumopatías postoperatorias.^{1,7}

II. PRE-OPERATORIO

Al cumplir todos ítems del período de pre-admisión, se busca que el ingreso del paciente sea el día de su cirugía o en su defecto 1 día antes de la misma. Las medidas que se deben tomar en cuenta durante las horas previas a la cirugía son las siguientes:

A) Ayuno (Grado de recomendación: 1A):

Se debe evitar períodos de ayuno prolongados.

- Se ha observado que los pacientes que no tuvieron ayuno prolongado previo a la cirugía presentaron una menor liberación de hormonas de estrés, mejor hemostasia, mejor función muscular, mejor función de la barrera intestinal (disminuyendo también la traslocación bacteriana) y mejor funcionamiento cardíaco.^{10,11}
- Se recomienda que previo a la cirugía debe haber un ayuno de 6 horas para alimentos sólidos y 2 horas para líquidos (recomendación de la Sociedad Americana de Anestesiología).¹²
- No se ha encontrado diferencias significativas del contenido gástrico residual entre los pacientes que ingieren líquidos hasta 2 horas previas a la cirugía y el grupo que está en ayunas, por lo que se descarta que ingerir líquidos hasta 2 horas antes de la cirugía provoca mayor riesgo de vómitos y aspiración.¹²
- La administración pre-operatoria de líquidos que contienen carbohidratos es segura, reduce la pérdida muscular y la estancia hospitalaria sin incrementar las complicaciones.¹³

B) Anticoagulación (Grado de recomendación: 1B):

La importancia de la anticoagulación profiláctica radica en el estado de hipercoagulabilidad en el que se encuentra el paciente oncológico, el cual presenta mayor riesgo de complicaciones como el tromboembolismo. Exceptuando a los pacientes con fuentes de sangrado activo o a aquellos con alto potencial de sangrado a corto plazo, los pacientes deberían recibir anticoagulantes.¹⁴

- Se recomienda utilizar heparina de bajo peso molecular a una dosis recomendada de 40mg/día, habiéndose demostrado que dosis menores tienen efecto placebo.¹⁴⁻¹⁷
- En los pacientes que ingresen el mismo día de la operación se colocará idealmente el anticoagulante 12 horas antes de la cirugía, y en los pacientes que tengan estancia hospitalaria previa se colocará desde el segundo día de hospitalización hasta 7 días después de la cirugía.¹⁴⁻¹⁷
- Se recomienda el uso de medidas físicas como las medias antiembólicas durante la cirugía y hasta reiniciar la deambulación, actuando de manera sinérgica con la heparina y no como monoterapia.¹⁷

C) Preparación intestinal (Grado de recomendación: 1A):

Se recomienda evitarla a pesar de que diversos estudios no han demostrado diferencias significativas entre recibir y no recibir preparación mecánica intestinal.¹⁸⁻²¹ Algunos de los problemas que puede causar la preparación mecánica intestinal son:

- Dolor abdominal, hinchazón, desequilibrio de agua y electrolitos, y fatiga, generando íleo en postoperatorio e incrementando la morbilidad especialmente en personas mayores. Incomodidad en el paciente, ya que consume su tiempo y eleva el costo.¹⁸
- Mayor riesgo de perforación.^{18,19}
- Mayor estancia hospitalaria, ya que el paciente debería ingresar al menos 24 horas antes de la cirugía para asegurar una preparación adecuada. Una preparación deficiente puede dar lugar a heces líquidas, lo que aumenta las posibilidades de derrames intraoperatorios y contaminación del lecho quirúrgico.^{18,20}
- Cambios histológicos en la mucosa colorrectal, causando confusión en la interpretación patológica.¹⁹
- Alteración anastomótica y translocación bacteriana.¹⁸⁻²¹
- Preparaciones intestinales, como el manitol, producen gases explosivos y aumentan la incidencia de la infección de la herida debido al crecimiento excesivo de *Escherichia coli*.²¹

D) Profilaxis antibiótica (Grado de recomendación: 1B):

Es imprescindible para reducir el riesgo de infecciones en pacientes sometidos a cirugía colorrectal.^{20,21}

- Se recomienda el uso de antibióticos con cobertura aeróbica y anaeróbica por vía oral e intravenosa antes de la cirugía colorrectal.^{20,21}
- Se recomienda administrar los antibióticos intravenosos 30 a 60 minutos antes de la incisión.²⁰
- Las dosis repetidas durante los procedimientos prolongados pueden ser beneficiosas, considerando la vida media del fármaco administrado. También deben repetirse si se ha restituido la pérdida sanguínea.²⁰
- El uso prolongado de antibióticos sistémicos (> 24 horas) después de la operación predispone al desarrollo de infección por *Clostridium difficile*.²⁰

E) Uso de sondas nasogástricas (Grado de recomendación: 1B):

Se debe evitar el uso de sondas nasogástricas como medida de descompresión, antes y después de la cirugía colorrectal, con el objetivo de reducir las complicaciones. Se recomienda su uso solo para la evacuación de contenido gástrico durante el

intra-operatorio.²²

- En aquellos pacientes en los que se ha evitado el uso de sondas nasogástricas, se ha reportado una reducción del intervalo de tiempo desde la cirugía hasta la eliminación del primer del flato. No se ha reportado una variación de las complicaciones pulmonares, fuga anastomótica e infección de la herida.²²

- No existe ninguna justificación para la inserción rutinaria de una sonda nasogástrica durante la cirugía colorrectal electiva, excepto para evacuar aire que haya entrado en el estómago durante la ventilación y debe ser eliminado antes de la reversión de la anestesia.²²

- Al evitar su uso, favorece la comodidad del paciente, la reducción de las náuseas y vómitos, y la duración de la estancia.²²

F) Medicación pre-anestésica (Grado de recomendación: 1A): Los pacientes no deben recibir medicación sedante de larga o corta duración antes de la cirugía ya que retrasa la recuperación postoperatoria inmediata. Si es estrictamente necesario, los fármacos intravenosos de acción corta podrían ser titulados.²³

- La educación pre-operatoria puede reducir la ansiedad a un nivel aceptable sin necesidad de medicación ansiolítica.²³

- Debe evitarse la pre medicación sedativa dentro de las 12h de la cirugía porque afecta la recuperación postoperatoria inmediata al afectar movilidad y consumo oral, con lo que finalmente prolonga la estancia hospitalaria.^{23,24}

- La medicación para la ansiedad pre-cirugía se recomienda solo si es necesario y de acción corta (fentanilo, con pequeñas dosis de midazolam o propofol), ya que pueden facilitar la aplicación de la anestesia espinal o la colocación del catéter epidural antes de la inducción de la anestesia general.²⁴

III. INTRA-OPERATORIO

A continuación se desarrollan puntos importantes a considerar el día de la cirugía:

A) Normotermia (Grado de recomendación: 1B):

Se recomienda el mantenimiento intraoperatorio de la normotermia con dispositivos de calentamiento adecuado (como calefacción de aire forzado, mantas, un colchón de calentamiento o agua de circulación y fluidos intravenosos calentados), debiendo ser de uso rutinario para mantener la temperatura corporal mayor de 36°C. La monitorización de la temperatura es esencial para evitar la hiperpirexia.^{25,26}

B) Analgesia (Grado de recomendación: 1B): El uso del catéter epidural es recomendado, ya que

además de disminuir el dolor minimiza la necesidad de los opiáceos intravenosos postoperatorios y disminuye las náuseas y vómitos, facilitando el despertar de la anestesia, la ingesta enteral y la movilización el día de la cirugía.²⁷

- Un bloqueo regional puede también reducir la respuesta al estrés, mejorando la recuperación del paciente.²⁷

- Se ha reportado que la anestesia torácica epidural (TEA) disminuye la morbimortalidad cardíaca perioperatoria, controla bien el dolor, y además mejora la función intestinal previniendo el íleo postoperatorio en comparación con el uso EV de opioides.²⁷

- El riesgo de daño por TEA es menor que otros métodos usados para controlar el dolor perioperatorio, siendo rara la infección y otras complicaciones.²⁷

C) Drenajes (Grado de recomendación: 1B): El drenaje peritoneal demora generalmente entre 3 a 7 días, y se utiliza tradicionalmente para evitar la acumulación del líquido en el lecho de disección e infecciones en el área anastomótica; sin embargo, no se ha demostrado el beneficio de su utilización.²⁸

- Al comparar a un grupo que utilizó drenajes vs. un grupo que no los utilizó, no se encontraron diferencias sobre dehiscencia anastomótica clínica o radiológica, infección de la herida, reoperación, complicaciones extrabdominales o mortalidad.²⁸⁻³⁰

- No se recomienda el uso de drenaje rutinario en cirugías de colon porque es una intervención que probablemente perjudique la movilización. Sin embargo, si se recomienda el uso de drenajes en casos de cirugías por debajo del repliegue peritoneal (recto).³⁰

D) Fluidos (Grado de recomendación: 1B): La respuesta al estrés quirúrgico involucra la reabsorción de agua y sal, y la excreción de potasio mediante la activación del sistema renina angiotensina aldosterona y la hormona anti-diurética, teniendo como consecuencia fisiológica la retención de fluidos.³¹

- Generalmente la administración de fluidos supera las pérdidas intraoperatorias, lo cual causa una sobrehidratación, aumento del gasto cardíaco, congestión pulmonar, incremento del estrés renal, e inhibición de la motilidad a nivel gastrointestinal, afectaciones que aumentan la morbilidad postoperatoria.^{31,32}

- La sobrecarga de fluidos causa retención de líquidos, se asocia con edema tisular y visceral (relacionado con el íleo postoperatorio), y afecta la cicatrización de la herida y la anastomosis.³¹

- La administración de una cantidad de líquido

restrictiva y la fluidoterapia dirigida reduce significativamente la morbilidad general después de la resección colorrectal en comparación con la cantidad de fluido estándar.³³

- La restricción de fluidos mejora la cicatrización, reduce la duración de la hospitalización, evita la disfunción pulmonar²⁸ y las complicaciones postoperatorias generales.^{32,34}
- La hipotensión grave postoperatoria puede tratarse mejor con vasopresores que con cantidades de fluidos intravenosos.³⁴

E) Abordaje (Grado de recomendación: 1A):

- Se recomienda el uso de técnicas mínimamente invasivas siempre que sea posible; como por ejemplo, el abordaje laparoscópico (recomendación grado A), ya que se ha demostrado que reduce la estancia hospitalaria, las complicaciones iniciales de la herida y el tiempo de retorno de la función gastrointestinal en la cirugía colorrectal.³⁵
- Si se requiere de un procedimiento abierto, se deben realizar preferentemente incisiones transversales para reducir el dolor postoperatorio.^{2,4}
- Se ha reportado que las operaciones laparoscópicas de cáncer rectal están asociadas con estancias hospitalarias más prolongadas en comparación con las resecciones colónicas, incluso con la implementación del programa ERAS.³⁵

IV. POSTOPERATORIO

A continuación se aborda el manejo posterior a la operación, adoptando medidas que ayuden a la recuperación precoz y acabando con mitos que solo retrasan el proceso de recuperación.

