

# Revista Colombiana de Cancerología

ISSN 0123-9015  
e-ISSN 2346-0199

Enero - Marzo / 2022

Núm. 1

Volumen 26



## Editorial

La importancia del alivio del sufrimiento: acerca de la sedación paliativa

*Juan Guillermo Santacruz*

## Artículos de revisión

Sedación paliativa en enfermedad terminal

*Valeria Quintero, Catalina Martínez, Claudia Agámez*

Catéter pleural permanente, una opción para el manejo del derrame pleural maligno

*Juan Botero, July Torres, Javier Lasso, Carlos Celis, Claudio Villaquirán*

## Ensayo

Más allá de la cura: la necesidad de implementar un sistema de seguimiento a largo plazo para los supervivientes de cáncer infantil en Colombia

*Natalia Godoy Casasbuenas, Esther de Vries, Oscar Ramírez Wurttemberger*

## Artículos Originales

Miasis en pacientes con cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2008 y 2018: Serie de Casos.

*Samuel González Vélez, Ligia Olivera, Sonia Cuervo, Ligia Moncada, Ricardo Sanchez-Pedraza, Julio Gómez, Lilia Andrea Rojas, Martha Galindo*

Guía de práctica clínica para la prevención primaria y secundaria y diagnóstico temprano de cáncer gástrico.

*Ricardo Oliveros-Wilches, Carlos Fernando Grillo-Ardila, María Teresa Vallejo*

Adaptación transcultural de la versión colombiana de la Escala de Soledad de UCLA en pacientes con diagnóstico de cáncer

*Adriana Valdelamar Jiménez, Ana Milena Parra-Alfonso, Ricardo Sánchez-Pedraza, Fernando De La Hoz-Restrepo*

## Reportes de casos

Angiosarcoma cutáneo en una adolescente con Xeroderma Pigmentoso: Reporte de caso

*Camila Prada, Jonathan Liendo, Amaranto Suarez-Mattos, Juan P. Gnecco, Mario Melo, Alejandra Calderón*

Presentación inusual de compromiso metastásico cutáneo por carcinoma escamocelular de cuello uterino: Reporte de caso.

*Juan Lalinde, Diana Santana, Samuel Morales, Nadya Toquica, María Ospina*



Instituto Nacional  
de Cancerología-ESE  
Colombia  
Por el control del cáncer

## CONTENIDO

### Editorial

La importancia del alivio del sufrimiento: acerca de la sedación paliativa  
*Juan Guillermo Santacruz* **1**

### Artículos de revisión

Sedación paliativa en enfermedad terminal  
*Valeria Quintero , Catalina Martínez, Claudia Agámez* **3**

Catéter pleural permanente, una opción para el manejo del derrame pleural maligno  
*Juan Botero, July Torres, Javier Lasso, Carlos Celis, Claudio Villaquirán* **14**

### Ensayo

Más allá de la cura: la necesidad de implementar un sistema de seguimiento a largo plazo para los supervivientes de cáncer infantil en Colombia  
*Natalia Godoy Casasbuenas, Esther de Vries, Oscar Ramírez Wurttemberg* **22**

### Artículos Originales

Miasis en pacientes con cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2008 y 2018: Serie de Casos.  
*Samuel González Vélez, Ligia Olivera, Sonia Cuervo, Ligia Moncada , Ricardo Sanchez-Pedraza, Julio Gómez , Lilia Andrea Rojas , Martha Galindo* **31**

Guía de práctica clínica para la prevención primaria y secundaria y diagnóstico temprano de cáncer gástrico.  
*Ricardo Oliveros-Wilches, Carlos Fernando Grillo-Ardila, María Teresa Vallejo* **39**

Adaptación transcultural de la versión colombiana de la Escala de Soledad de UCLA en pacientes con diagnóstico de cáncer  
*Adriana Valdelamar Jiménez, Ana Milena Parra-Alfonso, Ricardo Sánchez-Pedraza, Fernando De La Hoz-Restrepo* **97**

### Reportes de casos

Angiosarcoma cutáneo en una adolescente con Xeroderma Pigmentoso: Reporte de caso  
*Camila Prada, Jonathan Liendo, Amaranto Suarez-Mattos, Juan P. Gnecco, Mario Melo, Alejandra Calderón* **111**

Presentación inusual de compromiso metastásico cutáneo por carcinoma escamocelular de cuello uterino: Reporte de caso.  
*Juan Lalinde, Diana Santana, Samuel Morales, Nadya Toquica, María Ospina* **117**

### Imagen de portada

Cuidados paliativos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

## CONTENTS

### Editorial

The importance of alleviating suffering: about palliative sedation  
*Juan Guillermo Santacruz* **1**

### Special articles

Palliative sedation in terminal disease  
*Valeria Quintero , Catalina Martinez, Claudia Agómez* **3**

Malignant pleural effusion and palliative care with tunneled pleural catheter  
*Juan Botero, July Torres, Javier Lasso, Carlos Celis, Claudio Villaquirán* **14**

### Essay

Beyond the cure: the need to implement a long-term follow-up system for childhood cancer survivors in Colombia  
*Natalia Godoy Casasbuenas, Esther de Vries, Oscar Ramirez Wurttemberger* **22**

### Originals

Myiasis in cancer patients receiving medical care at a reference center in Bogotá, Colombia: 2008-2018. A case series  
*Samuel González Vélez, Ligia Olivera, Sonia Cuervo, Ligia Moncada , Ricardo Sanchez-Pedraza, Julio Gómez , Lilia Andrea Rojas , Martha Galindo* **31**

Clinical practice guide for primary and secondary prevention and early diagnosis of gastric cancer.  
*Ricardo Oliveros-Wilches, Carlos Fernando Grillo-Ardila, María Teresa Vallejo* **39**

Transcultural adaptation of the Colombian version of the UCLA Loneliness Scale in patients diagnosed with cancer  
*Adriana Valdelamar Jiménez, Ana Milena Parra-Alfonso, Ricardo Sánchez-Pedraza, Fernando De La Hoz-Restrepo* **97**

### Case reports

Cutaneous angiosarcoma in an adolescent girl with Xeroderma Pigmentosum: A case report  
*Camila Prada, Jonathan Liendo, Amaranto Suarez-Mattos, Juan P. Gnecco, Mario Melo, Alejandra Calderón* **111**

Unusual presentation of metastatic skin involvement in a patient with squamous cell carcinoma of the cervix: Case report.  
*Juan Lalinde, Diana Santana, Samuel Morales, Nadya Toquica, Maria Ospina* **117**

### Cover image

Palliative care, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

## COMITE EDITORIAL

### Editores asociados

**María Mercedes Bravo**  
*Grupo Biología del Cáncer  
Instituto Nacional de Cancerología.  
Colombia*

**Ricardo Brugués**  
*Facultad de Medicina, Posgrado  
Oncología, Universidad el Bosque.  
Colombia. Servicio de Oncología,  
Hospital San Ignacio.  
Colombia*

**Enrique Cadena-Piñeres**  
*Dpto Cirugía, Unidad de  
Otorrinolaringología, Facultad de  
Medicina, Universidad Nacional de  
Colombia. Colombia*

**M. Constanza Camargo**  
*Earl Stadtman Investigator  
Division of Cancer Epidemiology and Genetics  
National Cancer Institute  
Rockville, USA*

**Luis Carvajal**  
*UC Davis Genome Center and  
Department of Biochemistry and  
Molecular Medicine, School of Medicine,  
University of California, Davis. USA*

**Carlos Alfonso Duarte**  
*Facultad de Medicina, Posgrado Cirugía  
Oncológica, Universidad Militar Nueva  
Granada. Colombia*

**Carmen García-Macías**  
*Servicio de Patología Molecular  
Comparada, Centro de Investigación del  
Cáncer- IBMCC. Universidad de  
Salamanca-CSIC. España*

**Carlos Arturo Hernández**  
*Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C.  
Colombia*

**Mónica Molano**  
*Medical Scientist. The Royal Women's  
Hospital. Australia*

**Raúl Murillo**  
*Director Centro Javeriano de Oncología,  
Hospital Universitario San Ignacio.  
Colombia*

**Jesús Pérez-Losada**  
*Instituto de Biología Molecular y Celular  
del Cáncer (IBMCC) CSIC-Universidad de  
Salamanca.  
España*

**Marion Piñeros**  
*Cancer Surveillance Section,  
International Agency for Research on  
Cancer. France*

**Sandra Milena Quijano**  
*Grupo de Inmunobiología y Biología  
Celular. Departamento de Microbiología,  
Pontificia Universidad Javeriana.  
Colombia*

**Ricardo Sánchez**  
*Instituto de Investigaciones Clínicas.  
Facultad de Medicina, Universidad  
Nacional de Colombia. Colombia.*

**Luis Felipe Torres**  
*Grupo Radioterapia Oncológica, Instituto  
Nacional de Cancerología. Colombia*

**Jean Paul Vernot**  
*Instituto de Investigaciones Biomédicas,  
Facultad de Medicina, Universidad  
Nacional de Colombia. Colombia*

**Stefano Vinaccia Alpi**  
*Grupo de investigación Calidad de vida y  
Bienestar psicológico en contextos  
clínicos de la salud y ambientes  
psicosociales, Universidad Santo Tomas.  
Colombia. Director del grupo Psychology  
and Health Sanitas, Unisanitas. Colombia*

**Jovanny Zabaleta**  
*Stanley S. Scott Cancer Center, Louisiana  
State University Health Sciences Center,  
Louisiana Cancer Research Center. USA*

### Editora en jefe

**Carolina Wiesner Ceballos**  
*Directora General  
Instituto Nacional de Cancerología  
Colombia*

### Editora asistente

**Julie Milena Galvis Jiménez**  
*Instituto de Biología Molecular y  
Celular del Cáncer  
Universidad de Salamanca/CSIC  
España*

### Secretaria

**María Esperanza Garzón Rodríguez**  
*Instituto Nacional de Cancerología  
Colombia*

### Corrección de estilo

**Bernardo Rengifo**  
*Colombia*

## Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

La Revista Colombiana de Cancerología es la publicación oficial del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. y se publica cada tres meses. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. La correspondencia debe ser enviada a la avenida 1a No. 9-85, apartado aéreo 17158, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono. (601) 4320160 Ext. 4905 - Home page: [www.cancer.gov.co](http://www.cancer.gov.co), correo electrónico: [revista@cancer.gov.co](mailto:revista@cancer.gov.co).

Tarifa postal reducida No 2009-392.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. se reserva todos los derechos, incluso los de traducción en Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Chile y todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirá responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Revista Colombiana de Cancerología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Protección de datos: El Instituto Nacional de Cancerología declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

## Edición y administración

Instituto Nacional de Cancerología  
Avenida 1ra No. 9-85  
Apartado aéreo 17158  
Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (601) 4320160 Ext. 4905

## La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:



## EDITORIAL

### La importancia del alivio del sufrimiento: acerca de la sedación paliativa

#### The importance of alleviating suffering: about palliative sedation

<https://doi.org/10.35509/01239015.871>

El artículo *Sedación paliativa en enfermedad terminal* muestra con claridad diferentes situaciones difíciles o dilemas éticos a los que nos vemos expuestos los médicos y otros profesionales que trabajamos en cuidados paliativos. Estamos tomando decisiones todo el tiempo con respecto a qué tipo de terapias son fútiles y cuáles no, cuándo detenernos ante la consideración de un posible encarnizamiento terapéutico, cuándo suspender intervenciones que en un momento se consideraron eficaces e indicadas y ya no lo son, como antibióticos, terapia de reemplazo renal, ventilación mecánica.

Así mismo, nos enfrentamos cotidianamente a pacientes que están en fin de vida y presentan síntomas refractarios, pues en general la mayoría de las personas en su proceso de morir -o en sus últimas semanas o meses de vida-, experimentan síntomas intensos que impactan de manera directa su calidad de vida y la de su familia: el delirium agitado, el estreñimiento, la náusea, el vómito, el dolor. Y es en estos pacientes donde cobra relevancia la sedación paliativa, como lo indica el artículo de la dra. Quintero y colaboradores, tornando fundamental precisar varios aspectos de la sedación paliativa, así:

1. Entender que solo está indicada para pacientes a quienes se les confirman síntomas refractarios, documentados o diagnosticados por un equipo tratante o por personas expertas en el manejo de este tipo de condiciones.
2. Apreciar la intencionalidad de la sedación, o sea el alivio de síntomas para que el paciente tenga una muerte tranquila. No tiene relación con la eutanasia y no se ha podido demostrar

hasta el momento, en la literatura existente, que la sedación paliativa acorte la vida de los pacientes. Este es un punto trascendental, pues si no se conocen estos términos o no se está familiarizado con el manejo de estos pacientes terminales, puede confundirse la sedación paliativa con la eutanasia, o pensar que al iniciar la sedación paliativa se busca acabar con la vida de los pacientes.

3. Si bien es cierto que la sedación paliativa es una práctica usual en los servicios de cuidado paliativo, su decisión requiere de una evaluación juiciosa, demostrando que el paciente ha recibido un cuidado paliativo de calidad, y que éste ha fracasado.
4. En Colombia, el medicamento más utilizado o más frecuentemente disponible es el Midazolam, tal vez el medicamento más usado en el mundo. No contamos con medicamentos en presentación parenteral, como la Levomepromazina o la Clorpromazina, comunes en otros países, pero tenemos alternativas: el Propofol, y la Dexmedetomidina, medicamentos considerados de segunda línea.
5. Ahora, es importante subrayar que los opioides no cumplen un papel preponderante en la sedación de los pacientes; sin embargo, pueden utilizarse para el tratamiento de síntomas como dolor o disnea. Esto porque hay quienes piensan que al comenzar a administrar infusiones de opioides se está sedando a los pacientes. Los opioides no son medicamentos sedativos sino analgésicos o para el alivio de la disnea.

6. Otro dilema mencionado en el artículo, cada vez más presente en la literatura médica, es el del sufrimiento existencial como indicación de sedación paliativa. Ante los síntomas descritos comúnmente: existencia de dolor intenso, sangrado, estatus convulsivo, no cabe duda para el inicio de la sedación paliativa; en cambio, el término de sufrimiento existencial no está universalmente definido (lo anotan los autores); las formas de evaluarlo y los criterios para optar por la sedación paliativa son temas actuales de muchas publicaciones y de discusiones en los comités de bioética.

Para finalizar, quiero señalar que cuantos más artículos, reportes, experiencias, equipos entrenados y acceso a servicios de cuidado paliativo de calidad se den en nuestro país, más cerca estaremos de garantizarles a los pacientes, en situación de fin de vida o en las últimas semanas de su vida, un proceso de muerte con alivio sintomático y con acompañamiento integral, una de las metas del cuidado paliativo. En este sentido, quiero reconocer el papel protagónico del servicio de cuidados paliativos del Instituto Nacional de Cancerología, y expresar el cariño y gratitud a esa institución, sentimientos compartidos con muchos colegas, por la oportunidad formativa de alta complejidad desde el punto de vista clínico.

#### **Juan Guillermo Santacruz E**

Médico especialista en Medicina Interna, Dolor y Cuidados Paliativos  
Fundación Santa Fe de Bogotá  
juan.santacruz@fsfb.org.co

### **Referencias bibliográficas:**

1. Bodnar J. A Review of Agents for Palliative Sedation/Continuous Deep Sedation: Pharmacology and Practical Applications. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. V 31:1, 16-37 2017. <https://doi.org/10.1080/15360288.2017.1279502>
2. Garetto F, Cancelli F, Rossi R, Maltoni M. Palliative Sedation for the Terminally Ill Patient. *CNS Drugs* 2018. v.32:951-961. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0576-7>.
3. Hahn MP. Review of Palliative Sedation and Its Distinction From euthanasia and Lethal Injection, *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 2012. v. 26:1,30-39. <https://doi.org/10.3109/15360288.2011.650353>.
4. Rodríguez P, Crokaert J, Gastmans C. Palliative Sedation for Existential Suffering: A Systematic Review of Argument-Based Ethics Literature. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2018. v. 55 No. 6 June. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.01.013>.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Sedación paliativa en enfermedad terminal

#### Palliative sedation in terminal disease

Valeria Quintero Carreño<sup>a</sup>, Catalina Martínez Vásquez<sup>b</sup>, Claudia Agámez Insignares<sup>c</sup>

Fecha de sometimiento: 19/06/2020, fecha de aceptación: 23/02/2021  
Disponble en internet: 1/07/2021  
<https://doi.org/10.35509/01239015.702>

#### Abstract

Palliative sedation (PS) is frequently applied in some patients with terminal illness, who are near the end of life, to ameliorate unendurable and refractory distress; it is considered an effective treatment modality for the management of refractory symptoms when aggressive efforts do not provide relief. PS consists of the use of medications that induce sedation and decrease the level of consciousness with the aim of relieving intolerable suffering in the last days of life. The most frequent physical refractory symptoms are pain, delirium, and dyspnea, but PS is also indicated to treat existential suffering or psychological distress, which is an extremely difficult and delicate problem. PS has been widely debated given its obvious ethical, sociocultural, and decision-making implications. It has been reported that PS is given to 2-52% of patients with terminal illness; studies have suggested that PS is successful in managing intractable symptoms at the end of life, satisfactory for family members, and does not have detrimental effects on survival.

**Keywords:** sedation, end of life, palliative care, refractory symptoms, terminal illness, suffering

#### Resumen

Algunos pacientes con enfermedad terminal que están cerca del final de la vida pueden experimentar un sufrimiento intolerable dado por síntomas refractarios a las terapias paliativas específicas. La Sedación Paliativa (SP) se considera una modalidad de tratamiento eficaz para el manejo de estos síntomas refractarios cuando los esfuerzos agresivos no proporcionan alivio. La SP consiste en el uso de medicamentos que inducen sedación y disminución del nivel de conciencia con el objetivo de aliviar el sufrimiento intolerable en los últimos días de la vida. Los síntomas físicos refractarios más frecuentes son el dolor, delirium y disnea, sin embargo, la SP también se indica para tratar el sufrimiento existencial o la angustia psicológica, que es un problema extremadamente difícil y delicado. La SP ha sido ampliamente debatida por las obvias implicaciones éticas, socioculturales y de toma de decisiones. Se ha reportado que la SP se administra en una proporción que va del 2% al 52% de los pacientes con enfermedades terminales. Los estudios han sugerido que la SP es exitosa en el manejo de los síntomas intratables al final de la vida, no genera efectos perjudiciales sobre la supervivencia y es satisfactoria para los familiares.

**Palabras clave:** sedación, final de la vida, cuidados paliativos, síntomas refractarios, enfermedad terminal, sufrimiento

#### Introducción

Los pacientes que padecen una enfermedad terminal presentan frecuentemente síntomas graves durante la última fase de sus vidas (1). En la mayoría de los casos, estos síntomas pueden controlarse con éxito; sin embargo, en algunos pacientes los síntomas siguen siendo incontrolables a pesar de los múltiples esfuerzos por parte del equipo médico para paliarlos, convirtiéndose en los denominados “síntomas refractarios”, los cuales pueden ser físicos o psicoexistenciales (1, 2). Los síntomas refractarios tienen un efecto negativo que impacta directamente en el funcionamiento y en el bienestar del paciente, aumentando a medida que el paciente se acerca al final de la vida e interfieren con un proceso de muerte pacífica (1).

<sup>a</sup>. Especialista en Medicina Familiar. Especialista en entrenamiento en Dolor y Cuidados Paliativos. Universidad Militar Nueva Granada. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

<sup>b</sup>. Médica Universidad de los Andes. Residente Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Universidad de la Sabana. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

<sup>c</sup>. Especialista en Medicina Familiar. Especialista en Dolor y cuidados paliativos. Docente Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

El concepto de “Sedación Terminal” fue introducido por primera vez en la literatura sobre cuidados paliativos por Enck (3) en 1991; este término se consideró confuso e inapropiado dado que implicaba que el objetivo era acortar la vida, por lo que actualmente se utiliza el término “Sedación Paliativa” (4), la cual consiste en el uso de medicamentos sedantes con el objetivo de aliviar los síntomas intolerables y refractarios por medio de la reducción del nivel de la consciencia, sin afectar la supervivencia del paciente (2). La SP se reserva como último recurso en el tratamiento de síntomas refractarios en los pacientes con enfermedades oncológicas y enfermedades crónicas avanzadas en situación del fin de la vida, cuando la muerte es anticipada o inminente (1, 4). La sedación al final de la vida tiene implicaciones no solamente médicas, sino psicosociales, legales y éticas que deben ser tomadas en consideración antes de su aplicación (4, 5).

