Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Análisis del tiempo de supervivencia en pacientes con cáncer pancreático avanzado que recibieron tratamiento de *Viscum album L.* (muérdago europeo) parenteral en el establecimiento de salud privado "Centro Médico Antroposófico" en Lima-Perú durante el periodo 2006-2020

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

María REYNEL TARAZONA

ASESOR

María Rosario CARREÑO QUISPE

Dr. Juan José Yván VILLEGAS ALVARADO

Lima, Perú

2021

Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Reynel, M. (2021). *Análisis del tiempo de supervivencia en pacientes con cáncer pancreático avanzado que recibieron tratamiento de Viscum album L. (muérdago europeo) parenteral en el establecimiento de salud privado "Centro Médico Antroposófico" en Lima-Perú durante el periodo 2006-2020*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	María Reynel Tarazona
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	45815796
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-3899-9708
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	María Rosario Carreño Quispe
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	090885262
URL de ORCID	https://orcid.org/ 0000-0002-5379-0558
Datos de coasesor	
Nombres y apellidos	Juan José Yván Villegas Alvarado
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09144621
URL de ORCID	https://orcid.org/ 0000-0002-0365-3264
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Víctor Crispín Pérez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07363013
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Eriberto Carrasco Raymundez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06157052

Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Francisco Javier María Ramírez Cruz
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07409206
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Luis Alberto Rojas Ríos
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09738868
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.2.1.1. Plantas medicinales con potencial farmacéutico y productos naturales terapéuticos (estudios fitoquímicos, estudios toxicológicos, estudios farmacológicos, procesos de su industrialización) B.2.2.2. Farmacodinamia, farmacocinética y uso del medicamento B.2.7.2. Seguimiento farmacoterapéutico
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Centro Médico Antroposófico País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lince Calle: Francisco de Zela 2672 Latitud: -12.091029 Longitud: -77.03896
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2020 - 2021
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05 Epidemiología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.09 Oncología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.21

-12.09102

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

Análisis del tiempo de supervivencia en pacientes con cáncer pancreático avanzado que recibieron tratamiento de Viscum album L. (muérdago europeo) parenteral en el establecimiento de salud privado "Centro Médico Antroposófico" en Lima-Perú durante el periodo 2006-2020

Que presenta la Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

MARÍA REYNEL TARAZONA

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado Evaluador, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

Aprobado con mención. Diecinueve (19)

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

JURADO EVALUADOR (R.D. N.° 000549-2021-D-FFB/UNMSM)

- Dr. Víctor Crispín Pérez
- Dr. Eriberto Carrasco Raymundez
- Mg. Francisco Javier María Ramírez Cruz
- Mg. Luis Alberto Rojas Ríos

Lima, 16 de diciembre de 2021.

Dr. Víctor Crispín Pérez
Presidente

INFORMACIÓN GENERAL	
Título del Proyecto	Análisis del tiempo de supervivencia en pacientes con cáncer pancreático avanzado que recibieron tratamiento de Viscum album L. (muérdago europeo) parenteral en el establecimiento de salud privado "Centro Médico Antroposófico" en Lima-Perú durante el periodo 2006 -2020
Área de investigación (*)	Farmacia Clínica y Hospitalaria
Líneas de Investigación (*)	Uso de medicamentos, seguimiento farmacoterapéutico, Plantas medicinales con potencial farmacéutico y productos naturales terapéuticos
Ubicación geográfica donde se desarrolla la investigación (incluir localidades y/o coordenadas geográficas)	Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Distrito de Cercado de Lima, Lima, Perú.
Institución que financia si corresponde	No corresponde
Año o rango de años que abarcó	2019-2020
DATOS DEL TESISTA	
Apellidos y Nombres	Reynel Tarazona María
Número de matrícula	10040001
Indicar si es egresado o si aún está cursando estudios, de ser así especificar el año de estudios	Egresada
Código ORCID	0000-0002-3899-9708
DATOS DEL ASESOR I	
Apellidos y nombres	Carreño Quispe María Rosario
Código docente: 085642 Categoría: Asociado Clase: Tiempo Completo	
Máximo grado alcanzado	Químico Farmacéutico
Código ORCID	0000-0002-5379-0558
Título profesional	Químico Farmacéutico
Departamento Académico al que pertenece	Farmacología, Bromatología y Toxicología
Instituto de Investigación al que pertenece	Instituto de Investigación en Ciencias Farmacéuticas y Recursos Naturales "Juan de Dios Guevara"
Grupo de investigación al que pertenece indicar si es coordinador, miembro o adherente del grupo de investigación	Servicios Farmacéuticos Clínicos (FARMACLI) / Coordinadora

DATOS DEL ASESOR II	
Apellidos y nombres	Villegas Alvarado Juan José Yván
Código docente: No corresponde Categoría: No corresponde Clase: No corresponde	
Máximo grado obtenido	Médico cirujano
Título profesional	Médico cirujano
Código ORCID	0000-0002-0365-3264
Centro laboral (si es que fuera externo a la UNMSM)	Establecimiento de salud privado “Centro Médico Antroposófico”, Lince, Lima, Perú.
Departamento Académico al que pertenece	No corresponde
Instituto de Investigación al que pertenece	No corresponde
Grupo de investigación al que pertenece	No corresponde
Indicar si es coordinador, miembro o adherente del grupo de investigación	No corresponde

(*) Según documentos oficiales de la Facultad

INDICE

INDICE DE TABLAS 2
INDICE DE FIGURAS 5
ABREVIATURAS / ACRÓNIMOS 7
RESUMEN 8
ABSTRACT 9
I. INTRODUCCIÓN 10
II. OBJETIVOS 12
2.1. Objetivo general 12
2.2. Objetivos específicos 12
III. MARCO TEÓRICO 13
3.1. Cáncer de páncreas 13
3.1.1. Páncreas 13
3.1.2. Epidemiología 14
3.1.3. Factores de riesgo 15
3.1.4. Patología 16
3.1.5. Presentación clínica 17
3.1.6. Diagnóstico y estadificación 18
3.1.7. Principios del tratamiento actual 20
3.2. Viscum album L. 21
3.2.1. Botánica y distribución 21
3.2.2. Composición química 24
3.2.3. Efectos farmacoterapéuticos – Mecanismo de acción 25
3.2.4. Producto farmacéutico 26
3.3. Análisis de supervivencia 27
3.3.1. Análisis de Kaplan-Meier 28
3.3.2. Prueba de Log-Rank 30
3.4. Estado funcional de pacientes oncológicos 30
IV. METODOLOGÍA 32
4.1. Tipo y diseño de investigación 32
4.3. Unidad de análisis 32

4.4. Población 32
4.5. Muestra 33
4.6. Materiales 33
4.7. Métodos 34
4.8. Procedimientos 35
4.9. Procesamiento y análisis de datos 37
4.9.1. Actividades previas 37
4.9.2. Determinación de las características demográficas y clínicas de la muestra estudiada 38
4.9.3. Determinación del tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. parenteral según el estadio y el ECOG 39
4.9.4. Determinación de los factores asociados al tiempo de supervivencia de los pacientes tratados con *Viscum album* L. parenteral 40
4.10. Consideraciones éticas 40
V. RESULTADOS 42
VI. DISCUSIÓN 68
VII. CONCLUSIONES 84
VIII. RECOMENDACIONES 85
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 86
IX. ANEXOS 105
Anexo 1 Gráfico acíclico dirigido (DAG): Modelo epidemiológico causal. 105
Anexo 2 Operacionalización de las variables del estudio. 106
Anexo 3 Ficha de recolección de datos 107
Anexo 4 Tabla resumen de características demográficas y clínicas de los pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado o metastásico tratados con Viscum album L. parenteral en Lima-Perú, 2006-2020 (N = 52) 108
Anexo 5 Tabla de resumen de los factores asociados con la mediana de supervivencia y factores asociados en pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado o metastásico con tratamiento parenteral de Viscum album L. en Lima-Perú, 2006-2020 109

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadios clínicos del cáncer de páncreas, prevalencia y tiempo de supervivencia 19
Tabla 2. Sistema de estadificación TNM: Tumor primario, Ganglios linfáticos regionales, Metástasis distante 19
Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer pancreático según estadificación 20
Tabla 4. Opciones de tratamiento para complicaciones del cáncer pancreático 21
Tabla 5. Compuestos químicos identificados en el *Viscum album* L. 24
Tabla 6. Efectos inmunomoduladores atribuidos al *Viscum album* L. 26
Tabla 7. Tabla de estimados de Kaplan-Meier 29
Tabla 8. Tabla para los estimados de Log-Rank 30
Tabla 9. Escalas de estado funcional: Equivalencias entre las puntuaciones del Índice de Karnofsky y el ECOG. 31
Tabla 10. Estimados de supervivencia para la variable edad categorizada en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L. 52
Tabla 11. Estimados de supervivencia para la variable edad categorizada en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L. 53
Tabla 12. Estimados de supervivencia para la variable edad categorizada en el total de pacientes cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. 53
Tabla 13. Estimados de supervivencia para la variable género en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L. 54
Tabla 14. Estimados de supervivencia para la variable género en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L. 54
Tabla 15. Estimados de supervivencia para la variable género en el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. 55
Tabla 16. Estimados de supervivencia para cada estadio de la variable UICC en el total de pacientes con cáncer pancreático tratados con *Viscum album* L. 55
Tabla 17. Estimados de supervivencia para la variable ECOG en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L. 56
Tabla 18. Estimados de supervivencia para la variable ECOG en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L. 56
Tabla 19. Estimados de supervivencia para la variable ECOG en el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con Viscum album L. 57
Tabla 20. Estimados de supervivencia para la variable pronóstico en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L. 57
Tabla 21. Estimados de supervivencia para la variable pronóstico en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L. 58
Tabla 22. Estimados de supervivencia para la variable pronóstico en el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. 58
Tabla 23. Estimados de supervivencia para la variable localización del tumor en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L. 59
Tabla 24. Estimados de supervivencia para la variable localización del tumor en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L. 59

Tabla 25. Estimados de supervivencia para la variable localización del tumor el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. 60
Tabla 26. Estimados de supervivencia para variable localización de metástasis en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L. 60
Tabla 27. Estimados de supervivencia para la variable quimioterapia en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L. 61
Tabla 28. Estimados de supervivencia para la variable quimioterapia en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L. 61
Tabla 29. Estimados de supervivencia para la variable quimioterapia en el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. 62
Tabla 30. Estimados de supervivencia para la variable terapia de *Viscum album* L. parenteral en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III 62
Tabla 31. Estimados de supervivencia para la variable terapia de *Viscum album* L. parenteral en pacientes con cáncer de páncreas estadio UICC IV 63
Tabla 32. Estimados de supervivencia para la variable terapia de *Viscum album* L. parenteral en el total de pacientes con cáncer de páncreas avanzado 63
Tabla 33. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable edad categorizada en el estadio UICC III, IV y total. 64
Tabla 34. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable género en el estadio UICC III, IV y total 64
Tabla 35. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable estadio UICC 65
Tabla 36. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable ECOG en el estadio UICC III, IV y total 65
Tabla 37. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable pronóstico en el estadio UICC III, IV y total 65
Tabla 38. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable localización del tumor en estadio UICC III, IV y total 66
Tabla 39. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable metástasis en el estadio UICC IV 66
Tabla 40. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable quimioterapia en el estadio UICC III, IV y total 66
Tabla 41. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable tratamiento con *Viscum album* L. parenteral en estadio UICC III, IV y total 67

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía del páncreas 14
Figura 2. *Viscum album* L. sobre su árbol hospedero 22
Figura 3. Brote y crecimiento del *Viscum album* L. sobre su árbol hospedero 23
Figura 4. *Viscum album* L. en época de verano e invierno (con bayas) 23
Figura 5. Tallo, hoja, flor y fruto (baya) de *Viscum album* L. 23
Figura 6. Gráfica de Kaplan-Meier. Tiempo de supervivencia 29
Figura 7 Diagrama de flujo metodológico 41
Figura 8. Proceso de selección de historias clínicas para el análisis 42
Figura 9. Frecuencias relativas y absolutas de la variable género en el total de pacientes 43
Figura 10. Frecuencias relativas y absolutas de la variable género en el estadio UICC III vs UICC IV 43
Figura 11. Medida de tendencia central (mediana) y de dispersión (rango intercuartil) de la variable edad en el total de pacientes 44
Figura 12. Medida de tendencia central (mediana) y de dispersión (rango intercuartil) de la variable edad en el estadio UICC III vs UICC IV 44
Figura 13. Frecuencias relativas y absolutas de la variable edad dicotomizada en el total de pacientes 45
Figura 14. Frecuencias relativas y absolutas de la variable edad dicotomizada en el estadio UICC III vs UICC IV 45
Figura 15. Frecuencias relativas y absolutas de la variable ECOG en el total de pacientes 46
Figura 16. Frecuencias relativas y absolutas de la variable ECOG en el estadio UICC III vs UICC IV 46
Figura 17. Frecuencias relativas y absolutas de la variable pronóstico en el total de pacientes 46
Figura 18. Frecuencias relativas y absolutas de la variable pronóstico en el estadio UICC III vs UICC IV 47
Figura 19. Frecuencias relativas y absolutas de la variable localización del tumor en el páncreas en el total de pacientes 47
Figura 20. Frecuencias relativas y absolutas de la variable localización del tumor en el páncreas en el estadio UICC III vs UICC IV 48
Figura 21. Frecuencias relativas y absolutas de la variable metástasis en el estadio UICC IV 48
Figura 22. Frecuencias relativas y absolutas de la variable cirugía oncológica en el estadio UICC III vs UICC IV 49
Figura 23. Frecuencias relativas y absolutas de la variable radioterapia en el estadio UICC III vs UICC IV 49
Figura 24. Frecuencias relativas y absolutas de la variable quimioterapia en el estadio UICC III vs UICC IV 50
Figura 25. Frecuencias relativas y absolutas de la variable tipo de quimioterapia en el estadio UICC III vs UICC IV 50
Figura 26. Frecuencias relativas y absolutas de la variable Viscum album L parenteral en el total de pacientes 51
Figura 27. Frecuencias relativas y absolutas de la variable *Viscum album* L parenteral en el estadio UICC III vs UICC IV 51

Figura 28. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable edad categorizada en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con Visc*um album* L. 52
Figura 29. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable edad categorizada en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L. 53
Figura 30. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable edad categorizada en el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. 53
Figura 31. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable género en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L. 54
Figura 32. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable género en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L. 54
Figura 33. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable género en el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. 55
Figura 34. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para cada estadio de la variable UICC en el total de pacientes con cáncer pancreático tratados con *Viscum album* L. 55
Figura 35. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable ECOG en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L. 56
Figura 36. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable ECOG en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L. 56
Figura 37. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable ECOG en el total de pacientes cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. 57
Figura 38. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable pronóstico en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L. 57
Figura 39. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable pronóstico en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L. 58
Figura 40. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable pronóstico en el total de pacientes cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. 58
Figura 41. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la localización del tumor en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L. 59
Figura 42. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la localización del tumor en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L. 59
Figura 43. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la localización del tumor el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. 60
Figura 44. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para localización de metástasis en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L. 60
Figura 45. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable quimioterapia en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L. 61
Figura 46. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable quimioterapia en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L. 61
Figura 47. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable quimioterapia en el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. 62
Figura 48. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable terapia de *Viscum album* L. parenteral en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III 62
Figura 49. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable terapia de *Viscum album* L. parenteral en pacientes con cáncer de páncreas estadio UICC IV 63
Figura 50. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para variable terapia de *Viscum album* L. parenteral en el total de pacientes con cáncer de páncreas avanzado. 63

ABREVIATURAS / ACRÓNIMOS

ATC	Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system (Sistema de clasificación anatómico, terapéutico, químico)
ATM	Ataxia telangiectasia mutated (Mutaciones de la ataxia telangiectasia)
BRCA	Breast cancer susceptibility gene (Gen de susceptibilidad al cáncer de mama)
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (Inhibidor de la quinasa dependiente de la ciclina 2A)
DAG	Directed acyclic graph (Gráfico acíclico dirigido)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo de Oncología Cooperativa del Este)
EUM	Estudios de Utilización de Medicamentos
EVA	Extracto de *Viscum album* L.
FOLFIRINOX	Ácido folínico, fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino
GCO	Global Cancer Observatory (Observatorio Mundial del Cáncer)
HR	Hazard ratio (Razón de riesgo)
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleuquinas
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
MLH1	Human mutL homolog 1 gene (gen humano mutL homólogo 1)
NK	Natural killer
ODS	Objetivos de desarrollo sostenible
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio (Razón de momios)
PALB2	Partner and localizer of BRCA2 (Aliado y localizador de BRCA2)
STK11	Serine/threonine kinase 11 (Serina/treonina quinasa 11)
TP53	Tumoral protein 53 Li-Fraumeni (Proteína tumoral 53 Li-Fraumeni)
UICC	Union for International Cancer Control (Unión Internacional Contra el Cáncer)

RESUMEN

Introducción: el cáncer de páncreas es considerado a nivel mundial una de las neoplasias más letales. Debido al desarrollo silencioso de las etapas iniciales, en el 80% de los casos, el diagnóstico se realiza en estadios avanzados (III, IV). El extracto de *Viscum album* L. (EVA) posee una mixtura de diferentes principios bioactivos, los más estudiados son las lectinas de muérdago y las viscotoxinas. Los estudios preclínicos y clínicos sugieren propiedades terapéuticas que incluyen la actividad antineoplásica (efectos apoptóticos y citotóxicos), estimulación y modulación del sistema inmune, regulación negativa de oncogenes, reducción de migración celular, e interferencia de angiogénesis tumoral. **Objetivo:** analizar el tiempo de supervivencia en pacientes con cáncer pancreático avanzado que recibieron tratamiento de EVA parenteral en Lima, Perú. **Materiales y método:** se realizó un estudio observacional, retrospectivo en pacientes atendidos en el establecimiento de salud privado "Centro Médico Antroposófico", durante el periodo 2006-2020. Se realizó un análisis de supervivencia (prueba de estimados no paramétricos de Kaplan - Meier) y evaluación de factores asociados (prueba de igualdad de funciones de supervivencia de Log-Rank). **Resultados:** el tiempo de supervivencia de los pacientes en estadio III fue 4.9 meses mayor que los pacientes en estadio UICC IV (12.5 vs 7.6 meses), mientras que en los pacientes con ECOG 0-1 fue 6.4 meses mayor que los pacientes con ECOG ≥ 2 (10.5 vs 4.1 meses). El uso de quimioterapia resultó ser un factor asociado significativo al tiempo de supervivencia. La vía de administración a pesar de mostrar diferencia entre los grupos, esta no fue estadísticamente significativa. No se reportaron efectos adversos relacionados al tratamiento. **Conclusiones:** los tiempos de supervivencia obtenidos en los pacientes tratados con EVA fueron igual e inclusive, en algunos casos, mejores que los obtenidos en países con alta vigilancia sanitaria.

Palabras clave: *Viscum album* L., muérdago, tiempo de supervivencia, cáncer de páncreas, tratamiento parenteral

ABSTRACT

Introduction: pancreatic cancer is considered one of the most lethal neoplasms worldwide. Due to the silent development of the initial stages, in 80% of the cases, the diagnosis is made in advanced stages (III, IV). The extract of *Viscum album* L. (EVA) possesses a mixture of different bioactive principles, the most studied being mistletoe lectins and viscotoxins. Preclinical and clinical studies suggest therapeutic properties including antineoplastic activity (apoptotic and cytotoxic effects), stimulation and modulation of the immune system, negative regulation of oncogenes, reduction of cell migration, and interference of tumor angiogenesis. **Objective:** to analyze survival time in patients with advanced pancreatic cancer who received parenteral EVA treatment in Lima, Peru. **Method:** an observational, retrospective study was carried out in patients treated at the private health facility "Centro Médico Antroposófico", during the period 2006-2020. Survival analysis was performed (Kaplan-Meier nonparametric estimation test) and evaluation of associated factors (Log-Rank survival function equality test). **Results:** survival time of stage III patients was 4.9 months longer than UICC stage IV patients (12.5 vs 7.6 months), while in patients with ECOG 0-1 it was 6.4 months longer than patients with ECOG ≥ 2 (10.5 vs 4.1 months). The use of chemotherapy proved to be a significant factor associated with survival time. The route of administration despite showing difference between groups was not statistically significant. No treatment-related adverse effects were reported. **Conclusions:** survival times obtained in patients treated with EVA were equal to and even, in some cases, better than those obtained in countries with high health surveillance.

Key words: *Viscum album* L., mistletoe, survival time, pancreatic cancer, parenteral treatment.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas exocrino es considerado una de las neoplasias más letales a nivel mundial. En Estados Unidos es la cuarta causa de muerte oncológica y la segunda en el grupo de neoplasias gastrointestinales.[1] Según estadísticas del 2018 de Global Cancer Observatory, en el Perú el cáncer de páncreas ocupó el decimocuarto puesto en incidencia con 1,557 casos nuevos, y el décimo puesto en mortalidad con 1,433 muertes reportadas.[2]

Los tumores en estadios primarios (I, II) pueden ser resecables en un 15-20% de los casos, sin embargo, estos tumores suelen ser asintomáticos. En muchos casos se evidencia recién en estadio avanzado (III, IV). Para tumores resecables (estadio I y II), la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante con gemcitabina combinado con capecitabina es la terapia estándar, con una sobrevida a 5 años del 30%.[3] En enfermedad metastásica, FOLFIRINOX (ácido folínico, fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino) o nab-paclitaxel combinado con gemcitabina son las terapias estándar, las cuales reportan una ventaja en la sobrevida comparado con gemcitabina sola.[4] Sin embargo, solo se recomienda su uso en pacientes con buen estado funcional, es decir con un puntaje de la escala de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1 y sin comorbilidades limitantes debido a la alta toxicidad y efectos adversos relacionados. Para paciente con estado funcional de regular a malo (ECOG >2) se recomienda terapia paliativa.[3]

El *Viscum album* L. (Muérdago Europeo) es una planta hemi-parásita que crece en diferentes árboles hospederos como el pino, roble, manzano, etc. El extracto de la planta completa de *Viscum album* L. (EVA) es una mixtura de diferentes principios bioactivos, entre los más estudiados tenemos las lectinas de muérdago y las viscotoxinas.[5,6] Los efectos del VAE han sido descritos en diferentes estudios pre clínicos y clínicos, entre las más importantes se incluyen las propiedades antineoplásicas (efectos apoptogénicos y citotóxicos),[7,8] estimulación del sistema inmune,[9–11] regulación negativa de oncogenes,[12] reducción de migración celular,[13,14] e interferencia en la angiogénesis tumoral.[15] Los medicamentos a base del VAE son fabricados en forma de inyectables para uso parenteral por diversos

laboratorios farmacéuticos (Abnoba GmbH, Helixor Heilmittel GmbH, Iscador AG, etc.) en Alemania, país de alta vigilancia sanitaria, sujetos a controles de calidad por el Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos médicos de Alemania (BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte). El VAE es considerado el fitomedicamento (código ATC: L01CX, agente antineoplásico de origen vegetal) más prescrito en pacientes oncológicos en Europa.[15] Su uso está muy difundido en clínicas, hospitales y práctica privada de países como Alemania, Suiza y Austria.[16] Las vías de administración más utilizada son la subcutánea[17] e intravenosa[18] en dosis creciente según respuesta individual de cada paciente. Dependiendo de la localización del tumor, el estadio y la experticia del médico tratante, otras vías de administración como la intralesional[19], intratumoral[20–22] e intracavitario[23,24] han sido reportadas.

Diferentes estudios han reportado mejoras significativas en la calidad de vida y prolongación de la sobrevida global clínicamente significativa en los pacientes tratados solo con VAE o VAE con terapia convencional comparado con los pacientes que solo reciben terapia convencional.[25–27] Además, se han realizado estudios cuyos resultados indican que la terapia con VAE no interfiere con la terapia convencional, inclusive algunos estudios sugieren que el tratamiento con VAE mejora la tolerabilidad de la terapia convencional como quimioterapia y radioterapia, reduciendo sus efectos adversos.[28,29]

El número de casos de cáncer de páncreas en el Perú se incrementó en un 30% en los últimos años.[30] Ocho de cada diez pacientes son diagnosticados en estadio avanzado, por lo que en su mayoría solo pueden recibir terapia paliativa debido a la toxicidad del tratamiento quimioterápico estándar. Países que cuentan con un sistema de alta vigilancia sanitaria y socioculturalmente más desarrollados (Alemania y Suiza), tienen estudios que reportan mejoras en la calidad de vida y tiempo de supervivencia en pacientes con cáncer pancreático tratados con EVA. Sin embargo, Sudamérica no cuenta con estudios realizados en su población.

En nuestro país, a la fecha no se han evaluado los beneficios, riesgos e impacto sobre la historia natural de una enfermedad a partir de un registro longitudinal de

monitoreo clínico-terapéutico de pacientes que han recibido tratamiento de EVA parenteral. Por ese motivo, en el presente estudio se analizó el tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer pancreático avanzado que recibieron tratamiento de *Viscum album* L. parenteral en un establecimiento de salud privado en Lima-Perú durante el periodo de 2006 a 2020.

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Analizar el tiempo de supervivencia en pacientes con cáncer pancreático avanzado que recibieron tratamiento de *Viscum album* L. (muérdago europeo) parenteral atendidos en el establecimiento de salud privado "Centro Médico Antroposófico", Lima-Perú, durante el periodo 2006-2020.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar el tiempo de supervivencia de los pacientes en cada estadio avanzado (UICC III y UICC IV) tratados con *Viscum album* L. parenteral.

- Determinar el tiempo de supervivencia en pacientes según su estado funcional (ECOG 0-1 y ECOG ≥2) tratados con *Viscum album* L. parenteral.

- Determinar factores asociados (quimioterapia, radioterapia, cirugía, vía de administración) al tiempo de supervivencia de los pacientes tratados con *Viscum album* L. parenteral.

III. MARCO TEÓRICO

3.1. Cáncer de páncreas

3.1.1. Páncreas[31,32]

El páncreas es una glándula retroperitoneal, que se encuentra a nivel del cuerpo de la primera vértebra lumbar, mide aproximadamente 12-15 cm de largo y 2.5 cm de ancho, con un peso medio de 60-70 g. Se ubica por detrás de la curvatura mayor del estómago. Se divide en tres partes básicas: cabeza, cuerpo y cola. La cabeza es la porción dilatada del órgano y se encuentra rodeada por la curvatura del duodeno, así como por la arteria mesentérica superior y la esplénica. Detrás de la cabeza están la vena cava inferior y la aorta. Por encima y a la izquierda de la cabeza se ubica el cuerpo y continua con la cola de forma ahusada. La cola tiene relación con los vasos esplénicos, toca el bazo y queda situada delante del riñón y glándula suprarrenal izquierdos.

Los jugos pancreáticos son secretados por las células exocrinas dentro de los conductillos, estos se unen íntimamente para formar el conducto pancreático (conducto de Wirsung) y el conducto accesorio (conducto de Santorini), que vuelcan las secreciones en el intestino delgado. El conducto pancreático es el más largo de los dos y en la mayoría de las personas se une con el colédoco y entran en el duodeno como un conducto común llamado ampolla hepatopancreática (ampolla de Vater). La ampolla se abre en una elevación de la mucosa duodenal conocida como papila duodenal mayor, a unos 10 cm, por debajo del esfínter pilórico del estómago. El paso de los jugos pancreáticos y biliar por la ampolla hepatopancreática hacia el intestino delgado se encuentra regulado por un esfínter de músculo liso de la ampolla hepatopancreática (esfínter de Oddi). El conducto accesorio sale del páncreas y desemboca en el duodeno a unos 2.5 cm por encima de la ampolla de hepatopancreática.

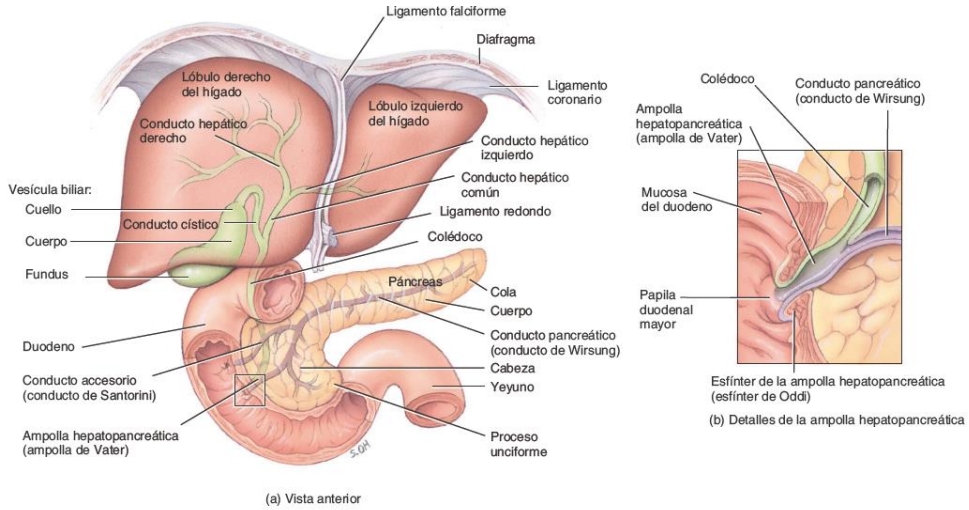


Figura 1. Anatomía del páncreas[31]

El páncreas está constituido por pequeñas agrupaciones de células epiteliales glandulares. Aproximadamente el 99% de los racimos (acinos pancreáticos), constituyen la porción exocrina del órgano. Las células acinosas secretan una mezcla de enzimas digestivas que reciben el nombre de jugo pancreático. El 1% restante de los acinos, llamados islotes pancreáticos (islotes de Langerhans), conforman la porción endocrina. Sus células secretan hormonas: glucagón (células alfa), insulina (células beta), somatostatina (células delta) y el polipéptido pancreático (células PP).

3.1.2. Epidemiología

En el Perú, aproximadamente 1 557 casos nuevos y 1433 muertes por cáncer de páncreas fueron registrados en el año 2018 según reporte oficial anual de Global Cancer Observatory (GCO) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).[2] En el 2017, este tipo de cáncer generó 1 262 casos nuevos y 1 227 muertes. Esto evidencia que en nuestro país ha ocurrido un incremento del 27% de casos nuevos y el 17% de muertes comparado con el año anterior.[33] El cáncer de páncreas en el Perú es la cuarta causa principal de muerte relacionada con el cáncer.[2] El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) informó que durante la última década se han duplicado el número de casos en varones y se ha incrementado en un 50% en mujeres.[34]

A nivel mundial, el cáncer de páncreas es la séptima causa principal de muerte de hombres y mujeres según base de datos de la Global Cancer Observatory (GCO).[35] En Estados Unidos de Norteamérica es la cuarta causa de muerte por cáncer. El 85% de los casos son adenocarcinomas que surgen del epitelio ductal. En general este tipo de cáncer es más frecuente en personas que habitan la parte occidental/industrializada del mundo. Las incidencias más altas se registran en países de altos ingresos de Norteamérica, Asia Pacífico y Europa occidental y central. Mientras que las personas que habitan Asia meridional y África subsahariana oriental y central reportan la más baja incidencia.[35] Según Global Burden of Disease Study[35], este tipo de cáncer es poco frecuente en personas menores de 45 años. La incidencia de casos alcanzó su punto máximo a los 65 a 69 años para los hombres y a los 75 a 79 años para las mujeres.