A) Hidratación (Grado de recomendación: 1B):

Debe realizarse solo el tiempo necesario. Es importante minimizar el proceso y solo realizarlo con el fin de mantener la normovolemia. Se debe considerar lo siguiente:

- Evitar el exceso de líquidos.³¹⁻³⁴
- La vía endovenosa se utilizará a goteo hasta máximo la mañana después de la cirugía.⁷
- La hidratación por vía oral se debe realizar lo más tempranamente posible, descontinuando de manera precoz el uso de la vía endovenosa.⁷
- Los pacientes con analgesia torácica epidural que tengan tendencia a la hipotensión deben ser tratados con vasopresores, evitando el exceso de fluidos.³⁶
- La administración de fluidos cristaloides con electrolitos superan a la administración única de solución salina al 0,9% en el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico.³⁷

B) Nutrición (Grado de recomendación: 1B): La alimentación normal es la base para la nutrición

antes y después de la cirugía para pacientes tratados según el programa ERAS. En el contexto de la atención perioperatoria tradicional, la adición de suplementos orales ayuda a alcanzar los objetivos nutricionales.^{38,44} Iniciar la nutrición enteral u oral de manera temprana contribuye al trofismo intestinal y mantiene un adecuado flujo sanguíneo esplácnico, promoviendo la motilidad intestinal temprana y evitando la translocación bacteriana.³⁹ Se deben tomar en cuenta algunas consideraciones:

- El uso de suplementos nutricionales líquidos, en un volumen aproximado de 200ml, 2 o 3 veces por día, debería iniciar el día de la cirugía y continuar hasta conseguir la ingesta normal, recomendándose por lo menos los primeros 4 días postoperatorios para lograr la ingesta de energía y proteínas.^{3,40,41}
- Los pacientes ancianos, así como aquellos con enfermedades crónicas y problemas de alcohol, suelen tener deficiencias de micronutrientes o niveles de vitaminas y minerales por debajo de lo recomendado, por lo que pueden necesitar un ajuste en las dosis de suplementación antes y después de la cirugía.^{42,43}
- La alimentación temprana reduce el riesgo de infección y la estancia hospitalaria, sin asociarse con mayor riesgo de dehiscencia anastomótica como antiguamente se creía. Sin embargo, el riesgo de vómitos aumenta, especialmente en ausencia de terapia multimodal anti-íleo.⁴⁵⁻⁴⁷
- La inmunonutrición, la cual consiste en administrar al paciente suplementos nutricionales específicos (arginina, glutamina, nucleótidos y ácidos grasos omega-3) con el fin de mejorar el sistema inmune del paciente sometido a una intervención quirúrgica, es más efectiva en pacientes desnutridos, en los cuales se ha demostrado reducción en el número de complicaciones y en la estancia hospitalaria.^{48,49}

C) Analgesia postoperatoria (Grado de recomendación: 1C): Busca no solo aliviar el dolor, sino también permitir la movilización temprana y el retorno precoz de la función intestinal, siendo importante considerar la combinación entre técnicas de anestesia regional y local, y evitando en lo posible el uso de opioides parenterales.

- **Cirugía abierta:** La TEA es la técnica óptima en laparotomía de línea media abierta, ya que ofrece una analgesia superior en las primeras 48 a 72 horas después de la cirugía, lo cual favorece la movilización más temprana y un retorno más rápido de la función intestinal, siempre y cuando el paciente no esté sobre hidratado.⁵⁰ La TEA en comparación con la analgesia basada en opioides ha demostrado mejores resultados con respecto al manejo dolor, complicaciones respiratorias, náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO), y la resistencia a la

insulina. Sin embargo, puede existir hipotensión inducida por bloqueo simpático, la cual debe ser tratada con vasopresores, siempre que el paciente no esté hipovolémico.⁵¹⁻⁵⁴

- **Cirugía laparoscópica:** La cirugía laparoscópica requiere analgésicos mayores por un período de tiempo menor que la cirugía abierta, permitiendo en algunas cirugías el alta hospitalaria a las 24 horas, siempre que el paciente tolere la alimentación. Los requerimientos analgésicos en cirugías laparoscópicas pueden ser manejados con analgesia oral multimodal y sin necesidad de TEA; sin embargo, debido a que en algunos casos existe necesidad de una pequeña incisión abdominal transversa para extraer la pieza, se requiere el uso de analgésicos alternativos como la morfina, anestesia espinal o bloqueos del plano transversal abdominal (TAP).⁵⁵ Cabe mencionar que un estudio clínico aleatorizado donde se comparó la anestesia espinal, la morfina y la TEA, obtuvo que la TEA prolonga la estancia hospitalaria.⁵⁶

- **Analgesia multimodal postoperatoria:** Se emplea con el objetivo de reducir el uso de opioides como el tramadol. Además del uso de TEA o TAP block, se deberían asociar analgésicos parenterales, siendo el paracetamol parte fundamental. Se recomienda administrar 1gr de 3 a 4 veces por día por vía endovenosa, asociado a antiinflamatorios (diclofenaco, celecoxib) que actúen también a nivel de la inflamación.⁵

- **Opioides:** Se recomienda evitar su uso debido a sus efectos adversos, tales como: náuseas, vómitos, estreñimiento, sedación excesiva, obnubilación, mareos, depresión respiratoria y adicción. Además, algunos pacientes experimentan una hiperalgesia paradójica, debido a cambios en la plasticidad neural inducidos por opioides a nivel central y periférico, lo cual puede conducir a una sensibilización de las vías del dolor.⁵⁷

D) **Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)**

(Grado de recomendación: 1B): Afectan al 25-35% de todos los pacientes que han sido sometidos a una intervención quirúrgica, y son las principales causas de prolongación de la estancia hospitalaria.⁵⁸ Se deben tomar en cuenta algunas consideraciones:

- Su etiología es multifactorial y depende de 3 factores: paciente, anestesia y cirugía.⁵⁸
- Los predictores relacionados con el paciente son: Ser de género femenino, no fumador, con historial de NVPO, cinetosis, migraña, menor de edad (el 34% son niños de 6-10 años, y los efectos disminuyen a mayor edad), y obesidad (IMC > 30).⁵⁸
- Los predictores relacionados con la anestesia son: Opioides postoperatorios (duplica el riesgo

de NVPO), anestésicos inhalatorios (principal causa de NVPO en las dos primeras horas postoperatorias), óxido nitroso, y duración de anestesia.⁵⁸

- **Predictor relacionado con la cirugía:** La cirugía abdominal mayor para la enfermedad colorrectal se asocia con una alta prevalencia de NVPO (hasta un 70% en algunos ensayos).⁵⁸

El enfoque multimodal para evitar las NVPO ha combinado técnicas antieméticas no farmacológicas y farmacológicas, con una tasa de respuesta completa del 98%.⁵⁸ Algunas de las técnicas no farmacológicas son: Evitar estímulos emetogénicos (anestésicos inhalatorios y el uso incrementado de propofol), ayuno preoperatorio mínimo, carga de carbohidratos, e hidratación adecuada.⁵⁹ Además, el empleo de las técnicas anestésicas regionales, como epidural (TEA) y transversal abdominales (TAP), han reducido el uso de opiáceos postoperatorios a favor del uso de AINES como alternativa, disminuyendo la prevalencia de las NVPO.⁶⁰

Los antieméticos se clasifican en 4 subtipos farmacológicos dependiendo del sistema receptor en el que actúen: colinérgicos, dopaminérgicos (D2), serotoninérgicos (5-hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT3)) e histaminérgicos (H1); siendo cada clase superior al placebo. Además, el efecto antiemético se potencia si se utilizan en combinación.^{61,62} Existe evidencia a favor del uso de dexametasona (el cual actúa a través de mecanismos centrales y periféricos) debido a sus efectos positivos en la reducción de las NVPO.⁶³ Se recomienda que los pacientes con 2 o más factores de riesgo (Puntuación de Apfel⁶⁴) sean tratados con dexametasona o antagonistas de 5HT3, y droperidol o metoclopramida cerca a finalizar la operación. Las combinaciones de drogas usadas deben tener diferente mecanismo de acción.⁶⁵