En el contexto latinoamericano, un estudio descriptivo y retrospectivo de 274 pacientes realizado en Uruguay por Santos et al. en 2009, reportó una prevalencia de uso de SP del 23,5% (6, 7); los motivos de sedación fueron: delirio (60,3%), dolor (44,8%), disnea (17,2%), convulsiones (3,4%) y vómito (1,7%); en la mayoría de los países de la región los estudios para determinar el uso de SP son escasos (6).

En Colombia se destaca el trabajo de Parra et al. en 2018, un estudio descriptivo prospectivo que incluyó 66 pacientes con cáncer avanzado, el cual reporta una prevalencia de SP del 2%; las principales indicaciones de sedación fueron: disnea (59%), delirium (45%) y dolor (32%); tanto las características de la población, como indicaciones, forma de uso y resultados del tratamiento son consistentes con los resultados de otras poblaciones. Sin embargo, llama la atención la baja prevalencia de SP en pacientes con enfermedad oncológica en comparación con otros informes; una de las posibles razones expuestas por Parra et al. incluyen el moderado desarrollo de cuidados paliativos en nuestro país, así como los conceptos erróneos sobre la SP(8).

El objetivo de este artículo es proporcionar una revisión de la literatura a manera de estado del arte, dirigida a personal médico no perteneciente a cuidados paliativos, con el fin de ampliar conocimientos y aclarar conceptos erróneos sobre la SP en pacientes con enfermedades terminales cercanas al final de la vida. Se enfatiza en definiciones, indicaciones y fármacos utilizados en SP, así como las consideraciones

a tener en cuenta en el abordaje y comunicación, tanto con el paciente como con sus familiares, aspectos relacionados con el impacto de la SP en la supervivencia, aspectos legales y éticos, así como el mantenimiento de nutrición y/o hidratación en el escenario del paciente en etapa final de la vida.

## Metodología

Para la presente revisión, se realizó la búsqueda sistemática de artículos en base PUBMED y ScienceDirect, utilizando los términos MESH: “sedation” AND “end of life”; “palliative care” AND “refractory symptoms” AND “terminal illness” AND “suffering”. Búsqueda en base LILACS con términos DECS: “sedación” y “fin de vida”; “cuidados paliativos” y “síntomas refractarios” y “enfermedad terminal” y “sufrimiento”. Se incluyeron fuentes primarias y secundarias que cumplieran los filtros de búsqueda: disponibles en texto completo y escritos en español o inglés. La selección fue realizada de manera independiente por 2 autores. Se filtraron por los criterios de búsqueda un total de 62 publicaciones, de las cuales se realizó una selección manual de 51 que cumplían con los criterios de inclusión; las 11 publicaciones restantes fueron excluidas debido a que el tema no se relacionaba con la presente revisión.

## Definición

La Asociación Europea de Cuidados Paliativos (EAPC, por sus siglas en inglés) define la SP como:

“El uso monitoreado de medicamentos destinados a inducir un estado de conciencia disminuida o ausente (inconsciencia) para aliviar la carga de sufrimiento que de otro modo sería intratable de una manera ética aceptable para el paciente, la familia y los profesionales de la atención médica” (9).

Otra definición para mencionar es la de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) (10), la cual describe la SP como la “administración de fármacos, en las dosis y combinaciones requeridas, para reducir la conciencia de un paciente con enfermedad avanzada o terminal, tanto como sea preciso para aliviar adecuadamente uno o más síntomas refractarios” (10).

La SP se lleva a cabo mediante la administración de medicamentos sedantes en entornos supervisados; tiene como objetivo inducir un estado de disminución de la conciencia o ausencia de conciencia (inconsciencia), y su intención es aliviar la carga

del sufrimiento intolerable para los pacientes con enfermedades terminales (11).

La SP se debe diferenciar de la eutanasia. Según la EAPC, en la sedación paliativa el objetivo es aliviar el sufrimiento usando fármacos sedativos titulados y de manera proporcionada con la intención de controlar los síntomas (1, 12). En la eutanasia, la intención es poner fin a la vida del paciente administrándole un fármaco a dosis letales (12). Eso significa que la SP, correctamente indicada en la dosis y vía adecuada, no es un “atajo” para llegar al mismo objetivo de la eutanasia (1). No existe evidencia de que la SP administrada correctamente acorte la vida de los pacientes (11, 13).

En la SP se consideran una serie de parámetros específicos, incluido el pronóstico a corto plazo, la proporcionalidad de la intervención, la efectividad de la sedación a través de una monitorización adecuada y la refractariedad de los síntomas (14); no es una intervención fija sino un proceso dinámico que puede adaptarse a las necesidades del paciente (14).

### Síntomas refractarios

El término “refractario” hace referencia a los síntomas que no se pueden controlar adecuadamente a pesar de los esfuerzos agresivos para identificar una terapia tolerable que no comprometa la conciencia (15). El dolor, la disnea, el delirium hiperactivo, el vómito y la angustia psicológica se encuentran entre los síntomas refractarios más comunes de los pacientes con cáncer que se acercan al final de la vida (16, 17).

Los criterios diagnósticos para considerar que un síntoma es refractario incluyen una percepción médica de que las intervenciones invasivas y no invasivas son: (i) incapaces de proporcionar un alivio adecuado, o (ii) están asociadas con una morbilidad aguda, crónica excesiva o intolerable, o (iii) es poco probable que proporcionen alivio dentro de un plazo tolerable (15).

### Epidemiología

Aunque la sedación paliativa no es un procedimiento fácilmente medible, en parte debido a las inconsistencias con respecto a su definición y a las diferencias en la selección de la población de estudio, su uso se está generalizando (18, 19). Los datos de la literatura muestran que la práctica de la sedación paliativa está aumentando en hospitales, hogares

geriátricos, hospicios y en el entorno de atención domiciliaria, con una incidencia general de uso en un 4% a 36% de todas las muertes (15, 19). La prevalencia citada para los síntomas refractarios en pacientes con enfermedades terminales que necesitan sedación se sitúa entre 10% y 50%, con una estimación media de 20% a 30% (16, 20). Los números de prevalencia más altos tienden a provenir de estudios en los Países Bajos (16).

En una revisión sistemática de la literatura de 2012 —sobre la sedación paliativa utilizada en pacientes con cáncer terminal durante un período de 30 años—, la población en estudio fue de 774 pacientes, quienes recibieron sedación paliativa para tratamiento de: delirium 54%, para disnea 30%, para el dolor 17% y para vómito refractario 5% (17, 21, 22). En la misma revisión, el 19% de los pacientes recibió sedación paliativa para manejo del sufrimiento existencial y angustia psicológica (21, 23).

### Indicaciones de Sedación Paliativa

La sedación paliativa está indicada tanto en adultos como en niños, con enfermedad incurable avanzada terminal para aliviar los síntomas graves que son refractarios a otras formas de tratamiento (15, 24). Se utiliza más comúnmente para el tratamiento del dolor, disnea, delirium hiperactivo, vómito y convulsiones (24). Sin embargo, el uso de sedación paliativa también se ha indicado para el tratamiento de síntomas no físicos (por ejemplo, ansiedad, desesperanza, miedo) o sufrimiento existencial, caracterizado por sentimientos de impotencia, desesperanza y miedo a la muerte (17, 19, 25). Lo anterior es ampliamente controvertido debido a que el sufrimiento existencial no está universalmente definido o claramente entendido, es difícil para los profesionales de la salud evaluar su naturaleza intratable y brindarle un tratamiento adecuado; por lo tanto, se debe tener extrema precaución antes de considerar la SP, especialmente la sedación continua y profunda, como un tratamiento viable en este contexto (17, 26). Si se solicita o se considera la posibilidad de SP para un paciente con sufrimiento existencial refractario, es importante revisar las posiciones actualizadas por expertos del tema, tener una política institucional clara y buscar la orientación de un comité de ética antes de considerar seriamente esta propuesta (17, 26).

Los criterios del paciente para indicar la pertinencia de SP incluyen: enfermedad terminal (esperanza de vida <6 meses), muerte inminente (horas a días, máximo 2 semanas) (ver Tabla 1), presencia de al menos un síntoma refractario, sufrimiento intolerable (sufrimiento existencial), y contar con el consentimiento del paciente o de su acudiente (si el paciente no tiene la capacidad de tomar decisiones) (16).

**Tabla 1. Signos y síntomas de muerte inminente**

Síntomas físicos	
Alimentación	Disminución de la necesidad de comer o beber, nada sabe bien, falta de apetito
Comunicación con el entorno	Menor necesidad de comunicarse. Mayor desorientación y confusión.
Patrón de sueño	Aumento del tiempo de sueño
Disminución de los sentidos	Se cree que la audición es el último de los 5 sentidos en afectarse
Incontinencia urinaria/fecal	Especialmente en los momentos cercanos al fin de la vida
Síntomas físicos	
Cardiovascular	Disminución de la presión sanguínea, aumento/disminución de la frecuencia cardíaca
Neurológico	Delirium, deterioro del estado de conciencia, debilidad, fluctuaciones de la temperatura
Piel	Cambios de coloración en la piel, enrojecida, moteada, pálida, cianosis distal
Respiratorio	Secreciones excesivas, estertores, respiración irregular (por ejemplo, Cheyne-Stokes)
Renal	Disminución del gasto urinario

\*Adaptada de Morrison K, Youngwerth J. *Palliative Sedation Therapy. Hosp Med Clin [Internet]. 2016;5(1):101-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehmc.2015.08.010>*

En algunos casos, se ha descrito iniciar una sedación intermitente o leve que permita retener capacidad de respuesta a estímulos verbales con un alivio adecuado de síntomas sin pérdida total de la conciencia y de función interactiva (15, 9).

## Tipos de sedación paliativa

La SP puede variar en función de la profundidad y continuidad de la sedación (27). Se puede dividir en sedación continua e intermitente. Aunque la SP generalmente se refiere a la sedación continua de un paciente hasta la muerte, la sedación intermitente puede considerarse en casos seleccionados (17, 18, 22) (Tabla 2). La National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO), recomienda que la sedación se controle cuidadosamente y se valore proporcionalmente, de modo que el grado de sedación sea el mínimo requerido para que el paciente pueda tolerar la angustia de los síntomas (28).

**Tabla 2. Tipos de sedación paliativa**

Según continuidad	
Intermitente	Permite períodos de alerta que alternan con el estado de inconsciencia
Continua	Disminución del nivel de conciencia de forma permanente
Según profundidad	
Superficial	Paciente alerta con nivel de conciencia disminuido
Intermedia	Paciente dormido, con períodos de alertamiento que permite algún tipo de comunicación, verbal o no verbal
Profunda	Mantiene al paciente en estado de inconsciencia

*Fuente. autores.*

La sedación intermitente se puede realizar de manera temprana en la trayectoria de la enfermedad del paciente, para proporcionar un alivio temporal hasta que se obtenga el beneficio esperado de otros enfoques terapéuticos (17, 29). La sedación profunda continua solo debe considerarse si el paciente se encuentra en la etapa final de su enfermedad, presenta un sufrimiento grave e intratable, con una expectativa de vida de horas o días como máximo (17, 30).

## Consideraciones Previas

### a. Evaluación del paciente:

Según las recomendaciones de la European Society for Medical Oncology (ESMO) (15), los pacientes con enfermedades terminales que

sufren angustia severa deben ser evaluados con urgencia, preferiblemente por un médico con experiencia específica en cuidados paliativos (15). Esta evaluación tiene como objetivo determinar si los factores reversibles o tratables pueden estar jugando un papel en el deterioro o angustia grave del paciente; por ejemplo, obstrucción intestinal aguda, presión intracraneal elevada o una infección pulmonar no diagnosticada previamente (15). En general, si se está considerando la sedación paliativa, se debe realizar una revisión del caso por parte de un equipo multidisciplinario (por ejemplo, que involucre un equipo de cuidados paliativos, psiquiatras, psicólogos o especialistas en dolor) para garantizar que se hayan proporcionado todos los demás tratamientos razonables, y que la SP cumple con los objetivos de alivio de síntomas refractarios del paciente. En caso de no contar con estos especialistas, se recomienda la consulta telefónica con expertos en medicina paliativa (15).

**b. Comunicación clara con el paciente que se acerca al fin de la vida:**

Los especialistas tratantes por lo general requieren entablar conversaciones repetidas y emocionalmente desafiantes con los pacientes y sus familias (15). Este es uno de los aspectos más difíciles del papel de los equipos médicos. Los pacientes están lidiando con el impacto emocional de la enfermedad que amenaza la vida, a menudo con decisiones complejas de tratamiento y una probabilidad limitada de beneficio, mientras que al mismo tiempo intentan mantener un equilibrio de esperanza con objetivos realistas y alcanzables (15, 31). Las interacciones ocurren en el contexto de las preferencias del paciente, la familia y la cultura, lo cual influye profundamente en las discusiones (27). Durante estas conversaciones se debe tener en cuenta la cantidad de información que desean conocer los pacientes, cómo quieren recibir esa información y en última instancia, cómo tomar decisiones con respecto a su atención médica; lo anterior tiene gran impacto en el bienestar emocional del paciente y su familia (15, 31).

**c. Consentimiento:**

La SP, como maniobra terapéutica, precisa el consentimiento por parte del paciente o de la familia. La discusión de esta opción terapéutica

debe incluir una revisión de los objetivos, beneficios y riesgos de la SP, así como las alternativas de tratamiento (15). El paciente debe poder decidir de acuerdo con sus propios valores y prioridades, lo cual se logra como resultado de un proceso de diálogo y colaboración en el que se deben tener en cuenta sus creencias, deseos y preferencias (27, 32). Si el paciente lo permite, se recomienda llevar a cabo esta discusión con la participación de familiares significativos; este enfoque maximiza la comunicación y a menudo facilita discusiones importantes entre los pacientes y sus familias mientras la oportunidad aún existe (15, 27).

La autonomía del paciente debe respetarse siempre que sea posible, al igual que la toma de decisiones por parte de los familiares legales o sustitutos encargados en caso de que el paciente no pueda participar en la discusión o elija no hacerlo (14, 15, 25). La decisión puede ser tomada por el paciente, por los familiares o acudientes encargados, y de forma compartida con los profesionales sanitarios (17). Numerosos estudios muestran que la toma de decisiones compartida mejora la satisfacción del paciente, el cumplimiento terapéutico, los resultados y costes sanitarios (32, 33). No es necesario que este consentimiento se formalice por escrito, pero sí debe quedar anotado en la historia clínica o, en su caso, en los documentos oficiales para tal fin, como el registro de voluntades anticipadas (32, 33).

**d. Comunicación con miembros de la familia:**

En situaciones en las que los miembros de la familia no formaron parte del proceso de consentimiento, se debe buscar el asentimiento del paciente para comunicar la decisión con sus familiares (9). Con el asentimiento del paciente, se debe mantener una comunicación clara, asertiva y constante con su familia, con el fin de informarle sobre su condición, evolución, las opciones de tratamiento disponibles, los posibles resultados y consecuencias de la preferencia expresada por el paciente (9, 15). En el caso poco frecuente de que los pacientes no permitan la discusión con sus familias, se deben explorar los motivos y buscar alentarlos a reconsiderar esta decisión. En algunos casos, esto puede incluir la necesidad de asesorarlos sobre la posible angustia que la ausencia de información puede causar a los miembros de la familia (15).

## Medicamentos utilizados para Sedación Paliativa

Los medicamentos más utilizados son las benzodiacepinas de vida media corta y rápido inicio de acción como el midazolam (2, 15, 27). Los barbitúricos, como el fenobarbital, y otros medicamentos sedantes, como el propofol, se usan ocasionalmente (2, 15, 34) (Tabla 3). Los neurolépticos pueden ser efectivos cuando el paciente manifiesta signos y síntomas de delirium, en el cual la administración de opioides o benzodiacepinas como tratamiento inicial puede empeorar el síntoma (1, 15). Por lo general, se administra una dosis inicial en bolo seguida de una infusión continua; el bolo inicial y la infusión continua deben ser la dosis más baja posible para inducir la sedación (15, 27). La dosis inicial en bolo depende del uso actual de sedantes por parte del paciente. En la Tabla 3 se describen las dosis indicadas para pacientes sin tratamiento previo con los medicamentos mencionados (15, 16, 17).

Dependiendo de las conversaciones previas con el paciente y la familia, con respecto a los objetivos del tratamiento, la profundidad de la sedación puede variar (15). Dado que la intención es controlar los síntomas induciendo una disminución del estado de conciencia, se inicia la infusión y luego se ajusta a un punto en el que el paciente se encuentre tranquilo y con los síntomas controlados (15, 17).

## Monitorización

La SP debe ser ajustada según datos subjetivos y objetivos, como signos vitales, laboratorios, el uso de escalas como la Escala de Sedación de Agitación de Richmond (RASS) y la Escala de Sedación Ramsay (RSS) (35). La monitorización del nivel de conciencia y la respuesta a estímulos juega un papel importante para definir y dirigir una administración adecuada de medicamentos. La RSS es uno de los instrumentos clínicos más usados para la monitorización de la sedación en el contexto de la SP (36).

Los aspectos que se deben monitorizar en la sedación paliativa son el alivio del sufrimiento, el nivel de conciencia (profundidad de la sedación) y los efectos secundarios de la sedación (14). La RASS (Tabla 4) es la herramienta más ampliamente validada y fácil de usar; por ejemplo, en la sedación profunda –para manejar adecuadamente los síntomas– el objetivo es mantener un nivel de sedación según RASS de -4 a -5 puntos (2, 37).

Tabla 3. Fármacos utilizados en Sedación Paliativa

Midazolam	
Ventajas	Rápido inicio de acción puede administrarse por vía IV** o SC**. Puede administrarse simultáneamente con morfina o haloperidol.
Dosis de bolo	2-5 mg
Infusión continua	0.5-2 mg/h, hasta 5 mg/hora si es necesario
Dosis efectiva usual	1-20 mg/h
Efectos adversos	Agitación paradójica, depresión respiratoria, abstinencia si la dosis se reduce rápidamente después de una infusión continua, tolerancia.
Antagonista	Flumazenil
Levomepromazina	
Ventajas	Antipsicótico de tipo fenotiazina útil en caso de delirium, rápido inicio de acción, algún efecto analgésico, puede administrarse oral o parenteral (IM, SC, IV).
Dosis	Dosis iniciales de 12,5 a 25 mg, cada 6 - 8 horas (vida media mayor de 15 a 30 horas).
Dosis efectiva usual	12.5 - 25 mg cada 8 horas. Cada hora por razón necesaria para agitación, o infusión continua de hasta 300 mg / día.
Efectos adversos	Hipotensión ortostática, agitación paradójica, síntomas extrapiramidales, efectos anticolinérgicos
Clorpromazina	
Ventajas	Efecto antipsicótico para pacientes con delirium. Puede administrarse, oral, IM, IV y rectal
Dosis	Dosis de inicio 12.5 mg cada 4 - 12 horas IV/IM
Dosis efectiva usual	IV/IM 37.5-150 mg/día
Efectos adversos	Hipotensión ortostática, agitación paradójica, síntomas extrapiramidales, efectos anticolinérgicos
Fenobarbital	
Ventajas	Rápido inicio de acción, anticonvulsivante, puede administrarse IV o SC.
Dosis de bolo	1-3 mg/kg
Infusión continua	0.5 - 1 mg/kg/hora
Dosis efectiva usual	50-100 mg/h
Efectos adversos	Excitación paradójica en ancianos, hipotensión, náuseas y vómitos, síndrome de Steyvens-Johnson, angioedema, erupción cutánea, agranulocitosis, trombocitopenia.
Propofol	
Ventajas	Agente anestésico, corta duración y rápido inicio de acción, lo cual lo hace relativamente fácil de titular
Dosis de bolo	20-50 mg
Infusión continua	5-10 mg/h
Titulación	Aumento de 10-20 mg/hora cada 10 minutos si es necesario
Efectos adversos	Hipotensión, depresión respiratoria, dolor local durante la administración

\*Adaptada de referencia: Cherny, N. I. (2014). ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *Annals of Oncology*, 25(suppl 3), iii143-iii152.