3.1.3. Factores de riesgo

Factores de riesgo ambientales

- **Hábito de fumar**: el riesgo relativo de desarrollar cáncer de páncreas en fumadores es al menos 1.5 de aquellos que no fuman y aumenta con la cantidad de cigarrillos consumidos.[36–38]

- **Obesidad e inactividad física**: una persona con IMC de al menos 30 kg/m^2 tiene un riesgo relativo de desarrollar cáncer de páncreas de 1.72 (IC 95% 1.19-2.48) mayor que aquellas con IMC menor a 23 kg/m^2. El sobrepeso tiene un riesgo relativo de 1.81 (IC 95% 1.31-2.52). Mientras que la actividad física se relaciona de forma inversa, con un riesgo relativo de 0.45 (IC 95% 0.29-0.70).[39]

- **Dieta**: personas con una alta ingesta de frutas, vegetales, granos, leche, frijoles y aceites (vegetales no hidrogenados y los de pescado, nueces y semillas) y una menor ingesta de grasas saturadas, sodio, calorías de grasas sólidas,

alcohol y azúcar agregada tienen un menor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas (HR: 0.85, IC 95% 0.74-0.97).[40]

- **Infección con *Helicobacter pylori***: se asocia con un aumento de la probabilidad de desarrollar cáncer de páncreas (OR 1.47, IC 95% 1.2-1.8).[41]

- **Diabetes mellitus, metabolismo de la glucosa y resistencia a la insulina**: tener diabetes mellitus duplica el riesgo relativo de desarrollar cáncer de páncreas (RR: 2.08, IC 95% 1.87-2.32).[42] El riesgo también aumenta en personas con alto nivel de glucosa plasmática (HR 2.16, IC 95% 1.05-4.42), insulina plasmática (HR 2.90, IC 95% 1.22-6.92), y con resistencia a la insulina (HR 2.71, IC 95% 1.19-6.18).[43]

Factores de riesgo hereditarios

- **Antecedentes familiares y síndromes de predisposición genética**: aproximadamente el 5-10% de las personas con cáncer de páncreas tienen antecedentes familiares.[44] Las bases moleculares identificadas que a la vez son factores de riesgo para otros tipos de cáncer incluyen a los genes *BRCA, ATM, TP53, STK11, PALB2, CDKN2A* y *MLH1*.[45]

- **Grupo sanguíneo**: las personas con grupo sanguíneo A, AB o B tiene más riesgo de desarrollar cáncer de páncreas comparado con las personas con grupo sanguíneo O (HR de 1.32, 1.51 y 1.72, respectivamente).[46]

3.1.4. Patología

El término "neoplasias pancreáticas exocrinas" incluye todos los tumores que están relacionados con las células pancreáticas ductales y acinares y sus células madre (incluido el pancreatoblastoma). Más del 95% de las neoplasias malignas del páncreas surgen de los elementos exocrinos. Las neoplasias que surgen del

páncreas endocrino (es decir, los tumores de células de los islotes) comprenden no más del 5% de las neoplasias pancreáticas.[47]

Clasificación de las neoplasias pancreáticas:

- **Benigno:** las neoplasias benignas, como el cistadenoma seroso, se curan de manera confiable solo con extirpación quirúrgica.

- **Lesiones premalignas:** lesiones con el potencial de progresar a malignidad. Una tendencia reciente en la histopatología de estas lesiones premalignas es designar el grado de displasia como "bajo grado" o "alto grado" (en lugar de tres grados, como leve/moderado/grave o bajo/intermedio/alto).[48] Cuando se usa la convención de dos grados, las lesiones de bajo grado incluyen aquellas clasificadas como displasia de bajo o intermedio grado, mientras que las lesiones de alto grado son aquellas con displasia severa.

- **Maligno:** varios tipos de tumores malignos surgen en el páncreas exocrino, los principales tipos histológicos y su prevalencia se detallan a continuación:
  - Adenocarcinoma ductal y subtipos: 85 a 90%
  - Neoplasia mucinosa papilar intraductal con un carcinoma invasivo asociado: 2 a 3%
  - Neoplasia quística mucinosa con un carcinoma invasivo asociado: 1%
  - Neoplasia pseudopapilar sólida: <1%
  - Carcinoma de células acinares: <1%
  - Pancreatoblastoma: <1%
  - Cistadenocarcinoma seroso: <1%

3.1.5. Presentación clínica

Los estadios iniciales del cáncer de páncreas son usualmente asintomáticos, la enfermedad se torna aparente cuando el tumor invade los tejidos o realiza metástasis. La mayoría de los pacientes que presentan síntomas atribuibles al cáncer pancreático se encuentran ya en estadios avanzados de la enfermedad.[49]
Los síntomas típicos que se presentan incluyen dolor abdominal o de espalda media, ictericia obstructiva y pérdida de peso. La pérdida de peso puede surgir de

la anorexia, la mala digestión por la obstrucción ductal pancreática y la caquexia. La obstrucción del conducto pancreático puede provocar ataques de pancreatitis. La trombosis venosa profunda y superficial no es inusual y puede ser un signo de enfermedad maligna. La obstrucción de la salida gástrica acompañada de náuseas y vómitos a veces ocurre en estadios avanzados de la enfermedad. Las manifestaciones menos comunes incluyen paniculitis y depresión. Aproximadamente un 25% de los pacientes con cáncer de páncreas tienen diabetes mellitus y un 40%, intolerancia a la glucosa al momento del diagnóstico.[50]

3.1.6. Diagnóstico y estadificación

La *tomografía computarizada* (TC) es la modalidad de imagen más ampliamente disponible y mejor validada para el diagnóstico y estadificación de pacientes con cáncer de páncreas.[51] El protocolo de TC de páncreas involucra imágenes transversales trifásicas (fase arterial, arterial tardía y venosa) con cortes delgados.[52] Una razón para la TC trifásica es que la diferencia entre el parénquima y el adenocarcinoma es más alto durante la fase arterial tardía, proporcionando así una clara distinción entre una lesión hipodensa en el páncreas y el resto del órgano. La *ecografía endoscópica* también es muy precisa para el diagnóstico de cáncer de páncreas, y la toma de muestra para la citología diagnóstica se puede realizar en ese momento. La resonancia magnética puede utilizarse para la estadificación en pacientes que no pueden tolerar el contraste intravenoso en la TC.

La **estadificación clínica** clasifica a los pacientes con cáncer de páncreas según la posibilidad de extirparlo con cirugía y las partes a las que se ha diseminado: extirpable, extirpable límite, localmente avanzado y metastásico (Tabla 1-2); dirigiendo el tratamiento inicial más apropiado. Se recomiendan las imágenes de tórax (radiografía o TC) para detectar metástasis pulmonares. La tomografía computarizada por emisión de positrones (PET/TC) actualmente no es parte de la estadificación de rutina, pero puede ser útil si se sospecha metástasis, como en el caso de las lesiones indeterminadas por TC, y podría ser mejor en la identificación de la enfermedad metastásica. La laparoscopia puede detectar metástasis peritoneales, pero no se realiza de forma rutinaria antes de proceder con la

resección pancreática. Las cantidades preoperatorias de antígeno de carbohidrato 19-9 (CA19-9) de más de 100-200 U/ml predicen la irresecabilidad y la supervivencia.[53]

Tabla 1. Estadios clínicos del cáncer de páncreas, prevalencia y tiempo de supervivencia[1]

Extirpable (10%, tiempo de supervivencia: 17-23 meses)
Estadio 0 (Tis, N0, M0) Estadio IA (T1, N0, M0) Estadio IB (T2, N0, M0) Estadio IIA (T3, N0, M0) Estadio IIB (T1, N1, M0; T2, N1, M0; T3, N1, M0)
Extirpable límite (10%, tiempo de supervivencia: hasta 20 meses)
Estadio III (T4, cualquier N, M0) El tumor rodea <180° de circunferencia de la arteria mesentérica superior o arterias celíacas, o un segmento corto de la arteria hepática o la vena mesentérica superior, la vena pulmonar o la confluencia de estas venas.
Localmente avanzado (30%, tiempo de supervivencia: 8-14 meses)
Estadio III (T4, cualquier N, M0) El tumor rodea > 180° de circunferencia de la arteria mesentérica superior o arterias celíacas, cualquier compromiso venoso irreconstruible.
Metastásico (60%, tiempo de supervivencia: 4-6 meses)
Estadio IV (cualquier T, cualquier N, M1)

Tabla 2. Sistema de estadificación TNM: Tumor primario, Ganglios linfáticos regionales, Metástasis distante[1]

T= Tumor primario
TX: tumor primario no puede ser evaluado T0: sin evidencia de tumor primario Tis: carcinoma in situ T1: tumor limitado al páncreas, ≤2 cm en su mayor dimensión T2: tumor limitado al páncreas, >2 cm en su mayor dimensión T3: tumor se extiende más allá del páncreas, sin invasión del tronco celiaco o arteria mesentérica superior (o extensión a la vena porta o arteria mesentérica superior pero aun resecable) T4: tumor afecta el tronco celiaco o arteria mesentérica superior (tumor primerio irresecable)
N= Ganglio linfático regional
NX: ganglio linfático regional no puede ser evaluado N0: sin metástasis en ganglio linfático regional N1: metástasis en ganglio linfático regional
M= Metástasis distante
M0: sin metástasis distante M1: metástasis distante

3.1.7. Principios del tratamiento actual

El cáncer de páncreas es una enfermedad heterogénea a nivel molecular, patológico y clínico. La respuesta del paciente al tratamiento y sus resultados dependerán de muchos factores que incluyen la biología de su cáncer, estado funcional, y el patrón de progresión de su enfermedad. La optimización del tratamiento de estos pacientes resulta en reto constante para los profesionales multidisciplinarios que lo abordan (Tabla 3-4).

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer pancreático según estadificación[54]

Extirpable
• Cirugía inicial seguida de terapia adyuvante (gemcitabina o 5-fluorouracilo)*
Extirpable límite
• Quimioterapia neoadyuvante con FOLFIRINOX o gemcitabina más paclitaxel unido a albúmina, con o sin quimiorradiación seguido de cirugía • Cirugía inicial seguida de terapia adyuvante (ver arriba)
Localmente avanzado
• Quimioterapia como para enfermedad metastásica (ver más abajo). • La quimiorradiación no está indicada después de la monoterapia con gemcitabina, pero a menudo se usa después de la quimioterapia combinada como se indicó anteriormente (seguida de cirugía en casos altamente seleccionados)
Metastásico (primera línea)
• FOLFIRINOX (pacientes con ECOG 0–1)* • Gemcitabina más paclitaxel unido a albúmina (pacientes con ECOG 0–2)* • Monoterapia con gemcitabina o la mejor atención de apoyo (pacientes con ECOG> 2) • La radioterapia se puede utilizar en circunstancias seleccionadas para aliviar el dolor y prevenir fracturas patológicas
Metastásico (segunda línea)
• Luego de una terapia de primera línea basada en gemcitabina, quimioterapia basada en 5-fluorouracilo (5-fluorouracilo y oxaliplatino o 5-fluorouracilo e irinotecán liposomal)* • Luego de una terapia de primera línea basada en 5-fluorouracilo, gemcitabina en monoterapia o gemcitabina más paclitaxel unido a albúmina • La radioterapia se puede usar en circunstancias seleccionadas para aliviar el dolor y prevenir fracturas patológicas.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FOLFIRINOX, ácido fólico, 5-fluorouracil, irinotecan y oxaliplatino. *Información basada en ensayos clínicos randomizados.

Tabla 4. Opciones de tratamiento para complicaciones del cáncer pancreático[54]

Dolor*
• Seguir la escalera de dolor de cáncer de la OMS[55] • Neurólisis del plexo celíaco (comúnmente guiada por ecografía, raramente transcutánea o intraoperatoria)[56] • Esplacnicectomía toracoscópica en casos individuales[57]
Obstrucción biliar*
• Stents metálicos autoexpandibles cubiertos[58] • Drenaje percutáneo (pacientes seleccionados con bajo rendimiento o después de la falla de un stent endoscópico) • Bypass quirúrgico (pacientes seleccionados con buen estado funcional cuando un stent falla o no es factible)
Obstrucción de la salida gástrica*
• Stents metálicos autoexpandibles[59] • Gastrostomía endoscópica percutánea (rara vez en pacientes con un bajo estado funcional y después de la falla de un stent endoscópico) • Bypass quirúrgico (utilizado en pacientes seleccionados con buen estado funcional cuando un stent falla o no es factible)
Caquexia y anorexia*
• Aumento de la ingesta calórica • Manejo de los síntomas (depresión y obstrucción de la salida gástrica) • Intervención farmacológica (corticosteroides, cannabinoides y otros orexigénicos[a])‡
Insuficiencia exocrina
• Tratamiento empírico con enzimas pancreáticas • Inhibidores de la bomba de protones para una mayor eficacia
Depresión
• Cribado regular[60] • Medicamentos antidepresivos en combinación con psicoterapia

*Enfoque multidisciplinario. ‡ Escasa evidencia, revisada en REF. 261. Adaptado con permiso de REF. 260, Cancer Network.[a] Fármaco estimulante del apetito.

3.2. *Viscum album* L.

3.2.1. Botánica y distribución

Viscum album L., cuyo nombre común es muérdago, es un arbusto dioico de hoja perenne, hemiparásito que crece en varios árboles hospederos y es polinizado por insectos y aves. Se encuentra comúnmente en las coronas de los árboles caducifolios de hoja ancha, incluidos los manzanos, pinos, fresnos, cedros del Líbano, y otros árboles. *Viscum album* recibe nutrientes adicionales a través de la

vía del haustorio fijada a su hospedero, pero también es capaz de realizar fotosíntesis. Tiene tallos amarillo-verdosos y lisos de 30-100 cm de largo con ramificaciones dicotómicas. Las hojas son lingüiformes, en pares opuestos, más anchas hacia el final, 2-8 cm de largo, 1-2.5 cm de ancho, textura de cuero y de un color amarillo verdoso opaco. Las pequeñas flores son discretas y de color verde amarillento, se agrupan en las horquillas de las ramas, tienen un diámetro de 2-3 cm. Ni las flores masculinas ni femeninas presentan corola. El fruto es una baya blanca, lisa, que madura en diciembre, y contiene una semilla cubierta por la pulpa muy pegajosa.[61] Basado en el color del fruto, la forma y el tamaño de la hoja, y el árbol hospedero, se han clasificado numerosas subespecies de *Viscum album*.

Geográficamente, el muérdago se distribuye desde el norte de África al sur de Inglaterra y las regiones sur de Escandinavia, a través de Europa Central hasta el suroeste y el este de Asia hasta Japón. En el Reino Unido, el *Viscum album* se distribuye desde East Devon hasta Yorkshire, y es excepcionalmente común en Londres y en las regiones del centro y sur de Inglaterra.

Figura 2. *Viscum album* L. sobre su árbol hospedero

Figura 3. Brote y crecimiento del *Viscum album* L. sobre su árbol hospedero

Figura 4. *Viscum album* L. en época de verano (sin bayas) e invierno (con bayas)

Figura 5. Tallo, hoja, flor y fruto (baya) de *Viscum album* L.

3.2.2. Composición química

El extracto de *Viscum album* L. (VAE) de la planta completa es una mezcla de una diversidad de compuestos farmacológicamente activos. A continuación, se detallan en la tabla 5 aquellos tabulados por los investigadores Urech K y Baumgartner S.[5]

Tabla 5. Compuestos químicos identificados en el *Viscum album* L.[5]

Clase de compuesto		Compuesto
Proteína	Tionina	Viscotoxinas A1, A2, A3, B, B2, C1, 1-PS
	Lectina	Lectinas de Muérdago I (MLI), II (MLII), III (MLIII); Lectina de Muérdago con unión a quitina 1 (cbML1), 2 (cbML2), 3 (cbML3)
Péptido	Oligopéptido	Glutatión
Aminoácido		Arginina, cistina, ácido γ-aminobutírico
Amina		Acetilcolina, colina, tiramina, histamina
Proteoglicano		Arabinogalactano-proteinas
Polisacárido		Poli-1 → α4 ácido galacturónico metilado, arabinogalactano, rhamnogalacturonano, xiloglucano
Ácido graso		Ácido oleico, ácido palmítico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquídico, ácido cerótico, ácido esteárico, ácido lignocérico
Compuesto fenólico	Flavonoide	2′-hidroxi-4 ′, 6′-dimetoxicalcone-glucosido, 2′-hidroxi-4 ′, 6 ′ trimetoxicalcone-glucosido, 2′-hidroxi-4 ′, 6′-dimetoxi-chalcona-4- O- [apiosilo (1 → 2)] glucósido, (2R) -5,7-dimetoxiflavanona-4′-O-glucosid, (2S) -3 ', 5,7-trimetoxi-flavanona-4′-O-glucoside, homoeriodictyol-7 -O- glucósido, rhamnazin-3,4′-di-O-glucósido, 5,7-dimetoxi-4′- hidroxiflavón *Después de la hidrólisis ácida*: homoeriodyctiol, sakuranetin, rhamnazin, isorhamnetin, quercetin, 6 diferentes metilésteres de quercetin, kaempferol, naringenin
	Fenilpropanoide	Syringenin-4′-O-glucósido (syringin), syringenin-4′-O-apiosyl-1 → 2 glucósido (syringoid), syringaresinol-4,4′-O-glucósido, eleuterósido E, syringaresinol-mono-O-glucósido, ácido sinapico, ácido cinámico, ácido rosmarínico, ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido clorogénico, ácido isoclorogénico, ácido siringico, ácido p y m-cumarico
	Otros ácidos fenólicos	Ácido gálico (ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico), ácido digálico, ácido para-OH benzoico, ácido siríngico (ácido trihidroxibenzoico metilado), ácido protocatechuico (ácido 3,4-dihidroxibenzoico), ácido vanílico (ácido dihidroxibenzoico metilado), gentísico ácido (ácido 2,5-dihidroxibenzoico), ácido salicílico (ácido 2-hidroxibenzoico), ácido elágico
Terpenoide	Triterpenoide	Ácido oleanólico, ácido betulínico, ácido ursólico, β-amirina, acetato de β-amirina, lupeol, acetato de lupeol
	Tetraterpenoide	Carotina
Fitoesterol		β-sitosterol, estigmasterol
Sustancia inorgánica		Manganeso, potasio, calcio (oxalato de calcio)
Compuestos varios		Ácido ascórbico, ácido 7-iso-jasmónico y su precursor ácido 12-oxofitodienoico

3.2.3. Efectos farmacoterapéuticos – Mecanismo de acción

A partir del extracto de *Viscum album* L. (EVA) se han aislado varios compuestos farmacológicamente activos, como las lectinas de muérdago (ML I, II y III)[62], viscotoxinas[63,64], oligo y polisacáridos[65,66], triterpenoides[67], y otros[16,68]. Las principales propiedades in vitro del EVA son su efecto citotóxicos e inhibidor del crecimiento de una variedad de líneas de células tumorales humanas, linfocitos y fibroblastos[16,68]. Los efectos citotóxicos se deben principalmente a las lectinas del muérdago que inducen la **apoptosis**[69–71], mientras que las viscotoxinas inducen la **muerte celular necrótica**[70,72]. También es reconocido por su **actividad inmunomoduladora** (Tabla 6): estudios in vitro e in vivo han reportado la activación de monocitos / macrófagos, granulocitos, células asesinas naturales (NK), lisis de células tumorales mediada por células NK, células T (especialmente células T auxiliares) y la inducción de diversas citosinas.[16,68,73] Asimismo, **regula negativamente (down-regulation)** a los genes tumorales, **reduce la motilidad** y la **invasividad** de las células tumorales[73] y muestra **efectos antiangiogenéticos**[15]. Incluso, posee **propiedades estabilizadoras** del ADN, reducen el daño cromosómico y mejoran la reparación del ADN.[74–77] En animales, el EVA muestra potentes efectos antitumorales cuando se administra directamente en el tumor o de forma sistémica.[16,68,78]

Los efectos clínicos del EVA se han investigado en un gran número de estudios incluyendo 43 ensayos controlados aleatorios prospectivos.[79] Con respecto a la calidad de los estudios y la consistencia de los resultados, la mejor evidencia sobre su eficacia existe para la mejora de la calidad de vida, el aumento de peso y la mejor tolerabilidad de las terapias citorreductoras (quimioterapia, radioterapia, cirugía).[17,25,80] En cuanto a la supervivencia, un ensayo controlado aleatorio en Belgica, reportó un beneficio muy significativo en el cáncer de páncreas avanzado.[26] Otros estudios tambien reportaron resultados similares.[78,81–83]. Se han observado repetidamente remisiones tumorales después de su aplicación localizada (intralesional, intratumoral). Este hallazgo es consistente con la investigación preclínica sobre citotoxicidad y tratamiento de tumores en animales. Durante la terapia habitual en dosis bajas, las remisiones tumorales son

raras. Por ese motivo, las remisiones tumorales se han reportado principalmente en estudios pequeños, series de casos y casos únicos.[78,84–94]

Tabla 6. Efectos inmunomoduladores atribuidas al *Viscum album* L.[10]

Actividades	Tipo de estudio
Aumento de los leucocitos, eosinófilos y granulocitos	ECA, ensayo controlado con placebo[95,96]
Inducción de anticuerpos específicos contra componentes del EVA	ECA[97]
Aumento de la secreción de citoquinas	Estudio clínico[98]
Aumento de linfocitos	Estudio clínico[99]
Aumento de la actividad de celulas NK	Estudio clínico[99–101]
Refuerzo de la lisis de glioblastomas mediada por células NK	Estudio preclínico[102]
Aumento de neutrófilos y de la actividad de granulocitos	Estudio clínico[101]
Aumento de la actividad de células NK	Estudio preclínico[103]
Mejora de la respuesta inmunitaria celular y humoral	Estudio preclínico[104]
Aumento de la actividad de células NK durante la cirugía	Estudio clínico, ECA[105–107]
Mejora de la maduración de células dendríticas	Estudio preclínico[108]
Suspensión de la inmunosupresión de células dendríticas inducida por tumores	Estudio preclínico[109]

3.2.4. Producto farmacéutico

La **medicina antroposófica** se fundamenta en la medicina basada en la evidencia (investigación clínica científica,[111] experiencia médica-terapéutica[112] y la preferencia del paciente) [110] y agrega una comprensión antroposófica del ser humano que incluye cuatro constituciones: física, vital-funcional, anímica y espiritual. El tratamiento integrativo en Medicina Antroposófica incluye medicamentos antroposóficos,[113] aplicaciones externas en enfermería,[114] terapia corporal (masaje rítmico y masaje Pressel), euritmia, terapia artística y psicoterapia. Estas son seleccionadas para indicaciones médicas específicas y se complementan entre sí. El diagnóstico sobre la base de la constitución cuádruple del paciente determina la necesidad general de tratamiento antroposófico.

Los **medicamentos antroposóficos** se elaboran a partir de materias primas de origen natural que incluye minerales, plantas y animales. Los procesos farmacéuticos antroposóficos estan descritos en la Farmacopea Europea (Pharmacopoea Europaea), Farmacopea Homeopática Alemana (HAB), la

Farmacopea Suiza (Pharmacopoea Helvetica) y el Codex Farmacéutico Antroposófico (APC).[115] El origen, la fabricación y la aplicación de estos medicamentos inicio con PhD Rudolf Steiner, quien fundó la medicina antroposófica a principios del siglo XX junto con la Dr. med. Ita Wegman. Steiner introdujo el uso del extracto de *Viscum album* L. en la oncología, y actualmente es el medicamento antroposófico más estudiado y prescrito.[16] Los preparados farmacéuticos antroposóficos de muérdago más frecuentemente recetados son AbnobaVISCUM®, Helixor®, Iscador® e Iscucin®, los que se producen de extractos de planta completa de muérdago.

Fórmula cuali-cuantitativa AbnobaVISCUM®[116]	**0.2 mg**	**2 mg**	**20 mg**
Extracto de *Viscum album* L.	0.2 mg	2 mg	20 mg
Fosfato de sodio monobásico dihidratado	20.6 mg	20.6 mg	20.3 mg
Ácido ascórbico	3.4 mg	3.4 mg	3.1 mg
Agua para inyectable		c.s.p. 1 ml	

3.3. Análisis de supervivencia[117,118]

El análisis de supervivencia es un método que considera al tiempo y al estado como la variable desenlace. Junto con la calidad de vida y la seguridad son unos de los principales indicadores de beneficios terapéuticos de una nueva droga oncológica.[119]

Sus elementos y características del análisis:

- **Variable desenlace (dependiente)**: tiempo hasta que el evento ocurre. Se necesita definir propiamente el tiempo de inicio (diagnóstico, entrada al estudio, nacimiento) y el evento (muerte, recurrencia, alta de un hospital) adecuadamente.

- **Escala de tiempo**: continua, cuando se conoce el tiempo exacto hasta un evento (p. ej. tiempo hasta la muerte) o discreta, cuando el tiempo hasta el evento es continuo, pero está registrado solo para un intervalo (p. ej. año en que un niño dejó los estudios).

- **Indicador del evento o estado (δ)**: se observó el evento en el momento "t" (δ = 1); o el tiempo hasta el evento fue censurado (δ = 0).

- **Censura**: cuando el estudio termina antes que se observe el evento (censura administrativa), cuando el paciente abandona el estudio o se muda, o cuando el paciente es perdido al seguimiento o monitoreo.

- **Función de supervivencia**:

  S(t) = Pr [T > t] para todo t ≥ 0

  Donde:

  S(t) = Función de supervivencia en el tiempo t

  T= Tiempo de supervivencia al azar

  t = tiempo específico

  Pr (T > t) = Probabilidad de que el T sea mayor que el tiempo t

3.3.1. Análisis de Kaplan-Meier

Es un análisis de supervivencia de estimados no paramétricos. En un momento específico t, se puede contar el número de sujetos que están en riesgo para que tengan el evento, es decir que en ese momento específico se sabe que están vivos y, por lo tanto, analiza cuantas muertes ocurren en el siguiente pequeño intervalo de tiempo de longitud Δ. Nos permite calcular así la probabilidad de morir en el t + Δ dado que T>t.

Notación:

t_i = tiempo de seguimiento en el momento i

d_i = número de muertes en el momento i

l_i = número de censuras en el momento i

R_i = número de sujetos en riesgo en el momento i

Función de supervivencia según estimados de Kaplan-Meier:

$$S(t) = \prod_{ti \leq t} (1 - d_i / R_i)$$

$$= (1 - d_1 / R_1) \times (1 - d_2 / R_2) \times \ldots \times (1 - d_j / R_j)$$

Tabla de supervivencia según estimados de Kaplan-Meier:

En la columna t_i solo se enlistan los tiempos de seguimiento en los que han ocurrido los eventos, tanto de muerte como de censura.

Tabla 7. Tabla de estimados de Kaplan-Meier

t_i	R_i	d_i	l_i	d_i / R_i	$(1 - d_i / R_i)$	S(t)
t_0	R_0	d_0	l_0	d_0 / R_0	$(1 - d_0 / R_0)$	1
t_1	R_1	d_1	l_1	d_1 / R_1	$(1 - d_1 / R_1)$	$S(t_1)$
t_2	R_2	d_2	l_2	d_2 / R_2	$(1 - d_2 / R_2)$	$S(t_2)$
…	…	…	…	…	…	…
t_j	R_j	d_j	l_j	d_j / R_j	$(1 - d_j / R_j)$	$S(t_j)$

Gráfica de supervivencia según estimados de Kaplan-Meier:

Esta gráfica de estimados es un intermedio entre dos supuestos extremos: que todos los sujetos censurados mueren siguiendo inmediatamente a la censura y que todos los sujetos censurados sobreviven a todos los demás. Como la censura es una forma de valor faltante (desde un punto del tiempo hasta adelante ya no se conoce que ocurre con el sujeto observado) que puede conducir a sesgo, el método de Kaplan-Meier permite asumir que los sujetos cuyas observaciones son censuradas en el momento t son representativas de todos los sujetos que sobreviven hasta t.

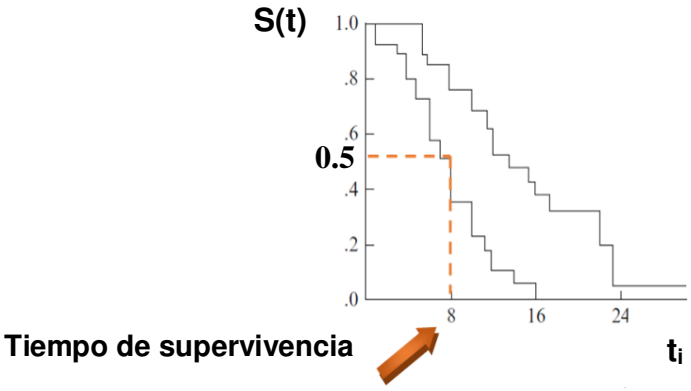


Figura 6. Gráfica de Kaplan-Meier. Tiempo de supervivencia = t_i donde la mitad de los sujetos en seguimiento ha sobrevivido [S(t) = 0.5].

3.3.2. Prueba de Log-Rank

Prueba estadística que permite comparar curvas completas de supervivencia, permitiendo evaluar si existe una diferencia estadísticamente significativa entre grupos comparados (p. ej. diferentes tratamientos, dosis o estadios). Notación: $t_1 < t_2 < \ldots t_j$ son los tiempos hasta evento ordenados en los grupos combinados. Para cada momento ti, i= 1, 2, …, l, se crea una tabla de 2x2

Tabla 8. Tabla para los estimados de Log-Rank

	Grupo 1	**Grupo 2**	**Totales**
Muertes en t_i	d_{1i}	d_{2i}	d_i
Sobrevivientes en t_i	s_{1i}	s_{2i}	s_i
En riesgo en t_i	n_{1i}	n_{2i}	n_i

Para cada ti se compara el número de eventos observados con el que esperaríamos bajo la Ho: $S(t_1) = S(t_2)$.