E) **Prevención del íleo postoperatorio (Grado de**

recomendación: 1B): El íleo postoperatorio es una de las principales causas de estancia hospitalaria prolongada después de la cirugía abdominal, siendo un objetivo clave de los programas de recuperación. No se ha demostrado que algún agente procinético sea eficaz para atenuar o tratar el íleo postoperatorio; sin embargo, varios otros tipos de intervenciones han sido exitosas, tales como: La analgesia epidural en comparación con la analgesia opiácea intravenosa, la restricción de fluidos, la cirugía laparoscópica, el inicio temprano de la vía oral, y la restricción del uso de sondas nasogástricas solo en casos de íleo.^{52,66-68}

Algunas medidas que podrían adoptarse para reducir el íleo postoperatorio son:

- El uso del óxido de magnesio oral, ya que promueve la función intestinal postoperatoria mejorando el retorno de la función intestinal; sin embargo, diversos estudios no han encontrado un efecto significativo.^{5,69,70}
- El uso de bisacodyl, ya que también mejora la función intestinal postoperatoria; sin embargo, no ha demostrado algún efecto en la tolerancia de alimentos sólidos o estancia hospitalaria.⁷¹
- El uso de alvimopan (un antagonista de los receptores opioides aprobado para uso clínico en íleo postoperatorio), ya que acelera la recuperación gastrointestinal y reduce la estancia hospitalaria en pacientes sometidos a resección de colon abierto con analgesia opiode postoperatoria.⁷²
- El uso perioperatorio de goma de mascar también ha mostrado un efecto positivo en la duración postoperatoria del íleo; sin embargo, su uso aún es controversial.⁷³

F) Movilización precoz (Grado de recomendación: 1B): Se ha demostrado que la movilización temprana reduce las complicaciones postoperatorias y el estado de resistencia a la insulina. Además, en combinación con la nutrición temprana, favorece la conservación de la masa muscular en el postoperatorio temprano.^{74,75}

- La movilización en los 3 primeros días postoperatorios es un factor significativamente asociado con un resultado exitoso de ERAS. Por el contrario, la falta de movilización en el primer día postoperatorio puede derivar en un control inadecuado del dolor, prolongar la infusión intravenosa continua, aumentar el tiempo con sonda vesical, y acentuar las comorbilidades preexistentes.
- El entrenamiento muscular postoperatorio precoz no demuestra efectos beneficiosos en los resultados a largo plazo; sin embargo, la inmovilización prolongada aumenta el riesgo de padecer neumonías, resistencia a la insulina, debilidad muscular y reducción de la capacidad de trabajo; por lo tanto, los pacientes deben movilizarse.⁷⁷⁻⁷⁹
- La falta de movilización postoperatoria es una de las razones más comunes de una estancia hospitalaria mayor.⁸⁰
- Se recomienda que el día de la cirugía el paciente esté fuera de la cama por dos horas, y los días posteriores por 6 horas, esto reducirá la pérdida muscular, mejorará la función respiratoria, evitará neumonías, facilitará el aporte de oxígeno a los tejidos, y disminuirá el riesgo de trombo embolismo.³

G) Ejercicios respiratorios (Grado de recomendación: 1B): El paciente debe ser entrenado antes de la cirugía y continuar con estos ejercicios durante el postoperatorio, a fin

de reducir complicaciones como atelectasias y otras neumopatías que prolongan la estancia hospitalaria.⁴

H) Catéter urinario (Grado de recomendación: 1B): Se recomienda usarlo solo el tiempo necesario con el fin de reducir infecciones de las vías urinarias, por lo que se debe remover lo más pronto posible.^{1,4}

- En cirugía no cardíaca, el gasto urinario intraoperatorio no es un predictor de la función renal posterior⁸¹ o la lesión renal aguda,⁸² pero el aumento de la duración de su uso se asocia con un mayor riesgo de padecer una infección del tracto urinario (ITU).⁸³
- Se ha propuesto que el drenaje urinario es necesario para la duración de la analgesia epidural; sin embargo, en un ensayo la tasa de retención urinaria de pacientes que tuvieron TEA durante 3 días no fue significativamente diferente de los grupos que la tuvieron 1 día o 4 días.⁸³

Todo lo anteriormente mencionado se intenta resumir en el **Gráfico 1**, el cual que puede seguirse a modo de guía práctica.

CRITERIOS DE ALTA

Finalmente, si se han cumplido los puntos del programas ERAS, se espera un alta precoz al cuarto día, para lo cual es necesario que el paciente cumpla los siguientes criterios:

- Adecuada movilización.
- Tolerancia a la ingesta de líquidos y sólidos idealmente en una dieta fraccionada.
- Defecación o eliminación de flatos sin dificultad.
- Función urinaria normal.
- Herida operatoria sin signos de infección.
- Dolor controlado con analgésicos por vía oral.
- Ausencia de fiebre.
- Que el paciente esté de acuerdo con el alta, y con seguridad de retornar de inmediato en caso de complicaciones.
- Conocimiento de posibles complicaciones y cómo actuar en caso se presenten.
- Posibilidad de monitoreo por 48 horas y fácil acceso al hospital en caso presente complicaciones.

AUDITORÍA

La medición de los estándares y la auditoría de calidad de la asistencia sanitaria han mejorado la práctica clínica y el uso de recursos de las instituciones.⁸⁴ Asimismo, el cumplimiento de la auditoría ha sido un instrumento clave para para que los médicos implementen el programa ERAS.⁸⁵ La auditoría ERAS puede analizarse bajo tres dominios:

1. Medición de los resultados clínicos de ERAS, tales como: La estancia hospitalaria, índices de

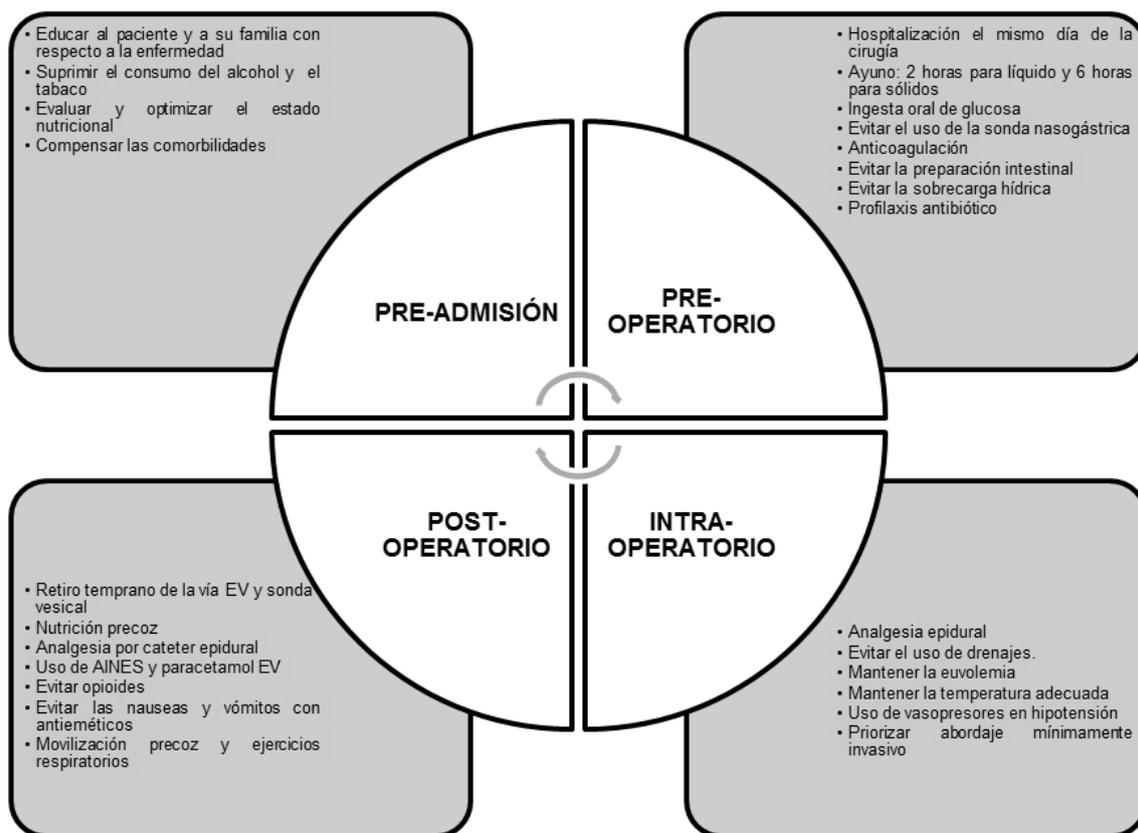


Gráfico 1. Proceso del programa recuperación mejorada después de la cirugía (ERAS)

- readmisión y complicaciones.
- Determinación de la recuperación funcional y experiencia del paciente.
- Medición del cumplimiento (o desviación) del programa ERAS.

Existe evidencia para respaldar los beneficios de ERAS sobre la atención postoperatoria tradicional, en términos de estancia hospitalaria, postoperatorios más cortos, tasas de complicaciones más bajas, y tasas de readmisión aceptables. Por lo tanto, estas medidas de resultado clínico deben incluirse en la auditoría clínica.⁸⁶⁻⁸⁹ Dentro de la sociedad ERAS, se ha incorporado un proceso sistemático de auditoría y un sistema de recopilación de datos para facilitar herramientas adecuadas que permitan su implementación.⁹²

LIMITACIONES

Consideramos que las principales limitaciones para la implementación del programa ERAS son los paradigmas y dogmas respecto al manejo tradicional de los pacientes durante el pre, intra y postoperatorio, criterios que se encuentran

arraigados desde la formación de los médicos. Además, actualmente no se ha encontrado base en la evidencia.