\*\*IV: intravenoso, SC: subcutáneo, IM: intramuscular

**Tabla 4. Escala de agitación-sedación de Richmond (RASS)**

Puntaje	Término	Descripción	
4	<b>Agresivo</b>	Abiertamente combativo, violento, peligro para el personal	
3	<b>Muy agitado</b>	Se quita el tubo o los catéteres, agresivo	
2	<b>Agitado</b>	Frecuentes movimientos sin propósito, lucha contra el respirador	
1	<b>Intranquilo</b>	Ansioso, pero los movimientos no son agresivos	
0	<b>Alerta y tranquilo</b>		
-1	<b>Somnoliento</b>	No completamente alerta, pero tiene un despertar mantenido (apertura de los ojos y contacto visual) al llamado (>10segundos)	
-2	<b>Sedación ligera</b>	Se despierta brevemente, contacta con los ojos a la llamada (<10segundos)	Estímulo verbal
-3	<b>Sedación moderada</b>	Movimiento o apertura de ojos al llamado (no contacto visual)	
-4	<b>Sedación profunda</b>	No responde al llamado, se mueve o abre los ojos con estímulo físico	Estímulo físico
-5	<b>No despertable</b>	No responde al llamado ni a estímulos físicos	

\*Adaptada de referencia: Ely EW, Truman B, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, et al. *Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients*. 2014;289(22):2983-91.

Una vez que se ha logrado un alivio adecuado de los síntomas, la situación clínica determina los parámetros para la monitorización del paciente y el papel de la titulación de las dosis adicionales (15).

**a) Paciente con inminencia de muerte:** no se realiza un monitoreo de rutina de los signos vitales; los únicos parámetros críticos para la observación continua son los relacionados con la comodidad, para lo cual es importante una evaluación de

signos relevantes para pacientes con incapacidad de comunicarse, como son: el aspecto general del paciente, si tiene un aspecto relajado o por el contrario el ceño fruncido o mandíbula apretada, agitación, tono muscular, vocalización (por ejemplo, la presencia de quejidos) y por último, el consuelo, evaluar si hay dificultad para confortar a través de contacto físico o con palabras (15). En la mayoría de los casos, no se recomienda disminuir las dosis del fármaco sedante dado que pone al paciente en riesgo de angustia recurrente. La frecuencia respiratoria se controla principalmente para evaluar patrones respiratorios que permitan simplemente el seguimiento de la evolución y determinar signos premortem. Se espera un deterioro gradual de la respiración a medida que los pacientes están cerca de la muerte y esto por sí solo no debería constituir una razón para disminuir la sedación (15, 9).

**b) Paciente sin inminencia de muerte:** se puede realizar un monitoreo para preservar la estabilidad fisiológica (15). Esto puede incluir la evaluación repetida del nivel de sedación y los parámetros fisiológicos de rutina, como la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la saturación de oxígeno. Si se produce un riesgo de muerte con depresión respiratoria, se puede requerir una disminución de la dosis. En algunos casos particulares, en que los pacientes se tornan más inestables, podría ser apropiada la administración cuidadosa de un antagonista de las benzodiazepinas (flumazenil) (15, 9).

### Duración

Una vez se determina el comienzo del proceso de SP, se informa que las duraciones desde la sedación hasta la muerte oscilan entre 0,8 y 2,7 días (38, 39). Es muy importante tener en cuenta que este tratamiento no está destinado a reducir la esperanza de vida del paciente y que el inicio del tratamiento no tiene impacto en el tiempo de sobrevivencia del paciente, ya que el tratamiento solo está destinado a aliviar los síntomas (40).

### Impacto en la supervivencia

Los datos limitados muestran que ni la administración de sedación paliativa ni el grado de sedación aceleran la muerte en pacientes con enfermedades terminales (13, 15, 16). En una revisión sistemática de estudios

observacionales realizada por Maltoni et al. en 2012, en la cual se incluyeron más de 1.000 pacientes, 34% de ellos se sometieron a sedación, se evaluó el impacto de la sedación en la supervivencia de los pacientes con enfermedades terminales y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia general entre los pacientes de hospicio a los cuales se les inició sedación (mediana, 7-36 días) y los que no (mediana, 4-40 días) (38).

En un estudio de cohorte prospectivo, realizado por Mercadante et al. (2009), en pacientes en fin de la vida ingresados a una unidad de cuidados paliativos y de alivio del dolor agudo dentro de un centro oncológico, se ingresaron 77 pacientes de los cuales a 42 se les inició SP principalmente por disnea y/o delirium refractario; se encontró una duración media de sedación de 22 horas (2-160 horas), y adicionalmente, una supervivencia mayor en los pacientes que recibieron SP ( $P = 0,003$ ) en comparación con los pacientes no sedados (6,6 vs 3,3 días, respectivamente) (41).

La ausencia de un impacto en la supervivencia refuta los análisis conceptuales que tienden a equiparar la sedación paliativa con la eutanasia u otras decisiones al final de la vida que aceleran la muerte (19, 38).

### Aspectos legales y éticos

La SP no pretende ser un medio para acelerar la muerte del paciente (9, 15). Los médicos involucrados en el cuidado paliativo de los pacientes, especialmente aquellos que usan SP, deben ser conscientes de la posibilidad de daño por el uso abusivo, nocivo o no calificado de sedación (9, 15). El daño potencial puede ocasionarse por el uso deliberado de sedación profunda en pacientes que no tienen síntomas refractarios, o por el uso intencional de dosis que superan con creces lo necesario para proporcionar el confort adecuado (15). Siguen existiendo cuestiones éticas que rodean ciertos aspectos de la SP, incluso cuando es aceptada y se practica ampliamente en muchos países del mundo (17, 42).

#### a) Proporcionalidad, eutanasia y principio del doble efecto:

El *principio de proporcionalidad* se utiliza para argumentar que los beneficios de cualquier intervención deben superar sus riesgos (28, 43). La proporcionalidad guía la relación dosis-

respuesta en la prescripción de medicamentos; los pacientes necesitan suficiente medicación para lograr el efecto deseado, pero no tanto como para provocar efectos secundarios adversos significativos (28, 43). La SP generalmente se inicia con un enfoque proporcional que utiliza la menor cantidad de sedación necesaria para aliviar el sufrimiento intratable y sólo se inicia después de una deliberación cuidadosa por parte del equipo tratante (17, 28, 42).

Como se mencionó previamente, el objetivo de la SP es proporcionar alivio de los síntomas que de otro modo serían intolerables e intratables (28); su objetivo nunca es acelerar la muerte de un paciente, lo que contrasta con la eutanasia, en la cual se busca, previa solicitud del paciente, poner fin a su vida por medio de la administración de un agente letal, con la intención de aliviar el sufrimiento intolerable (28, 43, 44).

Muchos autores han justificado éticamente la utilización de sedación paliativa en pacientes terminales, aunque con ello existiera la posibilidad de acortar la vida de la persona, invocando para ello el principio de doble efecto (PDE), el cual exige el cumplimiento concomitante de algunas condiciones para que una acción que tiene efectos buenos y malos sea moralmente permitida (11).

Las condiciones para la aplicación correcta del PDE son (11, 45):

- La acción misma debe estar moralmente permitida.
- La intención es buscar el efecto bueno.
- Existe una proporción o equilibrio entre los dos efectos, el bueno y el malo.
- El efecto deseado y bueno debe producirse en forma anterior al malo.

### Nutrición e hidratación

Iniciar la sedación paliativa no significa automáticamente que la nutrición e hidratación artificial (NHA) deban interrumpirse. La continuación o interrupción de la NHA, y la necesidad de comenzar la sedación paliativa implica dos procesos separados de toma de decisiones (14, 15). Las decisiones a favor o en contra de la NHA por lo general se basan en el análisis riesgo/beneficio estimado en el contexto de cada paciente; además, dependen del entorno

de atención (hospital, hospicio, domicilio), y si es posible, se debe tener en cuenta el deseo expreso del paciente (23, 46). Las opiniones y prácticas varían, lo cual refleja la heterogeneidad de actitudes de los médicos, especialistas en ética, pacientes, familias y normas locales de buena práctica clínica y ética involucrados (15).

El impacto de diferentes dosis de hidratación parenteral en pacientes con cáncer al final de la vida no se demostró claramente en un ensayo clínico aleatorizado realizado por Bruera et al. (24). Los autores, sin embargo, plantearon la hipótesis de una serie de deficiencias que pueden haber limitado el poder de su estudio, concluyendo que se necesita más investigación en esta área (20, 24). Sin embargo, alrededor del 87% de los pacientes conscientes con cáncer, informan sed y boca seca en la última semana de vida; es posible que los pacientes sedados que no pueden beber puedan sufrir sed o empeoramiento de los síntomas del sistema nervioso central (delirio, confusión, inquietud) sin poder comunicar su angustia (15, 27). Por el contrario, el exceso de hidratación puede causar síntomas relacionados con sobrecarga hídrica (38).

En una revisión sistemática de la literatura sobre el uso de NHA en los últimos días de vida de pacientes oncológicos —realizada por Raijmakers et al. (2011) (46) y donde se incluyeron 15 artículos—, reportan una frecuencia de pacientes que recibieron nutrición e hidratación artificial que varía del 3% al 53% y del 12% al 88%, respectivamente. “En esta revisión sistemática, Raijmakers y colaboradores incluyen cinco estudios que informaron sobre los efectos de la hidratación artificial: dos encontraron efectos positivos (menos náuseas crónicas, menos signos de deshidratación física), dos encontraron efectos negativos (más ascitis, más secreciones intestinales) y cuatro no encontraron efectos sobre el delirium terminal, sed, náuseas crónicas o sobrecarga hídrica. Ningún estudio informó efectos sobre continuar o retirar la nutrición artificial en los últimos días de vida (46).

La nutrición artificial puede proporcionar un beneficio psicológico a las familias, aliviando su temor de que el paciente “muera de hambre”; sin embargo, esta decisión sigue siendo de los clínicos, teniendo en cuenta que se considera una práctica ineficaz en la etapa terminal de la enfermedad (47, 48). En caso de presentarse aspectos de impacto emocional en los

familiares o cuidadores, estos deben ser trabajados a través de un equipo interdisciplinario y el apropiado proceso de comunicación familia-equipo de salud sobre los riesgos y la futilidad de las intervenciones según sea el caso.

La NHA en pacientes al final de la vida es una práctica frecuente y la controversia en torno a estas intervenciones es compleja; sin embargo, la mayoría de autores están de acuerdo en que su continuación o interrupción depende de la situación particular del paciente y como se mencionó, es una decisión que debe tomarse independientemente de la elección de iniciar la sedación paliativa (49, 50, 51). Los efectos sobre la comodidad, los síntomas y la duración de la supervivencia parecen limitados. Se requiere investigación adicional que permita contribuir a una mejor comprensión de este importante tema en la atención al final de la vida (46).

## Conclusiones

La SP se ha convertido en una práctica clínica que tiene como objetivo aliviar los síntomas refractarios al final de la vida, principalmente síntomas físicos como el dolor, la disnea, el delirium y el vómito. La SP no tiene la intención de acelerar el proceso de muerte, y la evidencia sugiere que si se realiza de manera correcta y proporcional, no tiene un impacto perjudicial en la supervivencia. Las benzodiacepinas, en particular el midazolam, son la primera opción de medicamentos para este tipo de sedación.

El proceso de toma de decisiones para iniciar la SP es complejo y debe involucrar al equipo de atención médica, los pacientes, sus familiares y seres queridos. La SP proporcional es una intervención médica universalmente aceptada, que difiere de la eutanasia en términos de intención, procedimiento y resultados. Debido a que la sedación disminuye la capacidad de interactuar, debe usarse con prudencia y son necesarias indicaciones claras, individualizadas y pautas de uso para evitar el abuso de este enfoque, lo cual puede tener consecuencias clínicas y éticas adversas para el personal sanitario, y en especial para los médicos de cuidados paliativos.

## Responsabilidades éticas

Dada la naturaleza de este documento, no fue necesaria la aprobación ética y el consentimiento informado.

## Conflicto de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar para este documento.

## Financiación

No se utilizaron fuentes de financiación en la preparación de este documento.

El presente trabajo no ha sido sometido a ninguna otra revista para su publicación, tampoco se ha presentado previamente en congresos o seminarios.

## Referencias bibliográficas

1. Claessens P, Menten J, Schotsmans P, Broeckaert B. Palliative Sedation: A Review of the Research Literature. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36(3):310-33. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.10.00>
2. Bodnar J, Bodnar J. A Review of Agents for Palliative Sedation/Continuous Deep Sedation : Pharmacology and Practical Applications A Review of Agents for Palliative Sedation / Continuous Deep Sedation : Pharmacology and Practical Applications. *J Pain Palliat Care Pharmacother* [Internet]. 2017;31(1):16-37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/15360288.2017.1279502>.
3. Enck RE. Drug-induced terminal sedation for symptom control. *Am J Hosp Palliat Med*. 1991;8(5):3-5. <https://doi.org/10.1177/104990919100800501>
4. Have H, Welie JVM. Palliative Sedation Versus Euthanasia : An Ethical Assessment. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2019;47(1):123-36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.03.008>.
5. Trota RA, Aguilar AG, Vidal PL, Flores JR, Pozo RRDEL, Aguirre YV, et al. Aspectos éticos de la sedación en Cuidados Paliativos\*. 2002;9:41-6.
6. Pastrana T, De Lima L, Pons JJ, Centeno C. Atlas de Cuidados Paliativos en Latinoamérica- Edición Cartográfica 2013 [Internet]. 2013. 1-72 p. Available from: [www.cuidadospaliativos.org](http://www.cuidadospaliativos.org)
7. Santos D, Della Valle A, Barlocco B, Pereyra J, Bonilla D. Sedación paliativa: experiencia en una unidad de cuidados paliativos de Montevideo. *Rev Médica del Uruguay*. 2009;25(2):78-83.
8. Parra Palacio S, Giraldo Hoyos CE, Arias Rodríguez C, Mejía Arrieta D, Vargas Gómez JJ, Krikorian A. Palliative sedation in advanced cancer patients hospitalized in a specialized palliative care unit. *Support Care Cancer*. 2018;26(9):3173-80. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4164-7>
9. Cherny NI, Radbruch L, Chasen M, Coyle N, Charles D, Dean M, et al. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med*. 2009;23(7):581-93. <https://doi.org/10.1177/0269216309107024>
10. Sanchez M, Cuervo M. Guía Clínica. Sedación del prcpex, uso y recomendaciones. Programa Reg Cuid Paliativos Extrem [Internet]. 2014;91. Available from: <http://www.secpal.com/%5CDocumentos%5CBlog%5Cguia-de-sedacion.pdf>
11. Palliative D, Shorten S, Lives THE, Patients OF. ¿La sedación paliativa acorta la vida de los pacientes? 2017;204-18.
12. Nogueira FL, Sakata RK. Sedación Paliativa del Paciente Terminal. 2012;62:1-7.
13. Henry B. A systematic literature review on the ethics of palliative sedation : an update ( 2016 ). 2016;6100:201-7. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000224>
14. Maltoni M, Setola E. Palliative Sedation in Patients With Cancer. 2015;433-41. <https://doi.org/10.1177/107327481502200409>
15. Cherny NI, Guidelines E, Group W. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *ESMO Updat Clin Pract Guidel* [Internet]. 2014;25(July):iii143-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu238>
16. Morrison K, Youngwerth J. Palliative Sedation Therapy. *Hosp Med Clin* [Internet]. 2016;5(1):101-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehmc.2015.08.010>
17. Bobb B. A Review of Palliative Sedation. *Nurs Clin NA* [Internet]. 2016;51(3):449-57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnur.2016.05.008>
18. Muller-Busch HC, Andres I, Jehser T. Sedation in palliative care - A critical analysis of 7 years experience. *BMC Palliat Care*. 2003;2:1-9. <https://doi.org/10.1186/1472-684X-2-2>
19. Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HCJM, Voest EE, de Graeff A. Symptom Prevalence in Patients with Incurable Cancer: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(1):94-104. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.10.015>
20. Maltoni M, Scarpi E, Nanni O. Palliative sedation for intolerable suffering. 2014;389-94. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000097>
21. Mercadante S, Porzio G, Valle A, Fusco F, Aielli F, Costanzo V. Palliative sedation in patients with advanced cancer followed at home: A systematic review. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2011;41(4):754-60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.07.013>
22. Song HN, Lee US, Lee GW, Hwang IG, Kang JH, Eduardo B. Long-Term Intermittent Palliative Sedation for Refractory Symptoms at the End of Life in Two Cancer Patients. *J Palliat Med*. 2015;18(9):807-10. <https://doi.org/10.1089/jpm.2014.0357>
23. Garetto F, Cancelli F, Rossi R, Maltoni M. Palliative Sedation for the Terminally Ill Patient. *CNS Drugs* [Internet]. 2018;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0576-7>
24. Bruera E, Hui D, Dalal S, Torres-Vigil I, Trumble J, Roosth J, et al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):111-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.6518>

25. Textbook O. Palliative Nursing. Palliat Nurs. 2009;440-8.
26. Bruce A, Boston P. Relieving existential suffering through palliative sedation: Discussion of an uneasy practice. J Adv Nurs. 2011;67(12):2732-40. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2011.05711.x>
27. De Graeff A, Dean M. Palliative sedation therapy in the last weeks of life: A literature review and recommendations for standards. J Palliat Med. 2007;10(1):67-85. <https://doi.org/10.1089/jpm.2006.0139>
28. Kirk TW, Mahon MM. National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO) Position Statement and Commentary on the Use of Palliative Sedation in Imminently Dying Terminally Ill Patients. J Pain Symptom Manage [Internet]. 2010;39(5):914-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.01.009>
29. Booker R, Bruce A. Palliative sedation and medical assistance in dying: Distinctly different or simply semantics? Nurs Inq. 2020;27(1):1-9. <https://doi.org/10.1111/nin.12321>
30. Statement on Palliative Sedation. Am Acad Hosp Palliat Med [Internet]. 2014; Available from: <http://aahpm.org/positions/palliative-sedation>
31. Back AL, Anderson WG, Bunch L, Marr LA, Wallace JA, Yang HB, et al. Communication about cancer near the end of life. Cancer. 2008;113(7):1897-910. <https://doi.org/10.1002/cncr.23653>
32. Carmona-espinoza F, Sánchez-prieto F. REVISTA ESPAÑOLA DE Nuestra experiencia en sedación paliativa como opción terapéutica en pacientes en situación clínica de últimos días. Rev Española Med Leg [Internet]. 2016;(xx):1-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reml.2015.12.001>
33. Tapiero AA. La sedación terminal . Aspectos éticos. 2003;20:645-9.
34. Sulistio M, Wojnar R, Michael NG. Propofol for palliative sedation. 2019;1-3. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-001899>
35. Deol H, Dimtri F, Minaie A, Surani S, Udeani G. Role of Ramsay Sedation Scale in Sedative Dosage Modulation for Critically-Ill Intubated Patients. Chest [Internet]. 2017;152(4):A330. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.356>
36. Deol HS, Surani SR, Udeani G. Inter-rater Reliability of the Ramsay Sedation Scale for Critically-ill Intubated Patients. Cureus. 2019;11(10). <https://doi.org/10.7759/cureus.6021>
37. Ely EW, Truman B, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, et al. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients. 2014;289(22):2983-91. <https://doi.org/10.1001/jama.289.22.2983>
38. Maltoni M, Scarpi E, Rosati M, Dorni S, Fabbri L, Martini F, et al. Palliative sedation in end-of-life care and survival: A systematic review. J Clin Oncol. 2012;30(12):1378-83. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3795>
39. Prado BL, Bugano D, Gomes D, Luiz P, Usón S, Taranto P, et al. Continuous palliative sedation for patients with advanced cancer at a tertiary care cancer center. 2018;1-7. <https://doi.org/10.1186/s12904-017-0264-2>
40. Jansen LA. Disambiguating clinical intentions: The ethics of palliative sedation. J Med Philos. 2010;35(1):19-31. <https://doi.org/10.1093/jmp/jhp056>
41. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, David F, Casuccio A. Controlled Sedation for Refractory Symptoms in Dying Patients. J Pain Symptom Manage [Internet]. 2009;37(5):771-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.04.020>
42. Chessa F. Ethical and Legal Considerations in End-of- Life Care. 2019;46:387-98. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.05.005>
43. Berger JT. The proportionate value of proportionality in palliative sedation. J Clin ethics, 25(3), 219-221. 2014
44. Beller EM, van Driel ML, Mcgregor L, Truong S, Mitchell G. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2017(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010206.pub2>
45. Taboada P. Sedación paliativa (parte ii). cuestiones éticas y principios morales 1. Acta Bioeth. 2014;20(2):225-35.
46. Raijmakers NJH, van Zuylen L, Costantini M, Caraceni A, Clark J, Lundquist G, et al. Artificial nutrition and hydration in the last week of life in cancer patients. A systematic literature review of practices and effects. Ann Oncol. 2011;22(7):1478-86. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq620>.
47. Gurschick L, Mayer DK, Hanson LC. Palliative Sedation : An Analysis of International Guidelines and Position Statements. 2015;32(6):660-71. <https://doi.org/10.1177/1049909114533002>
48. Dev R, Dalal S, Bruera E. Is there a role for parenteral nutrition or hydration at the end of life? Curr Opin Support Palliat Care. 2012;6(3):365-70. <https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e328356ab4a>.
49. HPNA Position Paper: Palliative Sedation at the End of Life. J Hosp Palliat Nurs. 2003;5(4):235-7.
50. One W. Artificial Nutrition and Hydration in End-of-Life Care HPNA Position Paper Approved. Hosp Today. 2004;22(5):341-5. <https://doi.org/10.1097/00004045-200405000-00016>
51. Quill TE. Responding to Intractable Terminal Suffering. Ann Intern Med. 2000;133(7):561. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-7-200010030-00022>

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Catéter pleural permanente, una opción para el manejo del derrame pleural maligno

## Malignant pleural effusion and palliative care with tunneled pleural catheter

Juan D. Botero B.<sup>a</sup> , July V. Torres<sup>b</sup> , Javier I. Lasso A.<sup>c</sup> , Carlos A. Celis P.<sup>d</sup> , Claudio Villaquirán T.<sup>e</sup> 

Fecha de sometimiento: 10/09/2020, fecha de aceptación: 19/03/2021

Disponible en internet: 30/03/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.722>

### Abstract

This narrative review examines how cancer causes changes in pleural physiology, how to study malignant pleural effusion, and how to bring palliative care to patients with pleural effusion by means of indwelling tunneled pleural catheter. This catheter shows greater benefits in clinical practice, being used mainly for the treatment of recurrent malignant pleural effusion, but also in some cases of recurrent benign pleural effusion, making it a useful therapeutic tool in advanced cancer.