Prueba estadística Log-Rank

$$T_L^2 = [\sum_{i=1}^{I} (O_i - E_i)]^2 / [\sum_{i=1}^{I} V_i]$$

Denotación:

- Observados: $O_i = d_{1i}$
- Esperados: $E_i = (n_{1i} \times d_i) / n_i$
- Varianza: $V_i = (n_{1i} \times n_{2i} \times d_i \times s_i) / [n_i^2 (n_i-1)]$

Tiene una distribución aproximada de tipo Chi cuadrado con 1 grado de libertad.

3.4. Estado funcional de pacientes oncológicos

El estado funcional de un paciente oncológico se define como el grado de actividad que puede realizar, junto con su capacidad de autocuidado.[120] Resulta como una herramienta médica de resumen que describe el estado de los síntomas y las funciones con respecto al estado ambulatorio y la necesidad de atención del paciente. Por ese motivo el estado funcional suele considerarse un factor

importante para clasificar a los pacientes o también para determinar el pronóstico de su enfermedad. En la práctica médica oncológica suelen usarse el Índice de Karnofsky (puntaje: 0-100) y el grado ECOG (puntaje: 0-5). La Sociedad médica europea de oncología (ESMO) estableció una equivalencia entre ambas para facilitar su uso (Tabla 9).[121]

Tabla 9. Escalas de estado funcional: Equivalencias entre las puntuaciones del Índice de Karnofsky y el ECOG.

Estado de Karnofsky	Índice de Karnofsky	ECOG	Estado ECOG
Normal, sin limitaciones. Sin evidencia de enfermedad.	100	0	Totalmente activo, con capacidad de llevar a cabo todo el rendimiento previo a la enfermedad sin restricciones.
Capaz de realizar actividades normales. Signos o síntomas menores de enfermedad.	90	0	
Actividad normal con esfuerzo, presencia de algunos signos o síntomas	80	1	Restringido en actividades físicamente extenuantes pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, p. Ej., Trabajo en casa ligera, trabajo de oficina
Cuida de si mismo. No es capaz de realizar actividad normal o un trabajo activo.	70	1	
Requiere ayuda ocasional, pero es capaz de atender la mayoría de sus necesidades.	60	2	Ambulatorio y capaz de todos los cuidados personales pero incapaz de realizar ninguna actividad laboral. Arriba y aproximadamente más del 50% de las horas de vigilia
Requiere una asistencia considerable y atención médica frecuente.	50	2	
Discapacitado. Requiere cuidados y asistencia especiales.	40	3	Capaz de autocuidado limitado, confinado a la cama o silla más del 50% de las horas de vigilia
Gravemente discapacitado. La hospitalización es indicada, aunque la muerte no es inminente.	30	3	
Muy enfermo. La hospitalización y el tratamiento de apoyo activo son necesarios.	20	4	Completamente discapacitado. No puede realizar ningún cuidado personal. Totalmente confinado a la cama o silla.
Moribundo	10	4	
Muerto	0	5	Muerto

IV. METODOLOGÍA

4.1. Tipo y diseño de investigación

Estudio observacional, descriptivo, serie de casos y retrospectivo, clasificado dentro de los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM), sobre el uso de un inyectable a base del extracto de *Viscum album* L.

4.2. Ámbito y área de estudio

El presente estudio se realizó en el establecimiento de salud privado I-2 Centro Médico Antroposófico (CMA) ubicado en el distrito de Lince, departamento de Lima, Perú. En este centro se atienden pacientes generales y en su mayoría oncológicos de diversos estadios y tipos de cáncer. Este lugar es el único establecimiento de salud en el Perú especializado en el uso oncológico del *Viscum album* L. El área de estudio fue el Servicio de monitoreo clínico-terapéutico de pacientes oncológicos.

4.3. Unidad de análisis

Historia clínica de paciente con cáncer pancreático avanzado.

4.4. Población

Todas las historias clínicas de los pacientes con cáncer pancreático avanzado (UICC III - UICC IV) atendidos en el establecimiento de salud "Centro Médico Antroposófico", que durante el periodo enero 2006 – diciembre 2020 fueron 52.

Criterios de inclusión

Historias clínicas de pacientes con:

- Edad mayor de 18 años
- Tratamiento con *Viscum album* L. parenteral (subcutánea o endovenoso).

Criterios de exclusión

Historias clínicas de pacientes con:

- Diagnostico adicional de otro tipo de cáncer

4.5. Muestra

El cálculo se realizó empleando la siguiente fórmula para población finita:

$$\boldsymbol{n = \frac{N.s^2.z^2}{(N-1).d^2 + s^2.z^2}} \qquad n = \frac{(52).(0.5)^2.(1.96)^2}{(51).(0.05)^2 + (0.5)^2.(1.96)^2}$$

Donde: n = Tamaño de muestra

N = Tamaño de la población (52)*

s = Desviación estándar de la población (0.5)

z = 1.96 (95% de confianza)

d = Nivel de precisión absoluta (0.05)

*Datos histórico de pacientes con cáncer de páncreas avanzado que fueron atendidos en el CMA durante el periodo de enero 2006 y diciembre 2020.

El cálculo del tamaño de muestra para el presente estudio resultó en 46 pacientes. Para fines prácticos se decidió utilizar toda la población (N = 52) de la lista completa de historias clínicas de pacientes ingresados al registro para el monitoreo clínico-terapéutico del establecimiento.

4.6. Materiales

La obtención de información clínica-terapéutica, sociodemográfica y demás información relevante de los pacientes fue a partir de los siguientes materiales:

- Historia clínica
- Ficha de registro de monitoreo clínico - terapéutico
- Ficha de recolección de datos (Anexo 2)

La búsqueda de información científica se realizó en las siguientes bases de datos:

- UpToDate

- Medscape
- PubMed
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM (Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos de la República Federal de Alemania)
- Mistletoe-therapy.org
- Anthromedics.org
- Guías clínicas (ESMO: European Society for Medical Oncology, ASCO: American Society of Clinical Oncology, MINSA: Ministerio de Salud del Perú)

4.7. Métodos

- **Revisión de las Fichas de registro del monitoreo clínico - terapéutico**

La recolección de los datos se realizó a través de la ficha de registro de monitoreo clínico-terapéutico de cada paciente. Una vez aplicado el tratamiento parenteral con *Viscum album* L. (vía endovenosa: 2.5 – 3 h o subcutánea: 5 min), el paciente es monitorizado por la enfermera a cargo mediante llamadas telefónicas 2 a 3 veces por semana (según indicación médica) al día siguiente de cada tratamiento parenteral recibido. De este registro se obtiene información relevante tal como:

- **Estadificación**: realizado a partir de los criterios de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), acorde con la tabla 1 (Estadios clínicos del cáncer de páncreas, prevalencia y tiempo de supervivencia) y tabla 2 (Sistema de estadificación TNM: Tumor primario, Ganglios linfáticos regionales, Metástasis distante).
- **Capacidad funcional**: determinado a partir de las escalas de Índice de Karnofsky y el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), acorde a la tabla 9 (Escalas de estado funcional: Equivalencias entre las puntuaciones de Karnofsky y ECOG).

Finalmente, toda la información recolectada fue unificada en la Ficha de recolección de datos (Anexo 3) por cada paciente.

- **Análisis de tiempo de supervivencia**

El tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer pancreático avanzando fue analizado por el Método de Kaplan-Meier[117,118] y la Prueba de Log-Rank[117,118] a través del programa estadístico STATA 15.0 (StataCorp, TX, US).

4.8. Procedimientos

4.8.1. Determinación de la información a recolectar

a) Se diseñó un modelo causal epidemiológico (Anexo 1) para la asociación entre el tiempo de supervivencia y el tratamiento parenteral de *Viscum album* L basado en la evidencia científica actual. El modelo fue graficado con el programa DAGitty v3.0.

b) Se realizó la operacionalización de variables (Anexo 2) acorde a las variables identificadas en el modelo causal epidemiológico elaborado en el paso anterior y al plan de análisis propuesto a fin de cumplir con los objetivos del estudio. El tiempo de supervivencia fue clasificada como variable dependiente (variable desenlace), el tratamiento parenteral de *Viscum album* L., como variable independiente (covariable principal) y todas las restantes, como covariables secundarias.

4.8.2. Recolección de información

a) Se entrevistó a la jefa de enfermería para que nos informe la ubicación de las historias clínicas y los registros de monitoreo clínico-terapéutico de los pacientes con cáncer de páncreas.

b) Se identificó las historias clínicas en los estantes del área de Monitoreo y se procedió a clasificarlas acorde a las necesidades del presente estudio. Se elaboró una lista de las historias clínicas de los pacientes con cáncer pancreático.
c) Se recibió acceso online desde una computadora del establecimiento a los registros de monitoreo clínico-terapéutico.

d) Se verificó que concuerde en número de identificación de la historia clínica física con los registros de monitoreo clínico-terapéutico online. Este procedimiento fue verificado también por la dirección médica.

e) Se completaron las fichas de recolección de datos (Anexo 3) con información de las historias clínicas físicas y ficha de registro de monitoreo sobre características socio demográfica (edad, género), patológicas y médico quirúrgicas (número de historia clínica, comorbilidades, fecha de diagnóstico, medio utilizado para el diagnóstico, estadio UICC, ECOG, localización del tumor en el páncreas, localización de la metástasis), tratamiento convencional recibido (tipo, frecuencia y duración: quimioterapia, radioterapia, operación cirugía oncológica u otro), tratamiento con *Viscum album* L. (vía parenteral, fecha de inicio, esquema terapéutico), dieta, y estado de último monitoreo (fecha, estado).

4.8.3. Evaluación de la información recolectada y determinación del plan de análisis

a) Se tomó una muestra al azar del 25% de las fichas de recolección de datos y se corroboró los datos registrados, como control de calidad de los datos recolectados. Este procedimiento fue verificado por la dirección médica.

b) Se determinó el plan de análisis de datos con el fin de cumplir con los objetivos del presente estudio:
   - Análisis de supervivencia de estimados no paramétricos de Kaplan-Meier: para la determinación del tiempo de supervivencia de los pacientes tratados con *Viscum album* L. parenteral según el estadio y según el ECOG.
   - Prueba de igualdad de funciones de supervivencia de Log-Rank: para la determinación de los factores asociados al tiempo de supervivencia de los pacientes tratados con *Viscum album* L. parenteral.

4.9. Procesamiento y análisis de datos

4.9.1. Actividades previas

Creación de base de datos en programa estadístico

a) Se elaboró una tabla en una hoja de Microsoft Office Excel con tres columnas, la primera con el número de historia clínica del paciente, la segunda, con las iniciales del paciente, y la tercera, con un código de cinco números asignados al azar por Microsoft Office Excel, llamada ID. Este archivo fue nombrado como "Identificador de pacientes", y guardado para mantener la confidencialidad y anonimato de los sujetos. Este archivo fue solo accesible a los investigadores y profesional de salud encargado de la atención. A partir de ese momento cada información que fue ingresada de los pacientes fue utilizando su codificación ID como única identificación.

b) Se elaboró una tabla en una hoja de Microsoft Office Excel con las columnas para el ID (en reemplazo de los datos de número de historia clínica e iniciales del paciente) y para todas las demás variables recolectadas en los pasos anteriores. Este archivo fue nombrado "Base de datos" y guardado.

c) Se ingresó la información recolectada al archivo Microsoft Office Excel "Base de datos". El médico especialista realizó una verificación de este procedimiento y un el control de calidad de los datos recolectados

d) El archivo de Microsoft Office Excel "base de datos" se importó al paquete de análisis estadístico Stata 15.0 (StataCorp, TX, US). Se realizó un control de calidad de los datos con el fin de identificar y manejar valores no plausibles. Luego se guardó como archivo con extensión dta con el nombre "Base de datos STATA" para comenzar con el plan de análisis. Se creó también un archivo .do donde se guardó todos los comandos utilizados durante el análisis y así tenerlo disponible junto con la base de datos para cualquier control de calidad de los resultados obtenidos.

Limpieza de base de datos

Se verificó los datos ingresados y el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión respectivos. No se encontró información faltante, por lo que no se presentó el caso de eliminar observaciones.

Creación de variables nuevas

Se crearon las siguientes variables para el análisis:

- Edad categorizada: Se dicotomizó la variable numérica continua "Edad", las dos categorías asignadas fueron "≤65 años" y ">65 años".
- Presencia de comorbilidades: Se dicotomizó la variable categórica politómica "Comorbilidades", las dos categorías asignadas fueron "Ninguna" y "Al menos una".
- Pronóstico: Aquellos pacientes que presentaron al menos dos de los tres siguientes criterios: >65 años, UICC = IV y ECOG≥2 fueron asignados con la categoría de "Pronostico malo", al resto de pacientes se les asignó la categoría "Pronóstico bueno".

Ninguna de las variables, que dieron origen a las variables recién creadas, fueron eliminadas.

Análisis de nivel descriptivo

4.9.2. Determinación de las características demográficas y clínicas de la muestra estudiada

Obtención de medidas de resumen

a) La variable numérica continua edad fue descrita como mediana con su rango intercuartil [intercuartil 25 – intercuartil 75].

b) Las variables categóricas: edad categorizada, género, presencia de comorbilidades, estadio IUCC, ECOG, localización del tumor en el páncreas, localización de la metástasis, recibieron quimioterapia, recibieron radioterapia y tratamiento de *Viscum album* L. parenteral fueron resumidas con sus frecuencias absolutas y relativas.

c) Se elaboraron tablas y gráficos que resumieron visualmente los resultados y permitieron la comparación entre las diferentes covariables y categorías de cada covariable.

4.9.3. Determinación del tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. parenteral según el estadio y el ECOG

Análisis de supervivencia de estimados no paramétricos de Kaplan-Meier

a) Se evaluó los supuestos que debe cumplir la base de datos para poder utilizar el análisis de Kaplan-Meier:
   - Independencia de las censuras y la supervivencia: Las observaciones censuradas tienen la misma probabilidad de desarrollar el evento que las restantes aún en observación.
   - Ausencia de tendencias seculares: Ausencia de efectos de cohorte o de período.

b) Se formateó la base de datos con el comando *stset* (Declare data to be survival-time data) para poder iniciar con el análisis de supervivencia.

c) Se obtuvo la tabla de supervivencia Kaplan-Meier con el comando *sts list* (List the survivor or cumulative hazard function) para visualizar la totalidad de eventos ocurridos con sus respectivos tiempos y probabilidades de supervivencia. La información de esta tabla permitió tener un panorama general de la supervivencia sin tomar en cuenta las covariables.

d) Se obtuvo el gráfico de supervivencia de Kaplan-Meier con el comando *sts graph* (Graph the survivor, hazard, or cumulative Hazard function) para tener una vista gráfica de los resultados de la tabla obtenida en el paso anterior. Esta gráfica permite tener un primer cálculo relativo del tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas sin tomar en cuenta las covariables.

e) Se obtuvo los gráficos de supervivencia con el comando *sts graph, by* para cada una de las covariables y comparar la supervivencia en cada una de sus categorías.

f) Se calculó los tiempos de supervivencia y sus intervalos de confianza al 95% con el comando *stci* (Confidence intervals for means and percentiles of survival time) de cada una de las categorías de las covariables.

Análisis de nivel bivariado

4.9.4. Determinación de los factores asociados al tiempo de supervivencia de los pacientes tratados con *Viscum album* L. parenteral.

Prueba de igualdad de funciones de supervivencia de Log-Rank

a) Se verificó que no exista un cruce entre las curvas de supervivencia en los gráficos de Kaplan-Meier con el comando *sts graph, by*

b) Se redactó el conjunto de hipótesis a probar con la prueba de Log-Rank:

Ho: La curva de supervivencia en la categoría X es igual a la curva de supervivencia de la categoría Y de la covariable Z

Ha: La curva de supervivencia en la categoría X es diferente a la curva de supervivencia de la categoría Y de la covariable Z

Donde X, Y y Z representan:

X	Y	Z
Femenino	Masculino	Género
≤ 65 años	> 65 años	Edad
⋮	⋮	⋮
Subcutáneo	Intravenoso + subcutáneo	EVA parenteral

c) Se determinó realizar todas las pruebas a dos colas y que un p-valor menor a 0.05 se considera estadísticamente significativo.

d) Se realizó el análisis bivariado de Log-Rank con el comando *sts test* (Test equality of survivor functions) entre el tiempo de supervivencia y cada una de las covariables del estudio.

4.10. Consideraciones éticas

El presente estudio es un análisis datos de registros longitudinales de monitoreo clínico-terapéutico de pacientes, los cuales fueron proporcionados mediante un

acuerdo, autorizado por la Dirección Médica del establecimiento de salud “Centro Médico Antroposófico”. Los investigadores del presente estudio no tuvieron contacto alguno con los sujetos, en tal sentido, los posibles riesgos para los sujetos del análisis fueron mínimos, y estuvieron relacionados principalmente con la brecha en la confidencialidad. Todo dato identificador de los sujetos fue mantenido en anonimato y el acceso a la base de datos fue restringido solo al profesional de salud e investigadores.

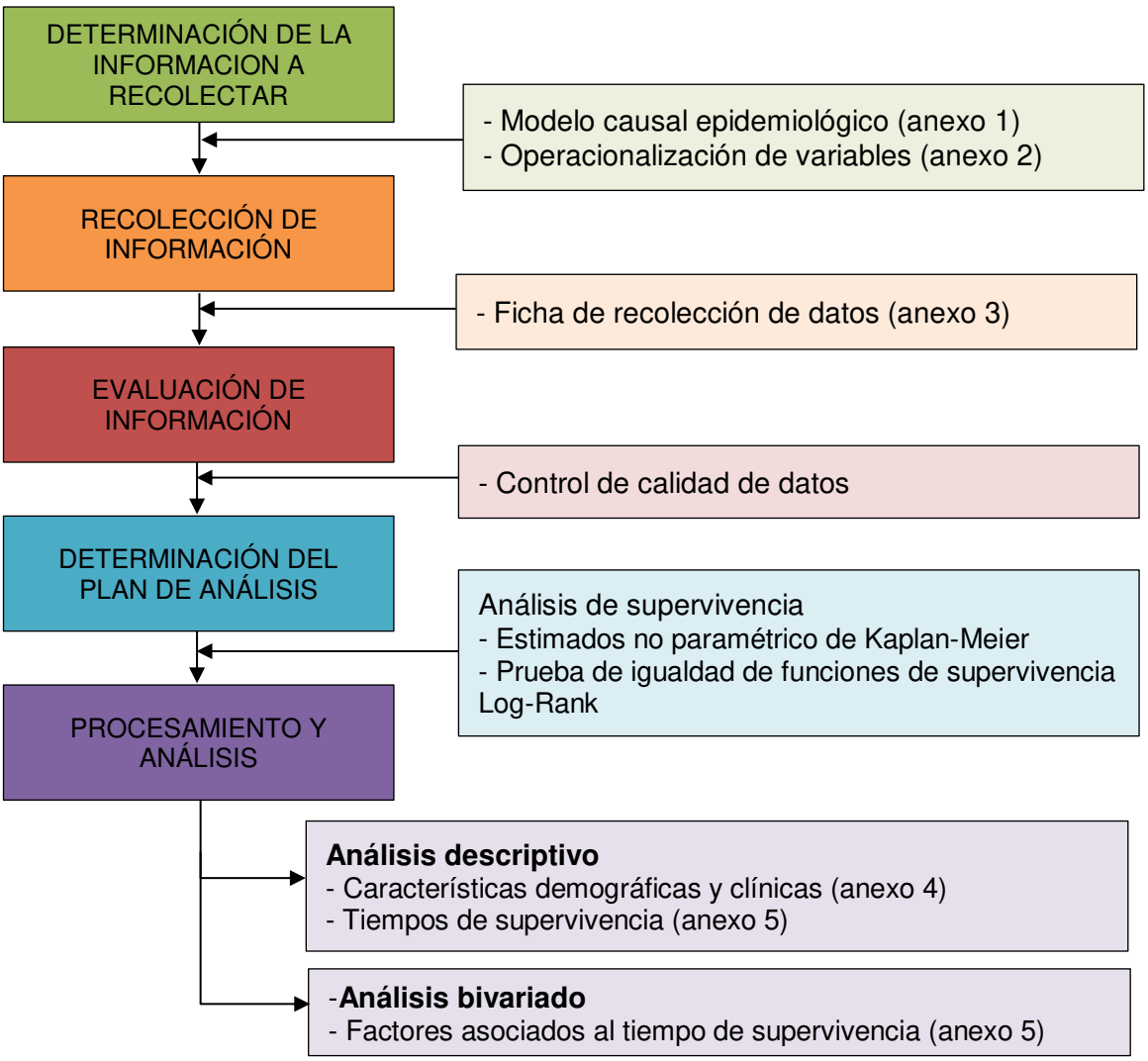


Figura 7. Diagrama de flujo metodológico

V. RESULTADOS

De un total de 61 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer pancreático atendidos en el establecimiento de salud privado "Centro Médico Antroposófico" durante el periodo de enero 2006 – diciembre 2020 (14 años), se identificó a la población de 52 historias clínicas con cáncer pancreático avanzado. Las 9 historias clínicas excluidas pertenecían a pacientes con diagnóstico de cáncer pancreático en estadio inicial (UICC I – UICC II). Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión a la población, ninguna de las historias clínicas fue excluida, obteniendo una muestra de 52 historias clínicas para el análisis. El resumen de este proceso de selección de la muestra a estudiar se esquematiza en la Figura 7.

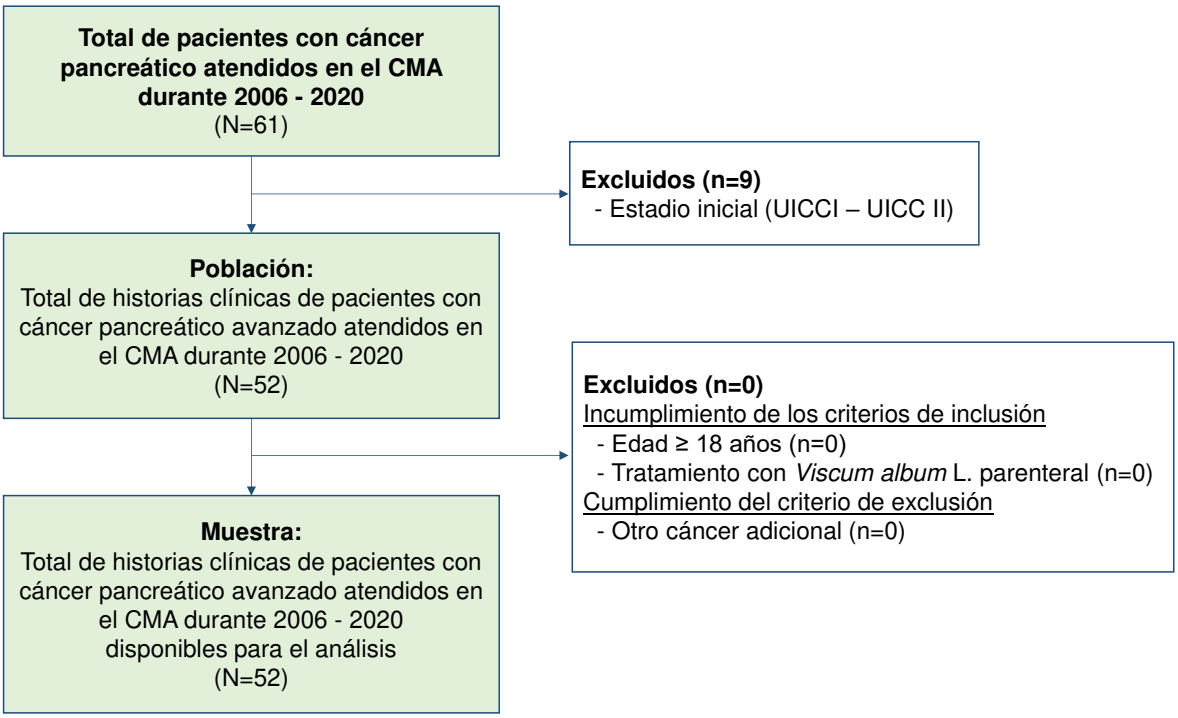


Figura 8. Proceso de selección de historias clínicas para el análisis.

Análisis descriptivo

5.1. Características demográficas y clínicas de la muestra estudiada

Género

Para el total pacientes con cáncer pancreático, el tratamiento con *Viscum album* L. parenteral fue usado ligeramente más por mujeres (n=27; 51.9%) que por varones (n=25; 48.1%). Esta tendencia se mantuvo al evaluar las frecuencias dentro de cada estadio UICC por separado (Figura 8,9).

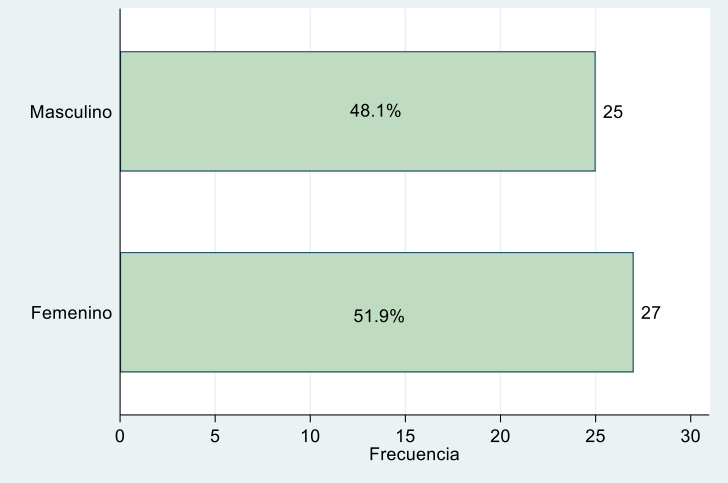


Figura 9. Frecuencias relativas y absolutas de la variable género en el total de pacientes.

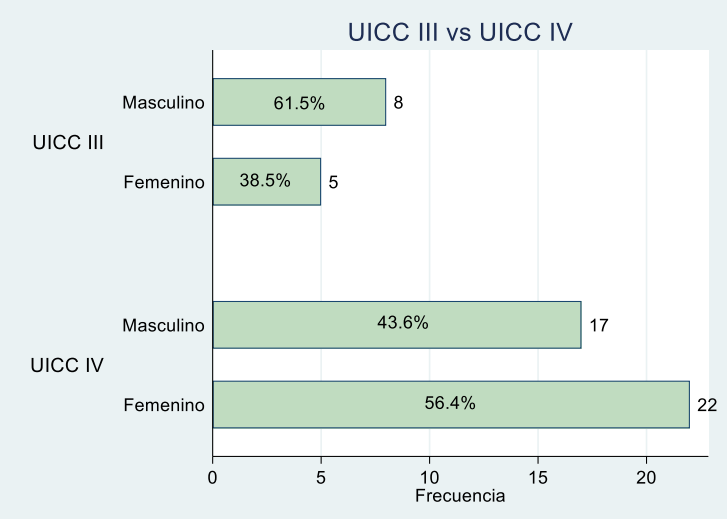


Figura 10. Frecuencias relativas y absolutas de la variable género en el estadio UICC III vs UICC IV.

Edad

La mediana de la edad de toda la muestra fue de 69 años con rango intercuartil de 56 a 76 años (Figura 10). Al subdividir la muestra por UICC, obtuvimos una mediana de edad de 65 años con rango intercuartil de 54 a 69 años para el estadio UICC III. Mientras que para el estadio UICC IV se obtuvo una mediana de 70 años con rango intercuartil de 59 a 76 años (Figura 11).

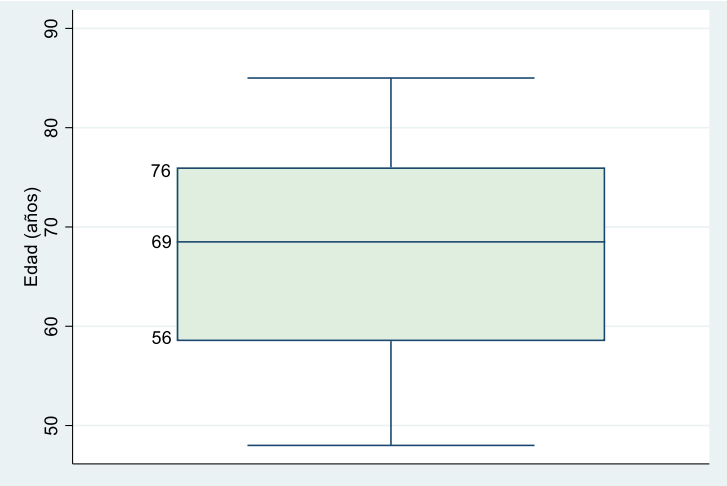


Figura 11. Medida de tendencia central (mediana) y de dispersión (rango intercuartil) de la variable edad en el total de pacientes.

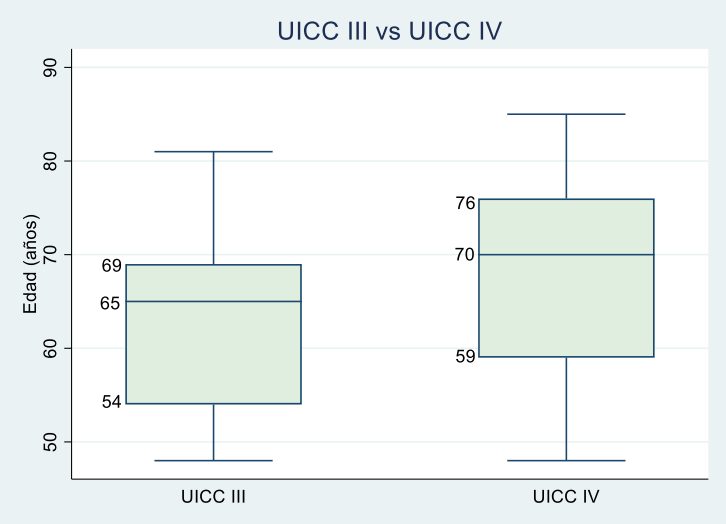


Figura 12. Medida de tendencia central (mediana) y de dispersión (rango intercuartil) de la variable edad en el estadio UICC III vs UICC IV.

Al dicotomizar la variable edad, se observó que existe una ligera mayor cantidad de pacientes con edad mayor a 65 años: (≤65 años: n=25, 48.1% vs >65 años: n=27, 51.9%). Al analizar las frecuencias en cada estadio UICC, la diferencia cambió. En el estadio UICC III, se observó una ligera mayor cantidad de pacientes con menor e igual a 65 años (≤65 años: n=8, 61.5% vs >65 años: n=5, 38.5%). Mientras que en el estadio UICC IV, se tuvo mayor cantidad de pacientes mayores de 65 años (≤65 años: n=17, 43.6% vs >65 años: n=22; 56.4%). Ver Figuras 12 y 13.