CONCLUSIONES

Los programas ERAS basados en la evidencia han demostrado su utilidad en el manejo pre, intra y postoperatorio del paciente; siendo fácil de implementar en distintas instituciones. La importancia de su conocimiento y difusión radica en la posibilidad de ayudar al paciente a lograr una rápida mejoría mediante la disminución de complicaciones. Al lograr un alta precoz y disminuir la estancia hospitalaria, se disminuyen los costos del sistema de salud y mejoran los indicadores. Para ello requerimos de la participación del paciente y de un equipo multidisciplinario capacitado, lo que trae en consecuencia un mejor uso de los recursos hospitalarios.

En relación con el cumplimiento del programa ERAS, se ha concluido que la proporción de pacientes con morbilidad postoperatoria, síntomas que retrasan el alta, y el reingreso al hospital, se han reducido

significativamente (38-69%).

La medición de las experiencias de los pacientes con ERAS no se ha investigado a fondo, principalmente por la falta de herramientas confiables y válidas; sin embargo, ERAS no parece influir adversamente en la calidad de vida o funciones psicomotoras, tales como la calidad del sueño, el dolor y los niveles de fatiga después de la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kehlet H, Wilmore DW. Fast-track surgery. *Br.J.Surg.* 2005;92:3-4.
2. Wind J, Polle SW, Fung Kon Jin PH et al. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Br.J.Surg.* 2006;93:800-809.
3. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br.J.Anaesth.* 2000;85:109-117.
4. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guide-lines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest.* 2006;129:174-181.
5. Carmichael J, Keller D, Baldini G, Bordeianou L, et Al. Clinical Practice Guidelines for Enhanced Recovery After Colon and Rectal Surgery From the American Society of Colon and Rectal Surgeons and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. *Dis Colon Rectum* 2017; 60: 761-784.
6. Sánchez-Jiménez R., Blanco Álvarez A., Trebol López J., et al. Colorectal Cancer - Surgery, Diagnostics and Treatment. Cap. 19: 487-503. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/colorectal-cancer-surgerydiagnostics-and-treatment>.
7. Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W., Guidelines for Perioperative Care in Elective Colonic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg* 2013; 37:259-284
8. Rebecca B. Baucom, Benjamin K. Poulouse, Alan J. Herline, et Al. Smoking as dominant risk factor for anastomotic leak after left colon resection. *Am J Surg.* 2015; 210, 1-5.
9. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg* 2013;257:108-13.
10. Soreide E, Eriksson LI, Hirlekar G, Eriksson H, Henneberg SW, Sandin R et al. Pre-operative fasting guidelines: an update. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(8):1041-1047
11. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Soreide E et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28(8):556-569
12. Brady MC, Kinn S, Stuart P, Ness V. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004423.
13. Yuill K.A., Richardson R.A., Davidson H.I., et Al. The administration of an oral carbohydrate containing fluid to major elective upper-gastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperatively-a randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2005; 24: 32-37
14. Lyman et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013; 31:2189-2204.
15. Scott et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 1: pathophysiological considerations. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2015. DOI: 10.1111/aas.12601
16. Gustafsson et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *Clinical Nutrition* 31. 2012; 783-800
17. Louzada et al. Development of a Clinical Prediction Rule for Risk Stratification of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2012;126:448-454
18. Hussain BA, Qadir P, Ahmad C, et Al. Mechanical bowel preparation versus no preparation in elective colorectal surgery: A prospective randomized study. *International Journal of Surgery Open* 2. 2016; 26-30
19. Jung B, Lannerstad O, Pahlman L, et Al. Preoperative mechanical preparation of the colon: the patient's experience. *BMC Surg* 2007; 7:5
20. Mahajna A, Krausz M, Rosin D, et al. Bowel preparation is associated with spillage of bowel contents in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(8):1626-1631
21. Miu Yee Chan, Chi Chung Foo, Jensen Tung Chung. Laparoscopic colorectal resections with and without routine mechanical bowel preparation: A comparative study. *Annals of Medicine and Surgery* 2016; 9: 72-76
22. Roos D, Dijkstra L, Tijssen J, Gouma D, Gerhards M, Oudemans-van Straaten H. Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2013; 100(2): 1579-88.
23. Nelson R, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9. Issue 5. Art. No.:CD001181.
24. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery (Review) Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd
25. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996; 334(19):1209-1215
26. Scott EM, Buckland R. A systematic review of intraoperative warming to prevent postoperative complications. *AORN J* 2006; 83(5):1090-1104 1107-13
27. Freise H, Van Aken H. Risk and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *J Anaesth* 2011; 107 (6): 859-68.
28. Urbach D, Kennedy E, Cohen M. Colon and Rectal Anastomoses Do Not Require Routine Drainage A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg* 1999; 229(2): 174-180.
29. Karliczek A, Jesus E, Matos D, et al. Drainage or non drainage in elective colorectal anastomosis: A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2006; 8(4): 259-265
30. Petrowsky H, Demartines N, Rousson V. Evidence-based Value of Prophylactic Drainage in Gastrointestinal Surgery A Systematic Review and Meta-analyses. *Ann Surg.* 2004; 240 (6): 1074-84.
31. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and

- clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002; 89:622e32.
32. Francom M. Stop drug price increases. *Am. Pharm.* 1991; NS31:6,8
 33. Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, et Al. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg.* 2009; 96:331–41.
 34. Brandstrup B, et Al. Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens A Randomized Assessor-Blinded Multicenter Trial. *Ann Surg* 2003; 238 (5): 641-648.
 35. Pedziwiatr M, Pisarska M, Kisielewski M, et Al. ERAS Protocol in laparoscopic surgery for colonic versus rectal carcinoma: are there differences in short-term outcomes?. *Med Oncol* 2016; 33(6):56.
 36. Holte K, Foss NB, Svensen C, et Al. Epidural anesthesia, hypotension and changes in intravascular volumen. *Anesthesiology* 2004; 100 (2): 281-286
 37. Soni N. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP): Cassandra's view. *Anesthesia* 2009; 64(3):235-8
 38. Smedley F, Bowling T, James M, et Al. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *Br J Surg* 2004; 91(8):983–990
 39. Maltby, J.R., Fasting from midnight - the history behind the dogma. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology Pre-Operative Fasting*, 2006. 20(3): 363-378.
 40. Fearon KC, Luff R. The Nutricional management of surgical patients: Enhanced Recovery After Surgery. *Proc Nutr Soc* 2013. 62(4): 807-811.
 41. Henriksen MG, Hansen HV, Hessov I. Early oral nutrition after elective colorectal surgery: influence of balanced analgesia and enforced mobilization. *Nutrition* 2002; 18(3):263–267
 42. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, et Al. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002. 122(7):1763–1770
 43. Nygren, J., et al., Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. *Clinical Nutrition*, 2012. 31(6): p. 801-816.
 44. Soop M, Carlson GL, Hopkinson J, et Al. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol. *Br J Surg* 2004; 91 (9):1138–1145
 45. Hannemann p, Lassen K, Hausel J, et Al. Patterns in current anaesthesiological perioperative practice for colonic resections: a survey in five northern-European countries. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50(9): 1152–1160
 46. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, et Al. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001; 323(7316):773–776
 47. Han-Geurts IJ, Hop WC, Kok NF, et Al. Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery. *Br J Surg* 2007; 94 (5):555–561
 48. Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo D. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 2012; 255(6):1060–1068.
 49. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, et Al. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg* 2011; 212(3):385–399
 50. Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database* 2005. *Syst Rev* 1:CD004088
 51. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, et Al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 290(18):2455–2463
 52. Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, et Al. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database* 2000. *Syst Rev* 4:CD001893
 53. Popping DM, Elia N, Marret E, et Al. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg* 2008; 143(10):990–999
 54. Uchida I, Asoh T, Shirasaka C, et Al. Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br J Surg* 1998; 75(6):557–562
 55. Levy BF, Scott MJ, Fawcett WJ, et Al. 23-hourstay laparoscopic colectomy. *Dis Colon Rectum* 2009; 52 (7):1239–124
 56. Levy BF, Scott MJ, Fawcett W, et Al. Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *Br J Surg* 2011; 98(8):1068–1078
 57. Stephan BC, Parsa FD. Avoiding Opioids and Their Harmful Side Effects in the Postoperative Patient: Exogenous Opioids, Endogenous Endorphins, Wellness, Mood, and Their Relation to Postoperative Pain. *Hawaii Journal of Medicine & Public Health* 2016;75(3):63-67
 58. Chatterjee S, Rudra A, Sengupta S. Current Concepts in the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesiol Res Pract.* 2011; Article ID 748031. Doi:10.1155/2011/748031
 59. Chandrakantan A, Glass PS. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *Br J Anaesth* 2011; 107 (1):27–40
 60. Charlton S, Cyna AM, Middleton P, et Al. Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery. *Cochrane Database* 2010. *Syst Rev* 8(12):CD007705
 61. Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database* 2006. *Syst Rev* 3:CD004125
 62. Habib AS, El-Moalem HE, Gan TJ. The efficacy of the 5-HT3 receptor antagonists combined with droperidol for PONV prophylaxis is similar to their combination with dexamethasone. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2004; 51(4):311–319
 63. Karanicolas PJ, Smith SE, Kanbur B, et Al. The impact of prophylactic dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 248(5):751–762
 64. Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, et Al. Society for ambulatory anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007; 105(6):1615–1628
 65. Apfel CC, et Al. Evidence based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2012; 109 (5):742-753
 66. Nelson R, Tse B, Edwards S. Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after