**Keywords:** Pleural effusion, malignancy, palliative care, malignant pleural effusion.

### Resumen

Revisión narrativa sobre cómo el cáncer altera la fisiología de la pleura, cómo se estudia el derrame pleural maligno y cómo se puede brindar paliación al paciente con derrame pleural mediante el catéter pleural permanente tunelizado, cuyo uso demuestra mayores beneficios en diferentes ámbitos clínicos, siendo utilizado principalmente para el tratamiento del derrame pleural tumoral recurrente, pero también en algunos casos de derrame pleural benigno repetitivo, convirtiéndolo en un recurso terapéutico útil en el cáncer avanzado.

**Palabras clave:** Derrame pleural, derrame pleural maligno, catéter pleural, paliación

### Introducción

El derrame pleural es frecuente en los pacientes con cáncer (1), con referencias post mortem entre el 15% al 28% (2). Se estima que anualmente afecta aproximadamente a 150.000 personas en EE UU y a casi 100.000 personas en Europa (3). Los síntomas más frecuentes son disnea, tos seca, dolor pleurítico, pérdida de peso, fiebre y dolor abdominal (4). Un porcentaje variable, entre 12% (5) y 23% (6) son asintomáticos.

El diagnóstico se hace con la citología del líquido pleural (7) o con biopsias. El mayor rendimiento se obtiene con pleuroscopia (8) o toracoscopia (9).

Hay varias opciones para el manejo de los síntomas, principalmente de la disnea y el dolor, en pacientes con derrame pleural tumoral, desde el manejo expectante con analgésicos, el drenaje recurrente por toracentesis, el catéter pleural tunelizado permanente y la pleurodesis, lo cual depende del estado, las necesidades y preferencias del paciente (10).

A lo largo de esta revisión se discutirán la fisiología del derrame pleural maligno, el diagnóstico y el uso del catéter pleural permanente tunelizado como opción paliativa, una alternativa poco utilizada que incluso tiene un espacio en el derrame pleural benigno con indicaciones específicas.

<sup>a</sup>. Internista, Fellow de Neumología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup>. Internista, Neumóloga, Epidemióloga, Hospital Universitario San Ignacio, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup>. Internista, Neumólogo, Hospital Universitario San Ignacio, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>d</sup>. Internista, Neumólogo, MSc, Hospital Universitario San Ignacio, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>e</sup>. Internista, Neumólogo, jefe de la Unidad de Neumología del Hospital Universitario San Ignacio, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

## Fisiología de la pleura

La pleura es un revestimiento seroso que se desarrolla a partir de células mesoteliales. Recubre los pulmones, la pared interna de la caja costal, el domo diafragmático y las estructuras mediastinales a cada lado. Permite un acople entre la parrilla costal y los pulmones durante el movimiento respiratorio, para el cual es necesaria la lubricación; ésta se obtiene a partir del ultrafiltrado de plasma generado por fuerzas de Frank Starling en ambas pleuras, produciéndose el líquido pleural que es reabsorbido por los poros de ambas pleuras hacia el sistema venoso y linfático pleural.

La pleura parietal y visceral funcionan diferente dependiendo de la especie de mamífero. En los humanos, el espacio entre ambas pleuras es virtual y en él se distribuye una mínima cantidad de líquido, aproximadamente 0.3 ml por kilogramo de peso corporal, cumpliendo con su función de lubricación entre las hojas pleurales (11) (12).

## Producción del derrame pleural

Cuando hay un desbalance entre las fuerzas de Frank Starling o hay inflamación de la pleura, se produce más líquido que el que se puede reabsorber, acumulándose en el espacio virtual; el derrame o efusión pleural altera la mecánica de la caja torácica, la función de los músculos respiratorios y el intercambio gaseoso (13).

## Clasificación del derrame pleural

El derrame pleural se clasifica como exudado (inflamación) o trasudado (presión hidrostática) según los valores citoquímicos del líquido y su relación con los valores plasmáticos usando los criterios de Light (14), aunque existen otros criterios complementarios para esclarecer si se trata de un exudado (15) o un falso exudado (16).

## Derrame pleural maligno

El compromiso neoplásico de la pleura se asocia con la acumulación de exudado linfocitario. Sin embargo, la acumulación de un trasudado puede ocurrir en el compromiso tumoral de la pleura y se considera como un falso trasudado (16). Por lo tanto, es necesario procesar citología en todos los casos en que se considere malignidad como posible diagnóstico (17).

La mayoría de los derrames malignos son metastásicos de seno, pulmón, tracto gastrointestinal y linfoma (18). El tumor primario de la pleura (mesotelioma) es mucho menos frecuente (19).

El derrame pleural maligno es frecuente en la práctica clínica. Los estudios de necropsias han demostrado que el derrame pleural tumoral aparece en aproximadamente el 15% de los pacientes (20). Su presencia implica pronóstico, tratándose de compromiso pleural a distancia por un tumor primario (siembra hematógena o linfática) o compromiso pleural por vecindad (extensión local o cavitación) (19). Como ya se describió, en la mayoría de los casos el derrame es un exudado linfocitario, aunque algunos trasudados pueden ser neoplásicos (17). Algunas características pueden sugerir malignidad; estas son: el líquido hemorrágico, la duración mayor a un mes, la ausencia de fiebre y los hallazgos tomográficos tales como pleura nodular, engrosada con realce por el medio de contraste (21).

## Tratamiento del derrame pleural maligno

Para el tratamiento del derrame pleural maligno hay varias opciones, como el manejo expectante, toracentesis, quimioterapia, radioterapia, toracostomía cerrada, toracostomía más pleurodesis con talco, tetraciclina o bleomicina; pleurodesis toracoscópica con talco, fístula pleuroperitoneal, abrasión pleural más pleurectomía, inmunoterapia e inserción tunelizada de catéter pleural permanente, todos con diferentes grados de eficacia e indicaciones puntuales (18) (22).

El éxito en el manejo del derrame pleural maligno está en la terapia oncológica específica, bien sea quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia. Sin embargo, en estados avanzados del compromiso oncológico, la respuesta a estas intervenciones es escasa (23) y aparecen las intervenciones pleurales directas, como la pleurodesis, la pleurectomía, el catéter pleural subcutáneo y las toracentesis repetitivas; en algunos casos, cuando el derrame se ha loculado por la formación de septos, se ha utilizado la instilación pleural de fibrinolíticos (24). Es necesario tener claro que las toracentesis repetidas no son una solución definitiva, aumentan el riesgo de infecciones y no son cómodas para el paciente. La pleurodesis y el uso del catéter pleural tunelizado son alternativas útiles y su elección depende de la expectativa de vida (25).

Las intervenciones paliativas están supeditadas al pronóstico y la funcionalidad del paciente. Existen escalas para predecir el pronóstico, como la LENT (pleural fluid lactate dehydrogenase, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score (PS), neutrophil-to-lymphocyte ratio and tumour type) la cual predice mejor la supervivencia que la escala ECOG sola. Esta escala incluye el valor de la LDH en el líquido pleural, la relación neutrófilos/linfocitos en el suero, la escala ECOG que tradicionalmente ha descrito el desempeño de las intervenciones basada en la funcionalidad del paciente (26) y el tipo de tumor. LENT clasifica de acuerdo al puntaje en bajo, moderado y alto riesgo (27), para definir cuál ha de ser la intervención a ofrecer al paciente con derrame maligno, pues es claro que las intervenciones invasivas pueden no estar indicadas para pacientes muy enfermos y con escasa sobrevida, especialmente si hay desnutrición, leucocitosis, hipoxemia y alteración del perfil hepático (28) (29); además, se debe considerar que el paciente que requiere una pleurodesis debe tener buena respuesta inflamatoria para que las hojas pleurales se adhieran y se fibrosen (30).

### **Papel del catéter tunelizado en el tratamiento del derrame pleural**

La otra modalidad definitiva para el manejo del derrame pleural maligno es la implantación de un catéter subcutáneo, que disminuye la estancia hospitalaria de forma significativa comparada con la pleurodesis (31); incluso, de forma expedita, este catéter puede producir pleurodesis espontánea hasta en la mitad de los casos (32) y sucede entre los días 34 a 78 después de la inserción (33). La inserción temprana del catéter, apenas se tiene el diagnóstico de malignidad y el drenaje frecuente, son factores predisponentes para el desarrollo de la pleurodesis espontánea (34) (35), intervención que ha demostrado mejoría de la calidad de vida a largo plazo, evaluada por medio de cuestionarios para cáncer como el QLQ-C30, el QLQ-LC13 del grupo EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) y el SF-6D (36) (37).

El catéter pleural es una medida paliativa para los pacientes con cáncer metastásico y expectativa de vida corta. Esta intervención también mejora la disnea de los pacientes con derrame pleural masivo por cáncer de pulmón (36). Para la realización de dicho procedimiento, se cuenta con dos marcas de dispositivos que tienen igual rendimiento (38).

Este procedimiento puede ser llevado a cabo por neumólogos con entrenamiento en ecografía torácica o en compañía de radiología.

El uso del catéter pleural no se restringe solo a pacientes oncológicos, se ha documentado que esta intervención tiene utilidad paliativa en derrames recurrentes por falla cardíaca crónica (39), enfermedad renal crónica (40) y cirrosis (41).

El catéter pleural permanente, como una alternativa a la pleurodesis en pacientes con cáncer avanzado, disminuye los costos por hospitalización porque reduce la estancia hospitalaria si se compara con la pleurodesis (42), especialmente en pacientes con una supervivencia estimada corta, menor a 6 meses, siempre y cuando no se presenten complicaciones derivadas de su uso (43) y no requieran un drenaje diario, puesto que bajo estas circunstancias se pierde la costo-efectividad (44). En Latinoamérica también se ha demostrado una relación de costo-efectividad similar, como es el caso de México y Brasil (45) (46).

### **Catéter pleural y quimioterapia**

En los pacientes que requieren continuar con quimioterapia, el uso del catéter no es una contraindicación (47); en lo posible deben continuar la quimioterapia, como se evidencia en una serie de pacientes con cáncer de mama, donde el uso del catéter no se asoció con mayor riesgo de infección (48). Este hallazgo es concordante con el de otras series de pacientes con mesotelioma, cáncer de pulmón de célula no pequeña y tumor primario de sitio no conocido (49). En cuanto al riesgo de infección de los pacientes en quimioterapia con catéter pleural y en quimioterapia sin catéter pleural y toracentesis, este fue similar; y la supervivencia y alivio de síntomas fue mejor para los pacientes en quimioterapia (antracíclicos, taxanos, platinos, inhibidores de la tirosin kinasa, inhibidores de la topoisomerasa, alcaloides y antimetabólicos) y uso de catéter pleural (50).

### **Complicaciones del catéter pleural**

Las complicaciones del uso de un catéter pleural se describen como derivadas del procedimiento o relacionadas propiamente con el catéter. Las primeras usualmente son tempranas y similares a las que ocurren en otras intervenciones de la pleura, tales como neumotórax (es la más frecuente), enfisema

subcutáneo, sangrado e infección de tejidos blandos; estas se presentan en 2.8% a 6% de los casos. Las segundas, relacionadas con el catéter, incluyen: empiema, celulitis, infección o inflamación del trayecto subcutáneo, siembras tumorales en el trayecto, loculación, dolor, desnutrición, obstrucción, drenaje pericatóter y desalojo; aunque estas son poco frecuentes, algunas series describen frecuencias de hasta el 14%. Cada complicación tiene un tratamiento específico (51) (52). Es importante resaltar que las complicaciones derivadas de la pleurodesis son más graves y frecuentes (53). En la tabla 1 se resumen las complicaciones del catéter pleural y la pleurodesis y su manejo. Sopesados los riesgos, beneficios y costos, su implantación se considera efectiva sobre todo cuando se espera una supervivencia alrededor de los 4 (44) a 6 meses (54); el uso del catéter es una alternativa que logra alivio de la disnea de manera comparable a la que se alcanza con la pleurodesis (55).

En la guía de la Asociación Americana del Tórax (ATS, American Thoracic Society), para el manejo del derrame pleural tumoral, es claro que el objetivo primordial es el alivio de la disnea. Inicialmente, se evalúa el efecto de la toracentesis; si no hay reexpansión pulmonar, el catéter será útil siempre y cuando se espere una supervivencia no tan corta; si hay reexpansión, se recomienda discutir las ventajas y desventajas de la pleurodesis versus el catéter. En los pacientes en quienes la pleurodesis falla, el catéter puede ser útil (10). Esta recomendación es consistente con la de la Sociedad Británica del Tórax (BTS, British Thoracic Society) (56).

### Complicaciones tempranas

Las complicaciones tempranas más frecuentes son el sangrado, el dolor, la infección local y el neumotórax. El dolor en el lugar de inserción del catéter es usual y mejora en los siguientes 3 días después del procedimiento (57). El neumotórax es una complicación potencial que se puede comprobar en el control radiográfico (20 a 30% de los casos), sucede por entrada inadvertida de aire durante la dilatación e inserción del catéter o por la falta de expansión del pulmón atrapado. Se puede resolver fácilmente con drenajes seriados por el catéter. Si aparece un hidroneumotórax después de la reexpansión se debe considerar la posibilidad de una fístula bronco-pleural (58).

**Tabla 1.** Comparación de las complicaciones del catéter pleural y la pleurodesis con talco para la paliación del derrame maligno

Catéter pleural tunelizado		Pleurodesis con talco	
Complicación	Manejo	Complicación	Manejo
Infección pleural	Antibiótico, remoción del catéter y/o toracostomía cerrada	Infección pleural	Antibiótico
Metástasis en el trayecto subcutáneo del catéter	Radioterapia local	Fiebre	Antipirético
Loculaciones	Terapia fibrinolítica DNasa intrapleural	Taquicardia, hipoxemia	Oxígeno
Dolor torácico	Analgesia, retiro del catéter si es necesario	Hipotensión	Líquidos endovenosos
Inmunosupresión y desnutrición	Cuidados de soporte	Dolor torácico agudo	Analgesia
Desalojo accidental del catéter	Mantener la sutura de anclaje por más tiempo	Dolor torácico crónico	Clínica del dolor
Obstrucción	Lavar el catéter con solución salina o fibrinolítico o retirar y reemplazar	SDRA	Manejo paliativo
Fugas pericatóter	Toracentesis antes de la inserción del catéter tunelizado		
Ruptura del catéter	Se previene realizando una buena fijación del sitio de acceso del catéter		

**Conflictos de Interés:** Los autores no tienen conflictos de interés.

### Complicaciones tardías

Infección. A largo plazo, una de las complicaciones que más preocupa es la infección (59); sin embargo, esta complicación tiene una baja incidencia en grandes cohortes de pacientes con una tasa de 4.8%. Los gérmenes más frecuentes son *S. aureus*, *P. aeruginosa* y enterobacterias (60). Las infecciones se presentan alrededor de 6 semanas después de la inserción del catéter, lo que sugiere que pueden ser secundarias

a la necesaria manipulación del catéter durante los drenajes (61), por lo cual el entrenamiento del paciente o del cuidador hace parte indispensable del procedimiento. La tasa de mortalidad asociada a infección del catéter es menor del 1%; el tratamiento puede hacerse con antibiótico oral ambulatorio o retirando el catéter si se trata de infecciones recurrentes (60). En el caso de que se presenten loculaciones en el espacio pleural, se puede hacer fibrinólisis con activador tisular del plasminógeno/deoxirribonucleasa (tPA/DNasa) (61).

La experiencia con el uso de los catéteres tunelizados en pacientes con neutropenia o inmunosupresión por quimioterapia no ha mostrado mayor riesgo de infecciones con respecto a los que no reciben quimioterapia (49).

Se ha descrito que al menos dos tercios de los pacientes que han tenido infección pleural por el catéter, particularmente por *S. aureus*, consecuentemente hacen pleurodesis (52).

Inmunosupresión y malnutrición. El drenaje repetido del líquido pleural puede resultar en detrimento nutricional por la pérdida celular con alto contenido de proteínas (62). Los pacientes con derrame pleural maligno pueden estar desnutridos, caquéuticos e inmunosuprimidos, por lo que no son capaces de reponer las pérdidas nutricionales derivadas de la evacuación recurrente del líquido pleural, particularmente cuando se trata de quilotórax (63). Sin embargo, en este momento se considera que el beneficio del catéter pleural es superior al riesgo potencial de malnutrición que no parece ser constante en las cohortes (51).

Metástasis en el trayecto subcutáneo. Se trata de una complicación infrecuente que se puede presentar con el mesotelioma o con neoplasias secundarias de tipo adenocarcinoma con metástasis a la pleura. Los datos de incidencia son variados. En una cohorte que incluyó 90 pacientes con mesotelioma, se documentó un 26% (23/90) de incidencia de siembras tumorales en el trayecto tunelizado (64), mientras que en un estudio de 107 pacientes, sólo el 10% de los casos (11/107) tuvieron metástasis en el trayecto tunelizado, identificándose que el factor de riesgo más importante es el tiempo transcurrido desde la inserción del catéter (OR, 2.495; 95% CI, 1.247 - 4.993,  $p = .0098$ ). En estos casos, se hizo radioterapia sobre el trayecto de inserción del catéter con buena tolerancia, poco

dolor, no fue necesario retirar el catéter tunelizado y no se afectó su funcionalidad (65).