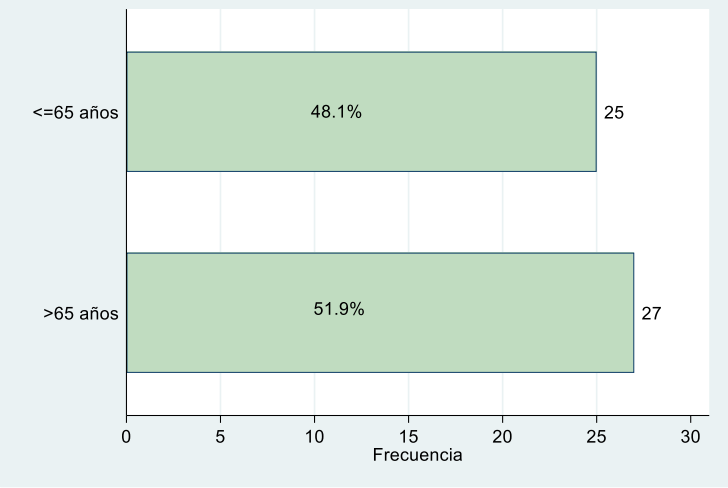


Figura 13. Frecuencias relativas y absolutas de la variable edad dicotomizada en el total de pacientes.

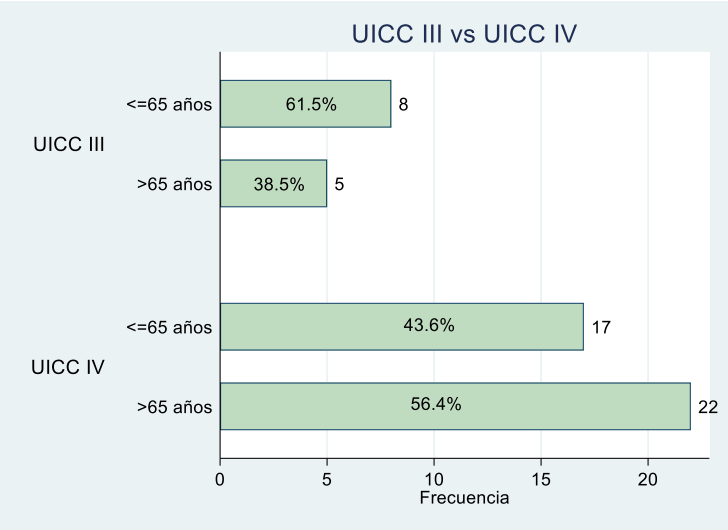


Figura 14. Frecuencias relativas y absolutas de la variable edad dicotomizada en el estadio UICC III vs UICC IV.

ECOG

Del total de la muestra, 36 pacientes (69.2%) se encontraron con un ECOG 0-1, comparado con 16 pacientes (30.8%) con un ECOG ≥2 (Figura 14). Sin embargo, al evaluar el ECOG en cada estadio UICC, la distribución cambió. El 92.3% (n=12) de pacientes del estadio UICC III tiene un ECOG 0-1, comparado con un 61.5% (n=24) del estadio UICC IV (Figura 15).

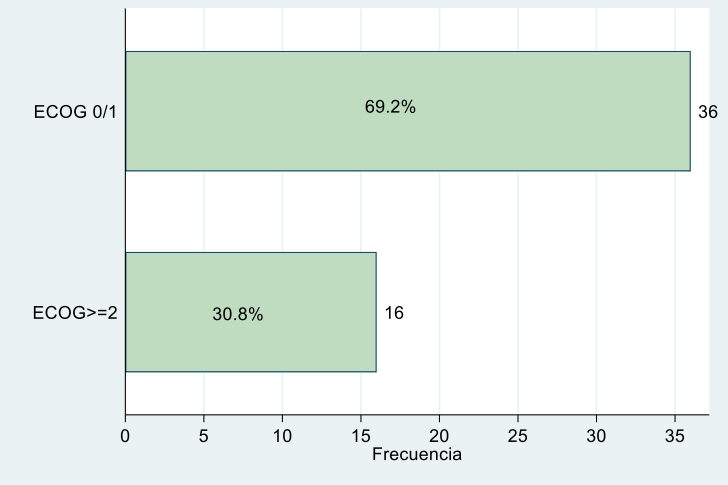


Figura 15. Frecuencias relativas y absolutas de la variable ECOG en el total de pacientes.

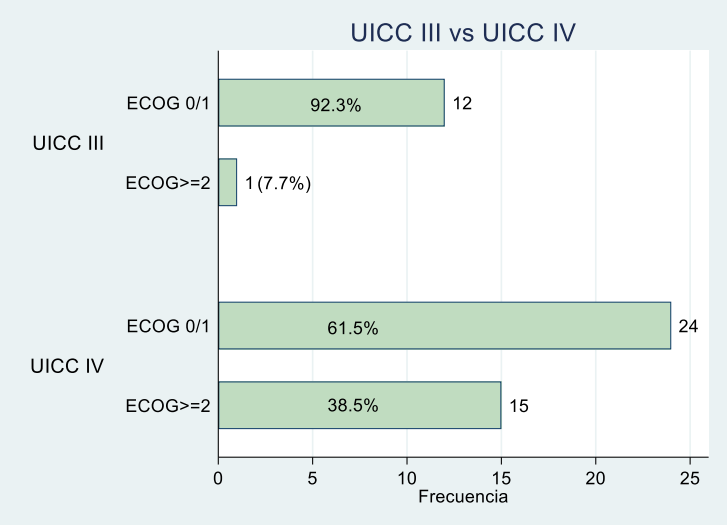


Figura 16. Frecuencias relativas y absolutas de la variable ECOG en el estadio UICC III vs UICC IV.

Pronóstico

El pronóstico entre los pacientes tuvo una distribución casi equitativa (Bueno: n=25, 48.1% vs Pobre: n= 27, 51.9%) en toda la muestra (Figura 16).

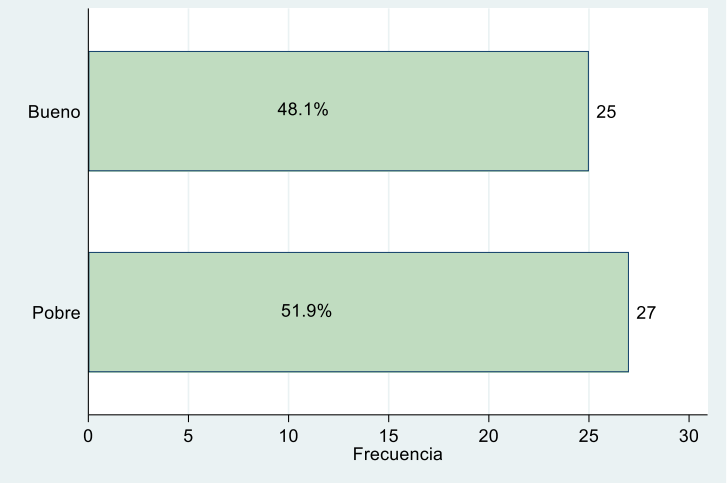


Figura 17. Frecuencias relativas y absolutas de la variable pronóstico en el total de pacientes.

Sin embargo, al evaluarlo en cada estadio UICC, dicha equidad ya no es observada. En el estadio UICC III, el 100% (n= 13) de los pacientes iniciaron el tratamiento con pronóstico bueno, mientras que en el estadio UICC IV, solo el 30.8% (n=12) tuvo pronóstico bueno y el 69.2% (n=27) tuvo pronóstico pobre (Figura 17).

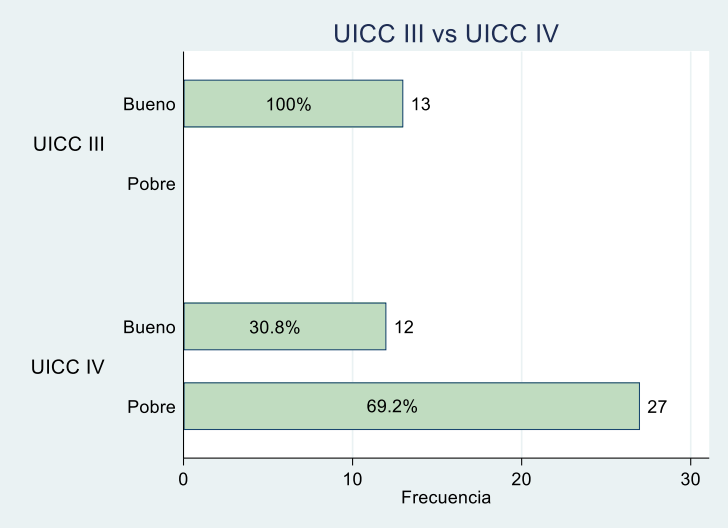


Figura 18. Frecuencias relativas y absolutas de la variable pronóstico en el estadio UICC III vs UICC IV.

Localización del tumor en el páncreas

En toda la muestra estudiada, más de la mitad de los tumores se localizaron en la cabeza del páncreas (n=29; 55.8%). En aproximadamente un cuarto de los pacientes, el tumor se ubicó en el cuerpo del páncreas (n=14, 26.9%) y solo el 17.3% de los casos (n=9) se ubicó en la cola del páncreas (Figura 18).

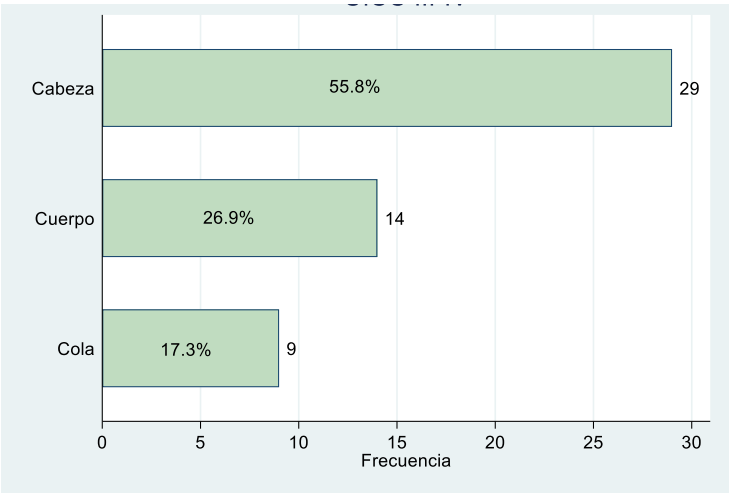


Figura 19. Frecuencias relativas y absolutas de la variable localización del tumor en el páncreas en el total de pacientes

Al evaluar solo al grupo en estadio UICC III se observó que en el 84.6% (n=11) el tumor se ubica en la cabeza del páncreas y el resto, en el cuerpo (15.4%, n=2). Mientras que en el estadio UICC IV, el 46.1% (n=18) de los tumores se ubica en la cabeza, seguido del 30.8% (n=12) ubicados en el cuerpo y solo un 23.1% (n=9) se ubican en la cola del páncreas (Figura 19).

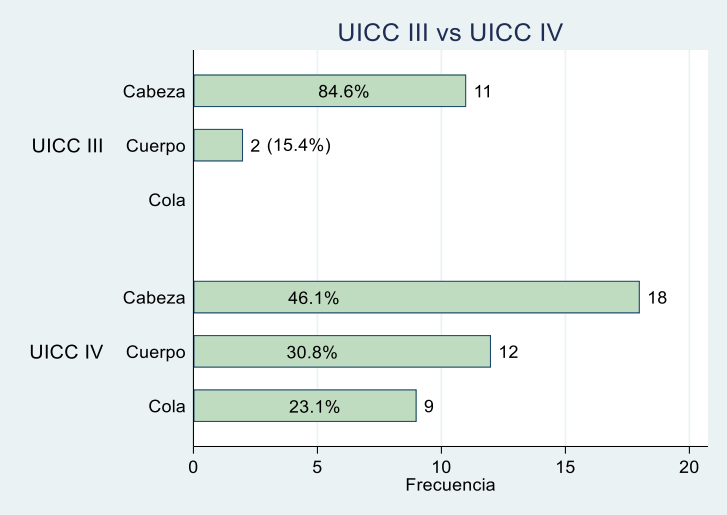


Figura 20. Frecuencias relativas y absolutas de la variable localización del tumor en el páncreas en el estadio UICC III vs UICC IV.

Metástasis

Del grupo de pacientes en estadio IV (n=39) en 23 de ellos su metástasis se localizó únicamente en el hígado (59%), en siete de ellos se localizó en el peritoneo (18%), en tres de ellos se ubicó en que hígado y pulmón, y en dos de ellos se ubicó únicamente en el pulmón (5%). Luego, solo se reportó un caso en las siguientes cuatro ubicaciones: peritoneo y vesícula biliar, peritoneo y pulmón, hígado y estómago, y finalmente en el colon.

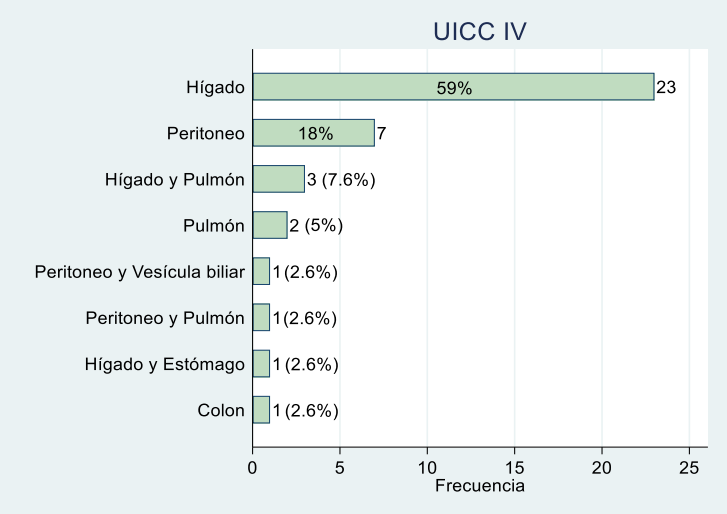


Figura 21. Frecuencias relativas y absolutas de la variable metástasis en el estadio UICC IV.

Cirugía oncológica

Solo a un paciente en estadio UICC III y otro en estadio UICC IV les realizaron una operación oncológica al páncreas. De igual forma, solo un paciente en estadio UICC III recibió radioterapia y ninguno en estadio UICC IV.

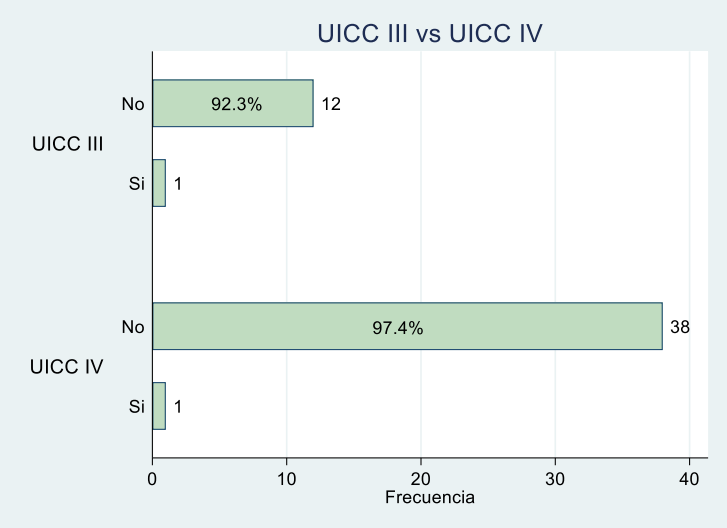


Figura 22. Frecuencias relativas y absolutas de la variable cirugía oncológica en el estadio UICC III vs UICC IV.

Radioterapia

Solo un paciente en estadio UICC III recibió radioterapia, mientras que estadio UICC IV ningún paciente lo recibió.

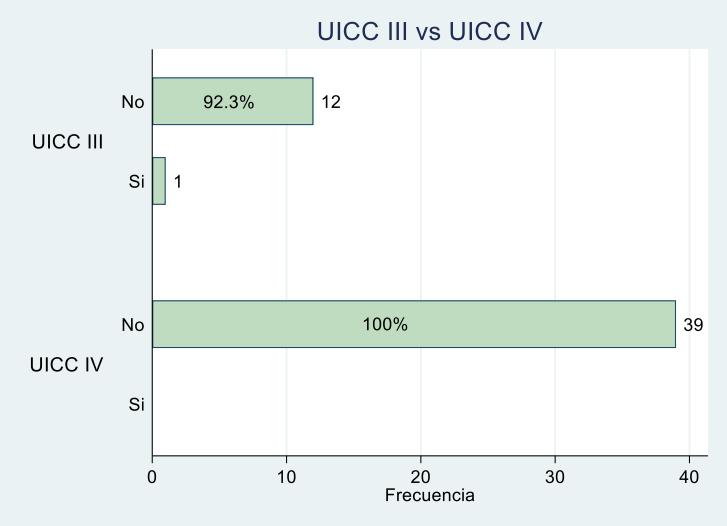


Figura 23. Frecuencias relativas y absolutas de la variable radioterapia en el estadio UICC III vs UICC IV.

Quimioterapia

El 46.2% (n=6) de los pacientes en estadio UICC III recibieron quimioterapia antes o durante el tratamiento con *Viscum album* L. parenteral. De forma parecida ocurrió con los pacientes en estadio UICC IV donde el 41% (n=16) la recibió (Figura 21).

El tipo de quimioterapia más utilizada en estadio UICC III fue la gencitabina sola (n=4; 66%), luego le siguió la gencitabina y FOLFORINOX (n=1; 17%), y el FOLFORINOX solo (n=1; 17%). Por otro lado, el tipo de quimioterapia más utilizada en el estadio UICC IV fue también la gencitabina sola (n=5, 31%) y además el FOLFIRINOX solo (n=5, 31%), seguido por gencitabina y capecitabina (n=3, 20%), finalmente solo un caso en las siguientes tres: gencitabina y erlotinib, gencitabina y cisplatino, capecitabina y folfinirox (Figura 22).

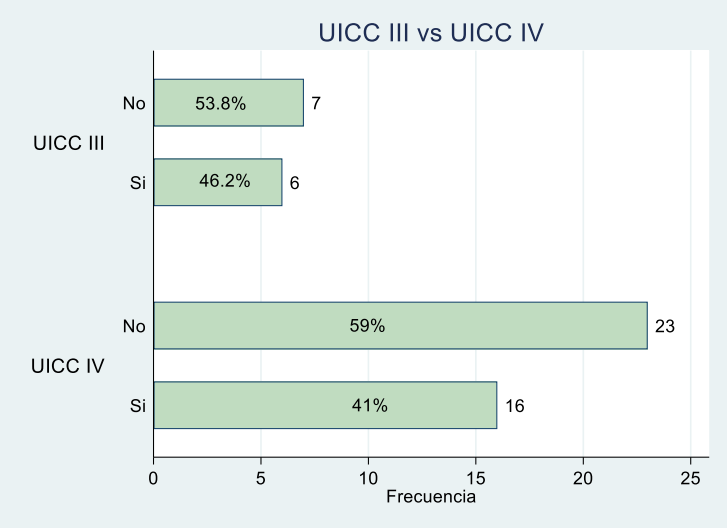


Figura 24. Frecuencias relativas y absolutas de la variable quimioterapia en el estadio UICC III vs UICC IV.

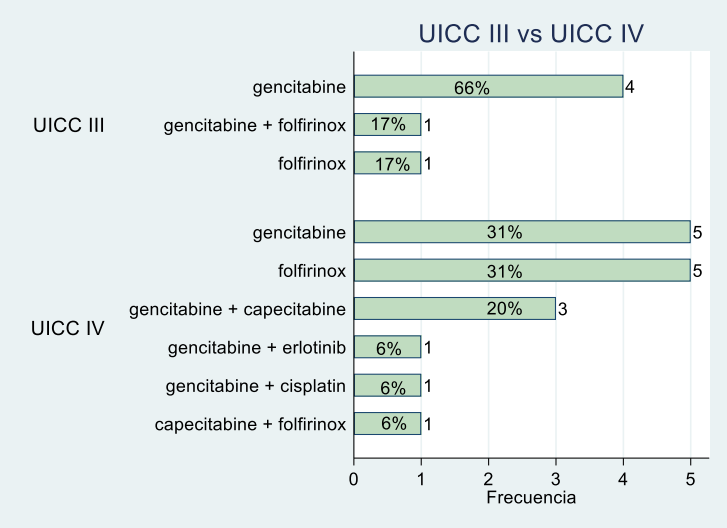


Figura 25. Frecuencias relativas y absolutas de la variable tipo de quimioterapia en el estadio UICC III vs UICC IV.

Terapia de Viscum album L. parenteral

La mitad de los pacientes estudiados (n=26; 50%) recibieron únicamente por vía subcutánea *Viscum album* L, y la otra mitad lo recibió primero por vía intravenosa, seguida de la vía subcutánea (Figura 23). Esta igualdad ya no se evidencia al evaluar cada estadio UICC por separado. En el estadio UICC III, el 77% (n=10)

recibió el tratamiento de *Viscum album* L. solo por vía subcutánea y solo el 23% (n=3) por vía intravenosa y luego subcutánea. Sin embargo, en el estadio UICC IV, el 59% de los pacientes lo recibieron por vía intravenosa seguida de la subcutánea, mientras que únicamente en el 41% se administró por vía subcutánea a los pacientes (Figura 24).

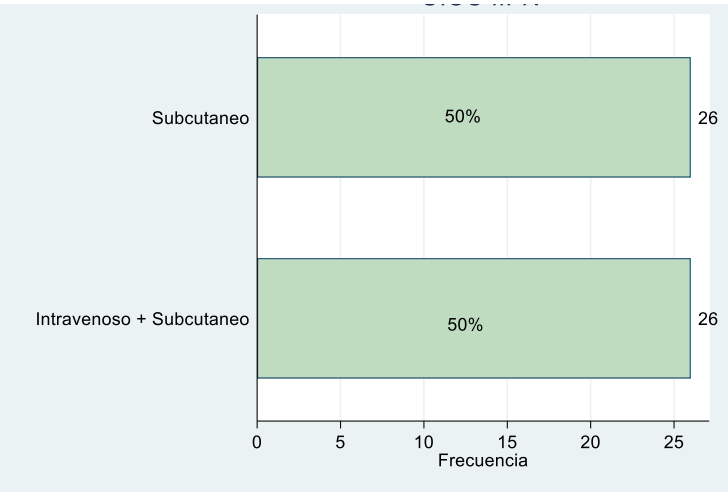


Figura 26. Frecuencias relativas y absolutas de la variable *Viscum album* L parenteral en el total de pacientes

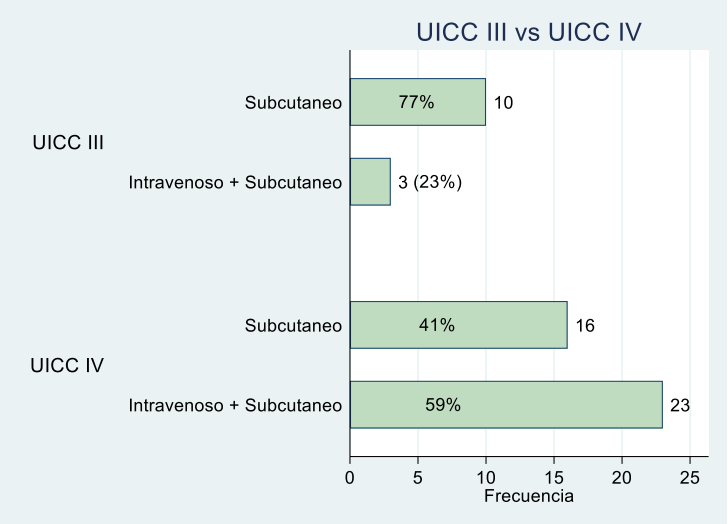


Figura 27. Frecuencias relativas y absolutas de la variable *Viscum album* L parenteral en el estadio UICC III vs UICC IV.

En todos los casos la presentación del medicamento administrado fue inyectable de 1 ml de la marca ABNOBA®. La dosificación para ambas vías se realizó en forma personalizada y fue orientada por las reacciones individuales del paciente al tratamiento: cambio de la percepción del paciente sobre su estado, reacción de inflamación local en la zona de aplicación, reacción térmica y reacción inmunológica. Estos indicadores guían al profesional de la salud para el escalonamiento creciente de dosis.[116] Para la v*ía subcutánea,* se inició con la

concentración de 0.2 mg y continuo en dosis creciente hasta llegar a una dosis máxima de 20 mg cada vez, 3 veces por semana. Para la v*ía intravenosa,* se inició con un inyectable de 20 mg en dosis crecientes hasta llegar a un máximo de 8 inyectables cada vez, 3 veces por semana.

Todas las características demográficas y clínicas con sus respectivas medidas de resumen para la totalidad de la muestra y de cada estadio UICC estudiado se organizaron en el anexo 4.

5.2. Tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. parenteral para cada uno de los factores estudiados

Edad

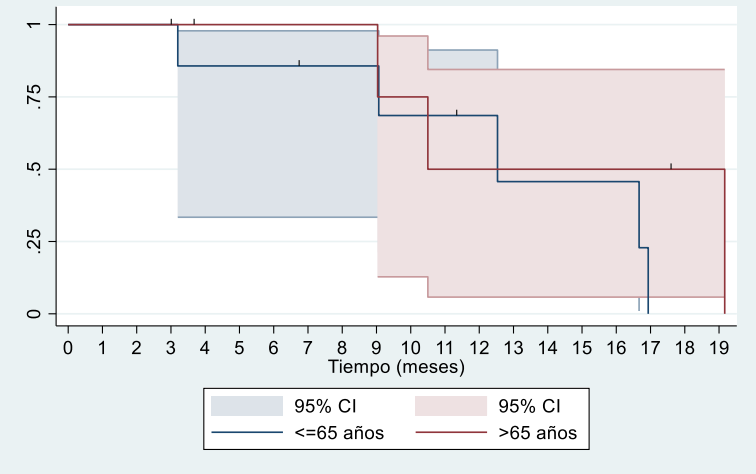


Figura 28. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable edad categorizada en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L.

Tabla 10. Estimados de supervivencia para la variable edad categorizada en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L.

Edad categorizada	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
≤ 65 años	8	12.5	2.6	3.2 – ND
> 65 años	8	10.5	3.4	9.0 – ND
Total	13	12.5	3.6	9.0 – ND

ND: No disponible para cálculo estadístico

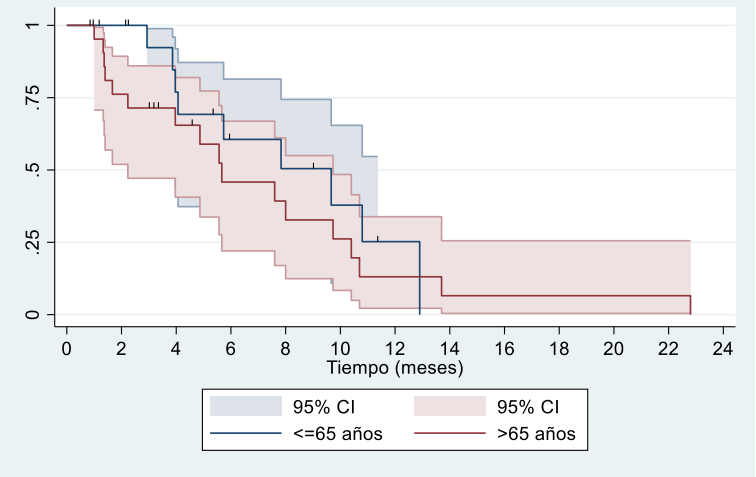


Figura 29. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable edad categorizada en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L.

Tabla 11. Estimados de supervivencia para la variable edad categorizada en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L.

Edad categorizada	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
≤ 65 años	17	9.7	2.6	4.0 – ND
> 65 años	22	5.7	1.7	2.2 – 9.7
Total	39	7.6	1.7	4.1 – 9.7

ND: No disponible para cálculo estadístico

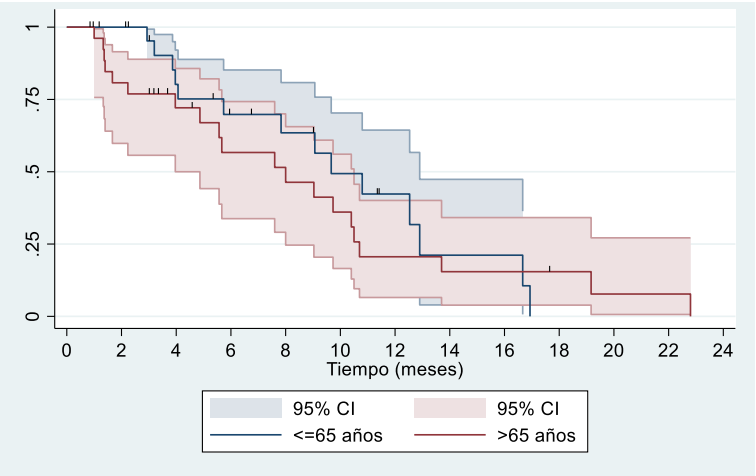


Figura 30. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable edad categorizada en el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L.

Tabla 12. Estimados de supervivencia para la variable edad categorizada en el total de pacientes cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L.

Edad categorizada	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
≤ 65 años	25	9.7	1.5	5.7 – 12.9
> 65 años	27	8.0	2.4	4.9 – 10.5
Total	52	9.1	1.1	5.7 – 10.7

Género

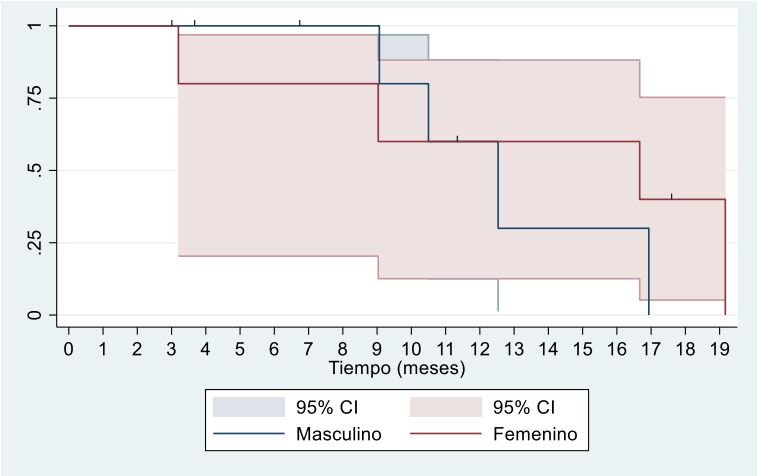


Figura 31. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable género en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L.

Tabla 13. Estimados de supervivencia para la variable género en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L.