- abdominal operations. *Br J Surg* 2005; 92(6):673–680
67. Miedema BW, Johnson JO. Methods for decreasing postoperative gut dysmotility. *Lancet Oncol* 2003; 4(6):365–372
 68. Marret E, Remy C, Bonnet F. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg* 2007; 94(6):665–673
 69. Basse L, Madsen JL, Kehlet H (2001) Normal gastrointestinal transit after colonic resection using epidural analgesia, enforced oral nutrition and laxative. *Br J Surg* 88(11):1498–1500
 70. Andersen J, Christensen H, Pachler JH, et Al. Effect of the laxative magnesium oxide on gastrointestinal functional recovery in fast-track colonic resection: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Colorectal Dis* 2012; 14(6):776–782
 71. Zingg U, Miskovic D, Pasternak I, et Al. Effect of bisacodyl on postoperative bowel motility in elective colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(12):1175–1183
 72. Delaney CP, Wolff BG, Viscusi ER, et Al. Alvimopan, for postoperative ileus following bowel resection: a pooled analysis of phase III studies. *Ann Surg* 2007; 245(3):355–363
 73. Chan MK, Law WL. Use of chewing gum in reducing postoperative ileus after elective colorectal resection: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(12):2149–2157
 74. Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, et Al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009; 144(10):961–969.
 75. Henriksen MG, Jensen MB, Hansen HV, Jespersen TW, Hessov I. Enforced mobilization, early oral feeding, and balanced analgesia improve convalescence after colorectal surgery. *Nutrition* 2009; 18(2):147–152.
 76. Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, et al. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann Surg* 2011; 254(6):868–875
 77. Houborg KB, Jensen MB, Hessov I, Laurberg S. Little effect of physical training on body composition and nutritional intake following colorectal surgery a randomised placebocontrolled trial. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(8):969–977.
 78. Jensen MB, Houborg KB, Norager CB, Henriksen MG, Laurberg S. Postoperative changes in fatigue, physical function and body composition: an analysis of the amalgamated data from five randomized trials on patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2011; 13(5):588–593.
 79. Convertino VA. Cardiovascular consequences of bed rest: effect on maximal oxygen uptake. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29(2):191–196
 80. Smart NJ, White P, Allison AS, Ockrim JB, et Al. Deviation and failure of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) following laparoscopic colorectal surgery: early prediction model. *Colorectal Dis* 2012; 14(10):e727–34.
 81. Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK, Stoney RJ, et Al. Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularization. *Surgery* 1984; 95(6):707–711.
 82. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, et Al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 2007; 107(6):892–902.
 83. Zaouter C, Kaneva P, Carli F. Less urinary tract infection by earlier removal of bladder catheter in surgical patients receiving thoracic epidural analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2009; 34(6):542–548.
 84. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, et Al. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database* 2006. Syst Rev 2:CD000259
 85. Gustafsson UO, Hausel J, Thorell A, et Al. Adherence to the Enhanced Recovery After Surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. *Arch Surg* 2011; 146(5):571–577
 86. Wind J, Polle SW, Fung Kon Jin PH, Dejong CH, et Al. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Br J Surg* 2006; 93(7):800–809.
 87. Eskicioglu C, Forbes SS, Aarts MA, Okrainec A, et Al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs for patients having colorectal surgery: a meta-analysis of randomized trials. *J Gastrointest Surg* 2009; 13(12):2321–2329.
 88. Walter CJ, Collin J, Dumville JC, Drew PJ, Monson JR. Enhanced recovery in colorectal resections: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2009; 11(4):344–353.
 89. Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, et Al. The Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2010; 29(4):434–440.
 90. Maessen J, Dejong CH, Hausel J, Nygren J, et Al. A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection. *Br J Surg* 2007; 94(2):224–231.

Agradecimientos:

Los autores agradecen al Departamento de Cirugía de Abdomen 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/>

Síndrome músculo esquelético asociado a los inhibidores de la aromatasa en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo

Aromatase inhibitor-associated musculoskeletal syndrome in postmenopausal patients with hormone receptor positive breast cancer

Luis A. Chirinos¹, Fernando Valencia², Henry L. Gomez^{2,3}

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

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

3, Unidad de la Mama, Oncosalud - AUNA, Lima - Perú

RESUMEN

Los inhibidores de la aromatasa (AIs) son actualmente el tratamiento adyuvante de primera línea para el cáncer de mama receptor hormonal positivo en las mujeres postmenopáusicas; sin embargo, la mayoría de las pacientes tratadas con AIs discontinúan el tratamiento debido a la aparición del síndrome músculo esquelético asociado a los inhibidores de la aromatasa (AIMSS), el cual caracterizado por dolores musculares y articulares, y en algunos casos, predisponiendo a un aumento en la incidencia de fracturas durante el tratamiento. Actualmente, hay información limitada sobre los factores de riesgo asociados a esta patología, así como un criterio estandarizado para identificarlos; es por ello que esta revisión se centrará en presentar la principal información sobre AIMSS, sus factores de riesgo y el manejo médico para tratarlo.

Palabras claves: Inhibidores de la aromatasa, síndrome musculo esquelético asociado a los inhibidores de la aromatasa, cáncer de mama, postmenopausia.

ABSTRACT

Aromatase inhibitors (AIs) are currently the first-line adjuvant treatment for hormone receptor-positive breast cancer in postmenopausal women; however, most of these patients treated with AIs discontinue treatment due to the appearance of the aromatase inhibitor – associated musculoskeletal syndrome (AIMSS), characterized by muscle and joint pain, and in some cases predisposing to an increase in the incidence of fractures during treatment. Currently, there is limited information about the risk factors associated with this pathology, as well as a standardized criterion to identify them; for this reason, this review will focus on presenting the main information about AIMSS, its risk factors and the medical management to treat it.

Keywords: Aromatase inhibitors, aromatase inhibitors - associated musculoskeletal syndrome, breast cancer, postmenopausal.

Autor para correspondencia:

Fernando Valencia Juárez

Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

Avenida Angamos Este 2520, Surquillo

Lima 34 - Perú

Teléfono: ++51 969972116

Email: dr.fvalenciaj@gmail.com

Recibido el 12 de septiembre de 2018

Aceptado para publicación el 21 de diciembre de 2018

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, afectando principalmente a mujeres postmenopáusicas.^{1,2} Un factor muy importante a considerar en este tipo de neoplasia es su dependencia hormonal, ya que en base a ello se determina el tipo de tratamiento, así como también la sobrevida del paciente. Además, está conformada principalmente (80%) por tumores con receptores hormonales positivos, cuya incidencia continúa incrementando.³

Los inhibidores de aromatasa (AIs, por sus siglas en inglés) son el tratamiento adyuvante de primera línea para el cáncer de mama receptor hormonal positivo en las mujeres postmenopáusicas.⁴ En comparación con otros tratamientos endocrinos como el tamoxifeno, el cual es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (SERMs), los AIs ofrecen menores tasas de recurrencia, mayor sobrevida libre de enfermedad, una significativa reducción de la recurrencia de cáncer de mama contralateral, y menores efectos adversos, tales como cáncer de endometrio y trombosis, entre otros.⁵

A pesar de los beneficios de los Als, aproximadamente el 50% de los pacientes experimentan dolores musculares y articulares a lo largo del tratamiento, los cuales son algunos de los síntomas del síndrome músculo esquelético asociado a los inhibidores de la aromatasa (AIMSS, por sus siglas en inglés).^{6,7} Estos efectos adversos afectan la calidad de vida de las pacientes, atenúan la eficacia de los Als, y provocan la discontinuación del tratamiento; aumentando la probabilidad de recurrencia del cáncer. A pesar de la gran importancia del AIMSS, no existe aún un consenso de las características que lo definen, ni de los factores de riesgo asociados a este.^{8,9}

TERMINOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Actualmente, la ambigüedad que rodea al AIMSS es un problema en la literatura científica debido a la carencia de una definición estandarizada.¹⁰ Diversos estudios clínicos definen a AIMSS de distintas maneras y le otorgan diferentes características clínicas,^{11,12} como por ejemplo, la presencia de un dolor simétrico en manos, muñecas, hombros, cadera, dorso, y pies; el cual se acentúa principalmente por las mañanas; además, pueden presentarse síntomas extra articulares como mialgia, fibromialgia y síndromes del túnel del Carpo.¹³⁻¹⁵

INCIDENCIA DE AIMSS

Actualmente, la incidencia reportada de los síndromes músculo esqueléticos es variable (20-50%) ya que estos abarcan diferentes síntomas asociados.^{11,12} Asimismo, el tiempo de aparición de dichos síntomas es variable, con un rango que va desde el primer mes posterior al inicio del tratamiento hasta el décimo mes, con un pico de la incidencia al sexto mes.^{8,13,14}

ETIOLOGÍA

Se sabe muy poco sobre el origen del AIMSS, por lo que se han propuesto diversas teorías sobre su desarrollo:

A) Efecto anti-nociceptivo del estrógeno: Una de las teorías más sólidas está basada en las propiedades anti-nociceptivas naturales del estrógeno, consideradas una adaptación evolutiva para ayudar a las mujeres a tolerar mejor el dolor durante el parto.¹⁶ Esta teoría está basada en la presencia de receptores de estrógeno en las neuronas opioides, lo que sugiere una relación sobre el efecto anti-nociceptivo del estrógeno y donde la ausencia de esta hormona estaría asociada a una reducción del efecto analgésico.^{17,18}

B) Efecto anti-inflamatorio: Se ha evidenciado que la disminución de los niveles periféricos de los

estrógenos está asociada con un incremento de los marcadores inflamatorios. Por ejemplo, en estudios realizados en mujeres que fueron sometidas a ooforectomía se reportaron niveles tres veces mayor de la proteína C reactiva (PCR) en comparación con mujeres de la misma edad y con ovarios intactos.¹⁹ Asimismo, estudios en animales demuestran que la ausencia de los ovarios está asociada con un incremento en la respuesta inmune.²⁰

C) Cambios tenosinoviales: A través de métodos diagnósticos, como la ecografía, se ha observado cambios radiológicos en las pacientes que reciben tratamiento con Als.¹⁶ En un estudio en el cual se evaluó de manera prospectiva a 98 pacientes que se encontraban en tratamiento con Als, las pacientes presentaron un engrosamiento de los tendones en comparación con aquellas que no recibieron dicho tratamiento.²¹

D) Índice de masa corporal (IMC): Las pacientes con mayor IMC presentan dolores articulares con mayor frecuencia. Por ejemplo, Sestak *et al.*²² reportaron que las mujeres con un IMC > 30 Kg/m² tienen mayor incidencia de síntomas músculo esqueléticos en comparación con las mujeres con IMC ≤ 30 Kg/m²; asimismo, Laroche *et al.*⁶ reportaron que las pacientes con mayor IMC presentan dolores articulares con mayor frecuencia.