Obstrucción del catéter. El bloqueo del drenaje por un exudado fibrinoide puede ser otra de las complicaciones, aunque su incidencia es menor del 5% (66). El lavado del catéter con una alícuota de solución salina o con una dosis de fibrinolítico restaura el drenaje en el 83 a 100% de los casos (67) (68). La disfunción del catéter puede recurrir hasta en el 32% de los casos, lográndose la permeabilización del 72% con una segunda dosis de fibrinolítico y un bajo riesgo de hemotórax e infección (68). Algunos reportes observacionales sugieren que el uso de fibrinolíticos a través del catéter presenta bajo riesgo de sangrado y puede mejorar el drenaje y los síntomas de pacientes cuidadosamente seleccionados, quienes tienen lóculos pleurales (69).

Imposibilidad para el retiro del catéter. La remoción del catéter, en los casos que se requiera, puede ser complicado por la formación de tejido fibrinoide cicatricial a su alrededor, el cual dificulta la extracción con riesgo de ruptura del catéter con remanentes en el trayecto hasta en el 10% de los casos (70).

## Conclusiones

1. El derrame pleural maligno es una complicación frecuente en patología oncológica avanzada, el cual impacta negativamente en la calidad de vida y aumenta la necesidad de consultas y hospitalizaciones, razón ésta por la que el neumólogo debe conocer y adquirir destreza en las intervenciones paliativas de la pleura.
2. El catéter pleural permanente tunelizado hace parte de las opciones costo-efectivas para el tratamiento de derrame pleural maligno porque evita las hospitalizaciones y mejora la calidad de vida.
3. La inserción de un catéter pleural permanente no está exenta de complicaciones, las cuales son menores si está bien indicado y se siguen las recomendaciones de buen manejo e higiene.
4. El uso del catéter pleural permanente no contraindica el inicio o continuidad de la quimioterapia; aun cuando la expectativa de vida sea corta, la combinación puede ser benéfica.

## Referencias

- Skok K, Hladnik G, Grm A, Crnjac A. Malignant Pleural Effusion and Its Current Management: A Review. *Med Kaunas Lith.* 2019;55. <https://doi.org/10.3390/medicina55080490>
- Rodríguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, López Mejías J. Pleural metastatic tumours and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. *Eur Respir J.* 1989;2:366-9.
- Penz E, Watt KN, Hergott CA, Rahman NM, Psallidas I. Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions. *Cancer Manag Res.* 2017;9:229-41. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S95663>
- Boshuizen RC, Vincent AD, van den Heuvel MM. Comparison of modified Borg scale and visual analog scale dyspnea scores in predicting re-intervention after drainage of malignant pleural effusion. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2013;21:3109-16. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1895-3>
- Tremblay A, Robbins S, Berthiaume L. Natural History of Asymptomatic Pleural Effusions in Lung Cancer Patients. *J Bronchol.* 2007;14:98-100.
- Smyrniotis NA, Jaderlinic PJ, Irwin RS. Pleural effusion in an asymptomatic patient. Spectrum and frequency of causes and management considerations. *Chest.* 1990;97:192-6. <https://doi.org/10.1378/chest.97.1.192>
- Grosu HB, Kazzaz F, Vakili E, Molina S, Ost D. Sensitivity of Initial Thoracentesis for Malignant Pleural Effusion Stratified by Tumor Type in Patients with Strong Evidence of Metastatic Disease. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2018;96:363-9. <https://doi.org/10.1159/000490732>
- Miyoshi S, Sasada S, Izumo T, Matsumoto Y, Tsuchida T. Diagnostic Utility of Pleural Fluid Cell Block versus Pleural Biopsy Collected by Flex-Rigid Pleuroscopy for Malignant Pleural Disease: A Single Center Retrospective Analysis. *PLoS One.* 2016;11:e0167186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167186>
- Ferreiro L, Suárez-Antelo J, Valdés L. Pleural procedures in the management of malignant effusions. *Ann Thorac Med.* 2017;12:3-10. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.197762>
- Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, Diekemper RL, Gould MK, Henry T, et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:839-49. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1415ST>
- Negrini D, Moriondo A. Pleural function and lymphatics. *Acta Physiol Oxf Engl.* 2013;207:244-59. <https://doi.org/10.1111/apha.12016>
- Charalampidis C, Youroukou A, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, et al. Physiology of the pleural space. *J Thorac Dis.* febrero de 2015;7(Suppl 1):S33-37. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.48>
- Thomas R, Jenkins S, Eastwood PR, Lee YCG, Singh B. Physiology of breathlessness associated with pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21:338-45. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000174>
- Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972;77:507-13. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-77-4-507>
- Wilcox ME, Chong CAKY, Stanbrook MB, Tricco AC, Wong C, Straus SE. Does this patient have an exudative pleural effusion? The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA.* 2014;311:2422-31. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5552>
- Bielsa S, Porcel JM, Castellote J, Mas E, Esquerda A, Light RW. Solving the Light's criteria misclassification rate of cardiac and hepatic transudates. *Respirol Carlton Vic.* 2012;17:721-6. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02155.x>
- Johnson L, Fakhri HAM, Daouk S, Saleem S, Ataya A. Transudative pleural effusion of malignant etiology: Rare but real. *Respir Med Case Rep.* 2017;20:188-91. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2017.02.015>
- Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J.* 1997;10:1907-13. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10081907>
- Karpathiou G, Mobarki M, Stachowicz ML, Hathroubi S, Patoir A, Tiffet O, et al. Pericardial and Pleural Metastases: Clinical, Histologic, and Molecular Differences. *Ann Thorac Surg.* 2018;106:872-9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.04.073>
- Veena A, Robert L, Phillippe A, Christian B, Peter G, Jeffrey H, et al. American Thoracic Society Guideline. Management of Malignant Pleural Effusions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:1987-2001. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.5.ats8-00>
- Ferrer J, Roldán J, Teixidor J, Pallisa E, Gich I, Morell F. Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing thoracoscopy. *Chest.* 2005;127:1017-22. <https://doi.org/10.1378/chest.127.3.1017>
- Murthy P, Ekeke CN, Russell KL, Butler SC, Wang Y, Luketich JD, et al. Making cold malignant pleural effusions hot: driving novel immunotherapies. *Oncoimmunology.* 2019;8:e1554969. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1554969>
- Stathopoulos GT. Translational advances in pleural malignancies. *Respirol Carlton Vic.* 2011;16:53-63. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01890.x>
- Walker S, Mercer R, Maskell N, Rahman NM. Malignant pleural effusion management: keeping the flood gates shut. *Lancet Respir Med.* 2020;8:609-18. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30373-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30373-X)
- Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, Porcel JM, Janssen J, Froudarakis M, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J.* 2018;52. <https://doi.org/10.1183/13993003.00349-2018>
- Zamboni MM, da Silva CT, Baretta R, Cunha ET, Cardoso GP. Important prognostic factors for survival in patients with malignant pleural effusion. *BMC Pulm Med.* 2015;15:29. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0025-z>

27. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, Bhatnagar R, Morley AJ, Zahan-Evans N, et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax*. 2014;69:1098-104. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205285>
28. Pilling JE, Dusmet ME, Ladas G, Goldstraw P. Prognostic factors for survival after surgical palliation of malignant pleural effusion. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2010;5:1544-50. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181e95cb8>
29. Abrao FC, de Abreu IRLB, Fogarolli M, Caxeiro G, Bezerra CBS, de Cerqueira Cesar FP, et al. Prognostic Factors of 30-Day Mortality After Palliative Procedures in Patients with Malignant Pleural Effusion. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:4083-8. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4491-6>
30. Mercer R, Speck N, Jeffries H. J. Macready, N. Kanellakis, N. Maskell et al. Predictors of pleurodesis success. Abstract. ERS international congress Paris 2018. Available on <https://www.ers-education.org/events/international-congress/paris-2018.aspx?idP=211008>. <https://doi.org/10.1111/resp.13755>
31. Fysh ETH, Waterer GW, Kendall PA, Bremner PR, Dina S, Geelhoed E, et al. Indwelling pleural catheters reduce inpatient days over pleurodesis for malignant pleural effusion. *Chest*. 2012;142:394-400. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2657>
32. Abrão FC, Abreu IRLB de, Cavalcanti MG, Pompa-Filho JFS. Use of indwelling pleural catheters for the definitive treatment of malignant pleural effusion. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2017;43:14-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000021>
33. Bertolaccini L, Viti A, Gorla A, Terzi A. Home-management of malignant pleural effusion with an indwelling pleural catheter: ten years experience. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2012;38:1161-4. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.08.021>
34. Wong WM, Tam TC, Wong MK, Lui MM, Ip MS, Lam DC. Managing malignant pleural effusion with an indwelling pleural catheter: factors associated with spontaneous pleurodesis. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi*. 2016;22:334-40. <https://doi.org/10.12809/hkmj154673>
35. Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L, Feller-Kopman D, Musani A, Shepherd RW, et al. Randomized Trial of Pleural Fluid Drainage Frequency in Patients with Malignant Pleural Effusions. The ASAP Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1050-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1404OC>
36. Lorenzo M-J, Modesto M, Pérez J, Bollo E, Cordovilla R, Muñoz M, et al. Quality-of-Life assessment in malignant pleural effusion treated with indwelling pleural catheter: a prospective study. *Palliat Med*. abril de 2014;28:326-34. <https://doi.org/10.1177/0269216314521851>
37. Sabur NF, Chee A, Stather DR, Maceachern P, Amjadi K, Hergott CA, et al. The impact of tunneled pleural catheters on the quality of life of patients with malignant pleural effusions. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2013;85:36-42. <https://doi.org/10.1159/000342343>
38. Gupta SS, Floudas CS, Chandra AB. A comparison between two types of indwelling pleural catheters for management of malignant pleural effusions. *J Thorac Dis*. 2018;10:2976-80. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.57>
39. Herlihy JP, Loyalka P, Gnananandh J, Gregoric ID, Dahlberg CGW, Kar B, et al. PleurX catheter for the management of refractory pleural effusions in congestive heart failure. *Tex Heart Inst J*. 2009;36:38-43.
40. Potechin R, Amjadi K, Srour N. Indwelling pleural catheters for pleural effusions associated with end-stage renal disease: a case series. *Ther Adv Respir Dis*. 2015;9:22-7. <https://doi.org/10.1177/1753465814565353>
41. Kniese C, Diab K, Ghabril M, Bosslet G. Indwelling Pleural Catheters in Hepatic Hydrothorax: A Single-Center Series of Outcomes and Complications. *Chest*. 2019;155:307-14. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.07.001>
42. Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, Lee P, Kwan BCH, Yap E, et al. Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural Effusion: The AMPLE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318:1903-12. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.17426>
43. Botana-Rial M, Ramos-Hernández C, Lojo-Rodríguez I, Represas-Represas C, Ruano-Raviña A, Leiro-Fernández V, et al. Cost-Effectiveness of Malignant Pleural Effusion with Indwelling Catheter: Systematic Review. *J Palliat Med*. 30; 2020. <https://doi.org/10.1089/jpm.2020.0695>
44. Shafiq M, Simkovich S, Hossen S, Feller-Kopman DJ. Indwelling Pleural Catheter Drainage Strategy for Malignant Effusion: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17:746-53. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201908-615OC>
45. Rendón-Ramírez E, Cedillo-Huerta H, Colunga-Pedraza P, Renpenning-Carrasco E, Mercado-Longoria R, González-Guerrero J, et al. An Inexpensive Way to Drain Malignant Effusions With Indwelling Pleural Catheters and Its Impact on Performance Status and Pleurodesis. Experience from a Tertiary Hospital in México. *Open Respir Arch*. 2020;2.
46. De Abreu IRLB, Bina Biazzotto AF, Santos MA, de Souza AAC, Abrão FC, Cavalcante MGC. The Low-Cost, Long-Term Indwelling Pleural Catheter (LunGO): An Inexpensive and Effective Alternative for the Management of Dyspnea Associated with Malignant Pleural Effusions. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2019;98:151-6. <https://doi.org/10.1159/000498971>
47. Mekhail E, Kashyap R, Mullan JJ, Maldonado F. Infections associated with tunneled indwelling pleural catheters in patients undergoing chemotherapy. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2013;20:299-303. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000001>
48. Mitchell MA, Burkett A, Li P, Zhang T, Amjadi K. Effect of Chemotherapy on Removal of Indwelling Pleural Catheters in Breast Cancer Patients with Malignant Pleural Effusions. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2018;96:552-9. <https://doi.org/10.1159/000491097>

49. Morel A, Mishra E, Medley L, Rahman NM, Wrightson J, Talbot D, et al. Chemotherapy should not be withheld from patients with an indwelling pleural catheter for malignant pleural effusion. *Thorax*. 2011;66:448-9. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.133504>
50. Hak CCW, Sivakumar P, Ahmed L. Safety of indwelling pleural catheter use in patients undergoing chemotherapy: a five-year retrospective evaluation. *BMC Pulm Med*. 2016;16:41. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0203-7>
51. Chalhoub M, Saqib A, Castellano M. Indwelling pleural catheters: complications and management strategies. *J Thorac Dis*. 2018;10:4659-66. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.04.160>
52. Thomas R, Roy B, Maldonado F, Lee YCG. Management of Malignant Pleural Effusions-What Is New. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40:323-39. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698285>
53. Tan C, Tien M, Lee C. Talc pleurodesis: It is not for everyone. Abstract, ERS international Congress; London 2016. Available on [https://erj.ersjournals.com/content/48/suppl\\_60/PA3390](https://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA3390).
54. Olden AM, Holloway R. Treatment of malignant pleural effusion: PleuRx catheter or talc pleurodesis? A cost-effectiveness analysis. *J Palliat Med*. 2010;13:59-65. <https://doi.org/10.1089/jpm.2009.0220>
55. Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N, Clive AO. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD010529. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010529.pub3>
56. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ, BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii32-40. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.136994>
57. Efthymiou CA, Masudi T, Thorpe JAC, Papagiannopoulos K. Malignant pleural effusion in the presence of trapped lung. Five-year experience of PleurX tunnelled catheters. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9:961-4. <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.211516>
58. Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, Kim AW. Management of malignant pleural effusions using the Pleur(x) catheter. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:1049-55. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.11.039>
59. Gilbert CR, Lee HJ, Akulian JA, Hayes M, Ortiz R, Hashemi D, et al. A Quality Improvement Intervention to Reduce Indwelling Tunneled Pleural Catheter Infection Rates. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:847-53. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-511OC>
60. Fysh ETH, Tremblay A, Feller-Kopman D, Mishra EK, Slade M, Garske L, et al. Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: an international multicenter study. *Chest*. 2013;144:1597-602. <https://doi.org/10.1378/chest.12-3103>
61. Lui MMS, Thomas R, Lee YCG. Complications of indwelling pleural catheter use and their management. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3:e000123. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2015-000123>
62. Aapro M, Arends J, Bozzetti F, Fearon K, Grunberg SM, Herrstedt J, et al. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014;25:1492-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl085>
63. Jimenez CA, Mhatre AD, Martinez CH, Eapen GA, Onn A, Morice RC. Use of an indwelling pleural catheter for the management of recurrent chylothorax in patients with cancer. *Chest*. 2007;132:1584-90. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2141>
64. Mitchell MA, Li P, Pease C, Hosseini S, Souza C, Zhang T, et al. Catheter Tract Metastasis in Mesothelioma Patients with Indwelling Pleural Catheters: A Retrospective Cohort Study. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2019;97:428-35. <https://doi.org/10.1159/000494500>
65. Thomas R, Budgeon CA, Kuok YJ, Read C, Fysh ETH, Bydder S, et al. Catheter tract metastasis associated with indwelling pleural catheters. *Chest*. 2014;146:557-62. <https://doi.org/10.1378/chest.13-3057>
66. Wrightson JM, Fysh E, Maskell NA, Lee YCG. Risk reduction in pleural procedures: sonography, simulation and supervision. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:340-50. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32833a233b>
67. Wilshire CL, Louie BE, Aye RW, Farivar AS, Vallières E, Gorden JA. Safety and Efficacy of Fibrinolytic Therapy in Restoring Function of an Obstructed Tunneled Pleural Catheter. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1317-22. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201503-182OC>
68. Vial MR, Ost DE, Eapen GA, Jimenez CA, Morice RC, O'Connell O, et al. Intrapleural Fibrinolytic Therapy in Patients With Nondraining Indwelling Pleural Catheters. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2016;23:98-105. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000265>
69. Thomas R, Piccolo F, Miller D, MacEachern PR, Chee AC, Huseini T, et al. Intrapleural Fibrinolysis for the Treatment of Indwelling Pleural Catheter-Related Symptomatic Loculations: A Multicenter Observational Study. *Chest*. 2015;148:746-51. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2401>
70. Fysh ETH, Wrightson JM, Lee YCG, Rahman NM. Fractured indwelling pleural catheters. *Chest*. 2012;141:1090-4. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0724>

## ENSAYO

### Más allá de la cura: la necesidad de implementar un sistema de seguimiento a largo plazo para los supervivientes de cáncer infantil en Colombia

#### Beyond the cure: the need to implement a long-term follow-up system for childhood cancer survivors in Colombia

Natalia Godoy-Casasbuenas<sup>a</sup> , Óscar Ramírez<sup>b, c, d</sup> , Esther de Vries<sup>e</sup> 

Fecha de sometimiento: 27/11/2020, fecha de aceptación: 18/03/2021

Disponible en internet: 2/07/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.750>

#### Abstract

With the advent of high-quality multidisciplinary treatments, the overall 5-year cancer survival in the pediatric population has improved considerably, reaching up to 80% in high-income countries. In Colombia, there has also been a progressive increase in overall 5-year survival, particularly for hematologic malignancies. Consequently, the number of childhood cancer survivors has increased significantly in recent years and, together with them, the occurrence of late adverse events related to increased morbidity and risk of premature death in adulthood. Although follow-up strategies have been implemented for childhood cancer survivors in high-income countries, few efforts have been made in Colombia to implement these strategies. In fact, the common practice in most treatment centers is to discharge children who have had 5 years of cancer follow-up, without precise instructions for long-term follow-up. This paper aims to argue about the need to design and implement follow-up strategies for survivors of childhood cancer in the Colombian context.

**Keywords:** Childhood cancer survivors, late effects, long-term follow-up, survival.

#### Resumen

Con el advenimiento de tratamientos multidisciplinarios y de alta calidad, la supervivencia global a cinco años por cáncer en la población pediátrica ha mejorado considerablemente, llegando a ser hasta de 80% en países de altos ingresos. En Colombia también ha habido un aumento progresivo de la supervivencia global a 5 años, particularmente para las neoplasias hematológicas. En consecuencia, el número de supervivientes de cáncer infantil ha aumentado de forma importante en los últimos años y junto con ellos la aparición de eventos adversos tardíos relacionados con mayor morbilidad y riesgo de muerte prematura en la edad adulta. Aunque se han venido implementando estrategias de seguimiento a supervivientes de cáncer infantil en países de altos ingresos, en Colombia se han realizado pocos esfuerzos para la implementación de estas estrategias. De hecho, la práctica común en la mayoría de los centros de tratamiento consiste en dar de alta al niño que cumple 5 años de seguimiento oncológico, sin instrucciones precisas para dicho seguimiento. El objetivo del presente trabajo es argumentar sobre la necesidad de diseñar e implementar estrategias de seguimiento para supervivientes de cáncer infantil en el contexto colombiano.

**Palabras clave:** Supervivientes de cáncer infantil, eventos adversos tardíos, seguimiento a largo plazo, supervivencia

#### Introducción

El progreso en el diagnóstico y tratamiento de los niños con cáncer en las últimas décadas se considera como uno de los grandes logros de la medicina moderna; la mayoría de los pacientes alcanza la curación de

su enfermedad maligna. En efecto, antes de los años setenta, eran pocas las esperanzas de curación (1), pero desde entonces la supervivencia ha aumentado notablemente, siendo mayor del 80% a 5 años en países afluentes (2-4). Consecuentemente, el número de supervivientes de cáncer infantil ha crecido de manera

<sup>a</sup>. Programa de Doctorado en Epidemiología Clínica, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup>. Sistema de Vigilancia del cáncer pediátrico (VIGCANCER), Fundación POHEMA de Cali, Colombia

<sup>c</sup>. Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Universidad del Valle, Cali, Colombia

<sup>d</sup>. Centro Médico Imbanaco de Cali, Colombia

<sup>e</sup>. Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

importante. En Europa, se estima que de 300.000 a 500.000 adultos son supervivientes de cáncer infantil (3) y que alrededor de 1 de cada 640 adultos jóvenes en ese continente es superviviente (3). El sistema de vigilancia epidemiológica y resultados finales -SEER- de Estados Unidos, proyecta para el 2020 alrededor de 500.000 personas con el antecedente de cáncer infantil (5).