Género	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
Masculino	8	12.5	1.0	9.1 – ND
Femenino	5	16.7	8.4	3.2 – ND
Total	13	12.5	3.6	9.0 – ND

ND: No disponible para cálculo estadístico

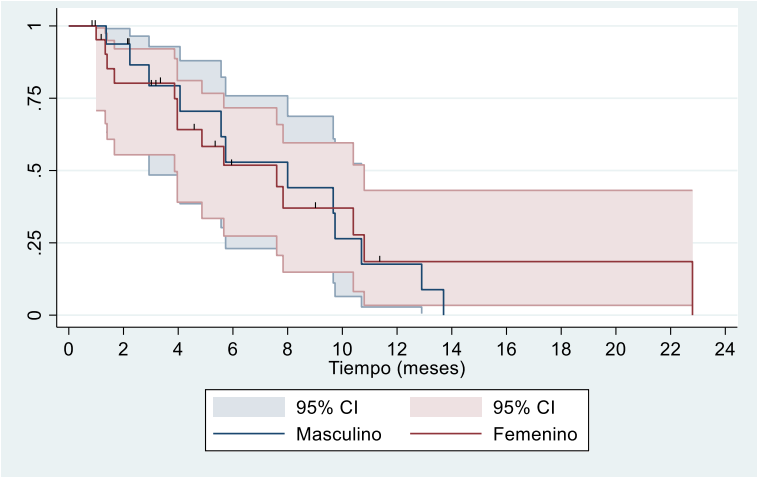


Figura 32. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable género en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L.

Tabla 14. Estimados de supervivencia para la variable género en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L.

Género	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
Masculino	17	8.0	2.0	2.9 – 10.7
Femenino	22	7.6	2.0	3.9 – 10.8
Total	39	7.6	1.7	4.1 – 9.7

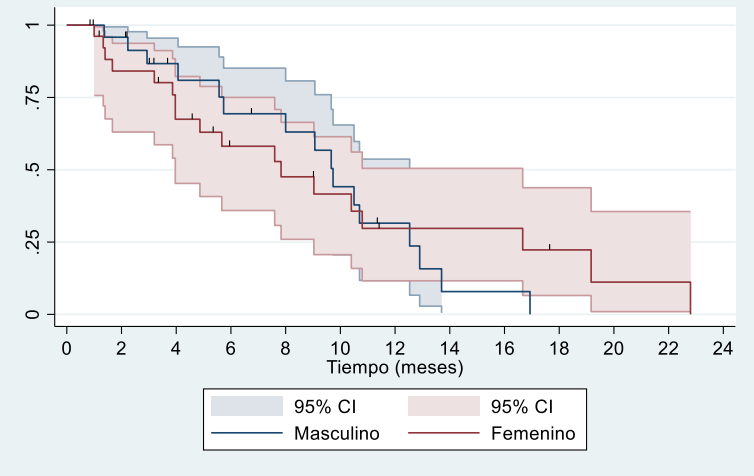


Figura 33. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable género en el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L.

Tabla 15. Estimados de supervivencia para la variable género en el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L.

Género	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
Masculino	25	9.7	0.6	5.6 – 12.5
Femenino	27	7.8	2.0	4.0 – 16.7
Total	52	9.1	1.0	5.7 – 10.7

UICC

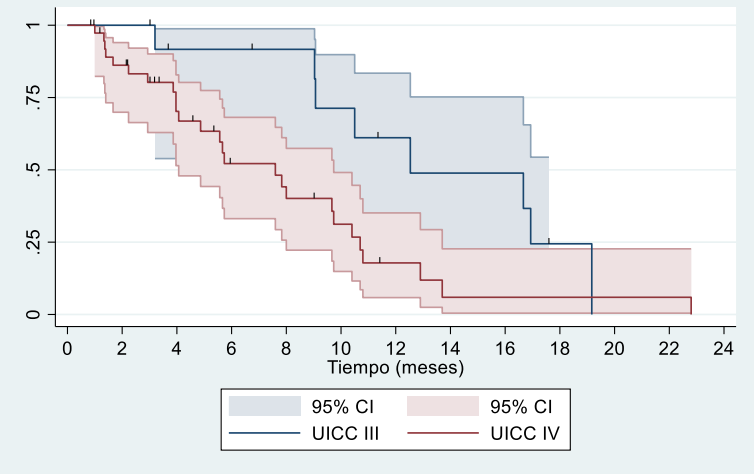


Figura 34. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para cada estadio de la variable UICC en el total de pacientes con cáncer pancreático tratados con *Viscum album* L.

Tabla 16. Estimados de supervivencia para cada estadio de la variable UICC en el total de pacientes con cáncer pancreático tratados con *Viscum album* L.

UICC	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
III	13	12.5	3.6	9.0 – ND
IV	39	7.6	1.7	4.1 – 9.7
Total	52	9.1	1.0	5.7 – 10.7

ND: No disponible para cálculo estadístico

ECOG

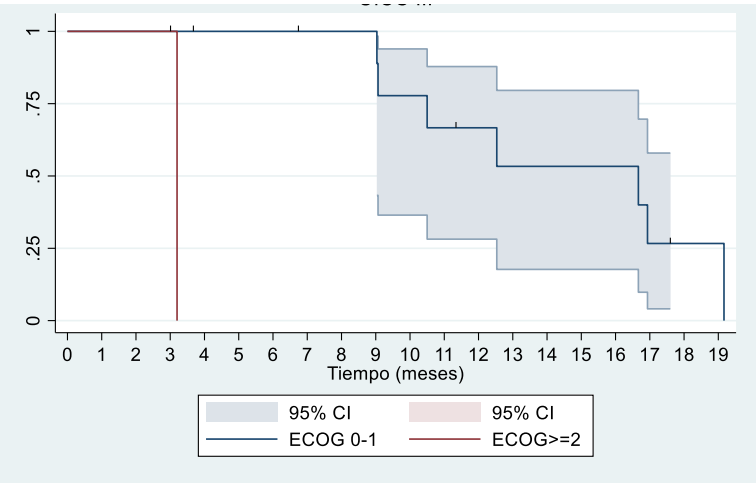


Figura 35. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable ECOG en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L.

Tabla 17. Estimados de supervivencia para la variable ECOG en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L.

ECOG	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
0-1	12	16.7	3.5	9.0 – ND
≥2	1	ND	ND	ND – ND
Total	13	12.5	3.6	9.0 – ND

ND: No disponible para cálculo estadístico

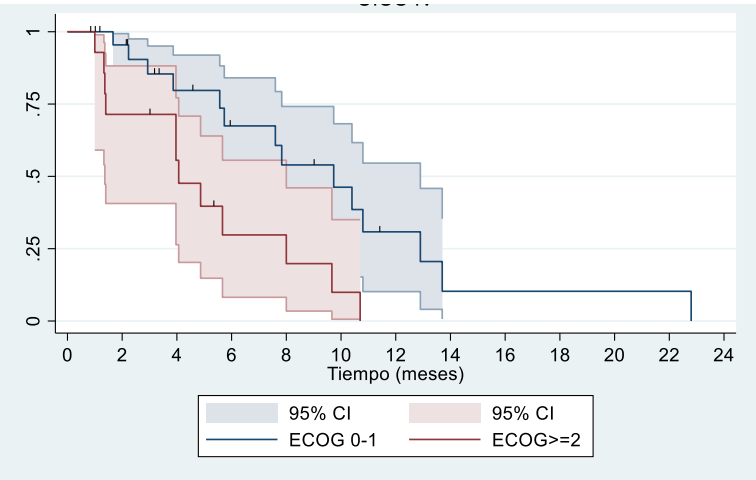


Figura 36. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable ECOG en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L.

Tabla 18. Estimados de supervivencia para la variable ECOG en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L.

ECOG	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
0-1	24	9.7	1.6	5.6 – 12.9
≥2	15	4.1	0.8	1.4 – 8.0
Total	39	7.6	1.7	4.1 – 9.7

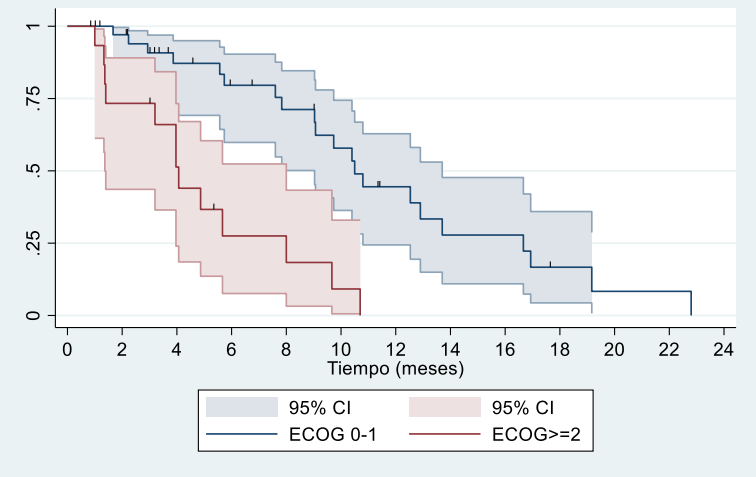


Figura 37. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable ECOG en el total de pacientes cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L.

Tabla 19. Estimados de supervivencia para la variable ECOG en el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L.

ECOG	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
0-1	36	10.5	0.8	9.0 – 13.7
≥2	16	4.1	0.5	1.4 – 8.0
Total	52	9.1	1.0	5.7 – 10.7

Pronóstico

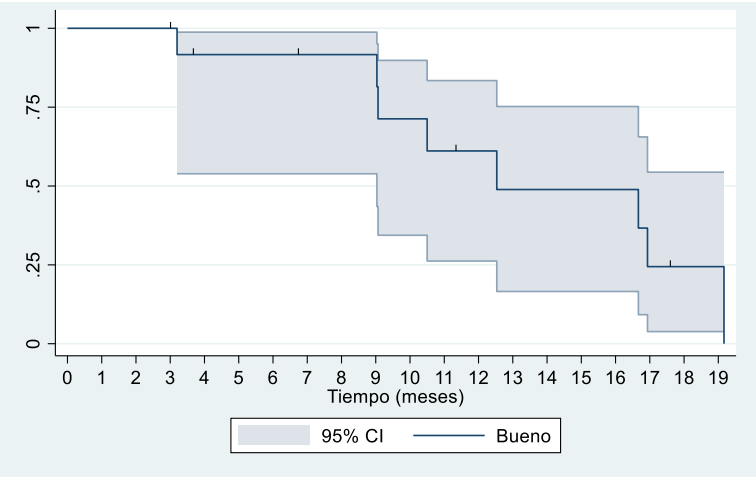


Figura 38. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable pronóstico en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L.

Tabla 20. Estimados de supervivencia para la variable pronóstico en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L.

Pronóstico	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
Bueno	13	12.5	3.6	9.0 – ND
Pobre	0	-	-	-
Total	13	12.5	3.6	9.0 – ND

ND: No disponible para cálculo estadístico

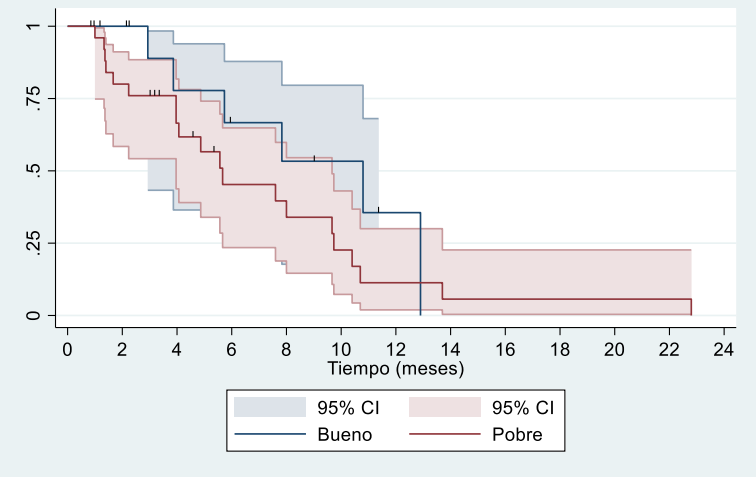


Figura 39. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable pronóstico en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L.

Tabla 21. Estimados de supervivencia para la variable pronóstico en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L.

Pronóstico	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
Bueno	12	10.8	2.9	2.9 – ND
Pobre	27	5.7	1.5	4.0 – 9.7
Total	39	7.6	1.7	4.1 – 9.7

ND: No disponible para cálculo estadístico

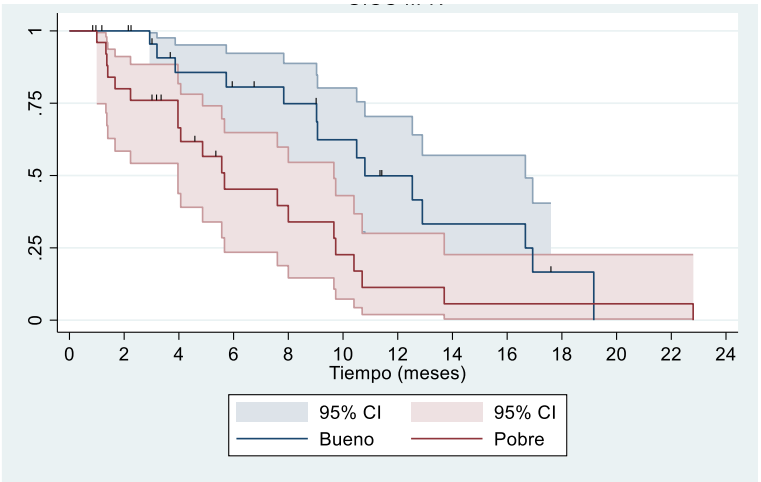


Figura 40. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable pronóstico en el total de pacientes cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L.

Tabla 22. Estimados de supervivencia para la variable pronóstico en el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L.

Pronóstico	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
Bueno	25	10.8	1.7	7.9 – 16.7
Pobre	27	5.7	1.5	4.0 – 9.7
Total	52	9.1	1.0	5.7 – 10.7

Localización del tumor en el páncreas

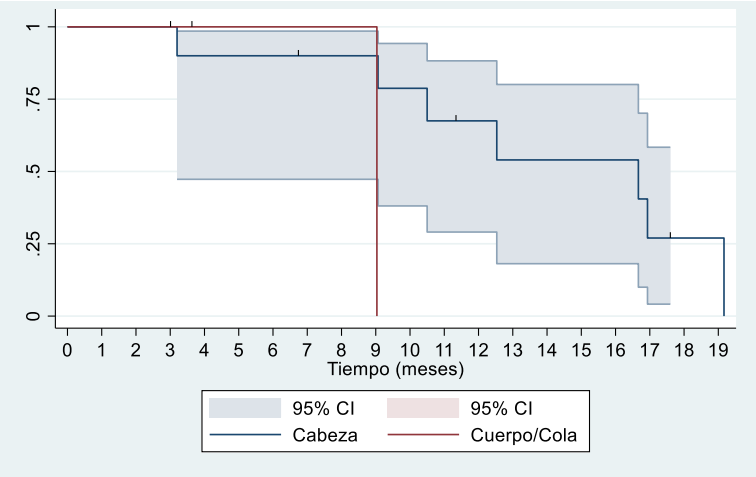


Figura 41. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable localización del tumor en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L.

Tabla 23. Estimados de supervivencia para la variable localización del tumor en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L.

Localización del tumor	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
Cabeza	11	16.7	3.5	3.2 – ND
Cuerpo/Cola	2	9.0	ND	ND
Total	13	12.5	3.6	9.0 – ND

ND: No disponible para cálculo estadístico

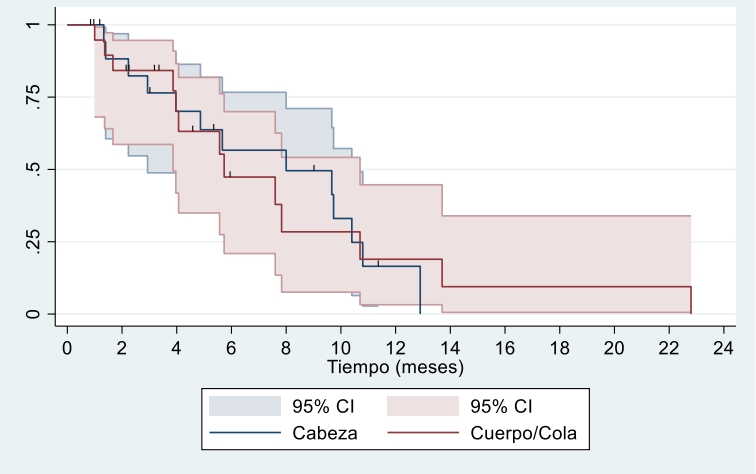


Figura 42. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable localización del tumor en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L.

Tabla 24. Estimados de supervivencia para la variable localización del tumor en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L.

Localización del tumor	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
Cabeza	18	8.0	3.3	2.9 – 10.4
Cuerpo/Cola	21	5.7	1.6	3.9 – 10.7
Total	39	7.6	1.7	4.1 – 9.7

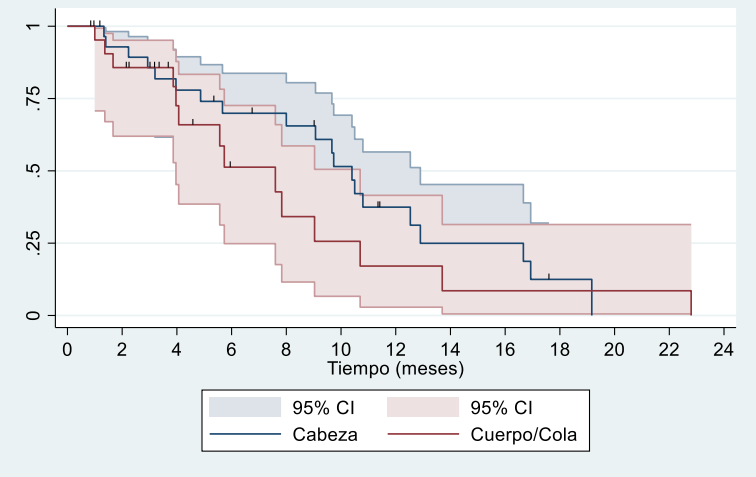


Figura 43. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable localización del tumor el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L.

Tabla 25. Estimados de supervivencia para la variable localización del tumor el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L.

Localización del tumor	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
Cabeza	29	10.4	0.6	5.7 – 12.9
Cuerpo/Cola	23	7.6	1.7	4.0 – 10.7
Total	52	9.1	1.0	5.7 – 10.7

Metástasis

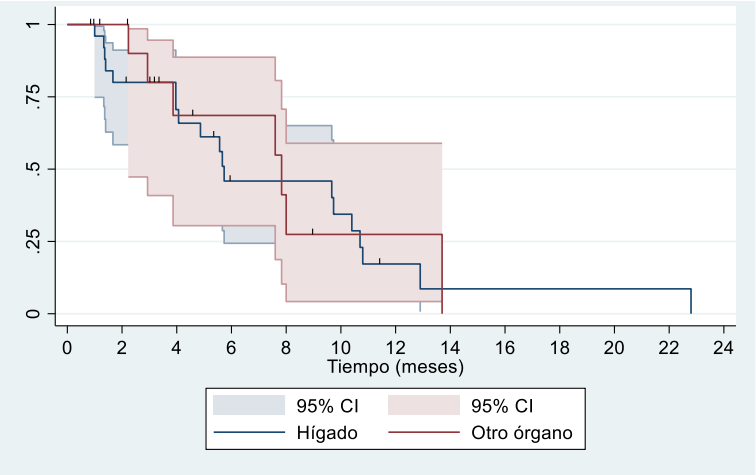


Figura 44. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable localización de la metástasis en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L.

Tabla 26. Estimados de supervivencia para la variable localización de la metástasis en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L.

Localización de la metástasis	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
Hígado	27	5.7	2.8	4.0 – 10.4
Otro órgano	12	7.8	2.1	2.2 – ND
Total	39	7.6	1.7	4.1 – 9.7

ND: No disponible para cálculo estadístico

Quimioterapia

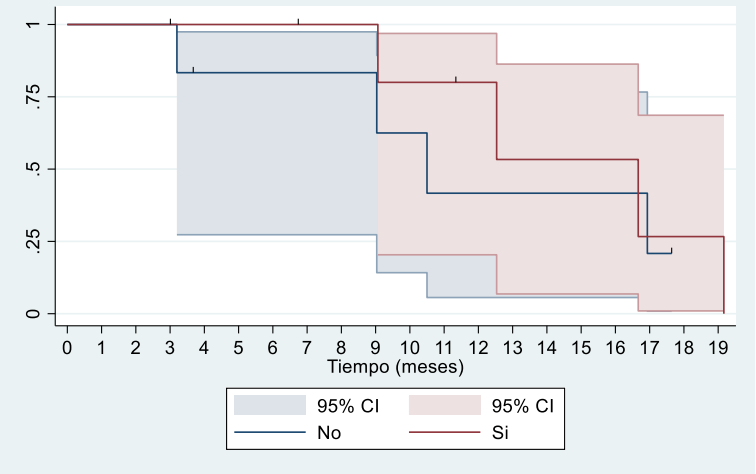


Figura 45. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable quimioterapia en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L.

Tabla 27. Estimados de supervivencia para la variable quimioterapia en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III tratados con *Viscum album* L.

Quimioterapia	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
No	7	10.5	1.6	3.2 – ND
Si	6	16.7	2.3	9.1 – ND
Total	13	12.5	3.6	9.0 – ND

ND: No disponible para cálculo estadístico

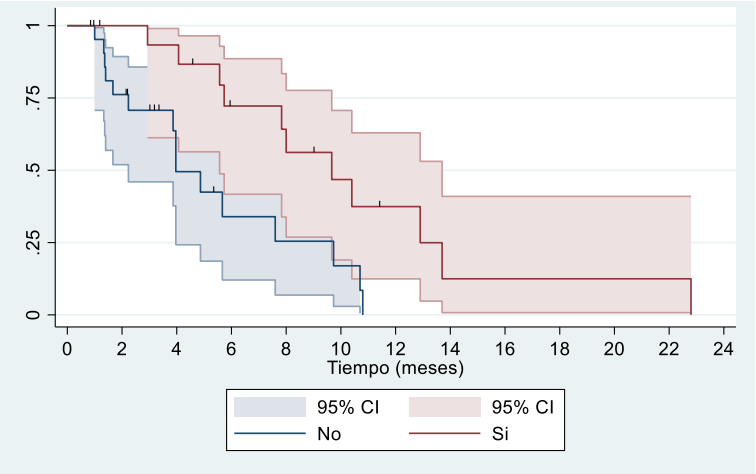


Figura 46. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable quimioterapia en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L.

Tabla 28. Estimados de supervivencia para la variable quimioterapia en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC IV tratados con *Viscum album* L.

Quimioterapia	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
No	23	4.0	0.6	2.2 – 7.6
Si	16	9.7	1.1	5.6 – 13.7
Total	39	7.6	1.7	4.1 – 9.7

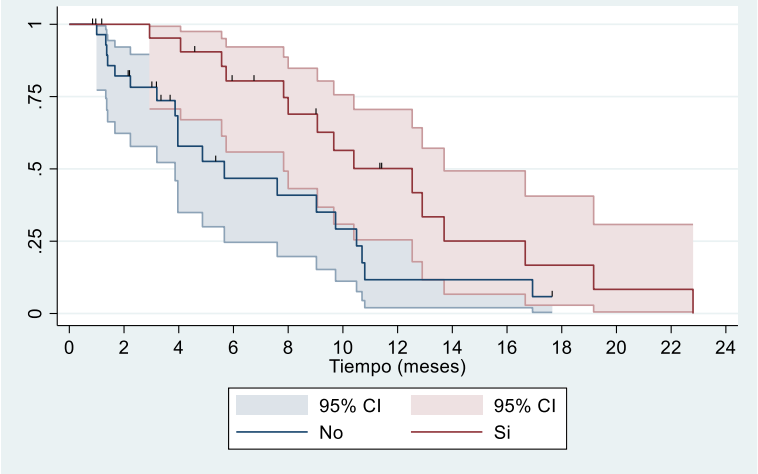


Figura 47. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable quimioterapia en el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L.

Tabla 29. Estimados de supervivencia para la variable quimioterapia en el total de pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L.

Quimioterapia	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
No	30	5.7	2.4	3.9 – 10.5
Si	22	12.5	2.5	7.8 – 13.7
Total	52	9.1	1.0	5.7 – 10.7

Terapia de Viscum album L. parenteral

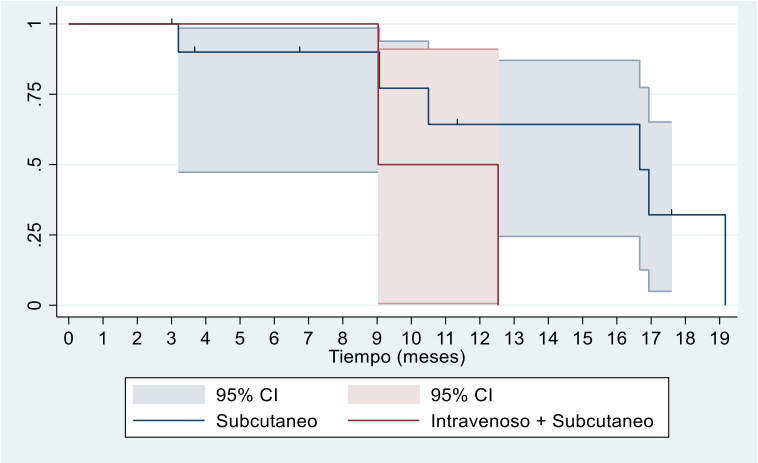


Figura 48. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable terapia de *Viscum album* L. parenteral en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III

Tabla 30. Estimados de supervivencia para la variable terapia de *Viscum album* L. parenteral en pacientes con cáncer pancreático estadio UICC III

Terapia de *Viscum album* L. parenteral	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
subcutáneo	10	16.7	3.3	3.2 – ND
Intravenoso + Subcutáneo	3	9.0	3.4	9.0 – ND
Total	13	12.5	3.6	9.0 – ND

ND: No disponible para cálculo estadístico

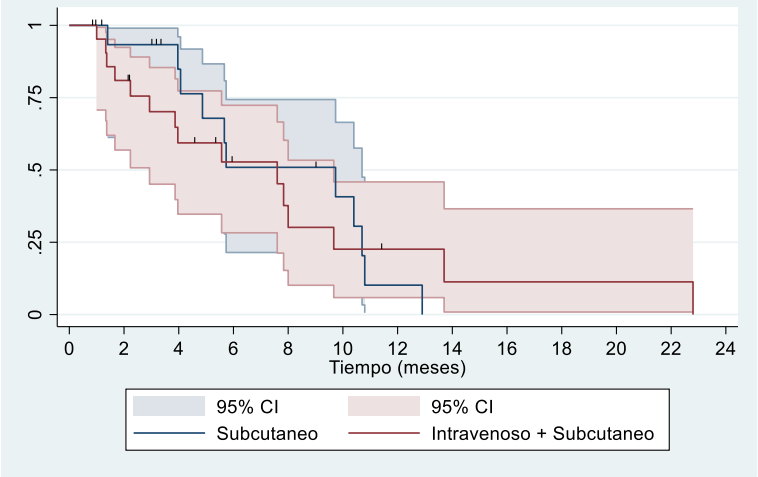


Figura 49. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable terapia de *Viscum album* L. parenteral en pacientes con cáncer de páncreas estadio UICC IV

Tabla 31. Estimados de supervivencia para la variable terapia de *Viscum album* L. parenteral en pacientes con cáncer de páncreas estadio UICC IV

Terapia de *Viscum album* L. parenteral	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
Subcutáneo	16	9.7	3.2	4.1 – 10.7
Intravenoso + Subcutáneo	23	7.6	1.4	2.9 – 9.7
Total	39	7.6	1.7	4.1 – 9.7

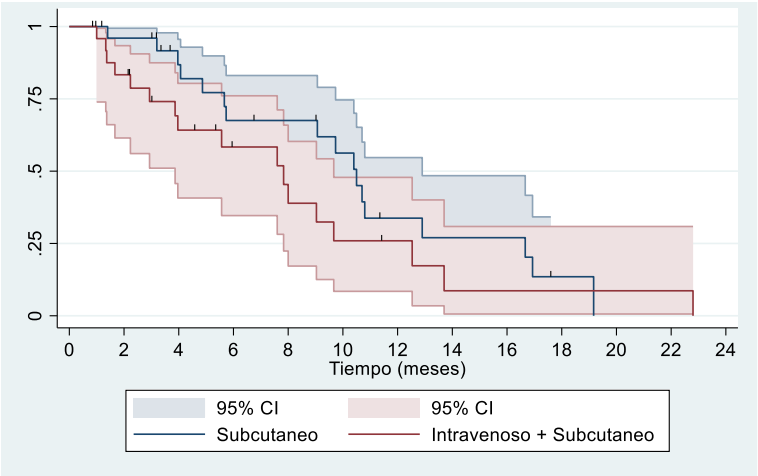


Figura 50. Curva de supervivencia de Kaplan–Meier para la variable terapia de *Viscum album* L. parenteral en el total de pacientes con cáncer de páncreas avanzado

Tabla 32. Estimados de supervivencia para la variable terapia de *Viscum album* L. parenteral en el total de pacientes con cáncer de páncreas avanzado

Terapia de *Viscum album* L. parenteral	n	Mediana de supervivencia	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%
Subcutaneo	26	10.5	0.7	5.7 – 12.9
Intravenoso + Subcutáneo	26	7.8	1.3	3.9 – 9.7
Total	52	9.1	1.0	5.7 – 10.7

No se realizaron estimaciones de supervivencia para las variables cirugía oncológica y radioterapia debido a que en ambos casos la categoría "si" solo tenía una persona en el conteo, lo cual imposibilita un análisis estadístico.

Análisis bivariado

5.3. Factores asociados al tiempo de supervivencia de los pacientes tratados con *Viscum album* L. parenteral

El cálculo de la significancia estadística de la asociación entre la mediana de supervivencia y cada una de las variables (edad, género, UICC, ECOG, pronóstico, localización del tumor en el páncreas, metástasis, quimioterapia y terapia de *Viscum album* L. parenteral) a través de la prueba de Log-Rank se detalla a continuación:

Edad

Tabla 33. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable edad categorizada en el estadio UICC III, IV y total.

Edad	UICC					
	III		IV		Total	
	Eventos observados	Eventos esperados	Eventos observados	Eventos esperados	Eventos observados	Eventos esperados
≤65 años	5	3.8	9	11.1	14	15.9
>65 años	3	4.2	17	14.9	20	18.1
Total	8	8.0	26	26.0	34	34.0
Chi^2	0.90		0.78		0.45	
p-valor	0.342		0.377		0.501	

Género

Tabla 34. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable género en el estadio UICC III, IV y total.