E) Densidad mineral ósea: La relación entre los Als y la densidad mineral ósea (BMD, por sus siglas en inglés) se da por la expresión de dicha enzima en osteoblastos y algunos tipos de osteoclastos. En las mujeres posmenopáusicas, la expresión local de la aromatasa en el hueso es considerada la fuente principal del estrógeno, el cual actúa sobre este tejido permitiendo la maduración esquelética y la acumulación de masa ósea; por lo que la deficiencia del estrógeno conduce a la osteoporosis y además puede estar acompañada de dolor óseo y fracturas.^{23,24} Un estudio realizado por Colzani *et al.*²⁵ reportó que comparado con la población en general, las pacientes con cáncer de mama tienen una tasa de incidencia (IRR) mayor de ser hospitalizadas por alguna fractura ósea (IRR=1,25; IC 95%: 1,23-1,28) o fractura de cadera (IRR=1,18; IC 95%: 1,14-1,22). Además, reportaron que las pacientes tratadas con Als tuvieron un mayor riesgo de presentar fracturas en comparación con las que fueron tratadas con tamoxifeno (HR=1,48; IC 95%: 0,98-2,22).

FACTORES DE RIESGO

Se han propuesto diversos factores de riesgo asociados con el desarrollo de AIMSS, entre ellos se encuentran:

A) Uso de la quimioterapia adyuvante después de un corto periodo de tiempo de iniciado la menopausia: Propuesto por Egawa *et al.*,²⁶ quienes reportaron que las pacientes que fueron tratadas con

quimioterapia adyuvante después de un corto periodo de tiempo de iniciado su menopausia se asociaron significativamente ($p=0,0005$) a un mayor riesgo de desarrollar dolor articular.

B) Terapia sistémica previa: Crew et al.²³ reportaron que la terapia previa con taxanos incrementaba hasta en 4 veces más el riesgo de desarrollar dolor y rigidez articular (OR=4,08; IC 95%; 1,58-10,57 y un OR=4,76; IC 95%; 1,84-12,28; respectivamente). Asimismo, Sestak et al.²² reportaron que las pacientes que recibieron terapia sistémica previa desarrollaron con mayor frecuencia AIMSS en comparación con aquellas pacientes que no recibieron dicha terapia (37,8% vs. 31,3%; OR 1,34 [1,17-1,53]; $p<0,0001$).

C) Terapia hormonal previa: Park et al.⁷ reportaron que la terapia hormonal previa con tamoxifeno causa el desarrollo de un AIMSS más severo incrementando más de cuatro veces las probabilidades de abandono a la terapia hormonal adyuvante con Als (OR=4,27; IC 95%; 1,74-10,50; $p<0,01$).

D) Obesidad: La obesidad en sí misma es un factor de riesgo para los síntomas articulares independientemente del tratamiento endocrino. Se ha reportado que las mujeres obesas tienden a tener concentraciones más altas del estrógeno que las mujeres no obesas como resultado de la aromatización del tejido adiposo, por lo que es probable que la disminución de la concentración del estrógeno también sea mayor al ser tratados con Als u otros tratamientos complementarios como lo reportado por Sestak et al.²²

E) Aspectos psicológicos: Se ha reportado que la presencia de la depresión, la ansiedad, la percepción de la imagen corporal, entre otros, en las

pacientes tratadas con Als pueden estar asociadas con el desarrollo de AIMSS.^{6,27}

F) Escasa actividad física: Irwin et al.²⁸ reportaron que las pacientes tratadas con Als que no realizaban actividad física empeoraron sus síntomas de artralgia con el tiempo, mientras que en las pacientes que si realizaron actividad física redujeron sus puntuaciones de dolor de artralgia asociada a los Als en aproximadamente el 29%.

DIAGNÓSTICO

Actualmente, no existen parámetros estandarizados dentro del examen físico que definan el diagnóstico del AIMSS. Frecuentemente se requiere el apoyo del reumatólogo para descartar patologías de origen inflamatorio, quienes utilizan diversos cuestionarios para evaluar los síntomas, la severidad de estos y la calidad de vida de las pacientes que reciben Als (**Tabla 1**). Además, mediante estudios de imágenes (radiografía, ecografía, tomografía) se descartan otras probables causas que puedan manifestar síntomas parecidos a los AIMSS, tales como artrosis, artritis, enfermedades del tejido conectivo, entre otras.²⁹ Todo esto orienta a los médicos oncólogos a evaluar con mayor detalle las zonas afectadas.^{10,11,14,30}

MANEJO DEL AIMSS

Aún no existe un tratamiento estandarizado para las pacientes afectadas con AIMSS debido a la falta de información que describa de manera exacta la fisiopatología que está asociada con su desarrollo, por lo que se han propuesto distintas opciones:

A) Tratamientos farmacológicos:

- **Vitamina D:** Se ha demostrado que el uso de la

Tabla 1. Instrumentos con potencial uso para evaluar la calidad de vida en AIMSS

Instrumentos	Abreviación
Cuestionario sobre la calidad de vida EORT C-30	EORTC QLQ C-30
Cuestionario sobre la calidad de vida EORTC BR-23	EORTC QLQ BR-23
Cuestionario breve del dolor	BPI
Escala de depresión y ansiedad hospitalaria	HADS
Encuesta de salud versión corta de 36 ítems	SF-36
Cuestionario de evaluación en salud	HAQ
Cuestionario sobre la calidad de vida en mujeres menopáusicas	MENQOL
Evaluación funcional de la terapia del cáncer - mama + subescala endocrina	FACT-B+ES
Escala de depresión geriátrica	GDS

vitamina D tiene efectos positivos sobre el tratamiento de AIMSS, principalmente a nivel de las articulaciones, en donde los niveles de vitamina D mayores a 66 ng/ml resultan en menores tasas de limitación articular.³¹ Waltman *et al.*³² reportaron una relación inversa significativa entre el nivel de dolor muscular (en la espalda/cuello) y el nivel sérico de concentración de 25-hidroxi vitamina D (25[OH] D) ($r=-0,422$; $p<0,05$), mientras que Prieto-Allhambra *et al.*³³ demostraron que casi el 90% de las mujeres que comienzan la terapia de Als tienen deficiencia de vitamina D, lo cual en parte provoca el dolor articular; además, evidenciaron que las concentraciones de (25[OH] D) ≥ 40 ng/ml reducen el riesgo de incidentes y empeoramiento del dolor articular.

- Inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2): Se ha demostrado que la COX-2 está sobre-regulada en el cáncer de mama, y que su sobre-expresión está relacionado con la inhibición de la apoptosis y la biosíntesis de estrógenos catalizada por la aromatasa. Es por ello, que en los últimos años diversos estudios han tenido como objetivo inhibir la COX-2 en este tipo de neoplasias, demostrando además que el uso de combinaciones de la COX-2 y los Als es más efectivo que el uso de agentes individuales en la disminución de la producción de estradiol.³⁴ Por ejemplo, Rosati *et al.*³⁵ evidenciaron que las pacientes a las cuales se les brindó tratamiento con Als más etoricoxib (60mg/día), inhibidor de COX-2, presentaron disminución de dolor músculo esquelético en comparación con el grupo control [RR:2,1, IC 95% (1,29-3,43), $p=0,002$]; sin embargo, la evidencia científica en relación a este nuevo tratamiento es limitado debido a que aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y al efecto que desencadena sobre la síntesis de tromboxano en las plaquetas.³⁴⁻³⁸

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN): Uno de los medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para tratar la depresión así como dolores crónicos es la duloxetina. En un estudio realizado por Henry *et al.*³⁹ se demostró que el tratamiento con duloxetina para AIMSS redujo el dolor de las articulaciones de manera superior que el placebo (IC 95%; -1,24 a -0,40; $p=0,0002$).

- Intercambio entre Als: Se ha demostrado que las pacientes que son intolerantes a algún AI pueden ser tratados con otros tipos de Als, permitiendo que una mayor proporción de pacientes pueda continuar con su tratamiento y maximizar sus beneficios. En un estudio

realizado por Briot *et al.*⁴⁰ se demostró que el cambio de tratamiento a letrozol después de que las pacientes experimentaran dolores musculoesqueléticos con anastrozol, disminuyó el dolor.

B) Tratamientos no farmacológicos:

- Acupuntura: Ha sido descrita como un tratamiento efectivo en el manejo de AIMSS en mujeres con cáncer de mama tratadas con Als. En un estudio realizado por Crew *et al.*⁴¹ mediante el cuestionario *Brief Pain Inventory - Short Form* (BPI-SF, por sus siglas en inglés) en una escala de 0 a 10, se obtuvo que a las 6 semanas de iniciado el tratamiento, la acupuntura verdadera logró un mejor control del dolor en comparación con la acupuntura simulada, evidenciado por puntuaciones medias menores de intensidad del dolor (3,0 vs. 5,5; $p<0,001$; respectivamente), de la severidad del dolor (2,6 vs. 4,5; $p<0,003$; respectivamente), y de la interferencia de las actividades diarias relacionada al dolor (2,5 vs. 4,5; $p<0,002$; respectivamente). Hallazgos similares se encontraron con los cuestionarios WOMAC y M-SACRAH. Asimismo, Mao *et al.*⁴² reportaron que las pacientes que recibieron electro-acupuntura presentaron reducción de la intensidad del dolor de las articulaciones (de 5,3 a 1,9), de la rigidez articular (de 6,9 a 2,4), y de la interferencia articular (de 4,7 a 0,8), todas con un valor ($p<0,001$), lo cual representaba una disminución del dolor de aproximadamente el 60%.