Si bien para Colombia, y en general para Latinoamérica, no existen estimaciones de la prevalencia de supervivientes de cáncer infantil, la probabilidad de supervivencia de cáncer infantil también ha aumentado progresivamente. En Colombia, durante los períodos entre 1995-1999 y 2010-2014, la supervivencia neta a cinco años aumentó en un 10% para los niños con leucemia linfocítica aguda, pasando de 52.3% (95% IC 43.5-61.2) a 68.9% (95% IC 51.6-86.3) (6), gracias a la universalización del sistema de salud, mayor disponibilidad de tecnología diagnóstica, mayor disponibilidad de medicamentos (permitiendo la implementación de regímenes multimodales y más intensivos), mejores cuidados de soporte y banco de sangre, y también al aumento del recurso humano capacitado (7-9).

Junto con las mejoras en la supervivencia, se manifiestan los eventos adversos tardíos asociados al tratamiento (10). Se estima que dos tercios de estos supervivientes de cáncer infantil van a experimentar un evento adverso crónico en salud (11), frecuentemente asociado a morbilidad considerable e incluso riesgo de muerte prematura (12). El reconocimiento de las consecuencias médicas y no médicas de estos tratamientos ha llevado a hacer ajustes terapéuticos con el fin de disminuir secuelas y discapacidades a largo plazo (13).

En los años ochenta y noventa, varios centros especializados en cáncer y hospitales pediátricos iniciaron programas de seguimiento a largo plazo para describir mejor las secuelas relacionadas con el tratamiento y así brindar mejor atención a los supervivientes de cáncer infantil. En 2006, el Instituto de Medicina de Estados Unidos publicó el reporte "*From cancer patient to cancer survivor: Lost in transition*" (14), en donde destacan los desafíos a largo plazo, las necesidades y las brechas en la atención que enfrentan los supervivientes de cáncer. La principal recomendación del informe fue que los supervivientes deben tener un plan de atención de seguimiento a largo plazo. Este plan de seguimiento

incluye consultas médicas, pruebas de tamizaje periódicas, tratamiento de las secuelas, educación, orientación e investigación continua; todo orientado al bienestar del adulto superviviente (15).

Aunque se han venido implementando estrategias de seguimiento a supervivientes de cáncer infantil en países de altos ingresos, en Colombia se han realizado pocos esfuerzos para la implementación de estas estrategias. Varios factores contribuyen a esto, entre ellos, cuatro son de gran peso:

1. La baja probabilidad de supervivencia de estos pacientes, que hasta mediados de la década del noventa era <35%. Por ejemplo, en Cali (según el Registro Poblacional de Cáncer de la ciudad), la sobrevida global a 5 años de la cohorte de pacientes de 1991 a 1996 fue del  $31.6 \pm 3.2\%$  (9).
2. La escasez de recurso humano capacitado. Si bien para el seguimiento de supervivientes no es necesario exclusivamente que los oncólogos pediatras estén a cargo de la consulta médica, estos especialistas resultan imprescindibles en el impacto de la supervivencia de estos pacientes. Hasta hace 10 años, los especialistas en oncología pediátrica no pasaban de 50 en todo el territorio nacional (16, 17).
3. La transición temprana entre el cuidado en la adolescencia de los pacientes, a la medicina de adultos, aumenta la probabilidad de pérdidas en el seguimiento. Esto debido a que la definición del alcance de la oncología pediátrica hasta los 15 años de edad fue la norma hasta el 2010, cuando se expide la Ley 1388 de "Cáncer infantil" (18).
4. Finalmente, la información sobre los efectos tardíos de los tratamientos es relativamente reciente. Esto debido a que estos efectos han sido progresivamente documentados luego del seguimiento por más de 10 años de grandes cohortes de pacientes de países afluentes (15).

Estos factores hacen que los esfuerzos se concentren en mejorar la efectividad de los tratamientos y optimizar el uso del recurso humano para lograr llegar a una curación; por lo que el seguimiento a largo plazo se ha considerado menos prioritario. En Colombia, la práctica común en la mayoría de los centros de tratamiento consiste en dar de alta al niño que cumple 5 años de seguimiento oncológico, sin instrucciones precisas para el seguimiento.

El objetivo del presente trabajo es argumentar sobre la necesidad de diseñar e implementar estrategias de seguimiento para supervivientes de cáncer infantil en el contexto colombiano. Para alcanzar ese propósito, este artículo se divide en tres partes. Primero, un apartado donde se hace una revisión teórica acerca de los efectos adversos tardíos que pueden llegar a desarrollar los supervivientes de cáncer infantil. En un segundo apartado se revisan las principales estrategias de seguimiento que se han implementado a nivel mundial, con especial énfasis en los países europeos y en Norte América. Finalmente, se analizan los retos que habrá que enfrentar al intentar un programa de seguimiento en el país. Se concluye afirmando la importancia de considerar que, en Colombia, cada vez son más los niños con cáncer que se curan y, por tanto, ameritan recibir un seguimiento a largo plazo para mejorar su calidad de vida.

## I. Supervivientes de cáncer infantil: ¿qué viene después de la cura?

Una característica especial de los supervivientes de cáncer infantil es que la aparición y el tratamiento de la enfermedad ocurren durante la etapa de crecimiento y desarrollo de los niños y/o adolescentes. Es este periodo de rápida expansión celular, que hace que los tejidos sanos del niño sean más susceptibles al efecto de los diferentes medicamentos utilizados para el cáncer, se produce una mayor probabilidad de aparición de efectos adversos tardíos asociados al tratamiento. Se reconoce que los diferentes tipos de tratamientos utilizados para el cáncer, especialmente los citostáticos y la radioterapia, tienen efectos adversos con tiempos de latencia largos, de tal modo que se presentan tardíamente; inclusive >10 años después de haber sido aplicados. Los niños, al tener la posibilidad de alcanzar una mayor expectativa de vida luego de ser expuestos a estos agentes, pueden experimentar efectos adversos con periodos de latencia extensos que puedan manifestarse clínicamente. Además de lo anterior, la mayor expectativa de vida de estos pacientes hace que, una vez manifestado clínicamente el efecto adverso, el superviviente tendrá que vivir más tiempo con la alteración de la calidad de vida que este efecto produzca. Esto, a diferencia de los cánceres en adultos, que en general se diagnostican a partir de la quinta década de vida, implica que los supervivientes tendrán 20 a 30 años de periodo de riesgo para desarrollar algún evento adverso tardío. Eventos tardíos que ocurrirán a edades

avanzadas, cuando coexistan con comorbilidades, entre otras, como la enfermedad cardiovascular, la diabetes y la obesidad.

El rango de eventos adversos para los supervivientes de cáncer infantil es muy amplio, afectando casi cualquier órgano, sistema, tejido o función, con una etiología variable, tiempo de presentación, severidad y complejidad relativos (11). La aparición de estos efectos tardíos surge varios años después y depende del tipo de tratamiento recibido. Algunos de estos eventos adversos tardíos pueden llegar a ser tan graves que pueden disminuir la expectativa de vida de los supervivientes (por ejemplo: segundas neoplasias, cardiomiopatía, síndrome metabólico, falla renal crónica), otros pueden afectar la calidad de vida y la adaptación social del superviviente (por ejemplo: alteraciones cognitivas, alteraciones del comportamiento, ceguera, sordera, esterilidad, osteonecrosis, talla baja, hipotiroidismo) (11, 19-22) (ver Figura 1). Estas consideraciones continúan siendo relevantes, teniendo en cuenta que la mayor parte de los tratamientos actuales en cáncer infantil continúan utilizando combinaciones de medicamentos desarrollados entre las décadas de los años cincuenta a los setenta. Esto ocurre a diferencia del tratamiento en adultos, donde los esquemas de tratamiento se han desarrollado con mayor celeridad. Se ha intentado ajustar los protocolos del tratamiento oncológico pediátrico buscando disminuir la toxicidad sin perder la efectividad (23). De los avances más importantes en este sentido han sido, entre otros: la exclusión de la radioterapia de muchos protocolos, mejoría en las técnicas y el uso de dosis más bajas de radioterapia (24, 25), limitar las dosis acumuladas de antraciclinas y de agentes alquilantes, la exclusión del etopósido en la mayoría de los protocolos (26), el cambio de cisplatino por otros derivados del platino menos ototóxicos, mejoría en las técnicas de aplicación local de quimioterapia para preservar la visión (27) y mejoría en técnicas quirúrgicas para evitar la amputación de miembro afectado (28). Todo esto disminuirá la ocurrencia de algunos de estos efectos adversos tardíos, pero no los eliminará completamente. De todas formas, al incluir progresivamente nuevos medicamentos a los esquemas de tratamiento, se puede suponer la ocurrencia de efectos a largo plazo en el momento insospechados, que frecuentemente no son detectados en los estudios pivote realizados en adultos. Por todo lo anterior, el seguimiento de los supervivientes continúa siendo relevante para el superviviente, para los pacientes tratados en el

momento y para la sociedad en general.

Por otra parte, los eventos adversos tardíos también pueden abarcar problemas psicológicos y sociales

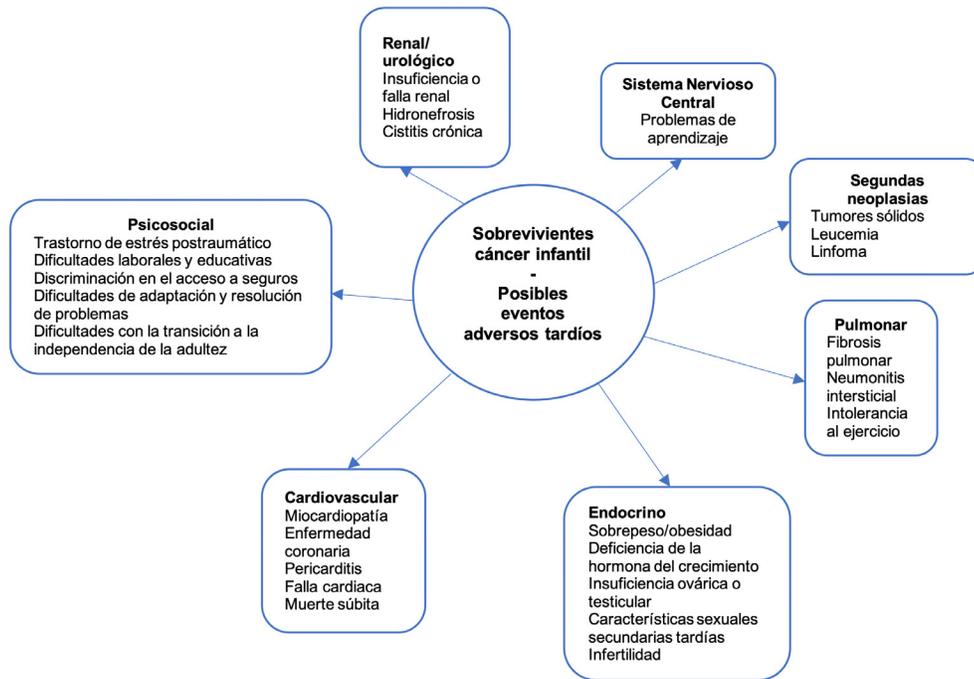


Figura 1. Cáncer infantil: posibles eventos adversos.

que incluyen trastornos de estrés postraumático, depresión y dificultades para conseguir trabajo. En efecto, en niños y adolescentes el diagnóstico y tratamiento del cáncer es un reto psicosocial único. La enfermedad ocurre justo en el momento del desarrollo de una identidad autónoma, de consolidar relaciones sociales y de escoger una carrera para lograr una independencia financiera (29). Confrontarse prematuramente con la muerte, con cambios en la apariencia física, con interrupciones en la vida social y escolar debido al tratamiento, así como las preocupaciones relacionadas con la salud en el futuro, hacen que se trate de una experiencia angustiante en un momento clave para el desarrollo psicosocial (30, 31). Los supervivientes de cáncer infantil presentan más comúnmente depresión, ansiedad, síntomas de estrés postraumático y miedo a la recurrencia de un segundo cáncer (29). Debido a que la enfermedad mental a menudo se inicia por primera vez durante la adolescencia (32), los supervivientes de cáncer infantil pueden ser vulnerables al trauma de su experiencia de cáncer y al impacto de la terapia en su salud mental (33).

Vale la pena aclarar que, en Colombia, hasta la fecha

no se ha realizado ningún estudio para evaluar los eventos adversos tardíos en supervivientes de cáncer infantil. Asumimos que, de acuerdo con los estudios realizados en Estados Unidos o en algunos países europeos como Países Bajos, Reino Unido y Francia (34) —donde se han implementado grandes cohortes de seguimiento a supervivientes de cáncer infantil—, los diferentes tipos de eventos adversos descritos en esa población no serán muy diferentes a los eventos adversos en la población colombiana. Esto debido a que los protocolos de tratamiento para el cáncer infantil empleados en el país están basados en las recomendaciones de los grupos grandes de oncología pediátrica a nivel mundial, como los diferentes grupos europeos: alemán, italiano, español, y el grupo americano Children’s Oncology Group, quienes ya tienen resultados aprobados para ser utilizados. Incluso, el grupo europeo en algunas patologías, tiene guías establecidas para países en vías de desarrollo (por ejemplo, el protocolo de la Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique —SIOP, para neuroblastoma en países en vías de desarrollo) (35). De esta manera, es posible encontrar en nuestra población a supervivientes de cáncer infantil con ceguera después de la enucleación por un retinoblastoma,

con amputación de una pierna por un osteosarcoma, con una falla cardíaca por haber recibido altas dosis de antraciclinas, con cáncer de seno como segunda neoplasia por la radioterapia recibida durante el tratamiento por un linfoma de Hodgkin, entre otros.

El hecho de que todavía no se hayan caracterizado los eventos adversos en la población de supervivientes de cáncer infantil colombianos, no significa que no existan. De ahí la necesidad de empezar a pensar en crear clínicas de seguimiento para esta población.

## II. Estrategias de seguimiento para supervivientes de cáncer infantil

Existe un reconocimiento de que todos los supervivientes de cáncer infantil deben recibir un seguimiento de por vida (15, 36, 37). Sin embargo, sigue habiendo una falta de consenso sobre el entorno óptimo y la mejor estrategia para hacerlo. Con el fin de ayudar a los médicos a realizar este seguimiento a corto, mediano y largo plazo, se han venido desarrollando e implementando varias guías de práctica clínica, particularmente en países de altos ingresos. Entre los grupos que han desarrollado guías se encuentran: el Grupo de Oncología Infantil (*Children's Oncology Group –COG–*) (38), la Red Escocesa de Directrices Intercolegiales (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network –SIGN–*) (39), el Grupo de Efectos Tardíos del Grupo de Cáncer y Leucemia Infantil del Reino Unido (*Late Effects Group of the United Kingdom Children's Cancer and Leukaemia Group –UKCCLG–*) (40) y el Grupo Holandés de Oncología Infantil (*Dutch Childhood Oncology Group –DCOG–*) (41). Estos esfuerzos han convergido en la creación del Grupo Internacional de Armonización de Guías sobre los efectos tardíos del cáncer infantil (*International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group –IGHG–*). Esta es una iniciativa a nivel mundial que busca estandarizar la atención del seguimiento en este grupo de alto riesgo (42). La colaboración del IGHG realiza revisiones sistemáticas de la literatura, desarrolla resúmenes basados en evidencia, evalúa la evidencia mediante el uso de métodos establecidos por el Grupo Cochrane de Cáncer Infantil y formula recomendaciones para cada tema de la guía. Es así como el IGHG ha finalizado y publicado pautas relacionadas con la vigilancia de cáncer de seno, cardiomiopatía, insuficiencia ovárica prematura y toxicidad gonadal masculina, entre otros (43-46). El

objetivo común de todos estos grupos es mejorar la salud y el bienestar a largo plazo de los supervivientes de cáncer infantil, adolescente y de adultos jóvenes optimizando su atención médica (47).

Existen varios modelos para llevar a cabo este seguimiento e implementar estas guías, la mayoría de los cuales se han adaptado de los modelos existentes para los supervivientes adultos de cáncer. Hasta la fecha, la mayoría del seguimiento a largo plazo de personas que han sobrevivido a enfermedades malignas cuando eran niños, en el Reino Unido y los Estados Unidos, ha sido realizado por oncólogos pediatras,(13). Aunque hay que advertir que los supervivientes de cáncer infantil no necesariamente deben ser vistos por un especialista en hematooncología para sus consultas de seguimiento. Lo que sí necesitan es ser vistos por un profesional en salud (médicos familiares, internistas, enfermeras, etc....) que entiendan su tratamiento anterior y los riesgos que pueden aparecer a raíz del tipo de cáncer y de tratamiento que recibieron los supervivientes. El método de seguimiento más común en el Reino Unido parece ser un enfoque basado en un centro oncológico con un fuerte énfasis en la oncología pediátrica. Otros modelos potenciales incluyen:

- 1). Modelos de estratificación del riesgo y de riesgo compartido: en este modelo, los pacientes se estratifican en riesgo bajo, moderado o alto según el tipo de quimioterapia que recibieron, si fueron tratados o no con radioterapia y si tuvieron trasplante de médula ósea o de células madre (48). Adicionalmente, en este modelo el seguimiento de los supervivientes se comparte entre diferentes profesionales de la salud.
- 2). Modelos de transición para la transferencia de la atención a un médico especialista más apropiado para la edad adulta de los supervivientes.
- 3). Atención comunitaria basada en entornos de atención primaria.
- 4). Atención oncológica para adultos en clínicas hospitalarias; y
- 5). Seguimiento dirigido por el paciente (mediante el cual el superviviente es responsable de buscar atención médica cuando se presentan síntomas particulares) (47).

Tal vez uno de los modelos más apropiados para llevar a cabo el seguimiento de supervivientes de cáncer infantil es el de riesgo estratificado y cuidado compartido, ya que en este modelo la atención a pacientes con antecedente de cáncer se brinda

en cualquier momento a lo largo de la vida, por diferentes profesionales de la salud en función de la categoría de riesgo del paciente y sus preferencias (48). En el contexto de supervivientes de cáncer infantil, este es un aspecto importante a tener en cuenta ya que no todos los supervivientes van a necesitar seguimiento médico por el resto de la vida. En efecto, las recomendaciones generales se dan para llevar a cabo un seguimiento durante los 10 primeros años después del tratamiento. Dentro de las indicaciones para realizar seguimiento de por vida a supervivientes de cáncer infantil se encuentran: 1). Que el paciente tenga el antecedente de una anomalía genética. 2). Que presente masas no malignas posteriores a la aplicación de la quimioterapia. 3). Que el diagnóstico del cáncer haya ocurrido antes de los dos años de edad. 4). El tipo de tumor primario que haya tenido el paciente; y 5). Que haya sido expuesto a radioterapia (49).

Es importante recalcar que en América Latina no se han identificado, a la fecha, programas estandarizados de seguimiento o vigilancia a supervivientes de cáncer infantil. En efecto, de acuerdo con los hallazgos provenientes del diálogo deliberativo *“Placing Childhood Cancer on the Global Child Health Agenda”* (Suiza -2015) (50), que buscaba identificar problemas centrales, posibles soluciones y consideraciones clave en la implementación de estrategias nacionales de cáncer infantil en América Latina, hacen falta datos sobre la prevalencia de eventos adversos tardíos en pacientes supervivientes de cáncer infantil en países de medianos y bajos ingresos. Además, hay un débil consenso sobre la asignación de recursos para la atención de supervivientes de cáncer infantil en esta región. Por otra parte, la rigidez en los límites de edad en la atención médica pediátrica hace más difícil el seguimiento médico una vez el paciente cumple la mayoría de edad (50). Además, estos hallazgos son apoyados por los resultados de una revisión narrativa realizada por Paula Carolina Guzmán et al en 2020, donde se ratifica la ausencia de esos programas en la región (51). Generalmente, en estos casos, los supervivientes buscan atención médica cuando presentan los síntomas, y realmente no hay claridad dentro de los sistemas de salud sobre a qué pruebas de diagnóstico y a cuáles tratamientos tienen derecho los supervivientes de cáncer infantil (51).