Género	UICC					
	III		IV		Total	
	Eventos observados	Eventos esperados	Eventos observados	Eventos esperados	Eventos observados	Eventos esperados
Masculino	4	3.3	12	11.6	16	15.3
Femenino	4	4.7	14	14.4	18	18.7
Total	8	8.0	26	26.0	34	34.0
Chi^2	0.29		0.03		0.06	
p-valor	0.592		0.871		0.800	

UICC

Tabla 35. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable estadio UICC.

Estadio UICC	Eventos observados	Eventos esperados
III	8	14.2
IV	26	19.8
Total	24	24.0
Chi^2	5.18	
p-valor	0.023	

ECOG

Tabla 36. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable ECOG en el estadio UICC III, IV y total

ECOG	UICC					
	III		IV		Total	
	Eventos observados	Eventos esperados	Eventos observados	Eventos esperados	Eventos observados	Eventos esperados
0-1	7	7.9	14	19.7	21	29.1
≥2	1	0.1	12	6.3	13	4.9
Total	8	8.0	26	26.0	34	34.0
Chi^2	11.00		7.33		17.11	
p-valor	0.0009		0.007		0.000	

Pronóstico

Tabla 37. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable pronóstico en el estadio UICC III, IV y total.

Pronóstico	UICC					
	III		IV		Total	
	Eventos observados	Eventos esperados	Eventos observados	Eventos esperados	Eventos observados	Eventos esperados
Bueno	8	8.0	6	9.0	14	20.6
Pobre	0	-	20	17.0	20	13.4
Total	8	8.0	26	26.0	34	34.0
Chi^2	0.00		1.61		5.90	
p-valor	-		0.205		0.015	

Localización del tumor en el páncreas

Tabla 38. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable localización del tumor en estadio UICC III, IV y total.

Localización del tumor	UICC					
	III		IV		Total	
	Eventos observados	Eventos esperados	Eventos observados	Eventos esperados	Eventos observados	Eventos esperados
Cabeza	19	20.6	13	13.0	20	22.8
Cuerpo/cola	10	8.4	13	13.0	14	11.2
Total	29	29.0	26	26.0	34	34.0
Chi^2	2.19		0.00		1.15	
p-valor	0.139		0.997		0.283	

Metástasis

Tabla 39. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable metástasis en el estadio UICC IV

Metástasis	Eventos observados	Eventos esperados
Hígado	19	18.8
Otro órgano	7	7.2
Total	26	26.0
Chi^2	0.01	
p-valor	0.936	

Quimioterapia

Tabla 40. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable quimioterapia en el estadio UICC III, IV y total.

Quimio-terapia	UICC					
	III		IV		Total	
	Eventos observados	Eventos esperados	Eventos observados	Eventos esperados	Eventos observados	Eventos esperados
No	4	3.3	15	8.9	19	12.8
Si	4	4.7	11	17.1	15	21.2
Total	8	8.0	26	26.0	34	3.40
Chi^2	0.28		7.34		5.15	
p-valor	0.598		0.007		0.023	

Terapia de Viscum album L. parenteral

Tabla 41. Prueba de Long-Rank para la igualdad de las funciones de supervivencia con respecto a la variable tratamiento con *Viscum album* L. parenteral en estadio UICC III, IV y total

EVA parenteral	UICC					
	III		IV		Total	
	Eventos observados	Eventos esperados	Eventos observados	Eventos esperados	Eventos observados	Eventos esperados
SC	6	7.1	11	11.5	17	20.5
IV + SC	2	0.9	15	14.5	17	13.5
Total	8	8.0	26	26.0	34	34.0
Chi^2	1.86		0.04		1.62	
p-valor	0.173		0.846		0.203	

EVA: Extracto de *Viscum album* L.; SC: Subcutáneo; IV + SC: Intravenoso + subcutáneo

En el análisis bivariado los factores significativamente asociados a la mediana de supervivencia fueron el estadio UICC del tumor (III: 12.5 meses [IC95%: 9.0 – ND] vs IV: 7.6 meses [IC95%: 4.1 – 9.7]; *p*-valor=0.023); el ECOG en el estadio UICC IV (0-1: 9.7 meses [IC95%: 5.6 – 12.9] vs ≥2: 4.1 meses [IC95%: 1.4 – 8.0]; *p*-valor=0.007); el ECOG en el total (UICC III, IV) de los pacientes (0-1: 10.5 meses [IC95%: 9.0 – 13.7] vs ≥2: 4.1 meses [IC95%: 1.4 – 8.0]; *p*-valor<0.001); el pronóstico en el total (UICC III,IV) de los pacientes (bueno: 10.8 meses [IC95%: 7.8 – 16.7] vs pobre: 5.7 meses [IC95%: 4.0 – 9.7]; *p*-valor= 0.015) y la quimioterapia en estadio UICC IV (no: 4.0 meses [IC95%: 2.2 – 7.6] vs si: 9.7 meses [5.6 – 13.7]; *p*-valor= 0.007), la quimioterapia en el total (UICC III,IV) de los pacientes (no: 5.7 meses [IC95%: 3.9 – 10.5] vs si: 12.5 meses [7.8 – 13.7]; *p*-valor= 0.023). En el resumen del análisis bivariado (anexo 5) se recopila y presenta los valores de la mediana de supervivencia estimada por el método de Kaplan-Meier y los *p*-valores de las asociaciones con cada una de las categorías de las variables.

Los factores que no resultaron estadísticamente significativos manteniendo la misma mediana de supervivencia entre sus categorías fueron la variable edad categorizada, género, localización del tumor en el páncreas, localización de la metástasis y terapia de *Viscum album* L. parenteral.

VI. DISCUSIÓN

La supervivencia global del cáncer de páncreas ha cambiado poco en las últimas décadas. Se proyecta que el cáncer de páncreas será la segunda causa principal de mortalidad relacionada con el cáncer en los países occidentales para la próxima década.[3] En nuestro país, el registro y la vigilancia epidemiológica de cáncer esta aun en desarrollo, haciendo difícil realizar un análisis evolutivo detallado de esta situación. Sin embargo, según un último informe de la OMS 2018, este tipo de cáncer en nuestro país está dentro de los 10 primeros en mortalidad.[2]

En el presente estudio se analizó la supervivencia de una muestra de 52 pacientes del establecimiento de salud privado "Centro Médico Antroposófico" diagnosticados con cáncer de páncreas localmente avanzado (UICC III) y metastásico (IUCC IV) que recibieron tratamiento con *Viscum album* L. (EVA) parenteral (vía intravenosa o subcutánea). A continuación, se discute las características demográficas y clínicas de la muestra estudiada.

El diagnóstico de cáncer de páncreas es más usual en pacientes mayores de 55 años, y muy raro en pacientes jóvenes menores de 30 años.[122] La población estudiada tuvo una mediana de **edad** de 69 años con un rango intercuartil entre 59 y 76 años. Al dividir en dos grupos con el punto de corte a los 65 años, pudimos observar que la tendencia en la incidencia de este tipo de cáncer es a la séptima y octava década de vida. Esta data corresponde a las estadísticas que se reportan mundialmente.[122]

En 2018 GLOBOCAN (OMS) reportó una tasa de incidencia de cáncer de páncreas estandarizada por edad de 5.5 por cada 100,000 hombres comparada con 4.0 por cada 100,000 mujeres.[123] Esta diferencia entre género incluso puede aumentar en países en vías de desarrollo como es el nuestro. Sin embargo, según los registros de casos nuevos en el INEN durante el periodo 2009 – 2018 muestra una tendencia diferente, siendo los casos nuevos ligeramente mayor en mujeres.[124] A pesar que la data del INEN no es necesariamente data nacional, es un referente importante por ser un instituto especializado. La muestra estudiada expone también esta

tendencia, ligeramente más pacientes mujeres (54.5%) recibieron el tratamiento con EVA. **Mahi M.** et al en su revisión sistemática concluyeron que los factores reproductivos no estuvieron asociados al cáncer de páncreas en mujeres.[125] Por lo que se tendrá que continuar la investigación a través de las diferentes exposiciones, probablemente ambientales y genéticas, que predispongan a un determinado género a tener más incidencia en este tipo de cáncer. La data global de pacientes oncológicos que registra el "Centro Médico Antroposófico" también evidencia una ligera mayor proporción en mujeres que en varones. Esto podría explicarse debido a que las mujeres tienen una mayor apertura y aceptación a recibir tratamientos no convencionales.

La **localización anatómica del tumor** en el páncreas suele ser más común en la cabeza (60-70%), frente al cuerpo (15%) y la cola (15%).[123] En nuestra muestra, casi el 60% de los tumores se localizaron en la cabeza. Los tumores de la cabeza del páncreas obstruyen usualmente tanto los conductos pancreáticos como los conductos biliares, produciendo una dilatación ascendente de ambos conductos (signo del doble conducto), mientras que los tumores localizados en el cuerpo y la cola solo obstruyen las partes distales del conducto pancreático.[54] Por ese motivo, una de las complicaciones más comunes durante el avance de la enfermedad es la colestasis obstructiva que deteriora considerablemente la calidad de vida de los pacientes.

Debido al desarrollo silencioso de la etapa (**estadio**) inicial de la enfermedad, en el 80% de los casos, el diagnóstico del cáncer de páncreas se realiza cuando el tumor no es resecable, es decir en estadios localmente avanzado (UICC III) y metastásico (UICC IV). La clasificación de resecabilidad del tumor depende de que tan comprometidas se encuentran las principales arterias (tronco celíaco, arteria hepática y arteria mesentérica superior) y venas (vena porta y vena mesentérica superior). La muestra del presente estudio está compuesta en su mayoría por pacientes en estadio UICC IV (75%). Esto puede explicarse debido a que estos pacientes suelen recibir solo tratamiento paliativo con la medicina convencional, por lo que buscan otros tratamientos, en muchos casos, no convencionales en la práctica clínica privada. La metástasis en estos pacientes es más frecuente en el

hígado (69.2%), seguido por casi una tercera parte en relación con su frecuencia en el peritoneo (23.1%), lo que se corresponde con la frecuencia reportada en diferentes paises.[126] El mecanismo para desarrollar metástasis hepáticas en tumores primarios de origen gastrointestinal, es principalmente el drenaje venoso hacia la vena porta, otro origen menos frecuente es desde fuera de la cavidad abdominal donde el flujo vascular llega al hígado a través de la circulación sistémica. Este último caso, suele ser más grave porque implicaría la posibilidad de haber otros órganos afectados.[127]

Los pacientes con cáncer de páncreas no solo son estratificados de acuerdo con su estadio UICC, sino también por su **capacidad funcional**, este se encuentra definido por la escala de Eastern Cooperative Oncology Group (**ECOG**), que utiliza esencialmente 2 elementos para la categorización de los pacientes: capacidad de deambular y necesidad de cuidados.[128,129] La escala de ECOG consta de 6 niveles de capacidad funcionalidad que van desde el estado funcional normal (ECOG = 0) hasta la muerte (ECOG = 5). Un puntaje en la escala ECOG de 0-1 es uno de los criterios de inclusión más utilizados al realizar ensayos clínicos con nuevos tratamientos oncológicos, comparada con el índice de Karnofsky (10 niveles, puntaje de 0 – 100).[26,128] El 69.2% pacientes de la muestra estudiada se encontró con un estado funcional de ECOG 0-1, es decir eran capaces de caminar y realizar trabajos livianos pero la actividad física extrema estaba restringida. Mientras que el 30.8% tenía un estado funcional de ECOG ≥ 2, por lo que su capacidad de caminar, autocuidado y realizar cualquier tipo de trabajo, estaba disminuido y en algunos casos no era posible. Esta distribución de porcentajes se mantiene en los pacientes en estadio UICC IV (0-1: 61.5% vs. ≥ 2: 38.5%), pero cambia con mayor tendencia a ECOG 0-1 en los pacientes en estadio UICC III (0-1: 92.3% vs. ≥ 2: 7.7%). Indicando que a pesar de que ambos estadios son avanzados, la presencia de metástasis en el paciente influye notoriamente sobre su capacidad funcional. Esta escala ECOG resulta también útil para la toma de decisiones sobre terapias en pacientes con cáncer y para evaluar su evolución durante el monitoreo clínico-terapéutico.

Tomando en consideración los criterios de estratificación que establecieron **Tröger W.** et al. en un ensayo de pacientes con cáncer pancreático según el pronóstico esperado,[26] el 48.1% y 51.9% de la muestra estudiada se encontraron en **pronóstico** bueno y pobre, respectivamente. Por lo cual, se podría decir que la población estuvo con una distribución relativamente equitativa de acuerdo con el pronóstico. Sin embargo, al evaluar el pronóstico por separado en cada estadio UICC, vemos que esa distribución se mantiene ligeramente en el estadio UICC IV (bueno: 30.8% vs pobre: 69.2%), pero cambia totalmente en el estadio UICC III (bueno: 100%). Este diferente pronóstico intragrupo del estadio avanzado en los pacientes remarca la importancia de evaluar las características clínicas de forma diferenciada y global para aproximarnos mucho mejor a los factores que influyan sobre el desenlace clínico estudiado, en este caso, supervivencia. Al igual que las escalas y el estadio, esta otra estratificación por pronóstico del paciente orienta al profesional de salud en la toma de decisiones. Lo nuevo de esta propuesta de estratificación es que integra criterios que antes solo se observaban por separado, como es el caso del estadio UICC, la edad > 65 años y el ECOG ≥ 2. En este tipo de cáncer con alta mortalidad y velocidad progresión, el identificar el pronóstico del paciente resulta de especial relevancia debido determinará si el paciente es candidato para recibir tratamiento relativamente agresivo (FOLFIRINOX, gencitabina combinada con nab-paclitaxel), medianamente agresivo (gencitabina sola), o únicamente a medicina paliativa. El tratamiento con *Viscum album* L. puede usarse en cualquiera de los estadios del cáncer y en ambos grupos de pronóstico. Lo que si puede variar son la dosis, la vía de administración, la frecuencia, el tipo de árbol hospedero elegido en la preparación del inyectable entre otros factores determinados por el médico especializado en la terapia.[16]

Para comprender los **tratamientos** recibidos por los pacientes, debe considerarse que los estadios UICC III y UICC IV agrupan a los pacientes con tumores irresecables. En nuestro estudio, solo a un paciente en estadio UICC III y otro en estadio UICC IV se les realizó una **cirugía oncológica** sin resección del tumor. También, solo uno de los pacientes en estadio UICC III recibió **radioterapia**. Estos 3 pacientes realizaron estos procedimientos previos al tratamiento con *Viscum album* L. La situación es diferente en cuanto a recibir quimioterapia. Casi el 60% no

recibió quimioterapia, lo cual se corresponde a la información clínica del paciente: estadio y pronóstico detallado previamente. Esta distribución se mantiene en el estadio UICC IV, pero en el estadio UICC III tiende ligeramente a distribuirse equitativamente (no recibió **quimioterapia**: 53.8% vs si recibió quimioterapia: 46.2%). Por esto mismo, también se puede evidenciar que la quimioterapia más utilizada fue la gencitabina sola (UICC III: 66%, UICC IV: 31%). Esta suele aplicarse a pacientes en estadio avanzado y con ECOG disminuido.[1,3,54]

Con respecto al **tratamiento parenteral de *Viscum album* L.**, el 50% de la muestra lo recibió por vía subcutánea y el otro 50% lo recibió en un esquema de tratamiento intravenoso con subcutáneo. La aplicación subcutánea de *Viscum album* L. se encuentra ampliamente difundida y es la vía parenteral más frecuentemente utilizada.[16] La vía parenteral intravenosa para el tratamiento con *Viscum album* L. es de uso *off-label* y menos conocida que la anterior. **Kienle G.** et al. realizaron un estudio cualitativo que exploró los procedimientos, conceptos y observaciones de médicos expertos del uso del tratamiento intravenoso con *Viscum album* L.[130] Un total de 29 médicos expertos a nivel mundial fueron consultados (Alemania, Suiza, Inglaterra, Francia, Suecia, Italia, Republica Checa, Egipto y Perú). El director médico del "Centro Médico Antroposófico" fue el único representante latinoamericano consultado. Las conclusiones a las que llegaron **Kienle G.** et al. fueron que el uso intravenoso del *Viscum album* L. puede ayudar particularmente en los pacientes en etapas avanzadas, además de apoyar en estabilizar y mejorar su calidad de vida. Así como influir positivamente sobre la situación del tumor del paciente. Este resultado podría explicarse considerando que la dosis total recibida por vía intravenosa es mayor que la recibida por vía subcutánea, sugiriendo una posible relación dosis-respuesta al tratamiento. Cuando evaluamos a los grupos de estadios por separado vemos que la distribución de frecuencias ya no es homegénea. En el estadio UICC III, el 76.9% solo recibió tratamiento por vía subcutánea comparado con el 41% en el estadio UICC IV. A continuación, evaluaremos como estas diferencias podrían influir sobre el tiempo de supervivencia de los pacientes.

Al comparar ambos estadios avanzados del cáncer de páncreas (UICC III: 12.5 meses vs UICC IV: 7.6 meses) se evidencio que la diferencia del tiempo de supervivencia de 4.9 meses, resultó estadísticamente significativa (p-valor = 0.023), inclusive siendo una muestra relativamente pequeña (n=52). Este resultado nos indica que el estadio UICC es un posible fuerte factor asociado al tiempo de supervivencia para este tipo de pacientes. Normalmente, el estadiaje es un factor pronóstico reconocido para todo tipo de cáncer. Sin embargo, para este tipo en especial de cáncer con una tasa de mortalidad tan alta, nos permite evidenciar aún más esta gran brecha de diferencia entre los estadios (figura 33, tabla 16). Esto resalta la importancia desde la salud pública del diagnóstico temprano de esta enfermedad.

Las medianas de supervivencia que obtuvimos en el presente estudio (UICC III: 12.5 meses; UICC IV: 7.6 meses) son mayores a las obtenidas por Schaefermeyer G y Schaefermeyer H en su estudio retrospectivo (292 pacientes tratados con *Viscum album* L. subcutáneo) realizado en la Lukas Clinic (Suiza) durante los años 1986 - 1996 donde reportaron una mediana de supervivencia de 9.3 meses para pacientes en estadio UICC III y de 5.2 meses para pacientes en estadio UICC IV, en esa década los tiempos de supervivencia eran marcadamente superiores a los reportados por otros autores con el uso de terapia convencional.[131] Actualmente, esos tiempos de supervivencia reportados son semejantes a los tiempos promedios actuales de países de alta vigilancia sanitaria, considerando que los avances alcanzados en la terapia de este tipo de cáncer están enmarcados para los estadios con tumores resecables. Se debe mencionar que existen diferencias importantes que discutiremos para entender más este resultado. En el estudio de **Schaefermeyer G**. y **Schaefermeyer H**. decidieron considerar solo a los pacientes que habían recibido tratamiento con *Viscum album* L. al menos por 3 semanas, debido a que ellos consideraron que un tiempo menor a este es poco probable que influya en la supervivencia. Al ser una terapia que actúa sobre el sistema inmune, sus efectos dependen de la inmunocompetencia del paciente y su capacidad de generar una respuesta inmune. **Büssing A**. reportó que las respuestas máximas de anticuerpos anti-lectinas de muérdago ocurre dentro de las 3 a 12 semanas después del inicio de la terapia con *Viscum album* L.[9] A pesar de que según los

estudios que actualmente se conocen sobre los efectos del *Viscum album* L., este criterio es probablemente correcto. Desde el punto de vista epidemiológico, no considerar a los pacientes con menos de 3 semanas de tratamiento es considerado un sesgo de selección.[132] Este sesgo puede influenciar en los resultados, incrementando la mediana de supervivencia ya que no se incluyen a los pacientes que quizás fallecieron dentro de las primeras 3 semanas de tratamiento. En el presente estudio, incluimos a todos los pacientes que recibieron al menos una aplicación de *Viscum album* L. para poder evitar que nuestros resultados puedan verse influenciados por este posible sesgo. Por lo que las diferencias entre las medianas de supervivencias entre ambos estudios podrían mantenerse o ser aún mayor. Otro posible factor que influya en esta diferencia es la dosis y vía de administración del medicamento, los cuales discutiremos más adelante.

A pesar de no contar con datos nacionales sobre la diferencia de la supervivencia en los diferentes estadios, podemos corroborar nuestros resultados con lo reportado internacionalmente con la terapia convencional. Según los estudios en países con alta vigilancia epidemiológica y por ende con un sistema sanitario superior, un paciente con cáncer locamente avanzado (UICC III) tiene una mediana de supervivencia aproximada entre 8 – 14 meses, mientras que el estadio metastásico (UICC IV), aproximadamente entre 4 – 6 meses.[1,3] Los resultados obtenidos en el presente estudio son positivos, debido a que para el estadio UICC III nos mantenemos dentro de la mediana de supervivencia de estos países de alta vigilancia sanitaria (12.5 meses vs. 8 – 14 meses), y en el estadio UICC IV, la mediana de supervivencia es relativamente mayor (7.6 meses vs. 4 – 6 meses)

Al agrupar los pacientes según su **ECOG**, la diferencia de 6.4 meses entre las medianas de tiempos de supervivencia es significativa (ECOG 0-1: 10.5 meses vs. ECOG ≥ 2: 4.1 meses, p-valor <0.001, figura 36 y tabla 36). Esta diferencia obtuvo p-valor muy bajo (<0.001) a pesar de que la cantidad de pacientes con ECOG 0-1 es casi el doble de los pacientes con ECOG ≥ 2, esto indica y refuerza la idea de que el ECOG del paciente podría influir significativamente en su supervivencia. Si observamos solo los pacientes en estadio UICC IV, la diferencia se mantiene estadísticamente significativa (0-1: 9.7 meses vs ≥ 2: 4.1 meses, p-valor = 0.007).

Mientras que en el estadio UICC III no pudimos evaluar la significancia estadística de la asociación debido que solo tuvimos a un paciente con ECOG ≥ 2, lo cual imposibilita el análisis.

El ECOG es considerada una medida o aproximación de calidad de vida del paciente oncológico. En la actualidad, cada vez más se publican estudios que evalúan la calidad de vida con la supervivencia del paciente. Estableciendo a la calidad de vida como un posible factor pronostico positivo de la supervivencia en diferentes tipos de pacientes (oncológicos y no oncológicos).[133,134]

En el presente estudio la mediana de supervivencia de pacientes con capacidad funcional ECOG 0-1 (10.5 meses) es más del doble respecto de los pacientes con capacidad funcional ECOG ≥2 (4.1 meses), resultado con asociación altamente significativa (*p*-valor <0.001). Dos grandes metaanálisis nos permiten confirmar la influencia del ECOG sobre la supervivencia del paciente que es visto en la muestra estudiada. El primero es de **Tan A.** et al.[135] quienes encontraron que la mediana de supervivencia en pacientes oncológicos con calidad de vida baja era 12.3 meses comparado con 18.4 meses en los pacientes con alta calidad de vida (*p*-valor <0.0001). Mientras que la mediana de supervivencia en pacientes oncológicos con calidad de vida clínicamente deficiente era 9.3 meses comparado con 16.8 meses en pacientes con calidad de vida no clínicamente deficiente. El segundo es de **Quinten C.** et al.[135] quienes concluyeron que los parámetros que evalúan la calidad de vida (funcionalidad física, funcionalidad cognitiva, estado global de salud, fatiga, náuseas y vómitos, dolor, disnea, pérdida de apetito) proveen de información pronóstica para la supervivencia de los pacientes. A pesar de que ambos metaanálisis reúnen pacientes de diferentes tipos de cáncer incluyendo los de cáncer de páncreas, sus resultados pueden corroborar lo obtenido en el presente estudio.

Este enfoque permite al profesional de la salud ampliar su actuar terapéutico. En el caso de un paciente oncológico, ya no solo es importante tratar el tumor, sino que es importante también el bienestar del paciente, saber cómo se siente y que piensa sobre su enfermedad. Encaminando un actuar médico-terapéutico más humano. A

continuación, se discute los factores asociados al tiempo de supervivencia de los pacientes incluidos en el análisis.

La mediana de supervivencia del grupo con pronóstico bueno fue el doble del grupo con pronóstico pobre (10.8 meses vs 5.7 meses), esta diferencia inclusive fue confirmada estadísticamente (p-valor = 0.015) en esta muestra pequeña (n=52). Este resultado nos orienta a indicar que la estratificación del paciente según su pronóstico es un posible fuerte factor asociado a la supervivencia de este tipo de pacientes. En un ensayo clínico randomizado realizado por **Tröger** et al. con 220 pacientes con cáncer pancreático avanzado en Serbia, observaron también esta diferencia.[26] Ellos reportaron en su análisis interino (antes de culminar el ensayo clínico) que el grupo con pronóstico bueno obtuvo una mediana de supervivencia de 6.6 meses para el grupo tratado con *Viscum album* L. por vía subcutánea vs 3.2 meses para el grupo control sin *Viscum album* L. Mientras que, en el grupo con pronóstico pobre obtuvieron una mediana de supervivencia de 3.4 meses vs 2.0 meses, respectivamente. Al evaluar el impacto del pronóstico en cada estadio, en el UICC IV la distribución de tiempo se mantiene igual que el análisis global; sin embargo, pierde su significancia estadística (p-valor = 0.205), esto es explicable pues la muestra se reduce en tamaño (de 52 a 39 pacientes) y esto aumenta la probabilidad de error y con ello se reduce la significancia. Este es un caso importante para remarcar las buenas prácticas de interpretación de resultados. Pues si solo vemos la medida de resumen de tendencia central para los pacientes en UICC IV con 10.8 meses (pronóstico bueno) vs 5.7 meses (pronóstico malo), podríamos decir que existe una clara diferencia. Sin embargo, es de suma importancia tener presente la cantidad de pacientes observados y su repercusión en la significancia estadística resultante de evaluar la asociación.

Tröger et al. concluyeron que el tratamiento con *Viscum album* L. mostraba una prolongación no solo estadísticamente significativa, sino también clínicamente relevante de la mediana de supervivencia. Además, sus hallazgos sugieren que el tratamiento con *Viscum album* L. es una terapia de segunda línea eficaz y no tóxica que ofrece una prolongación de la supervivencia y menos síntomas relacionados con la enfermedad para los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado

o metastásico. Cabe resaltar que en este estudio ningún paciente del grupo de control recibió tratamiento parenteral de *Viscum album* L., además que todos los pacientes de ambos grupos recibieron la mejor atención de apoyo (medicina paliativa) y ninguno de ellos recibió terapia antineoplásica. El no cegamiento del tratamiento siempre es una preocupación en los ensayos clínicos confirmatorios. Sin embargo, de acuerdo con guías de la FDA, Cochrane y principios de epidemiología; el diseño del estudio de **Tröger** et al. con las prevenciones y medidas tomadas para controlar los posibles sesgos, harían que sus resultados sean válidos.[132,136,137]

La biodisponibilidad es un parámetro farmacocinético que hace referencia a la fracción y la velocidad a la cual la dosis administrada de un fármaco alcanza su diana terapéutica; depende de las características fisicoquímicas del principio activo, excipientes, forma farmacéutica, vía de administración y características intrinsecas del paciente.[138] Toda la dosis administrada por la vía intravenosa alcanza la circulación sistémica, a diferencía de otras vías de administración como la subcutánea, donde ocurren pérdidas durante la absorción y el metabolismo de primer paso.[139] Esto haría pensar que el tratamiento por vía intravenosa tendría un mayor impacto en la mediana de supervivencia del paciente con cáncer de páncreas como se observa en la práctica clínica diaria en los otros tipos de cáncer. Sin embargo, en el presente estudio el grupo de pacientes que recibió el tratamiento solo por vía subcutánea tuvo mayor tiempo de supervivencia (10.5 vs 7.8 meses). La diferencia no fue estadísticamente significativa (p-valor = 0.203), pero puede deberse al tamaño de muestra relativamente pequeña (n=52) y tendríamos que observar el comportamiento de esta diferencia en una muestra más grande.

Puesto que un paciente con cáncer de páncreas avanzado suele estar con una calidad de vida deteriorada y un estado funcional disminuido. Los resultados obtenidos, según el estado del paciente en cada estadio, pueden explicarse identificando y entendiendo los posibles factores que influyen favoreciendo la vía de administración subcutánea. Primero, el tratamiento endovenoso necesita de un profesional de salud que lo aplique, por lo que el paciente necesita trasladarse desde su domicilio hacia el establecimiento de salud y luego retornar. Este traslado

que puede ser 2 a 3 veces por semana exige al paciente realizar un esfuerzo físico por su traslado. Por ese motivo, en los casos de pacientes con capacidad funcional disminuida (ECOG ≥2),[128] la vía de administración indicada suele ser solo subcutánea, ya que el mismo paciente o su familiar puede aplicar el tratamiento en su domicilio. Por otro lado; por vía intravenosa, la administración del medicamento es directamente a la circulación sistémica permitiendo que se alcance la concentración plasmática máxima (C_{max}) en un tiempo máximo (T_{max}) reducido. Mientras que, con la administración subcutánea, la absorción es más lenta, alcanzando su C_{max} en mayor T_{max} comparado con la administración intravenosa. Por este motivo, un segundo aspecto a analizar es si el paciente tiene una calidad de vida muy disminuida, las altas dosis y la mayor velocidad de alcanzar la C_{max} por vía intravenosa pueden suponer un estrés vascular y un esfuerzo metabólico adicional para el paciente.[140]

Esta situación la podemos evidenciar también al ver las medias de supervivencia en los pacientes con estadio UICC IV, donde, aquellos que solo recibieron tratamiento por vía subcutánea presentaron un mayor tiempo de supervivencia en comparación con los que recibieron intravenosa seguida de subcutánea (9.7 meses vs 7.6 meses). Lo mismo ocurre al evaluar solo los pacientes en estadio UICC III, 16.7 meses vs 9.0 meses. En ambos casos la diferencia no es estadísticamente significativa pero junto con la fundamentación farmacológica y farmacocinética, nos orienta a continuar la investigación con una muestra más grande para confirmar dicha asociación.

El 50% de los pacientes del presente estudio recibieron tratamiento por vía intravenosa onteniendo mayores tiempos de supervivencia comparado con el estudio de Schaefermeyer G y Schaefermeyer H[131] (UICC III: 9.3 meses; UICC IV: 5.2 meses) donde solo incluye pacientes con tratamiento subcutáneo. Debido a que ambos estudios tienen las limitaciones propias de los diseños observacionales retrospectivos, serán necesarios futuros estudios prospectivos controlados que puedan confirmar esta diferencia.