- Actividad física: Algunos estudios han demostrado que la actividad física es eficaz para mejorar la artralgia inducida por Als en mujeres con cáncer de mama. Por ejemplo, en un estudio realizado por Irwin *et al.*²⁸ se demostró que el dolor de artralgia inducida por el tratamiento con Als disminuyó hasta en un 29% en pacientes que realizaron actividad física durante un año, mientras que las pacientes que solo recibieron una atención habitual incrementaron su dolor en un 3%.

CONCLUSIONES

El AIMSS es actualmente un problema en el manejo médico del cáncer de mama receptor hormonal positivo ya que disminuyen la calidad de vida de las pacientes, atenúan la eficacia de los Als, y provocan la discontinuación del tratamiento en aproximadamente el 50% de los pacientes; aumentando la probabilidad de recurrencia del cáncer. Se requieren más estudios que puedan describir mejor este síndrome, así como los factores de riesgo asociados a su desarrollo, con el fin de poder implementar escalas estandarizadas para la

correcta identificación de los mismos. Además, esto permitirá brindar distintas opciones terapéuticas fiables tanto farmacológicas como no farmacológicas para controlar sus síntomas, y por ende disminuir la alta tasa de discontinuación del tratamiento con AIs, tratamiento adyuvante de primera línea que ofrece grandes beneficios.

BIBLIOGRAFÍA

- Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med*. 2003;348(7):618-29.
- GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Breast cancer [Internet]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>
- Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of breast cancer in the United States: current and future trends. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(18):1397-402.
- Robidoux A, Rich E, Bureau NJ, Mader S, Laperrière D, Bail M, et al. A prospective pilot study investigating the musculoskeletal pain in postmenopausal breast cancer patients receiving aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol Tor Ont*. 2011;18(6):285-94.
- Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(12):1135-41.
- Laroche F, Coste J, Medkour T, Cottu PH, Pierga J-Y, Lotz J-P, et al. Classification of and risk factors for estrogen deprivation pain syndromes related to aromatase inhibitor treatments in women with breast cancer: a prospective multicenter cohort study. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2014;15(3):293-303.
- Park JY, Lee SK, Bae SY, Kim J, Kim MK, Kil WH, et al. Aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms: incidence and associated factors. *J Korean Surg Soc*. 2013;85(5):205-11.
- Singer O, Cigler T, Moore AB, Levine AB, Hentel K, Belfi L, et al. Defining the aromatase inhibitor musculoskeletal syndrome: a prospective study. *Arthritis Care Res*. 2012;64(12):1910-8.
- Beyers TB, Anderson BO, Bonaccio E, Buys S, Buys S, Daly MB, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2009;7(10):1060-96.
- Niravath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24(6):1443-9.
- Mao J, C S, D B, SX X, MA B, JT F, et al. Patterns and Risk Factors Associated with Aromatase Inhibitor Related Arthralgia Among Breast Cancer Survivors. *Cancer*. 2009;115(16):3631-9.
- Coleman RE, Bolten WW, Lansdown M, Dale S, Jackisch C, Merkel D, et al. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: clinical experience and treatment recommendations. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(3):275-82.
- Sestak I, Sapunar F, Cuzick J. Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: results from the ATAC trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(30):4961-5.
- Burstein HJ. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *Breast Edinb Scotl*. 2007;16(3):223-34.
- Henry NL, Giles JT, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms: etiology and strategies for management. *Oncol Williston Park N*. 2008;22(12):1401-8.
- Gaillard S, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management. *Breast Cancer Res*. 2011 ;13(2). Disponible en: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr2818>
- Felson DT, Cummings SR. Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2594-8.
- Evrard HC, Balthazard J. Aromatase (estrogen synthase) activity in the dorsal horn of the spinal cord: functional implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1007:263-71.
- Kumru S, Godekmerdan A, Yilmaz B. Immune effects of surgical menopause and estrogen replacement therapy in peri-menopausal women. *J Reprod Immunol*. 2004;63(1):31-8.
- Benedusi V, Meda C, Della Torre S, Monteleone G, Vegeto E, Maggi A. A Lack of Ovarian Function Increases Neuroinflammation in Aged Mice. *Endocrinology*. 2012;153(6):2777-88.
- Dizdar O, Özçakar L, Malas FU, Harputluoglu H, Bulut N, Aksoy S, et al. Sonographic and electrodiagnostic evaluations in patients with aromatase inhibitor-related arthralgia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(30):4955-60.
- Sestak I, Cuzick J, Sapunar F, Eastell R, Forbes JF, Bianco AR, et al. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2008;9(9):866-72.
- Crew KD, Greenlee H, Capodice J, Raptis G, Brafman L, Fuentes D, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(25):3877-83.
- Thürlimann B, Hess D, Köberle D, Senn I, Ballabeni P, Pagani O, et al. Anastrozole ('Arimidex') versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95--a sub-study of the TARGET (Tamoxifen or «Arimidex» Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;85(3):247-54.
- Colzani E, Clements M, Johansson ALV, Liljegren A, He W, Brand J, et al. Risk of hospitalisation and death due to bone fractures after breast cancer: a registry-based cohort study. *Br J Cancer*. 2016;115(11):1400-7.
- Egawa C, Hirokaga K, Takao S, Yamagami K, Miyashita M, Baba M, et al. Risk factors for joint symptoms in postmenopausal Japanese breast cancer patients treated with anastrozole: a prospective multicenter cohort study of patient-reported outcomes. *Int J Clin Oncol*. 2016;21(2):262-9.
- Laroche F, Perrot S, Medkour T, Cottu P-H, Pierga J-Y, Lotz J-P, et al. Quality of life and impact of pain in women treated with aromatase inhibitors for breast cancer. A multicenter cohort study. *PLOS ONE*. 2017;12(11):e0187165.
- Irwin ML, Cartmel B, Gross CP, Ercolano E, Li F, Yao X, et al. Randomized Exercise Trial of Aromatase Inhibitor-Induced Arthralgia in Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1104-11.
- Thorne C. Management of arthralgias associated with aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol*. 2007;14(Suppl 1):S11-9.
- Henry NL, Giles JT, Ang D, Mohan M, Dadabhoy D, Robarge J, et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer

- patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;111(2):365-72.
31. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, Sharma P, Baxa SE, O'Dea AP, et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):111-8.
 32. Waltman NL, Ott CD, Twiss JJ, Gross GJ, Lindsey AM. Vitamin D Insufficiency and Musculoskeletal Symptoms In Breast Cancer Survivors on Aromatase Inhibitor Therapy. *Cancer Nurs.* 2009;32(2):143-50.
 33. Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Servitja S, Arden NK, Martínez-García M, Díez-Pérez A, et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(3):869-78.
 34. Bocca C, Bozzo F, Bassignana A, Miglietta A. Antiproliferative effects of COX-2 inhibitor celecoxib on human breast cancer cell lines. *Mol Cell Biochem.* 2011;350(1-2):59-70.
 35. Rosati MS, Di Seri M, Baciarello G, LO Russo V, Grassi P, Marchetti L, et al. Etoricoxib and anastrozole in adjuvant early breast cancer: ETAN trial (phase III). *J Clin Oncol.* 2011;29(15_suppl):533-533.
 36. Basu GD, Pathangey LB, Tinder TL, Gendler SJ, Mukherjee P. Mechanisms underlying the growth inhibitory effects of the cyclo-oxygenase-2 inhibitor celecoxib in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res BCR.* 2005;7(4):R422-435.
 37. Grösch S, Tegeder I, Niederberger E, Bräutigam L, Geisslinger G. COX-2 independent induction of cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells by the selective COX-2 inhibitor celecoxib. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2001;15(14):2742-4.
 38. Funk CD, FitzGerald GA. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50(5):470-9.
 39. Henry NL, Unger JM, Schott AF, Fehrenbacher L, Flynn PJ, Prow DM, et al. Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Duloxetine Versus Placebo for Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgias in Early-Stage Breast Cancer: SWOG S1202. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018;36(4):326-32.
 40. Briot K, Tubiana-Hulin M, Bastit L, Kloos I, Roux C. Effect of a switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: the ATOLL (articular tolerance of letrozole) study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(1):127-34.
 41. Crew KD, Capodice JL, Greenlee H, Brafman L, Fuentes D, Awad D, et al. Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(7):1154-60.
 42. Mao JJ, Bruner DW, Stricker C, Farrar JT, Xie SX, Bowman MA, et al. Feasibility trial of electroacupuncture for aromatase inhibitor-related arthralgia in breast cancer survivors. *Integr Cancer Ther.* 2009;8(2):123-9.

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/>

Toxicidad financiera

Financial toxicity

Rossana Ruiz¹

Afiliación:

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

Autor para correspondencia:

Rossana Ruiz Mendoza

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

Avenida Angamos Este 2520, Surquillo

Lima 34 - Perú

Teléfono: ++511 2016500

Email: rossana_rm@hotmail.com

Recibido el 06 de agosto de 2018

Aceptado para publicación el 01 de diciembre de 2018

Señor editor,

La *toxicidad financiera*, definida como el "impacto del costo del cuidado oncológico a nivel del paciente"¹ se ha introducido en las discusiones oncológicas y ha ganado notoriedad durante las últimas reuniones anuales de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), donde los problemas del valor y costos han surgido en varias conferencias.² Y esto no sorprende, dado que el costo de los medicamentos oncológicos ha aumentado exponencialmente en las últimas décadas.