### III - Retos en la implementación del seguimiento para supervivientes de cáncer infantil

Uno de los grandes retos para brindar atención a largo plazo a los supervivientes de cáncer infantil es la pérdida en el seguimiento. En efecto, muchos pacientes dejan de recibir atención en centros médicos especializados. Un estudio retrospectivo, que evaluó los patrones en las pérdidas del seguimiento de supervivientes de cáncer infantil realizado en el Rosswell Park Cancer Institute en los Estados Unidos, mostró que la probabilidad de seguimiento de 1 a 5 años después del tratamiento era del 91,2% (89,7% -92,5%) pero se redujo al 68,5% (66,2% -70,8%) durante los siguientes 6 a 10 años; luego a 47,7% (45,0% -50,3%) durante los siguientes 11 a 15 años, porcentaje que continuó disminuyendo constantemente con el tiempo (52). Una de las principales razones para que esto suceda es la transición al cuidado del adulto, que puede convertirse en una barrera. En efecto, la falta de continuidad en los cuidados médicos recibidos en la infancia hasta la adultez genera una ruptura en la atención de los supervivientes de cáncer infantil. Muchos de ellos, al convertirse en adultos, asisten a controles médicos desconociendo en gran parte el tipo de tratamiento recibido. Por su parte, los médicos internistas o familiares que los ven en consultas médicas de control desconocen a su vez cómo enfocar la consulta y qué exámenes de tamizaje se les deberían pedir a personas con este antecedente. Algunos de los supervivientes asintomáticos pueden no darle importancia a seguir recibiendo consultas médicas de seguimiento. Esta adherencia a los controles también se dificulta por el desconocimiento del superviviente de los efectos tardíos que pueden desarrollarse a través del tiempo. Además, puede aparecer el miedo o temor del paciente frente a la posibilidad de recibir otro diagnóstico de cáncer o de la presencia de un efecto tardío grave. Finalmente, muchos pacientes desean sentirse “curados” y dejar el diagnóstico de cáncer en el pasado, lo que puede impedir que un superviviente de cáncer infantil busque atención de seguimiento (53, 54).

Los supervivientes de cáncer infantil constituyen una población muy heterogénea, tanto por el tipo de cáncer que tuvieron como por el tipo de tratamiento recibido. Esto hace que las recomendaciones sobre las estrategias de seguimiento sean a su vez muy variadas. Pensar en implementar estrategias de

seguimiento en supervivientes de cáncer infantil, en el contexto colombiano, conllevaría los siguientes retos adicionales: Primero, sería necesario llamar la atención a los tomadores de decisiones en salud sobre el número creciente de supervivientes de cáncer infantil en nuestro país y de las particularidades y necesidades de esta población. Es prioritario pensar en optimizar y garantizar una buena calidad de vida a estos niños, para que en su adultez puedan ser miembros económica y socialmente activos de la sociedad. Posteriormente, sería necesario formular guías de seguimiento, adaptando y estandarizando recomendaciones de documentos y de seguimiento desarrollados en países afluentes. Esto con el fin de establecer un modelo de seguimiento (por ejemplo, el modelo de estratificación del riesgo y de riesgo compartido) donde se describa qué profesionales de la salud deben estar a cargo del seguimiento a supervivientes de cáncer infantil, cómo enfocar la consulta médica, qué pruebas de laboratorio y/o exámenes médicos es necesario solicitar y cada cuánto. Debe describirse la ruta de atención, diagnóstico, manejo y rehabilitación de los eventos adversos tardíos más relevantes, tanto en frecuencia como en gravedad. En ese sentido, sería muy importante pensar cómo se generaría esa consulta de seguimiento por parte de las EPS y así autorizar los procedimientos y tratamientos requeridos por los supervivientes. Por otra parte, es imperativo educar a los profesionales de la salud en el cuidado y en la atención a los supervivientes de cáncer infantil. En Estados Unidos, algunas facultades de medicina ofrecen la posibilidad de entrenarse como “fellows” en seguimiento a supervivientes de cáncer, como es el caso del St. Jude Children’s Research Hospital (55).

## Conclusiones

En Colombia, la falta de seguimiento clínico sistemático, a largo plazo, de los supervivientes de cáncer infantil, conlleva a mayor morbilidad y mortalidad de estos pacientes en la adultez, además de mayores costos para el sistema de salud. En Colombia desconocemos el tipo de eventos adversos que desarrollan los supervivientes de cáncer infantil. Por estas razones, la implementación de estrategias de seguimiento a largo plazo deben ir de la mano con la investigación clínica de esta población. Siguiendo la línea estratégica número 4 del Plan Decenal para el control del cáncer en Colombia 2012-2021, es imprescindible mejorar la calidad de vida de los

pacientes y supervivientes de cáncer (56). Con este objetivo, el Plan Decenal menciona el desarrollo de políticas dirigidas a la reincorporación laboral para supervivientes de cáncer del adulto. Consideramos que la inclusión de políticas de seguimiento médico y psicosocial a largo plazo, para los supervivientes de cáncer infantil, también se alinearía con este punto. No debemos perder de vista a los adultos que fueron tratados por cáncer en su infancia, debido a que estos se convierten en una población en riesgo y nos recuerda las palabras de Giulio D’Angio —profesor emérito de radioterapia oncológica de la Universidad de Pennsylvania y pionero en el tratamiento del cáncer infantil—: En cáncer, la cura no es suficiente.

## Bibliografía

1. Marina N. Long-term survivors of childhood cancer. The medical consequences of cure. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44(4):1021-42. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(05\)70543-5](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70543-5)
2. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer.* 2009;45(6):992-1005. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.042>
3. Winther JF, Kenborg L, Byrne J, Hjorth L, Kaatsch P, Kremer LC, et al. Childhood cancer survivor cohorts in Europe. *Acta Oncol.* 2015;54(5):655-68. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1008648>
4. Hewitt M, Weiner S, Simone J. Childhood cancer survivorship: improving care and quality of life. Council NR, editor: National Academy of Sciences; 2003.
5. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM, Stratton KK, Bishop K, Krull KR, et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(4):653-63. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1418>
6. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125):1023-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-37](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-37).
7. Ramirez O, Aristizabal P, Zaidi A, Ribeiro R, Bravo L. Implementing a childhood cancer outcomes surveillance system within a population-based cancer registry. *J Global Oncol.* 2018;4:1-11. <https://doi.org/10.1200/JGO.17.00193>
8. Piñeros Petersen M. El abandono del tratamiento en los niños con cáncer: un reto para todos. *Rev Colomb Cancerol.* 2011;15(1):3-4
9. Ramirez O, Aristizabal P, Zaidi A, Gagnepain-Lacheteau A, Ribeiro RC, Bravo LE. Childhood cancer survival disparities in a universalized health system in Cali, Colombia. *Pediatric Hematology Oncology Journal.* 2018;3(4):79-87.

10. Oeffinger KC, Nathan PC, Kremer LC. Challenges after curative treatment for childhood cancer and long-term follow up of survivors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24(1):129-49. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.11.013>
11. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1572-82. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa060185>
12. Schwartz CL. Long-term survivors of childhood cancer: the late effects of therapy. *Oncologist.* 1999;4(1):45-54.
13. Skinner R, Wallace WH, Levitt GA, Group UCsCSGLE. Long-term follow-up of people who have survived cancer during childhood. *Lancet Oncol.* 2006;7(6):489-98. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70724-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70724-0)
14. Institute of Medicine, National Research Council. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E, editors. Washington, DC: The National Academies Press; 2006. 534 p.
15. Goldsby RE, Ablin AR. Surviving childhood cancer; now what? controversies regarding long-term follow-up. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(3):211-4. <https://doi.org/10.1002/pbc.20091>
16. Murcia E, Aguilera J, Wiesner C, Pardo C. Oncology services supply in Colombia. *Colomb Med (Cali).* 2018;49(1):89-96. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3620>
17. González-Mariño MA. Evaluation of the need for specialists in oncology, Bogota, Colombia, 2015. *Rev Salud Publica (Bogota).* 2018;20(1):27-33. <https://doi.org/10.15446/rsap.V20n1.60290>
18. Congreso de Colombia. Ley 1388 del 26 de Mayo de 2010 "Por el derecho a la vida de los niños con cáncer en Colombia". Bogotá, 2010.
19. Huang TT, Hudson MM, Stokes DC, Krasin MJ, Spunt SL, Ness KK. Pulmonary outcomes in survivors of childhood cancer: a systematic review. *Chest.* 2011;140(4):881-901. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2133>
20. Hudson M, Mertens A, Yasui Y, Hobbie W, Chen H, Gurney J, et al. Health Status of Adult Long-term Survivors of Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the American Medical Association*, 2003 Sep 25;290(12):1583-92. <https://doi.org/10.1001/jama.290.12.1583>
21. Oancea SC, Brinkman TM, Ness KK, Krull KR, Smith WA, Srivastava DK, et al. Emotional distress among adult survivors of childhood cancer. *J Cancer Surviv.* 2014;8(2):293-303. <https://doi.org/10.1007/s11764-013-0336-0>
22. Smith WA, Li C, Nottage KA, Mulrooney DA, Armstrong GT, Lanctot JQ, et al. Lifestyle and metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer.* 2014;120(17):2742-50. <https://doi.org/10.1002/cncr.28670>
23. Hodgson DC, Hudson MM, Constine LS. Pediatric hodgkin lymphoma: maximizing efficacy and minimizing toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(3):230-42. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2007.02.009>
24. Conklin HM, Krull KR, Reddick WE, Pei D, Cheng C, Pui CH. Cognitive outcomes following contemporary treatment without cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(18):1386-95. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs344>
25. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2730-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900386>
26. Barlogis V, Auquier P, Bertrand Y, Chastagner P, Plantaz D, Poiree M, et al. Late cardiomyopathy in childhood acute myeloid leukemia survivors: a study from the L.E.A. program. *Haematologica.* 100. Italy2015. p. e186-9. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.116574>
27. Pekacka A. The Role of Intraarterial Chemotherapy in the Management of Retinoblastoma. *Journal of ophthalmology.* 2020;2020:3638410-. <https://doi.org/10.1155/2020/3638410>
28. He X, Gao Z, Xu H, Zhang Z, Fu P. A meta-analysis of randomized control trials of surgical methods with osteosarcoma outcomes. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):5. <https://doi.org/10.1186/s13018-016-0500-0>
29. Wakefield CE, McLoone J, Goodenough B, Lenthen K, Cairns DR, Cohn RJ. The psychosocial impact of completing childhood cancer treatment: a systematic review of the literature. *J Pediatr Psychol.* 2010;35(3):262-74. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsp056>
30. Abrams AN, Hazen EP, Penson RT. Psychosocial issues in adolescents with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(7):622-30. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.12.006>
31. D'Agostino NM, Edelstein K. Psychosocial challenges and resource needs of young adult cancer survivors: implications for program development. *J Psychosoc Oncol.* 2013;31(6):585-600. <https://doi.org/10.1080/07347332.2013.835018>
32. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(6):593-602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>
33. Brinkman TM, Li C, Vannatta K, Marchak JG, Lai JS, Prasad PK, et al. Behavioral, Social, and Emotional Symptom Comorbidities and Profiles in Adolescent Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(28):3417-25. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.4789>
34. Winther J, Kenborg L, Byrne J, al e. Childhood cancer survivor cohorts in Europe. *Acta Oncologica.* 2015; 54(5):655-68. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1008648>
35. Parikh NS, Howard SC, Chantada G, Israels T, Khattab M, Alcasabas P, et al. SIOP-PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for neuroblastoma in low- and middle-income settings. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(8):1305-16. <https://doi.org/10.1002/pbc.25501>
36. Signorelli C, Wakefield CE, Fardell JE, Wallace WHB, Robertson EG, McLoone JK, et al. The impact of long-term follow-up care for childhood cancer survivors: A systematic review. *Crit Rev*

- Oncol Hematol. 2017;114:131-8. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.04.007>
37. Oeffinger K, CNathan P, Kremer LCM. Challenges After Curative Treatment for Childhood Cancer and Long-Term Follow up of Survivors. *Pediatr Clin N Am*. 2008;55:251-73. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2007.10.009>
  38. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, Forte KJ, Sweeney T, Hester AL, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4979-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.11.032>
  39. Wallace WH, Thompson L, Anderson RA. Long term follow-up of survivors of childhood cancer: summary of updated SIGN guidance. *Bmj*. 2013;346:f1190. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1190>
  40. Skinner R, Wallace WH, Levitt GA. Long-term follow-up of people who have survived cancer during childhood. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):489-98. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70724-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70724-0)
  41. Dutch Childhood Oncology Group. Guidelines for follow-up in survivors of childhood cancer 5 years after diagnosis 2010 [Available from: [https://www.skion.nl/workspace/uploads/vertaling-richtlijn-LATER-versie-final-okt-2014\\_2.pdf](https://www.skion.nl/workspace/uploads/vertaling-richtlijn-LATER-versie-final-okt-2014_2.pdf).
  42. Landier W, Skinner R, Wallace WH, Hjorth L, Mulder RL, Wong FL, et al. Surveillance for Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):2216-22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.0180>
  43. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):e123-36. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70409-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70409-7)
  44. Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, et al. Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):e621-9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70303-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70303-6)
  45. Dorp Wv, Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, Heuvel-Eibrink MMvd, Berg MHvd, et al. Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(28):3440-50. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.3288>
  46. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Constine LS, Bardi E, et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):e75-e90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.3288>
  47. Tonorezos ES, Barnea D, Cohn RJ, Cypriano MS, Fresneau BC, Haupt R, et al. Models of Care for Survivors of Childhood Cancer From Across the Globe: Advancing Survivorship Care in the Next Decade. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(21):2223-30. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.5180>
  48. Jacobs LA, Shulman LN. Follow-up care of cancer survivors: challenges and solutions. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):e19-e29. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30386-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30386-2)
  49. Husmann DA. Cancer screening in the pediatric cancer patient: a focus on genitourinary malignancies, and why does a urologist need to know about this? *J Pediatr Urol*. 2019;15(1):5-11. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.10.015>
  50. Denburg A, Wilson MG, Johnson Si, Kutluk T, Torode J, Gupta S. Advancing the development of national childhood cancer care strategies in Latin America. *Journal of Cancer Policy*. 2017;12:7-15.
  51. Guzman CP, Cordoba MA, Godoy N, Castaño A, Ribeiro KB, Moreno F, et al. Childhood cancer in Latin America: from detection to palliative care and survivorship. *Cancer Epidemiol*. 2020:101837. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101837>
  52. Rokitka DA, Curtin C, Heffler JE, Zevon MA, Attwood K, Mahoney MC. Patterns of Loss to Follow-Up Care Among Childhood Cancer Survivors. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2017;6(1):67-73. <https://doi.org/10.1089/jayao.2016.0023>
  53. American Society of Clinical Oncology. Challenges to implementing a survivorship program [Available from: <https://www.asco.org/practice-policy/cancer-care-initiatives/preventionsurvivorship/survivorship/survivorship-4>.
  54. Silver JK. Strategies to Overcome Cancer Survivorship Care Barriers. *PM&R*. 2011;3(6):503-6. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.04.014>
  55. St.Jude Children's Research Hospital. Cancer Survivorship Fellowship 2020 [Available from: <https://www.stjude.org/education-training/advanced-training/clinical-fellows/cancer-survivorship-fellowship.html>.
  56. Ministerio de Salud y de Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia, 2012 - 2021. Bogotá 2012.

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Miasis en pacientes con cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2008 y 2018: Serie de Casos

#### Myiasis in cancer patients receiving medical care at a reference center in Bogotá, Colombia: 2008-2018. A case series

Samuel González-Vélez<sup>a</sup> , Ligia Olivera-Monroy<sup>b</sup> , Sonia Cuervo-Maldonado<sup>c, d, e</sup> , Ligia Moncada-Álvarez<sup>c, f</sup> , Ricardo Sánchez-Pedraza<sup>c, g</sup> , Julio Gómez-Rincó<sup>d, e</sup> , Lilia Rojas-Garzón<sup>b</sup> , Martha Galindo<sup>h</sup> 

Fecha de sometimiento: 29/09/2020, fecha de aceptación: 19/04/2021  
Disponible en internet: 01/05/2021  
<https://doi.org/10.35509/01239015.728>

#### Abstract

**Introduction:** Myiasis can be considered a neglected disease; it corresponds to the infestation of dipteran larvae in skin, wounds, or natural cavities. Literature for oncological patients with this infestation is limited for Colombia.

**Methods:** A case series of myiasis was carried out in patients treated at the National Cancer Institute of Colombia from 2008 to 2018. Data were obtained from medical records in order to characterize sociodemographic and oncological variables and the treatment received.

**Results:** Thirty-two records were found, 27 of them met the inclusion criteria. Median age was 69 years, 74% were men, 48% came from rural areas, 33.3% from areas with altitudes greater than 2,000 meters above sea level, 70% had head and neck cancer, followed by breast cancer in 14%; 40% had ECOG 2-3, and 77% visualized larvae before consulting. No patient presented with sepsis at the time of consultation, 29% presented with discharge in the infested area, 85% received ivermectin and treatment by the nursing staff; 70% received systemic antibiotics, and 60% other treatments in addition to mechanical removal and ivermectin. Median of leukocytes at admission was 10,280, while median of eosinophils was 110.

**Conclusion:** This is the first reported case series of myiasis in cancer patients for Latin America. It is more common in patients with neoplasms in exposed areas, although it can occur in unexposed areas too. Larval infestation tends not to be purulent. Further studies are needed on the use of ivermectin, other antibiotics, and the prognostic implications of this pathology in patients with advanced cancer.

**Keywords:** Myiasis, cancer, neglected diseases, ivermectin.

#### Resumen

**Introducción:** La miasis puede ser considerada una enfermedad desatendida; corresponde a la infestación de larvas de dípteros en piel, heridas o cavidades naturales. La literatura para pacientes oncológicos con infestación es limitada para Colombia.

**Métodos:** Se realizó una serie de casos de miasis en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de 2008 a 2018; se obtuvieron datos de las historias clínicas con el fin de caracterizar variables sociodemográficas, oncológicas y tratamiento recibido.

**Resultados:** Se encontraron 32 registros: 27 cumplieron con los criterios de inclusión, mediana de edad 69 años, 74% fueron hombres, 48% procedían de área rural, 33,3% de áreas con alturas superiores a 2000 msnm, 70% presentaban cáncer de cabeza y cuello, seguidos por cáncer de mama 14%; 40% ECOG 2-3; 77% visualizaron larvas antes de consultar; ningún paciente presentó sepsis al momento de consultar, 29% presentaban secreción en zona infestada, 85% recibieron ivermectina y curaciones por parte de enfermería; 70% recibió antibióticos sistémicos, y 60% otros tratamientos además de la remoción mecánica e ivermectina, la mediana de leucocitos al ingreso fue de 10280 y de eosinófilos 110.

<sup>a</sup>. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup>. Grupo Medicina Interna, Instituto Nacional de Cancerología ESE, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup>. Profesor Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>d</sup>. Grupo Infectología, Instituto Nacional de Cancerología ESE, Bogotá, Colombia

<sup>e</sup>. GREICAH: Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas en Cáncer y Alteraciones Hematológicas. Bogotá, Colombia

<sup>f</sup>. Grupo de Investigación en Entomología, Bogotá, Colombia

<sup>g</sup>. Grupo Epidemiología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología ESE, Bogotá, Colombia

<sup>h</sup>. Grupo de Enfermería, Instituto Nacional de Cancerología ESE, Bogotá, Colombia

**Conclusión:** Ésta es la primera serie de casos informada de miasis en pacientes oncológicos para América. Es más frecuente en pacientes con neoplasias en áreas expuestas, aunque se puede presentar en zonas no expuestas; la infestación por larvas tiende a no ser purulenta. Se deben hacer estudios sobre el uso de ivermectina, otros antibióticos y las implicaciones pronósticas de esta patología en los pacientes con cáncer avanzado.