El uso de quimioterapia resultó un factor asociado significativo (p-valor= 0.023). Aquellos que usaron quimioterapia tuvieron casi el doble de mediana de tiempo de supervivencia (con quimioterapia: 12.5 vs. sin quimioterapia: 5.7 meses). Esta diferencia de posible asociación se mantiene al evaluar por separado los pacientes en estadio UICC III y UICC IV. Sin embargo, estos resultados deben analizarse cuidadosamente. Por un lado, el tipo de quimioterapia utilizada es muy variada (Figura 22) para esta muestra pequeña (N=52), por lo que no podríamos generalizar que todo tipo de quimioterapia favorezca la supervivencia. Para esto necesitaríamos estudiar cada tipo de quimioterapia y en poblaciones más grandes y controladas. También debemos considerar que los pacientes que recibieron la indicación de uso de quimioterapia son aquellos que probablemente tuvieron, al momento de la indicación de la quimioterapia, una calidad de vida regular a buena evidenciada con una capacidad funcional de ECOG 0-1. Este indicador guía al médico para saber si su paciente es candidato o no para recibir quimioterapia, ya que le sugiere si su paciente es capaz de soportar el tratamiento y los efectos adversos propios.[128] Por todo lo mencionado, la influencia de la quimioterapia sobre la supervivencia (con quimioterapia: 12.5 meses vs. sin quimioterapia: 5.7 meses) puede deberse a la calidad de vida del paciente presente antes de la administración de la quimioterapia u otra posibilidad que tendría que estudiarse es la existencia de una acción compartida entre la calidad de vida y la quimioterapia.

La ubicación del tumor en el cáncer de páncreas ha sido reportada como un factor de pronóstico de supervivencia en diferentes estudios. **Artinyan** et al. observaron en su población que los tumores ubicados en el cuerpo y cola tenían una mediana de supervivencia disminuida con una mayor frecuencia de presentar metástasis y con menos probabilidades de someterse a una cirugía oncológica comparado con los tumores ubicados en la cabeza del páncreas.[32] Este hallazgo puede explicarse por la aparición más temprana de los síntomas asociados con los tumores de la cabeza del páncreas. La obstrucción de tanto los conductos pancreáticos como los conductos biliares, producen una colestasis obstructiva clínicamente evidenciable más pronta que los tumores de cuerpo y cola, logrando un diagnóstico más temprano en muchos casos. La muestra estudiada también evidencio dicha diferencia (tumor en cabeza: 10.4 meses vs. tumor en cuerpo y cola: 7.6 meses).

Los pacientes con tumores ubicados en el cuerpo y cola tuvieron aproximadamente una mediana de supervivencia de 3 meses menor comparada con los pacientes con tumores ubicados en la cabeza del páncreas, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p-valor = 0.283). Esta distribución con mayor tiempo de supervivencia se mantiene al evaluar los pacientes en cada estadio UICC. A pesar de que las diferencias no resultaron significativas, esto puede deberse a la muestra pequeña (N=52) que probablemente necesite una población mayor para evidenciar la diferencia estadística, si la tuviera. Sin embargo, desde el punto de vista clínico y también por parte de los familiares y el propio paciente, 3 meses si marcan una diferencia considerable.

Tröger et al. en su estudio de supervivencia de pacientes con cáncer pancreáticos tratados con *Viscum album* L administrado por vía subcutánea obtuvieron un menor Hazard ratio para muerte en pacientes ≤ 65 años (HR: 0.45, IC95% 0.31 – 0.66) comparado con pacientes > 65 años (HR: 0.55, IC95% 0.35 – 0.86).[26] En nuestra muestra, el tiempo de supervivencia del grupo de pacientes ≤ 65 años ha sido mayor en el análisis global y en el individual por estadio UICC. A pesar de que los intervalos de confianza para el Hazard ratio se solapan entre ellos en el estudio de **Tröger** et al. y que los p-valor de asociación no son significativos en nuestro estudio, ambos resultados cuentan con plausibilidad biológica. Sabemos que una persona > 65 años posee un metabolismo y sistema inmune más debilitado independiente de la enfermedad que de una persona ≤ 65 años. Por todo ello, podríamos decir que nuestros resultados van acorde a la literatura y conocimiento actual del tema.

En cuanto al tiempo de supervivencia relacionado al género, la muestra observada no mostró diferencias significativas ni en el análisis global ni individual para cada estadio UICC. Esto se encuentra acorde también con el resultado de **Tröger** et al. donde reportan un hazard ratio de muerte similar entre hombres y mujeres (hombres: 0.46 vs mujeres: 0.48). Este valor de riesgo de muerte con relación al género si cambia por ejemplo en el cáncer de pulmón. **Schad** et al. reportaron un harzard ratio ajustado significativamente mayor para los hombres (1.65, IC95%: 1.04 2.65) que fueron tratados con *Viscum album* L. en Alemania.[141] Por lo que no

podríamos decir en base a la literatura actual que el género influya en el tiempo de supervivencia de pacientes con cáncer pancreático avanzando, como si lo han reportado en otros tipos de cáncer.

Más del 50% de los pacientes con cáncer de páncreas presentan metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico y se asocian con un mal pronóstico de la enfermedad.[142] Se han reportado medianas de supervivencia ≤ 6 meses para estos pacientes, independientemente de si los pacientes fueron tratados con resección hepática o procedimientos de derivación paliativa.[143] **Ouyang** et al. determinaron una mediana de supervivencia de 4.73 meses y una tasa de supervivencia general a 1 año de 18.3% en pacientes con cáncer de páncreas con metástasis hepática, asimismo reportaron que sus resultados son similares y en algunos casos mejores que los obtenidos en estudios previos por otros investigadores.[144] Además, que esta mejora de los resultados se explica porque en su institución se empleó un tratamiento multimodal (quimioterapia, radioterapia y/o hierbas medicinales chinas) para este tipo específico de pacientes. En el presente estudio tuvimos una mediana de supervivencia de 5.7 meses para los pacientes con metástasis hepática, aumentando en 1 mes lo obtenido por **Ouyang** et al. A pesar de que no puede hacerse una comparación directa debido a que son poblaciones diferentes, estos resultados nos brindan una línea de investigación para diseñar o perfeccionar los tratamientos multimodales para este tipo de pacientes y donde la terapia parenteral con *Viscum album* L. muestra resultados que sugiere ser favorable sobre la supervivencia.

La vía de administración del tratamiento parenteral de *Viscum album* L. no resultó un factor asociado estadísticamente significativo en el presente estudio. Sin embargo, debe discutirse el hecho de que la significancia es mayor en el grupo de pacientes en estadio UICC III comparado con el UICC IV. Este resultado llama la atención porque el grupo UICC III tiene menor tamaño de muestra. Este resultado puedría explicarse por el metabolismo y sistema inmune debilitado con que llega el paciente al estadio avanzado (discutido previamente), por lo que la vía subcutánea ofrece menos exigencia o carga metabólica al paciente comparado con la vía intravenosa.[140]

Existe diversos estudios preclínicos[79,145,146] donde los principios bioactivos del extracto de *Viscum album* L. y en especial las lectinas de muérdago y viscotoxinas, solos o combinados, muestran ciertas propiedades antitumorales como la inducción de la apoptosis[7,147], interacción del ciclo celular que causa un retraso substancial en la progresión hacia la fase S,[148] inhibición de la angiogénesis tumoral[15,149] y modulación de genes en células tumorales[150,151].

También se ha reportado que el preparado farmacéutico de Muérdago contiene compuestos moleculares inhibidores de la glucoproteína P (Gp-P), proteína que actúa como una bomba extrusora transmembrana de drogas y que es parte de las proteínas transportadoras de extrusión múltiple ABC (ABCB1).[152] Este efecto inhibidor intencional puede conducir a un aumento de la concentración citoplasmática de los fármacos (agentes quimioterapéuticos) y de su citotoxicidad.[27] Esto último puede ser el mecanismo que explicaría porque la terapia de Muérdago es recomendada cuando el paciente recibe o no recibe quimioterapia, pues no interfiere o reduce su efectividad, sino más bien hay información que sugiere una potenciación del mismo.

La mejora de la calidad de vida y el aumento del tiempo de supervivencia son dos de los principales objetivos del uso de la terapia de Muérdago en pacientes oncológicos.[25] En Europa y en especial en los países de habla alemana, un número cada vez más creciente de pacientes con cáncer usan la terapia de Muérdago como una terapia adicional al tratamiento convencional. En Alemania, aproximadamente el 70% de pacientes con diferentes tipos de cáncer utiliza la terapia de *Viscum album* L. (Muérdago).[153]

La terapia de Muérdago es uno de los principales medicamentos desarrollados en la Medicina Integrativa Antroposófica que estuvo sometida a debates respecto a su seguridad y eficacia.[154,155] Por ejemplo, en el 2008, una revisión realizada por Cochrane reportó evidencia inadecuada que documente su eficacia.[17] Sin embargo, en una evaluación crítica de esta revisión realizada por **Kienle G.** y **Kiene H.** reportaron que la revisión ignoró 14 estudios publicados anteriormente que

proporcionan evidencia de grado I y II sobre su efecto en la supervivencia, actividad tumoral y la calidad de vida.[156] Una revisión sistemática cuyos autores pertenecen al Institute for Applied Epistemology and Medical Methodology at the University of Witten/Herdecke-Alemania, realizada en 2011 concluyó que los preparados farmacéuticos con *Viscum album* L. son seguros y tolerados inclusive en altas dosis.[157] En el 2018, una revisión sistemática realizada por **Freuding** et al. concluyó que la literatura sobre la terapia de Muérdago no provee evidencia sobre su efecto en la supervivencia y calidad de vida.[158,159] Sin embargo, inmediatamente después de la publicación de esa revisión sistemática, **Harald** et al. publicaron una revisión y verificación sistemática de acuerdo con el Manual de Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervención y el AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews) donde reportaron la ausencia de una metodología profunda de conducción de una revisión sistemática.[160,161]

Algunas de las actividades inmunológicas del extracto de *Viscum album* L. (EVA) reportados en estudios preclínicos y clínicos incluyen el aumento de leucocitos, eosinófilos, granulocitos y linfocitos;[162,163] la inducción de anticuerpos específicos contra los componentes del EVA;[97] el aumento de la actividad de las células natural killer y granulocitos[101] así como la secreción de citoquinas;[164] el aumento de la maduración de las células dendríticas,[108] también la respuesta inmunitaria celular y humoral.[104] Los efectos inmunomoduladores de EVA[9,10,165] (que mejoran el sistema inmunitario del paciente para promover el control del tumor) y posiblemente las propiedades antitumorales de la VAE, junto con los reportes sobre la supervivencia prolongada de pacientes tratados con EVA inclusive en otros tipos de cáncer,[26,93,141,166–170] sugieren que el tratamiento complementario con EVA contribuyó con este resultado positivo.

VII. CONCLUSIONES

La muestra estudiada de pacientes con cáncer pancreático avanzado que recibieron tratamiento de *Viscum album* L. en el establecimiento de salud privado "Centro Médico Antroposófico" de Lima-Perú durante el periodo 2006-2020, obtuvo tiempos de supervivencia igual e inclusive, en algunos casos, mejores que los obtenidos en países con alta vigilancia sanitaria cuya data toma como referencia a pacientes tratados solo con terapia estándar y a pacientes que recibieron tratamiento de *Viscum album* L., es así que:

1. El tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. parenteral en estadio UICC III fue **4.9 meses mayor** que los pacientes en estadio UICC IV (12.5 vs 7.6 meses).

2. El tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. parenteral con ECOG 0-1 fue **6.4 meses mayor** que los pacientes con ECOG ≥ 2 (10.5 vs 4.1 meses).

3. El uso de la quimioterapia en combinación con el tratamiento de *Viscum album* L. resultó un factor asociado significativo al tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer pancreático avanzado tratados con *Viscum album* L. parenteral. La vía de administración del tratamiento con *Viscum album* L. a pesar de observarse diferencia entre los grupos, no fue estadísticamente significativa para definirlo como factor asociado.

VIII. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios **prospectivos** y **controlados** sobre la influencia del uso de *Viscum album* L. sobre el tiempo de supervivencia de pacientes con cáncer. De esta manera se podrá controlar mejor la variabilidad de los tratamientos estándar recibidos cuyo efecto sobre la asociación debe también abordarse.

2. Seleccionar una **muestra de tamaño más grande** de pacientes que permita un análisis de regresión de los datos para cuantificar la fuerza de asociación de los factores identificados influyentes sobre el tiempo de supervivencia en este tipo de pacientes.

3. Incorporar a un **grupo control** sin tratamiento con *Viscum album* L. parenteral que permita comparar los tiempos de supervivencia y discutir la influencia de tratamiento sobre estos pacientes. De esta forma elevar al nivel bivariado (análisis asociativo).

4. Realizar **mediciones longitudinales** de la capacidad funcional del paciente, como mínimo al inicio (que es el caso del presente estudio) y en un determinado tiempo durante el tratamiento. Esto permitiría evaluar si la prolongación del tiempo de supervivencia va acompañada de la mejora en su capacidad funcional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2011;378(9791):607-620. doi:10.1016/S0140-6736(10)62307-0
2. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Globocan 2018: Perú. Global Cancer Observatory. Published 2018. Accessed September 27, 2019. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf
3. Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, Costello E, Greenhalf W, Palmer DH. Therapeutic developments in pancreatic cancer: Current and future perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(6):333-348. doi:10.1038/s41575-018-0005-x
4. Rombouts SJ, Walma MS, Vogel JA, et al. Systematic Review of Resection Rates and Clinical Outcomes After FOLFIRINOX-Based Treatment in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4352-4360. doi:10.1245/s10434-016-5373-2
5. Urech K, Baumgartner S. Chemical constituents of Viscum album L.: Implications for the pharmaceutical preparation of mistletoe. *Transl Res Biomed*. 2015;4:11-23. doi:10.1159/000375422
6. Bar-Sela G. White-Berry Mistletoe (Viscum album L.) as complementary treatment in cancer: Does it help? *Eur J Integr Med*. 2011;3(2). doi:10.1016/j.eujim.2011.03.002
7. Beztsinna N, de Matos MBC, Walther J, et al. Quantitative analysis of receptor-mediated uptake and pro-apoptotic activity of mistletoe lectin-1 by high content imaging. *Sci Rep*. 2018;8(1):2768. doi:10.1038/s41598-018-20915-y
8. Mavrikou S, Tsekouras V, Argyro M, Moschopoulou G. Anticancer and biochemical effects of Viscum album L . protein extracts on HeLa cells. *Plant Cell, Tissue Organ Cult*. Published online 2019. doi:10.1007/s11240-019-01733-0
9. Büssing A. Immune Modulation Using Mistletoe (Viscum album L.) Extracts Iscador. *Arzneimittelforschung*. 2011;56(06):508-515. doi:10.1055/s-0031-

1296818

10. Oei SL, Thronicke A, Schad F. Mistletoe and Immunomodulation: Insights and Implications for Anticancer Therapies. *Evidence-Based Complement Altern Med*. 2019;2019:1-6. doi:10.1155/2019/5893017
11. Kim K-C, Yook J-H, Eisenbraun J, Kim B-S, Huber R. Quality of life, immunomodulation and safety of adjuvant mistletoe treatment in patients with gastric carcinoma – a randomized, controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12(1):1104. doi:10.1186/1472-6882-12-172
12. Steinborn C, Klemd AM, Sanchez-Campillo A-S, et al. Viscum album neutralizes tumor-induced immunosuppression in a human in vitro cell model. Bayry J, ed. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181553. doi:10.1371/journal.pone.0181553
13. Felenda JE, Turek C, Stintzing FC. Antiproliferative potential from aqueous Viscum album L. preparations and their main constituents in comparison with ricin and purothionin on human cancer cells. *J Ethnopharmacol*. 2019;236:100-107. doi:10.1016/j.jep.2019.02.047
14. Urech K, Buessing A, Thalmann G, Schaefermeyer H, Heusser P. Antiproliferative Effects of Mistletoe (Viscum album L .) Extract in Urinary Bladder Carcinoma Cell Lines. *Anticancer Res*. 2006;26:3049-3056.
15. Elluru SRIR, VAN HUYEN J-PD, Delignat S, et al. Antiangiogenic properties of viscum album extracts are associated with endothelial cytotoxicity. *Anticancer Res*. 2009;29(8):2945-2950. http://ar.iiarjournals.org/content/29/8/2945.abstract
16. Kienle GS, Kiene H. *Die Mistel in Der Onkologie - Fakten Und Konzeptionelle Grundlagen*. Stuttgart, New York: Schattauer Verlag; 2003. https://www.amazon.de/Die-Mistel-Onkologie-konzeptionelle-Grundlagen/dp/3794522826
17. Horneber M, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD003297. doi:10.1002/14651858.CD003297.pub2
18. Steele ML, Axtner J, Happe A, Kröz M, Matthes H, Schad F. Safety of Intravenous Application of Mistletoe (Viscum album L.) Preparations in Oncology: An Observational Study. *Evidence-Based Complement Altern*

Med. 2014;2014:1-10. doi:10.1155/2014/236310

19. Reynel M, Villegas Y, Kiene H, Werthmann PG, Kienle GS. Intralesional and subcutaneous application of Viscum album L. (European mistletoe) extract in cervical carcinoma in situ. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48):e13420. doi:10.1097/MD.0000000000013420
20. Steele ML, Axtner J, Happe A, Kröz M, Matthes H, Schad F. Use and Safety of Intratumoral Application of European Mistletoe (Viscum album L) Preparations in Oncology. *Integr Cancer Ther*. 2015;14(2):140-148. doi:10.1177/1534735414563977
21. von Schoen-Angerer T, Goyert A, Vagedes J, Kiene H, Merckens H, Kienle GS. Disappearance of an advanced adenomatous colon polyp after intratumoural injection with Viscum album (European mistletoe) extract: a case report. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2014;23(4):449-452. doi:http://dx.doi.org/10.15403
22. Huber R, Barth H, Schmitt-Gräff A, Klein R. Hypereosinophilia Induced by High-Dose Intratumoral and Peritumoral Mistletoe Application to a Patient with Pancreatic Carcinoma. *J Altern Complement Med*. 2000;6(4):305-310. doi:10.1089/10755530050120664
23. Cho HJ, Na KJ, Kim DW, Choi YE, Ma JS, Jeong IS. Chemical pleurodesis using a Viscum album extract in infants with congenital chylothorax. *Eur J Pediatr*. 2014;173(6):823-826. doi:10.1007/s00431-014-2283-9
24. El-Kolaly RM, Abo-Elnasr M, El-Guindy D. Outcome of pleurodesis using different agents in management of malignant pleural effusion. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2016;65(2):435-440. doi:10.1016/j.ejcdt.2015.12.017
25. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Milićević M. Quality of Life of Patients With Advanced Pancreatic Cancer During Treatment With Mistletoe. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 2014;111(29-30):493-502. doi:10.3238/arztebl.2014.0493
26. Tröger W, Galun D, Reif M, Schumann A, Stanković N, Milićević M. Viscum album [L.] extract therapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: A randomised clinical trial on overall survival. *Eur J Cancer*. 2013;49(18):3788-3797. doi:10.1016/j.ejca.2013.06.043
27. Matthes H, Friedel WE, Bock PR, Zänker KS. Molecular mistletoe therapy:

friend or foe in established anti-tumor protocols? A multicenter, controlled, retrospective pharmaco-epidemiological study in pancreas cancer. *Curr Mol Med*. 2010;10(4):430-439. doi:10.2174/156652410791317057

28. Pelzer F, Tröger W, Nat DR. Complementary Treatment with Mistletoe Extracts during Chemotherapy: Safety, Neutropenia, Fever, and Quality of Life Assessed in a Randomized Study. *J Altern Complement Med*. 2018;24(9-10):954-961. doi:10.1089/acm.2018.0159
29. Thronicke A, Reinhold T, von Trott P, et al. Cost-effectiveness of real-world administration of chemotherapy and add-on Viscum album L. therapy compared to chemotherapy in the treatment of stage IV NSCLC patients. *PLoS One*. 2020;15(7 7):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0236426
30. Redacción Perú21. Casos de cáncer de páncreas aumentaron 30% en los últimos años. *Peru21*. https://peru21.pe/lima/essalud-casos-cancer-pancreas-aumentaron-30-ultimos-anos-nndc-446571-noticia/. Published December 12, 2018.
31. Tortora GJ, Derrickson B. *Principios de Anatomía y Fisiología*. 13ra Ed. Editorial Médica Panamericana; 2006.
32. Artinyan A, Soriano PA, Prendergast C, Low T, Ellenhorn JDI, Kim J. The anatomic location of pancreatic cancer is a prognostic factor for survival. *HPB*. 2008;10(5):371-376. doi:10.1080/13651820802291233
33. Capital: Actualidad. ¿Por qué el cáncer de páncreas es uno de los más letales en Perú y el mundo? *Capital*. https://capital.pe/actualidad/por-que-el-cancer-de-pancreas-es-uno-de-los-mas-letales-en-peru-y-el-mundo-noticia-1161752. Published November 7, 2018.
34. GRM. INEN: El 25% de pacientes con cáncer de páncreas avanzado tiene posibilidades de curarse. *ANDINA*. https://andina.pe/agencia/noticia-inen-25-pacientes-cancer-pancreas-avanzado-tiene-posibilidades-curarse-374010.aspx. Published August 16, 2016. Accessed November 26, 2019.
35. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):934-947. doi:10.1016/S2468-1253(19)30347-4

36. Mack TM, Yu MC, Hanisch R, Henderson BE. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *J Natl Cancer Inst*. 1986;76(1):49-60. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3455742
37. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(7):1880-1888. doi:10.1093/annonc/mdr541
38. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol*. 2009;170(4):403-413. doi:10.1093/aje/kwp134
39. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*. 286(8):921-929. doi:10.1001/jama.286.8.921
40. Arem H, Reedy J, Sampson J, et al. The Healthy Eating Index 2005 and risk for pancreatic cancer in the NIH-AARP study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(17):1298-1305. doi:10.1093/jnci/djt185
41. Xiao M, Wang Y, Gao Y. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer development: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e75559. doi:10.1371/journal.pone.0075559
42. Batabyal P, Vander Hoorn S, Christophi C, Nikfarjam M. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2453-2462. doi:10.1245/s10434-014-3625-6
43. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *JAMA*. 2005;294(22):2872-2878. doi:10.1001/jama.294.22.2872
44. Olson SH, Kurtz RC. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *J Surg Oncol*. 2013;107(1):1-7. doi:10.1002/jso.23149
45. Shindo K, Yu J, Suenaga M, et al. Deleterious Germline Mutations in Patients With Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3382-3390. doi:10.1200/JCO.2017.72.3502
46. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(6):424-431.

doi:10.1093/jnci/djp020

47. Klimstra DS. Nonductal neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol*. 2007;20 Suppl 1:S94-112. doi:10.1038/modpathol.3800686
48. Basturk O, Hong S-M, Wood LD, et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(12):1730-1741. doi:10.1097/PAS.0000000000000533
49. Kelsen DP, Portenoy R, Thaler H, Tao Y, Brennan M. Pain as a predictor of outcome in patients with operable pancreatic carcinoma. *Surgery*. 1997;122(1):53-59. doi:10.1016/s0039-6060(97)90264-6
50. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*. 2008;134(1):95-101. doi:10.1053/j.gastro.2007.10.040
51. Wong JC, Lu DSK. Staging of pancreatic adenocarcinoma by imaging studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1301-1308. doi:10.1016/j.cgh.2008.09.014
52. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, Talamonti MS, William Traverso L, Linehan DC. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1727-1733. doi:10.1245/s10434-009-0408-6
53. Maithel SK, Maloney S, Winston C, et al. Preoperative CA 19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(12):3512-3520. doi:10.1245/s10434-008-0134-5
54. Kleeff J, Korc M, Apte M, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(1):16022. doi:10.1038/nrdp.2016.22
55. World Health Organization. WHO's cancer pain ladder for adults. WHO. Published 2016. http://www.who.int/cancer/ palliative/painladder/en/
56. Wyse JM, Carone M, Paquin SC, Usatii M, Sahai A V. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3541-3546.

doi:10.1200/JCO.2010.32.2750

57. Jones WB, Jordan P, Pudi M. Pain management of pancreatic head adenocarcinomas that are unresectable: celiac plexus neurolysis and splanchnicectomy. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(4):445-451. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.052
58. Kitano M, Yamashita Y, Tanaka K, et al. Covered self-expandable metal stents with an anti-migration system improve patency duration without increased complications compared with uncovered stents for distal biliary obstruction caused by pancreatic carcinoma: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(11):1713-1722. doi:10.1038/ajg.2013.305
59. Jeurnink SM, Steyerberg EW, Vleggaar FP, et al. Predictors of survival in patients with malignant gastric outlet obstruction: a patient-oriented decision approach for palliative treatment. *Dig Liver Dis*. 2011;43(7):548-552. doi:10.1016/j.dld.2011.01.017
60. National Comprehensive Cancer Network. Distress management clinical practice guidelines in oncology, version 3.2015. NCCN. Published 2015. http://www.nccn.org/ professionals/physician_gls/f_guidelines.asp# supportive
61. Franz H. *Mistletoe. Pharmacologically Relevant Components of Viscum Album L.* (Franz H, ed.). S. Karger AG; 1986. doi:10.1159/isbn.978-3-318-01200-2
62. Franz H, Ziska P, Kindt A. Isolation and properties of three lectins from mistletoe (Viscum album L.). *Biochem J*. 1981;195(2):481-484. doi:10.1042/bj1950481
63. Winterfeld K, Bijl LH. Viscotoxin, ein neuer Inhaltsstoff der Mistel (Viscum album L). *Justus Liebigs Ann Chem*. 1949;561(2):107-115. doi:10.1002/jlac.19495610204
64. Winterfeld K, Kronenthaler A. Zur Chemie des blutdrucksenkenden Bestandteils der Mistel. (Viscum album). *Arch Pharm Res*. 1942;280:103-115.
65. Mueller EA, Anderer FA. A Viscum album oligosaccharide activating human natural cytotoxicity is an interferon gamma inducer. *Cancer Immunol Immunother*. 1990;32(4):221-227. doi:10.1007/BF01741704

66. Klett CY, Anderer FA. Activation of natural killer cell cytotoxicity of human blood monocytes by a low molecular weight component from viscum album extract. *Arzneimittelforschung*. 1989;39(12):1580-1585. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2624609
67. Urech K, Scher JM, Hostanska K, Becker H. Apoptosis inducing activity of viscin, a lipophilic extract from Viscum album L. *J Pharm Pharmacol*. 2005;57(1):101-109. doi:10.1211/0022357055083
68. Büssing A. *MISTLETOE. The Genus Viscum*. Hardwood Academic Publishers; 2000.
69. Büssing A. Induction of apoptosis by the mistletoe lectins: A review on the mechanisms of cytotoxicity mediated by Viscum album L. *Apoptosis*. 1996;1(1):25-32. doi:10.1007/BF00142075
70. Büssing A, Vervecken W, Wagner M, Wagner B, Pfüller U, Schietzel M. Expression of mitochondrial Apo2.7 molecules and caspase-3 activation in human lymphocytes treated with the ribosome-inhibiting mistletoe lectins and the cell membrane permeabilizing viscotoxins. *Cytometry*. 1999;37(2):133-139. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10486525
71. Janssen O, Scheffler A, Kabelitz D. In vitro effects of mistletoe extracts and mistletoe lectins. Cytotoxicity towards tumor cells due to the induction of programmed cell death (apoptosis). *Arzneimittelforschung*. 1993;43(11):1221-1227. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8292069
72. Büssing A, Schaller G, Pfüller U. Generation of reactive oxygen intermediates (ROI) by the thionins from Viscum album L. *Anticancer Res*. 18(6A):4291-4296. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9891480
73. Podlech O, Harter PN, Mittelbronn M, Pöschel S, Naumann U. Fermented mistletoe extract as a multimodal antitumoral agent in gliomas. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012(October):501796. doi:10.1155/2012/501796
74. Bussing A, Azhari T, Ostendorp H, Lehnert A, Schweizer K. Viscum album L. Extracts reduce sister chromatid exchanges in cultured peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Cancer*. 1994;30(12):1836-1841. doi:10.1016/0959-8049(94)00299-K
75. Büssing, A, Jungmann H, Suzart K, Schweizer K. Suppression of sister

chromatid exchange-inducing DNA lesions in cultured peripheral blood mononuclear cells by Viscum album L. *J Exp Clin Cancer Res*. 1996;15:107-114.