Antes del 2000, el precio promedio anual de los medicamentos oncológicos era 12 000 dólares americanos (USD), aumentando a más de 120 000 USD para el 2015;³ cifras que superan con creces el producto bruto interno (PBI) per cápita de cualquier país latinoamericano.⁴ Un artículo publicado en la revista *Cancer*⁵ analizó los factores determinantes del aumento del costo de los medicamentos contra el cáncer, y señaló que existen estrategias que se pueden implementar para reducir los costos y mejorar el acceso de estos medicamentos en los países de ingresos medios y bajos (PIMB), como Latinoamérica.

¿Por qué los medicamentos contra el cáncer son tan costosos?

El desarrollo de los fármacos es un proceso costoso y prolongado que generalmente demora entre 7 a 19 años desde las evaluaciones preclínicas hasta la fase de aprobación.⁶ El cambio de la quimioterapia citotóxica convencional a agentes complejos biológicos y dirigidos genera incluso mayores gastos con respecto al desarrollo de medicamentos. El Centro Tufts para el Estudio del Desarrollo de Medicamentos ha estimado que el costo para desarrollar un medicamento que llegue a un mercado es de 2,6 mil millones de USD;⁷ sin

embargo, otras evaluaciones independientes han establecido un costo del 10% de lo que se afirma.⁸ Con respecto a los gastos de las compañías farmacéuticas, alrededor del 5 al 13% se asigna a los ensayos clínicos, mientras que un importante porcentaje del 20 al 45% se utiliza en publicidad, marketing y administración.⁹

Las leyes típicas del "mercado" no se aplican necesariamente a los medicamentos contra el cáncer. En primer lugar, la demanda de las drogas oncológicas es insensible a los cambios de precio debido a sus propiedades de salvar o prolongar la vida, es decir, aunque las compañías farmacéuticas cobren precios exorbitantes, los pacientes todavía estarán dispuestos a adquirirlos.¹⁰ En segundo lugar, la protección que otorgan las patentes prolongadas restringe el desarrollo de medicamentos genéricos o biosimilares, convirtiendo a los medicamentos contra el cáncer en productos de monopolio de una sola fuente.^{10,11}

Finalmente, como el cáncer a menudo es incurable y el efecto de los medicamentos es finito, una nueva droga no descarta necesariamente una más antigua. La competencia se evita ya que cada nuevo agente aprobado puede usarse de forma secuencial o en combinación con los medicamentos existentes.¹²

La situación Latinoamericana

A pesar de que Latinoamérica presenta una menor incidencia de cáncer, experimentan una mayor carga de morbilidad, lo que se refleja en tasas de mortalidad más altas y en cáncer avanzado al diagnóstico. Los gobiernos de los países latinoamericanos asignan muy poco de sus presupuestos a la salud, aproximadamente solo el 7,7% de su PBI en comparación al 18% en los Estados Unidos. El gasto promedio general por paciente nuevo con cáncer es de 7,92 USD en Latinoamérica, en contraste con los 183 y 460 USD

gastados por el Reino Unido y los Estados Unidos, respectivamente.¹³

Por otro lado, no existe relación entre los precios farmacéuticos y los PBI nacionales,¹⁴ los países latinoamericanos suelen pagar más por los medicamentos oncológicos que los países con mayores ingresos. Por ejemplo, un estudio encontró que el Reino Unido pagó menos que Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay por varios medicamentos oncológicos.¹⁵ Además, los precios varían sustancialmente dentro de Latinoamérica. En 2012, el costo anual del tratamiento con trastuzumab adyuvante para el cáncer de mama en estadio temprano varió de 25,6 USD en Uruguay a 61,3 USD en Brasil.¹⁶

A pesar de que el acceso a la salud se reconoce como un derecho constitucional en Latinoamérica, los pacientes no pueden acceder a las terapias habituales a través de su sistema de salud. Los medicamentos de alto costo solo son accesibles para una minoría privilegiada de la población inscrita en programas de seguro privado. Por ejemplo, en Brasil, Chile y Perú, el trastuzumab, un medicamento esencial de la Organización Mundial de la Salud (OMS), no está cubierto por los sistemas de salud pública para tratar el cáncer de mama metastásico con HER2 positivo.¹⁷

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, una intervención podría considerarse rentable si la relación costo incremental - efectividad (ICER) está por debajo de tres veces del PBI per cápita. Con los precios actuales, medicamentos cuestionablemente eficaces como el trastuzumab no son rentables en Latinoamérica.¹⁶ Es por ello que es cada vez más frecuente que los pacientes que no pueden acceder a medicamentos de alto costo presenten demandas legales contra los gobiernos, ya que estos amenazan su salud al no incluir ciertos medicamentos dentro de los formularios nacionales.¹⁸ Algunos ejemplos incluyen demandas en Colombia, Costa Rica y Brasil.¹⁹

¿Qué se puede hacer?

A continuación proponemos algunas soluciones potenciales para ayudar a controlar y reducir el alto costo de los medicamentos contra el cáncer en Latinoamérica y otros PIMB.⁵

1. Aumento y redistribución del presupuesto del cáncer de Latinoamérica: Se requiere un aumento en el presupuesto para el control del cáncer y su redistribución priorizando la inversión en medidas de educación sanitaria, prevención del cáncer y detección temprana. Este tipo de intervenciones eventualmente llevarán a una menor carga de casos de cáncer para que los fondos estén disponibles para tratamientos de alto costo cuando sea necesario.

2. Evaluación de la relación costo-efectividad y valor de los medicamentos para el cáncer: El uso de métricas como los años de vida ajustados por calidad (QALY), la relación costo-efectividad incremental (ICER) y la seguridad, permite la identificación objetiva de las intervenciones o los medicamentos que tendrán un mayor impacto en la salud pública y cuya incorporación implique un uso eficiente de recursos. Estas evaluaciones deben realizarse sistemáticamente y con transparencia a través de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias u otros comités multidisciplinarios independientes.

3. Negociación colectiva para la adquisición y creación de fondos de recursos: La negociación colectiva para la compra de medicamentos a nivel regional tiene el potencial de mejorar la capacidad de negociación al evitar la fragmentación de la demanda y la asimetría de precios entre los compradores, a la vez que se reducen los gastos administrativos.^{10,20} Esta estrategia puede asociarse con la creación de "fondos de recursos", como el Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) que permite la adquisición de medicamentos a precios más bajos debido a compras de gran volumen.²¹ Todo esto debería realizarse idealmente sobre la evaluación de tecnologías sanitarias.

4. Reestructuración de procesos regulatorios y de aprobación: En la era de los ensayos orientados a biomarcadores, los cuales están reemplazando a aquellos basados en grandes poblaciones no seleccionadas, los procesos regulatorios y de aprobación y, por lo tanto, el costo de desarrollo de fármacos, deben modernizarse y simplificarse para enfrentar la creciente precisión y velocidad del desarrollo de medicamentos.

5. Uso de las flexibilidades de la ley de patentes para producir y usar medicamentos genéricos y biosimilares: El acuerdo TRIPS (*Trade - Related ASpects of Intellectual Property Rights*)²² requiere una reestructuración para lograr un nuevo equilibrio entre los intereses privados y públicos sin afectar la investigación y la innovación. Mientras tanto, en interés de la salud pública, los gobiernos pueden solicitar legalmente a las farmacéuticas una licencia voluntaria para los medicamentos patentados. Si esta es denegada, los gobiernos pueden recurrir a una licencia obligatoria para producir o comprar medicamentos genéricos y biosimilares.²³

6. Participación en ensayos clínicos: A pesar de ser un tema controversial, la participación en ensayos clínicos permite el acceso a terapias estándar y de investigación que de otro modo no estarían disponibles en la región durante varios años.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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

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

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

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

1. ESPECIFICACIÓN DEL TIPO DE MANUSCRITO

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

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

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

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

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

2. PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Los manuscritos deben ser enviados en formato "DOC" o "DOCX", en formato A4, letra arial 12 y con márgenes de 3 cm.

Tener en cuenta que los artículos originales deben tener la siguiente estructura:

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

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

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

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

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

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

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

participaciones financieras en la Compañía X".

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

2.2. Resumen:

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

Adicionalmente se debe incluir el resumen traducido al idioma inglés.

2.3. Palabras Clave (descriptores):

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

2.4. Introducción:

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

2.5. Métodos:

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

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

2.6. Resultados:

Se debe incluir los resultados, en forma clara y sin interpretaciones. Los resultados se pueden

complementar con tablas y figuras, las cuales no deben describirse extensamente en el texto. Cuando sea apropiado incluir riesgos relativos o absolutos, o disminución de riesgo e intervalos de confianza.

2.7. Discusión:

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

2.8. Referencias:

Listar todas las referencias utilizadas en el orden en el que aparecen en el manuscrito. Las referencias se redactarán siguiendo las normas del Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Ver ejemplos en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Los números de referencia son superíndices y deben numerarse secuencialmente a lo largo del texto, tablas y leyendas de figuras.

3. LINEAMIENTOS DE ÉTICA Y BUENAS PRÁCTICAS

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

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

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

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

2. Redactó o revisó el manuscrito.

3. Aprobó la versión final.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

revista puede optar por actuar de la siguiente manera:

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

4. AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

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

5. ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS

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

La clínica oncológica más grande del país

Oncosalud
Tu lucha, *mi* lucha.



San Borja

Únicos con más de
250 médicos especialistas en oncología

Más de
13,000 vidas salvadas⁽¹⁾



La Encalada



San Isidro



Benavides

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



San Borja

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

Ya somos más
de **800,000** Afiliados



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

Oncosalud

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)

Oncosalud

Tu lucha, mi lucha.