76. Büssing A, Regnery A, Schweizer K. Effects of Viscum album L. on cyclophosphamide-treated peripheral blood mononuclear cells in vitro: sister chromatid exchanges and activation/proliferation marker expression. *Cancer Lett*. 1995;94(2):199-205. doi:10.1016/0304-3835(95)03850-v
77. Kovacs E, Hajto T, Hostanska K. Improvement of DNA repair in lymphocytes of breast cancer patients treated with Viscum album extract (Iscador). *Eur J Cancer*. 1991;27(12):1672-1676. doi:10.1016/0277-5379(91)90443-h
78. Kienle GS, Glockmann A, Schink M, Kiene H. Viscum album L. extracts in breast and gynaecological cancers: a systematic review of clinical and preclinical research. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28(1):79. doi:10.1186/1756-9966-28-79
79. Gorter R. Cancer and Mistletoe Treatment. Robert Gorter, MD, PHD. Published 2021. http://robert-gorter.info/cancer-mistletoe-treatment/
80. Kienle GS, Kiene H. Influence of Viscum album L (European Mistletoe) Extracts on Quality of Life in Cancer Patients: A Systematic Review of Controlled Clinical Studies. *Integr Cancer Ther*. 2010;9(2):142-157. doi:10.1177/1534735410369673
81. Kienle GS, Berrino F, Büssing A, Portalupi E, Rosenzweig S, Kiene H. Mistletoe in cancer - a systematic review on controlled clinical trials. *Eur J Med Res*. 2003;8(3):109-119. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730032
82. Kienle GS, Kiene H. Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *Eur J Med Res*. 2007;12(3):103-119. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507307
83. Kienle GS, Glockmann A, Grugel R, Hamre HJ, Kiene H. Clinical research on anthroposophic medicine:update of a health technology assessment report and status quo. *Forsch Komplementarmed*. 2011;18(5):269-282. doi:10.1159/000331812
84. Kienle GS, Kiene H. Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposophic mistletoe extracts. *Eur J Med*

Res. 2007;12(3):103-119. http://www.daignet.de/site-content/die-daig/fachorgan/2007-1/ejomr-2007_3-pdfs/S.103_Kienle.pdf

85. Kirsch A. Successful Treatment of Metastatic Malignant Melanoma with Viscum album Extract (Iscador ® M). *J Altern Complement Med*. 2007;13(4):443-446. doi:10.1089/acm.2007.6175
86. Rose A, El-Leithy T, vom Dorp F, et al. Mistletoe Plant Extract in Patients with Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Results of a Phase Ib/IIa Single Group Dose Escalation Study. *J Urol*. 2015;194(4):939-943. doi:10.1016/j.juro.2015.04.073
87. Mabed M, El-Helw L, Shamaa S. Phase II study of viscum fraxini-2 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2004;90(1):65-69. doi:10.1038/sj.bjc.6601463
88. Mahfouz M, Ghaleb H, Zawawy A, Scheffler A. Significant tumor reduction, improvement of pain and quality of life, and normalization of sleeping patterns of cancer patients treated with a high dose of mistletoe. *Ann Oncol*. 1998;9(S2):129.
89. Mahfouz M. Multicenter open-labeled clinical study in advanced breast cancer patients. A preliminary report. *J Egypt Natl Canc Inst*. 1999;11(3):221-227.
90. Seifert G, Tautz C, Seeger K, Henze G, Laengler A. Therapeutic use of mistletoe for CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorder/lymphomatoid papulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(4):558-560. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01958.x
91. Werthmann PG, Helling D, Heusser P, Kienle GS. Tumour response following high-dose intratumoural application of Viscum album on a patient with adenoid cystic carcinoma. *BMJ Case Rep*. 2014;2014(jul31 1):bcr2013203180-bcr2013203180. doi:10.1136/bcr-2013-203180
92. Orange M, Fonseca M, Lace A, von Laue HB, Geider S. Durable tumour responses following primary high dose induction with mistletoe extracts: Two case reports. *Eur J Integr Med*. 2010;2(2):63-69. doi:10.1016/j.eujim.2010.04.001
93. Orange M, Lace A, Fonseca MP, Von Laue BH, Geider S, Kienle GS. Durable Regression of Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma following

Fever-inducing Mistletoe Treatment: Two Case Reports. *Glob Adv Heal Med*. 2012;1(1):18-25. doi:10.7453/gahmj.2012.1.1.006

94. von Schoen-Angerer T, Wilkens J, Kienle GS, Kiene H VJ. High-Dose Viscum album Extract Treatment in the Prevention of Recurrent Bladder Cancer: A Retrospective Case Series. *Perm J*. Published online November 2, 2015. doi:10.7812/TPP/15-018
95. Huber R, Lüdtke H, Wieber J, Beckmann C. Safety and effects of two mistletoe preparations on production of Interleukin-6 and other immune parameters - a placebo controlled clinical trial in healthy subjects. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:116. doi:10.1186/1472-6882-11-116
96. Huber R, Rostock M, Goedl R, et al. Mistletoe treatment induces GM-CSF- and IL-5 production by PBMC and increases blood granulocyte- and eosinophil counts: a placebo controlled randomized study in healthy subjects. *Eur J Med Res*. 2005;10(10):411-418. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16287602
97. Klein R, Classen K, Berg PA, Lüdtke R, Werner M, Huber R. In vivo-induction of antibodies to mistletoe lectin-1 and viscotoxin by exposure to aqueous mistletoe extracts: a randomised double-blinded placebo controlled phase I study in healthy individuals. *Eur J Med Res*. 2002;7(4):155-163.
98. Hajto T, Hostanska K, Frei K, Rordorf C, Gabius HJ. Increased secretion of tumor necrosis factors alpha, interleukin 1, and interleukin 6 by human mononuclear cells exposed to beta-galactoside-specific lectin from clinically applied mistletoe extract. *Cancer Res*. 1990;50(11):3322-3326. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2334925
99. Büssing A, Rosenberger A, Stumpf C, Schietzel M. Development of lymphocyte subsets in tumor patients after subcutaneous administration of mistletoe extracts. *Forsch Komplementarmed*. 1999;6(4):196-204. doi:10.1159/000021253
100. Beuth J, Ko HL, Gabius HJ, Burrichter H, Oette K, Pulverer G. Behavior of lymphocyte subsets and expression of activation markers in response to immunotherapy with galactoside-specific lectin from mistletoe in breast cancer patients. *Clin Investig*. 1992;70(8):658-661. doi:10.1007/BF00180280
101. Hajto T. Immunomodulatory effects of iscador: a Viscum album preparation.

Oncology. 1986;43 Suppl 1:51-65. doi:10.1159/000226420

102. Podlech O, Harter PN, Mittelbronn M, Pöschel S, Naumann U. Fermented mistletoe extract as a multimodal antitumoral agent in gliomas. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:501796. doi:10.1155/2012/501796
103. Tabiasco J, Pont F, Fournié J-J, Vercellone A. Mistletoe viscotoxins increase natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Eur J Biochem*. 2002;269(10):2591-2600. doi:10.1046/j.1432-1033.2002.02932.x
104. Yoon TJ, Yoo YC, Kang TB, et al. Cellular and humoral adjuvant activity of lectins isolated from Korean mistletoe (Viscum album colaratum). *Int Immunopharmacol*. 2001;1(5):881-889. doi:10.1016/s1567-5769(01)00024-8
105. Enesel MB, Acalovschi I, Grosu V, et al. Perioperative application of the Viscum album extract Isorel in digestive tract cancer patients. *Anticancer Res*. 2005;25(6C):4583-4590. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16334146
106. Büssing A, Bischof M, Hatzmann W, et al. Prevention of surgery-induced suppression of granulocyte function by intravenous application of a fermented extract from Viscum album L. in breast cancer patients. *Anticancer Res*. 25(6C):4753-4757. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16334172
107. Schink M, Tröger W, Dabidian A, et al. Mistletoe extract reduces the surgical suppression of natural killer cell activity in cancer patients. a randomized phase III trial. *Forsch Komplementmed*. 2007;14(1):9-17. doi:10.1159/000098135
108. Kim J-J, Hwang Y-H, Kang K-Y, et al. Enhanced dendritic cell maturation by the B-chain of Korean mistletoe lectin (KML-B), a novel TLR4 agonist. *Int Immunopharmacol*. 2014;21(2):309-319. doi:10.1016/j.intimp.2014.05.010
109. Steinborn C, Klemd AM, Sanchez-Campillo A-S, et al. Viscum album neutralizes tumor-induced immunosuppression in a human in vitro cell model. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181553. doi:10.1371/journal.pone.0181553
110. Weinzirl, J Girke, M Soldner G. Anthroposophic Medicine in the Context of Evidence-Based Medicine. Anthormedics. Published 2018. https://www.anthromedics.org/BAS-0331-EN
111. Medizinische Sektion - Goetheanum. Research in Anthroposophic Medicine.

Published 2020. https://medsektion-goetheanum.org/en/research/research-in-anthroposophic-medicine

112. Kienle GS. Methodology and Case Reporting. Freie Hochschule für Geisteswissenschaft Medizinische Sektion am Goetheanum. Published 2017. https://medsektion-goetheanum.org/forschung/system-assessment-reviews-research-methods/methodology-and-case-reporting/
113. Sociedad de Médicos Antroposóficos de Alemania Soc. Reg. y Sección Médica de la Escuela Superior Libre para la Ciencia Espiritual. *Vademécum de Medicamentos Antroposóficos*. Der Merkurstab, Journal of Antroposophic Medicine; 69(5); 2016. https://www.merkurstab.de/?page=122
114. Internationales Forum für Anthroposophische Pflege/ IFAN. Vademecum de Aplicaciones Externas en la Enfermería Antroposófica. Published 2020. https://www.pflege-vademecum.de/?locale=es
115. International Association of Anthroposophic Pharmacists (IAAP). *ANTHROPOSOPHIC PHARMACEUTICAL CODEX APC Ed. 4.2*. (Dornach: IAAP, ed.).; 2020. https://vaeps.ch/wp-content/uploads/2020/03/Anthroposophic-Pharmaceutical-Codex-APC-edition-4.2.pdf
116. ABNOBA GmbH. Packungsbeilagen zu abnobaVISCUM. Accessed October 30, 2021. https://www.abnoba.de/package-insert/?lang=en
117. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis. A Self-Learning Text*. 3rd ed. Springer New York; 2012. doi:10.1007/978-1-4419-6646-9
118. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. *Br J Cancer*. 2003;89(2):232-238. doi:10.1038/sj.bjc.6601118
119. Salas-Vega S, Iliopoulos O, Mossialos E. Assessment of Overall Survival, Quality of Life, and Safety Benefits Associated With New Cancer Medicines. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):382. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4166
120. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993;67(4):773-775. doi:10.1038/bjc.1993.140
121. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-

656. doi:10.1097/00000421-198212000-00014
122. Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer Lett*. 2016;381(1):269-277. doi:10.1016/j.canlet.2016.07.022
123. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4846-4861. doi:10.3748/wjg.v24.i43.4846
124. INEN. Datos Epidemiológicos 2009 - 2018 PERÚ. https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/
125. Wahi MM, Shah N, Schrock CE, Rosemurgy AS, Goldin SB. Reproductive Factors and Risk of Pancreatic Cancer in Women: A Review of the Literature. *Ann Epidemiol*. 2009;19(2):103-111. doi:10.1016/j.annepidem.2008.11.003
126. Cannistrà M, Ruggiero M, Zullo A, Serafini S, Grande R, Nardo B. Metastases of pancreatic adenocarcinoma: A systematic review of literature and a new functional concept. *Int J Surg*. 2015;21:S15-S21. doi:10.1016/j.ijsu.2015.04.093
127. De la Fuente M. Manejo de las metástasis hepáticas de origen no colorrectales y no neuroendocrinas. *Cir Gen*. 2011;33(1):20-22.
128. Pérez-Cruz P, Acevedo F. Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer. *Gastroenterol Latinoam*. 2014;25(3):219-226.
129. de Kock I, Mirhosseini M, Lau F, et al. Conversion of Karnofsky Performance Status (KPS) and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) to Palliative Performance Scale (PPS), and the interchangeability of PPS and KPS in prognostic tools. *J Palliat Care*. 2013;29(3):163-169. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380215
130. Kienle GS, Mussler M, Fuchs D, Kiene H. Intravenous Mistletoe Treatment in Integrative Cancer Care: A Qualitative Study Exploring the Procedures, Concepts, and Observations of Expert Doctors. *Evidence-Based Complement Altern Med*. 2016;2016:1-16. doi:10.1155/2016/4628287
131. Schaefermeyer G, Schaefermeyer H. Treatment of pancreatic cancer with

Viscum album (Iscador): A retrospective study of 292 patients 1986–1996. *Complement Ther Med*. 1998;6(4):172-177. doi:10.1016/S0965-2299(98)80024-1

132. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(8):635-641. doi:10.1136/jech.2003.008466
133. Chang VT, Thaler HT, Polyak TA, Kornblith AB, Lepore JM, Portenoy RK. Quality of life and survival. *Cancer*. 1998;83(1):173-179. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19980701)83:1<173::AID-CNCR23>3.0.CO;2-T
134. Zanghelini F, Zimmermann IR, Souza de Andrade CA, Wu O. Early Palliative Care for Improving Quality of Life and Survival in Patients with Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Palliat Care Med*. 2018;08(05). doi:10.4172/2165-7386.1000343
135. Gandey A. Studies Show Quality of Life Linked to Cancer Survival American Society of Clinical Oncology (ASCO) 44th Annual Meeting, abstracts 9515 and 9516. *Medscape Med News*. Published online 2008. https://www.medscape.com/viewarticle/576355
136. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. In: Hróbjartsson A, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2004. doi:10.1002/14651858.CD003974.pub2
137. Greenland S, Morgenstern H. Confounding in Health Research. *Annu Rev Public Heal*. 2001;22:189-212.
138. Heaney RP. Factors influencing the measurement of bioavailability, taking calcium as a model. *J Nutr*. 2001;131(4 Suppl):1344S-8S. doi:10.1093/jn/131.4.1344S
139. Griffin JP, Posner J, Barker GR. *The Textbook of Pharmaceutical Medicine*. 7th ed. Blackwell Publishing Ltd.; 2013. doi:10.1002/9781118532331
140. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro M. A., Portoles A. *Velázquez. Farmacología Básica y Clínica*. Editorial Médica Panamericana; 2009.
141. Schad F, Thronicke A, Steele ML, et al. Overall survival of stage IV non-small cell lung cancer patients treated with Viscum album L. In addition to

chemotherapy, a real-world observational multicenter analysis. *PLoS One*. 2018;13(8):1-19. doi:10.1371/journal.pone.0203058

142. Hawes RH, Xiong Q, Waxman I, Chang KJ, Evans DB, Abbruzzese JL. A multispecialty approach to the diagnosis and management of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1):17-31. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.01699.x
143. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96. doi:10.3322/CA.2007.0010
144. Ouyang H, Wang P, Meng Z, et al. Multimodality treatment of pancreatic cancer with liver metastases using chemotherapy, radiation therapy, and/or Chinese herbal medicine. *Pancreas*. 2011;40(1):120-125. doi:10.1097/MPA.0b013e3181e6e398
145. Menke K, Schwermer M, Schramm A, Zuzak TJ. Preclinical Evaluation of Antitumoral and Cytotoxic Properties of Viscum album Fraxini Extract on Pediatric Tumor Cells. *Planta Med*. 2019;85(14/15):1150-1159. doi:10.1055/a-1013-0382
146. Singh BN, Saha C, Galun D, Upreti DK, Bayry J, Kaveri S V. European Viscum album: a potent phytotherapeutic agent with multifarious phytochemicals, pharmacological properties and clinical evidence. *RSC Adv*. 2016;6(28):23837-23857. doi:10.1039/C5RA27381A
147. Seifert G, Jesse P, Laengler A, et al. Molecular mechanisms of mistletoe plant extract-induced apoptosis in acute lymphoblastic leukemia in vivo and in vitro. *Cancer Lett*. 2008;264(2):218-228. doi:10.1016/j.canlet.2008.01.036
148. Harmsma M, Ummelen M, Dignef W, Tusenius KJ, Ramaekers FCS. Effects of mistletoe (Viscum album L.) extracts Iscador on cell cycle and survival of tumor cells. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(6A):474-482. doi:10.1055/s-0031-1296815
149. Elluru S, Van Huyen J, Wootla B, et al. Tumor regressive effects of Viscum album preparations – Exploration of immunomodulatory mechanisms. *Med (Buenos Aires)*. 2007;67(Supl. II):85-89.
150. Yang P, Jiang Y, Pan Y, et al. Mistletoe extract Fraxini inhibits the proliferation of liver cancer by down-regulating c-Myc expression. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-12. doi:10.1038/s41598-019-41444-2

151. Wagschal I, Eggenschwiler J, von Balthazar L, et al. Gene expression signatures of pathways alterations in tumor cells caused by plant extracts. *Med (Buenos Aires)*. 2007;67(Supl. II):97-106.
152. Engdal S, Nilsen OG. Inhibition of P-glycoprotein in Caco-2 cells: Effects of herbal remedies frequently used by cancer patients. *Xenobiotica*. 2008;38(6):559-573. doi:10.1080/00498250801986969
153. Tröger W, Ždrale Z, Tišma N, et al. Additional Therapy with a Mistletoe Product during Adjuvant Chemotherapy of Breast Cancer Patients Improves Quality of Life: An Open Randomized Clinical Pilot Trial. *Evidence-Based Complement Altern Med*. 2014;2014:1-9. doi:10.1155/2014/430518
154. Ernst E. Mistletoe as a treatment for cancer. *BMJ*. 2006;333(7582):1282-1283. doi:10.1136/bmj.39055.493958.80
155. Ernst E. [Anthroposophic medicine: a critical analysis]. *MMW Fortschr Med*. 2008;150 Suppl:1-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18540325
156. Kienle G, Kiene H. *Comment on: "Mistletoe Therapy in Oncology" [Cochrane-Review 2008]*.; 2008. http://www.ifaemm.de/Abstract/PDFs/GK08_2.pdf
157. Kienle GS, Grugel R, Kiene H. Safety of higher dosages of Viscum album L. in animals and humans - systematic review of immune changes and safety parameters. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11(1):72. doi:10.1186/1472-6882-11-72
158. Freuding M, Keinki C, Micke O, Buentzel J, Huebner J. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review: Part 1: survival and safety. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(3):695-707. doi:10.1007/s00432-018-02837-4
159. Freuding M, Keinki C, Kutschan S, Micke O, Buentzel J, Huebner J. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review: Part 2: quality of life and toxicity of cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(4):927-939. doi:10.1007/s00432-018-02838-3
160. Matthes H, Thronicke A, Hofheinz R, et al. Statement to an Insufficient Systematic Review on Viscum album L. Therapy. *Evidence-Based Complement Altern Med*. 2020;2020:1-9. doi:10.1155/2020/7091039
161. Matthes H, Hofheinz R-D, Bar-Sela G, et al. Letter to the editors of the

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(9):2405-2407. doi:10.1007/s00432-019-02926-y

162. Huber R, Rostock M, Goedl R, et al. Mistletoe treatment induce GM-CSF- and IL-5 production by PBMC and increase blood granulocyte- and eosinophil counts: A placebo controlled randomized study in healthy subjects. *Eur J Med Res*. 2005;10(10):411-418.
163. Büssing A, Rosenberger A, Stumpf C, Schietzel M. Development of lymphocyte subsets in tumor patients after subcutaneous administration of mistletoe extracts. *Forsch Komplementarmed*. 1999;6(4):196-204. doi:10.1159/000021253
164. Gosset P, Tsicopoulos A, Wallaert B, et al. Increased secretion of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by alveolar macrophages consecutive to the development of the late asthmatic reaction. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88(4):561-571. doi:10.1016/0091-6749(91)90149-i
165. Schink M, Tröger W, Dabidian A, et al. Mistletoe Extract Reduces the Surgical Suppression of Natural Killer Cell Activity in Cancer Patients . A Randomized Phase III Trial. *Forsch Komplementarmed*. 2007;17:9-17. doi:10.1159/000098135
166. Werthmann PG, Hintze A, Kienle GS. Complete remission and long-term survival of a patient with melanoma metastases treated with high-dose fever-inducing Viscum album extract. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8731. doi:10.1097/MD.0000000000008731
167. Werthmann PG, Saltzwedel G, Kienle GS. Minor regression and long-time survival (56 months) in a patient with malignant pleural mesothelioma under Viscum album and Helleborus niger extracts—a case report. *J Thorac Dis*. 2017;9(12):E1064-E1070. doi:10.21037/jtd.2017.11.56
168. Ziegler R, Grossarth-Maticek R. Individual Patient Data Meta-Analysis of Survival and Psychosomatic Self-Regulation from Published Prospective Controlled Cohort Studies for Long-Term Therapy of Breast Cancer Patients with a Mistletoe Preparation (Iscador). *Evidence-Based Complement Altern Med*. 2010;7(2):157-166. doi:10.1093/ecam/nen025
169. Ostermann T, Appelbaum S, Poier D, Boehm K, Raak C, Büssing A. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Survival of Cancer Patients

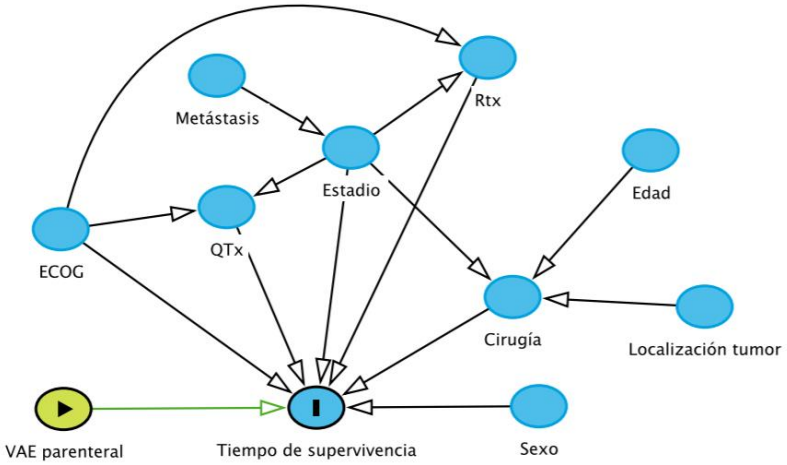
Treated with a Fermented Viscum album L. Extract (Iscador): An Update of Findings. *Complement Med Res*. Published online 2020:1-12. doi:10.1159/000505202

170. Ostermann T, Raak C, Büssing A. Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review. *BMC Cancer*. 2009;9(1):451. doi:10.1186/1471-2407-9-451

IX. ANEXOS

Anexo 1

Gráfico acíclico dirigido (DAG): Modelo epidemiológico causal.



Interpretación: Para orientar el diseño de la ficha de recolección de datos del presente estudio se utilizó la herramienta epidemiológica DAG. En este modelo propuesto que desea estudiar la asociación principal entre VAE parenteral y el Tiempo de supervivencia de los pacientes, identificó:

Variable X *influye sobre* **Variable Y**	
X	**Y**
VAE parenteral	Tiempo de supervivencia
Género Cirugía Estadio Quimioterapia (Qtx) ECOG	Tiempo de supervivencia
Localización del tumor Edad Estadio	Cirugía
Metástasis	Estadio
Estadio ECOG	Qtx
Estadio ECOG	Radioterapia (Rtx)

En base a lo identificado, en la ficha de recolección de datos se incluyeron ítems que recolecten información sobre que permita describir: VAE parenteral, tiempos de supervivencia, género, edad, estadio, localización del tumor, metástasis, estadio, ECOG, cirugía, Qtx, Rtx.

Anexo 2

Operacionalización de las variables del estudio.

Variable	Definición		Dimensión	Criterios de medición	Tipo de variable	Fuente
	Conceptual	Operacional				
Tiempo de supervivencia	Tiempo transcurrido desde el evento inicial (diagnóstico) hasta el evento final (fallecimiento).	Tiempo transcurrido obtenido de los estimados del análisis de Kaplan-Meier	>0 meses	Numérica continua	Variable dependiente	Registro de monitoreo e Historia clínica
Tratamiento con *Viscum album* L. parenteral	Aplicación subcutánea o intravenosa de *Viscum album*	Tratamiento reportado por enfermería	Subcutánea Intravenosa	Categórica dicotómica	Variable independiente	Registro de monitoreo e Historia clínica
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Edad reportada en la historia clínica	años	Numérica discreta	Covariable secundaria	Registro de monitoreo e Historia clínica
Género	Condición que distingue a varones de mujeres	Género reportado en la historia clínica	Femenino Masculino	Categórica dicotómica	Covariable secundaria	Registro de monitoreo e Historia clínica
Estadio UICC	Codificación estandarizada de la extensión del cáncer	Estadio registrado en la historia clínica	III IV	Categórica dicotómica	Covariable secundaria	Registro de monitoreo e Historia clínica
ECOG	Medida de calidad de vida de paciente oncológico	ECOG reportado en la historia clínica	0-1 ≥2	Categórica dicotómica	Covariable secundaria	Registro de monitoreo e Historia clínica
Localización del tumor	Ubicación del páncreas donde se localiza el tumor	Localización reportada en el estudio de imágenes del paciente	Cabeza Cuerpo Cola	Categórica politómica	Covariable secundaria	Registro de monitoreo e Historia clínica
Localización de la metástasis	Órgano donde se diseminó el tumor primario	Localización reportada en el estudio de imágenes del paciente	Hígado Peritoneo Otros	Categórica politómica	Covariable secundaria	Registro de monitoreo e Historia clínica
Cirugía oncológica	Intervención quirúrgica al tumor	Cirugía registrada en la historia clínica	No Si	Categórica dicotómica	Covariable secundaria	Registro de monitoreo e Historia clínica
Recibieron quimioterapia	Indicación médica de tratamiento con quimioterápicos	Registro de tratamientos en la historia clínica	No Si	Categórica dicotómica	Covariable secundaria	Registro de monitoreo e Historia clínica
Recibieron radioterapia	Indicación médica de tratamiento con radiación	Registro de tratamientos en la historia clínica	No Si	Categórica dicotómica	Covariable secundaria	Registro de monitoreo e Historia clínica

Anexo 3

Ficha de recolección de datos

Datos del paciente

N° de historia clínica: _____ Iniciales del paciente: _____
Edad: _____ Sexo: Femenino ( ) Masculino ( ) ECOG: _____
Comorbilidades: _____
_____

Diagnóstico de cáncer de páncreas

Fecha de diagnóstico: _____
( ) Por estudio de imagen, especificar:
_____
( ) Por estudio patológico, especificar:
_____

Características del tumor

Clasificación: T __ N__ M__ Estadio UICC: III ( ) IV ( )
Localización: Cabeza ( ) Cuello ( ) Cola ( ) otro ( ) especificar: _____
Metástasis: No ( ) Si ( ) especificar localización: _____

Tratamiento estándar recibido

( ) Quimioterapia, especificar (nombre, frecuencia, duración):
_____
( ) Radioterapia, especificar (nombre, frecuencia, duración):
_____
( ) Cirugía relacionada al tumor, especificar (nombre, frecuencia, duración):
_____
( ) Otros, especificar (nombre, frecuencia, duración):
_____
_____

DIETA o tipo de nutrición

_____

Tratamiento con *Viscum album* L.

Subcutáneo ( ) Intravenoso ( ) Subcutáneo + intravenoso ( )
Fabricante del medicamento: _____
Tipo y concentración del medicamento: _____
Fecha de inicio: _____
Esquema de tratamiento (frecuencia, dosis, etc.): _____
_____

Monitoreo de paciente

Fecha de último monitoreo: _____
Estado del paciente en el último monitoreo: Vivo ( ), Fallecido ( ), Abandono ( )

Anexo 4

Tabla resumen de características demográficas y clínicas de los pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado o metastásico tratados con *Viscum album* L. parenteral en Lima-Perú, 2006-2020 (N = 52)

Características	UICC III n = 13	UICC IV n = 39	Total n = 52
Edad (años)			
Mediana	65	70	69
RIC*	54 - 69	59 - 76	59 - 76
Edad categorizada			
≤ 65 años	8 (61.5%)	17 (43.6%)	25 (48.1%)
> 65 años	5 (38.5%)	22 (56.4%)	27 (51.9%)
Género			
Masculino	8 (61.5%)	17 (43.6%)	25 (48.1%)
Femenino	5 (38.5%)	22 (56.4%)	27 (51.9%)
ECOG			
0-1	12 (92.3%)	24 (61.5%)	36 (69.2%)
≥ 2	1 (7.7%)	15 (38.5%)	16 (30.8%)
Pronóstico			
Bueno	13 (100%)	12 (30.8%)	25 (48.1%)
Pobre	0 (0%)	27 (69.2%)	27 (51.9%)
Localización del tumor en el páncreas			
Cabeza	11 (84.6%)	18 (46.1%)	29 (55.8%)
Cuerpo	2 (15.4%)	12 (30.8%)	14 (26.9%)
Cola	0 (0%)	9 (23.1%)	9 (17.3%)
Metástasis			
Ausente	13 (100%)	0 (0%)	13 (25.0%)
Hígado		27 (69.2%)	27 (51.9%)
Peritoneo		9 (23.1%)	9 (17.3%)
Otros órganos		3 (7.7%)	3 (5.8%)
Cirugía oncológica			
No	12 (92.3%)	38 (97.4%)	50 (96.2%)
Si	1 (7.7%)	1 (2.6%)	2 (3.8%)
Quimioterapia			
No	7 (53.8%)	23 (59.0%)	30 (57.7%)
Si	6 (46.2%)	16 (41.0%)	22 (42.3%)
Radioterapia			
No	12 (92.3%)	39 (100%)	51 (98.1%)
Si	1 (7.7%)	0 (0%)	1 (1.9%)
Terapia de *Viscum album* L. parenteral			
Subcutaneous	10 (76.9%)	16 (41.0%)	26 (50%)
Subcutaneous + intravenous	3 (23.1%)	23 (59.0%)	26 (50%)

* RIC: rango intercuartil (cuartil 25 - cuartil 75).

Anexo 5

Tabla de resumen de los factores asociados con la mediana de supervivencia y factores asociados en pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado o metastásico con tratamiento parenteral de *Viscum album* L. en Lima-Perú, 2006-2020

	Mediana de Supervivencia*								
Variables	N	UICC III (n = 13)	*p*	N	UICC IV (n = 39)	*p*	N	Total (n = 52)	*p*
Edad			0.342			0.377			0.501
≤ 65 años	8	12.5 [3.2 - ND]		17	9.7 [4.0 - ND]		25	9.7 [5.7 - 12.9]	
> 65 años	5	10.5 [9.0 - ND]		22	5.7 [2.2 - 9.7]		27	8.0 [4.9 - 10.5]	
Género			0.592			0.871			0.800
Masculino	8	12.5 [9.1- ND]		17	8.0 [2.9 - 10.7]		25	9.7 [5.6 - 12.5]	
Femenino	5	16.7 [3.2 - ND]		22	7.6 [3.9 - 10.8]		27	7.8 [4.0 - 16.7]	
UICC									**0.023**
III							13	12.5 [9.0 - ND]	
IV							39	7.6 [4.1 - 9.7]	
ECOG			ND			**0.007**			**<0.001**
0-1	12	16.7 [9.0 - ND]		24	9.7 [5.6 - 12.9]		36	10.5 [9.0 - 13.7]	
≥ 2	1			15	4.1 [1.4 - 8.0]		16	4.1 [1.4 - 8.0]	
Pronóstico			ND			0.205			**0.015**
Bueno	13	12.5 [9.0 - ND]		12	10.8 [2.9 - ND]		25	10.8 [7.8 - 16.7]	
Pobre	0			27	5.7 [4.0 - 9.7]		27	5.7 [4.0 - 9.7]	
Localización del tumor			0.139			0.997			0.283
Cabeza	11	16.7 [3.2 - ND]		18	8.0 [2.9 - 10.4]		29	10.4 [5.7 - 12.9]	
Cuerpo/Cola	2	9.0 [ND - ND]		21	5.7 [3.9 - 10.7]		23	7.6 [4.0 - 10.7]	
Metástasis						0.936			
Hígado				27	5.7 [4.0 - 10.4]				
Otro órgano				12	7.8 [2.2 - ND]				
Quimioterapia			0.598			**0.007**			**0.023**
No	7	10.5 [3.2 - ND]		23	4.0 [2.2 - 7.6]		30	5.7 [3.9 - 10.5]	
Si	6	16.7 [9.1- ND]		16	9.7 [5.6 - 13.7]		12	12.5 [7.8 - 13.7]	
***Viscum album* L. parenteral**			0.173			0.846			0.203
Subcutáneo	10	16.7 [3.2 - ND]		16	9.7 [4.1 - 10.7]		26	10.5 [5.7 - 12.9]	
Intravenoso + Subcutáneo	3	9.0 [9.0 -ND]		23	7.6 [2.9 -9.7]		26	7.8 [3.9 -9.7]	

El valor-p fue calculado por la Prueba Log-rank. ND: No disponible para cálculo estadístico.
* Mediana + intervalos de confianza inferiores y superiores al 95%