**Palabras clave:** Miasis, Cáncer, Enfermedades desatendidas, Ivermectina

## Introducción

La miasis es la infestación parasitaria larvaria en vertebrados vivos por dípteros en piel, heridas o cualquier cavidad, asociada a pobreza y climas húmedos tropicales. Es considerada por algunos autores como una enfermedad infecciosa desatendida (Hall et al, 2016 (1); Francesconi y Lupi (2)). Fue descrita inicialmente por Hope en 1840, y él la calificó con el término de miasis, derivado del griego *myia* que significa mosca, y hace referencia exclusivamente a la infestación por larvas de dípteros (2).

La miasis puede clasificarse de acuerdo a lo propuesto por Bishop (3) y Zumpt (4) en ecológica y anatómica: en la primera se tiene en cuenta el nivel de parasitismo del parásito y del hospedero, de especial utilidad cuando se desean instaurar programas de erradicación en escenarios de atención en salud. La clasificación anatómica, se hace por su distribución: *miasis cutánea*, que es aquella que se da sobre piel previamente sana, en la cual se forma un nódulo elevado, eritematoso, con reacción inflamatoria local; *miasis cavitaria*, en la cual la localización se produce en una cavidad natural del cuerpo como nasal, oral, ocular, auricular, urogenital; y *miasis en heridas*, en las cuales el tejido vital o necrótico, con pérdida de la continuidad de la piel, es infestado por larvas que pueden migrar en profundidad comprometiendo tejido inicialmente no expuesto.

Por las condiciones ecológicas en que se da dicha patología, se trata de una enfermedad que ocurre principalmente en zonas tropicales y subtropicales (4, 5), como es el caso de Colombia (6,7,8,9). En humanos, especialmente en los trópicos latinoamericanos, se han reportado casos por *Dermatobia hominis* y *Cochliomyia hominivorax*. Las variaciones en las manifestaciones clínicas dependen de la especie, el sitio anatómico comprometido, y la presencia o no de complicaciones profundas (10). En la literatura se encuentran únicamente reportes y series de casos, y a pesar de que los pacientes con condiciones socioeconómicas bajas son considerados

de alto riesgo para la infestación, la información es escasa en pacientes oncológicos (7, 11, 12); en la actualidad el tratamiento de la miasis que se basa en terapia farmacológica sistémica con ivermectina y el uso de medidas tópicas como vaselina o fenoles (9,13,14). Por otra parte, la frecuencia con que ocurren complicaciones derivadas de la miasis y cómo afectan el pronóstico oncológico de los pacientes no se conoce y tampoco se dispone de literatura que dé a conocer la prevalencia o incidencia de las mismas en esta población.

Dadas estas condiciones, se planteó realizar un estudio de tipo retrospectivo de naturaleza descriptiva sobre la presentación clínica y el resultado del tratamiento de la miasis en pacientes con cáncer.

El objetivo del presente estudio es hacer una descripción de la presentación clínica de una serie de pacientes oncológicos con miasis, en una institución de referencia en cáncer y los resultados

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, tipo serie de casos. Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años, que recibieron atención oncológica hospitalaria durante el período comprendido entre los años 2008 y 2018, y que simultáneamente tuvieron evidencia clínica de al menos una lesión cutánea de miasis confirmada por médico tratante mediante visualización directa de larvas. Los pacientes se identificaron en los registros de atención que posee el grupo de terapia de enterostomías, del Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá, Colombia, encargado de las curaciones y limpieza mecánica de los sitios de infestación de los pacientes que presentan miasis.

Se revisaron las historias clínicas electrónicas respectivas y en aquellas que cumplieran los criterios de elegibilidad y selección, se procedió a la extracción de datos y el registro en el sistema RedCap (Vanderbilt University, Nashville, TN). La validez y la calidad del dato se garantizó con la revisión por el monitor de investigación del INC y en caso de encontrar

discrepancia en la consignación de los mismos se realizaron las correcciones respectivas.

### Consideraciones Éticas

Este estudio obedece a las normas éticas a la investigación en seres humanos establecidas por la Asociación Médica Mundial, de acuerdo a la declaración de Helsinki. Por considerar que el estudio es de riesgo mínimo y de acuerdo con lo expresado en las pautas número 4 y 10 del CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, por sus siglas en inglés) no se aplicó consentimiento informado. El presente estudio fue aprobado por los Comités de Ética del Instituto Nacional de Cancerología y de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, Actas 046-18/2018 y BCFM 0483/19 respectivamente.

### Análisis Estadístico

El análisis de datos se realizó en el Software STATA (Texas, USA); la medida de tendencia central para las variables cualitativas fue el porcentaje y para variables cuantitativas la mediana, y como medida de dispersión, el rango intercuartílico (RIQ) dada la asimetría de las variables.

### Resultados

Se identificaron 32 casos de miasis durante los 11 años de observación, cinco de los cuales se excluyeron porque no cumplieron los criterios de inclusión, para una muestra final de 27 pacientes (Figura 1).

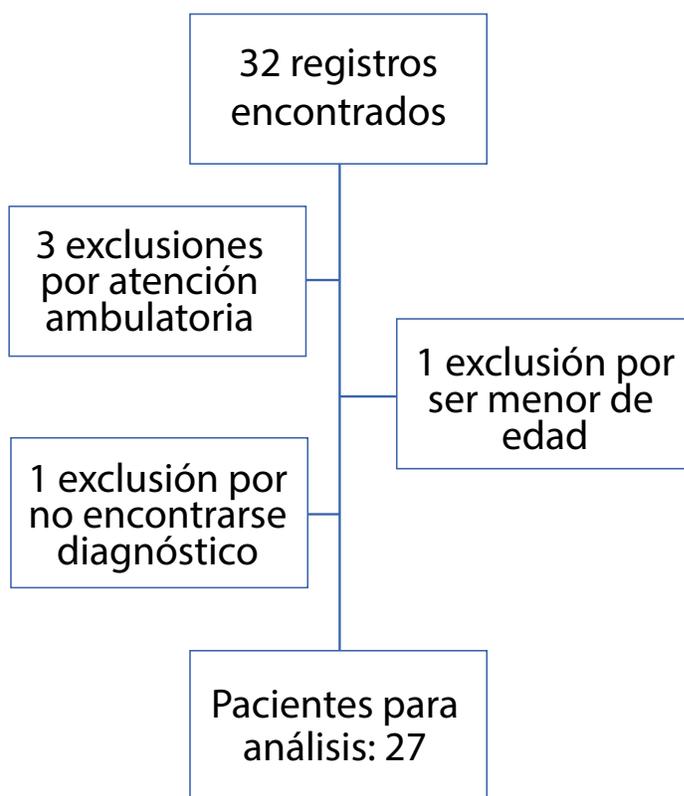


Figura 1. Población de estudio

24% provenían de Bogotá y la mitad de área rural al diagnóstico de la miasis. Los departamentos de procedencia fueron Cundinamarca (42%), y Tolima, Meta, Casanare, Boyacá y Norte de Santander (44%).

Las neoplasias de cabeza y cuello, en un 70,4%, fueron las patologías oncológicas de base, y en el 29,6% restante, el cáncer de mama fue la prevalente. En quienes se encontró estadificación del cáncer, el más frecuente fue 29% en estadio IV.

**Tabla 1.** Características sociodemográficas, clínicas, oncológicas y de la localización; tratamiento de la miasis en 27 pacientes oncológicos atendidos durante 11 años en el INC, Bogotá, Colombia.

Características generales al ingreso	N=	Proporción
<b>Sociodemográficos</b>		
Hombre	20	74%
<b>Edad</b>		
Media	69	IQR 20
<40 años	3	11.5%
40-60 años	3	11.1%
>60 años	21	77%
Rural	13	48%
Subsidiado	21	77%
<b>Estadio Oncológico</b>		
No estadificado	14	51%
IIB	2	7%
III	3	12%
IV	8	30%
<b>ECOG</b>		
ECOG 0	2	7%
ECOG 1	6	22%
ECOG 2	6	22%
ECOG 3	5	18%
Sin dato	8	29%
<b>Manejo oncológico</b>		
Neoplasia de cabeza y cuello	19	70%
Quimioterapia	7	25%
Radioterapia	4	14%
Corticoides sistémicos	2	7%
<b>Ingreso por miasis</b>		
Días de estancia	8	IQR 24
Vivo al egreso	23	85%
Taquicardia al ingreso	12	44%
<b>Tipo de miasis</b>		
Cutanea	1	3%
Heridas	24	89%
Cavitaria	2	8%
Uso de ivermectina	23	85%
Uso de tratamiento Tópico	16	60%
Curaciones	20	85%
Uso de Antibióticos	22	81%
Leucocitos	10280	IQR 5810
Eosinofilos	110	IQR 185

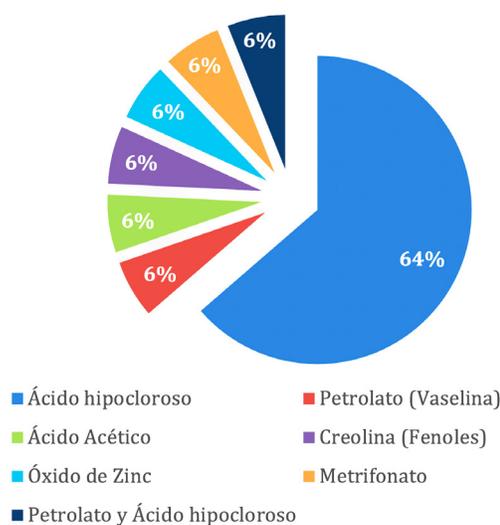
La mediana de tiempo entre el diagnóstico oncológico y el diagnóstico de miasis fue de 281, días con un RIQ de 500. Al momento del diagnóstico de miasis, solo el 7% de los pacientes recibía corticoides, el 25% había recibido quimioterapia con una mediana de tiempo de 40 días entre la última dosis y el inicio de la infección, y el 14% había recibido radioterapia con una mediana de 206 días entre la última sesión y el diagnóstico. De acuerdo con la funcionalidad del paciente, el 40.7% se encontró con un ECOG de 1 o 2.

Ningún paciente consultó en el cuadro de miasis por fiebre; el 21% evidenció las larvas, el 62% refirió dolor severo en el sitio de la infestación, 29% presencia de secreción y 18% astenia. Como signos de respuesta inflamatoria, el 44% presentó taquicardia y la mediana de leucocitos al ingreso fue de 10280 con RIQ de 5810 y la mediana de eosinófilos de 110.

En cuanto a la clasificación del tipo de miasis se encontró que con mayor frecuencia corresponde a miasis de heridas en un 89%, 7.3% de miasis cavitaria y sólo un caso (3.7%) de miasis cutánea.

A 85% de los pacientes se les administró ivermectina, y el 75% fue llevado a curaciones de la herida, 1 a 6 durante su estancia hospitalaria. No se documentaron complicaciones profundas o requerimiento de desbridamiento quirúrgico. En el grupo de pacientes a los cuales se les practicó remoción mecánica de las larvas, el 60% requirió manejo concomitante con tratamientos tópicos para desbridamiento y limpieza del tejido infestado (Figura 2).

## Otros Tratamientos



**Figura 2.** tratamientos tópicos adicionales

El 70% de los pacientes requirió cubrimiento antibiótico por sobreinfección, de ese porcentaje, 68% recibió Ampicilina/sulbactam y en menor porcentaje, Piperacilina Tazobactam, Cefazolina, Metronizadol, Ciprofloxacina, Oxacilina y Clindamicina. La mediana de estancia hospitalaria fue de 8 días con RIQ de 4.

## Discusión

En la literatura hay varios reportes de caso principalmente para población general o con otras patologías, incluidos varios informes colombianos, pero no hay estudios limitados a población con cáncer, solo existe uno en India, en el que se vinculan 25 pacientes, oncológicos para un estudio sobre tratamiento con tres medicamentos contra las larvas, Patel y cols (13). Teniendo en cuenta las condiciones biogeográficas de Colombia, y al considerar que se trata de un país megadiverso dentro del cual se incluyen los parásitos —que pueden compartir ciclos con los humanos o estos ser hospederos obligados o accidentales, como pueden ser consideradas las miasis—, y debido a la falta de evidencia en la literatura mundial sobre la infestación por miasis especialmente en el paciente oncológico, se identificó la necesidad de realizar un estudio de naturaleza descriptiva de la población que presenta la enfermedad en el INC como centro oncológico de referencia en Colombia.

En este estudio se realizó la descripción de las características sociodemográficas, clínicas y oncológicas de dicha población. Se encontró una mediana de edad mayor a la encontrada por Patel y cols (13) en pacientes con cáncer y por Almeida et al (14) en población general que presentaba miasis de cabeza y cuello (15); esto se explica posiblemente por la mayor prevalencia de cáncer en población de mayor edad. No se encontró diferencia significativa entre la procedencia urbana y rural de la población, algunos estudios han descrito diferencias etiológicas porque la causada por *Cochliomyia hominivorax* (17) es más frecuente en población rural por la presencia de animales domésticos o silvestres. En cuanto al sitio de procedencia donde posiblemente se dio la infestación por miasis, se encuentra que la mayoría de pacientes (n=18) procedían de áreas por debajo de los 2.000 metros sobre el nivel del mar (msnm) y de estos la mayor parte (n=15) de áreas por debajo de 1.500 msnm, la presencia en municipios por encima de los 2000 msnm puede deberse a un sesgo de información, porque los pacientes pudieron haberse desplazado de su sitio de vivienda para estar más cerca del centro

de atención. Si se tiene en cuenta que en el caso de *Cochliomyia hominivorax*, los casos reportados en la literatura se asocian con población rural, por la presencia de fauna doméstica o silvestre, que se constituye en un factor de riesgo para que el humano adquiera la infección, o por otro lado, los pacientes pueden vivir en zonas muy cercanas a Bogotá, en sitios en cuyos peridomicilios (9) se encuentran animales domésticos o de vida silvestre, mientras que los pacientes procedentes de áreas urbanas se han tratado de relacionar con especies del género *Lucilia*, *L. sericata* (16) y *L. eximia* (Calvopina et al, 2020) (4) (17, 18).

En cuanto a las condiciones sociales de los pacientes, se encontró que la mayor parte pertenecía a estratos socioeconómicos de bajos ingresos, lo cual concuerda con otros estudios (16,19).

En esta serie de casos se encontró una mayor proporción de miasis de heridas, lo cual incrementó el porcentaje de visualización de las larvas comparado con otros estudios como el de Fernandes y cols (15), quienes reportaron una proporción del 29% comparada con el presente estudio, que encontró 89%. La visualización de larvas en el 77% de los pacientes al ingreso se relaciona probablemente con la alta proporción de miasis de heridas en la presente serie de casos. Por tratarse de población oncológica, con compromiso de la piel y tejidos blandos por el tumor o por efectos secundarios de los tratamientos oncológicos y quirúrgicos, se observó una proporción mayor de miasis de heridas comparada con otros estudios (2,15, 20, 21).

A pesar de que la miasis puede cursar con gran compromiso local, no tiene gran repercusión en la estabilidad clínica y la respuesta inflamatoria sistémica del paciente. En este estudio, solo 44% presentó taquicardia al momento del ingreso, ningún paciente presentó fiebre, diaforesis o somnolencia. Estos hallazgos concuerdan con los reportes de los estudios en informes de casos en pacientes con una patología oncológica de base (9,10).

En cuanto al intervalo del tiempo entre la quimioterapia o radioterapia, y el momento de presentación de la miasis, se encontró una alta variabilidad en el tiempo medido en días desde la realización del procedimiento, con rangos intercuartílicos muy amplios que no permiten hacer asociaciones; no se encuentra en la literatura

revisada asociación entre quimio o radioterapia y la infestación por larvas (22); adicionalmente, es difícil imputar causalidad o asociación entre la miasis y el estado funcional, incluso su direccionalidad causal por la presencia de demasiadas variables de confusión. Es decir, es probable que la dirección sea inversa: el tiempo medio de hospitalización por miasis en nuestra población fue de 8 días, que supera ampliamente al encontrado por Sherman (16), quien lo reporta en 4.8 días en pacientes con cáncer. Un posible confusor de este hallazgo es que más del 50% de nuestra población requirió otros tratamientos para el cáncer o comorbilidades asociadas, lo que contribuyó a un mayor tiempo de estancia hospitalaria.

Solo 29% de pacientes con secreción purulenta franca en herida fue bajo, hallazgo que es compatible con el mecanismo inmune de respuesta a la infestación por larvas, por la inhibición que provoca de la migración de polimorfonucleares y está de acuerdo con los hallazgos de otras descripciones de casos (22, 23), en las cuales la secreción por heridas no es un hallazgo consistente y está descrita como hemática escasa en las descripciones previas en la literatura (22).

La infestación larvaria genera una fuerte respuesta humoral y estímulo a la producción medular y migración de eosinófilos al tejido; la eosinofilia no fue un hallazgo consistente en los pacientes estudiados, similar a lo reportado por otros estudios (14).

La mayoría de los pacientes recibió tratamiento con ivermectina; su uso como terapia sistémica para el control de infestación larvaria se describe en estudios observacionales (9, 22), contando con plausibilidad biológica y más recientemente, otros autores (24,25,26) encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el tiempo de descarga de larvas muertas en pacientes a los que se les administró ivermectina vs. tratamiento con instilación de cloroformo y aceite de trementina en un estudio con 80 individuos con miasis nasal. Es importante recalcar que los pacientes de esta serie de casos, que no recibieron dicho fármaco y solo fueron intervenidos con curaciones, presentaron igualmente desenlaces favorables en cuanto a control del foco de infestación. Sin embargo, en otros estudios se muestra una reducción en el tiempo de infestación y las posibles complicaciones, además que se evita la molestia para el paciente porque como lo describen Ribeiro et al (26), este procedimiento es incómodo y doloroso.

No se encuentra en la literatura revisada qué tipo de bacterias producen sobreinfección en el contexto de infestación por miasis, y la literatura disponible es divergente en cuanto al uso o no de antibióticos; sin embargo, en nuestro estudio se aplicó la terapia antibiótica empírica dirigida en los casos en que se sospechó sobreinfección. La terapia antibiótica más frecuente fue con betalactámicos para el cubrimiento de Gram negativos y cocos gram positivos sensibles a la meticilina.

En cuanto al uso de otras terapias, se encontró que el ácido hipocloroso fue la principal terapia asociada durante las curaciones; por su pH y baja toxicidad a la concentración de 0.01%, se utiliza comúnmente en curaciones y puede tener efecto bactericida tópico sin inhibir la regeneración tisular (27) (28). No se encontró literatura que evaluara su efecto sobre las miasis; igualmente, se documentó de forma intrahospitalaria el uso de fenoles en un paciente. No existe evidencia médica que soporte su uso, y por el contrario, se han reportado múltiples casos de pacientes que han presentado toxicidad sistémica y local por uso médico y no médico del mismo (29). Llama la atención el caso de un paciente que, de forma extrahospitalaria, utilizó de manera tópica organofosforados en herida infestada por miasis, sin efectos tóxicos secundarios.

Por último, ningún paciente requirió tratamiento quirúrgico como consecuencia de la infestación; cuatro pacientes fallecieron durante la estancia hospitalaria pero ninguno falleció por causa directa de miasis ni por complicaciones derivadas de su tratamiento, lo que contrasta con los datos de otras series de casos en los cuales se registró mortalidad derivada directamente de la infestación larvaria (22).

El estudio tiene como limitación la no identificación de las larvas causantes de la infestación; dado que se trata de un estudio retrospectivo, existe un posible sesgo de referenciación. Por otro lado, debido a que el INC es centro de referencia para el tratamiento del cáncer en el país, se reciben pacientes de mayor complejidad y el tipo de población pertenece predominantemente a estratos socioeconómicos bajos. A pesar de lo anterior, surgen varias interrogantes que pueden ser parte de estudios futuros que permitan establecer si existe la presencia de especies de artrópodos productores de miasis en zonas no descritas anteriormente, si la presencia de miasis es un factor de mal pronóstico en pacientes oncológicos, si la ivermectina tiene eficacia en el tratamiento de miasis, si el uso de soluciones

con hipoclorito mejora los resultados en las heridas de pacientes oncológicos, si es realmente necesaria la terapia antibiótica empírica en pacientes no sépticos con miasis y finalmente, establecer cuáles son los agentes bacterianos que más frecuentemente generan sobreinfección en miasis.

## Conclusiones

La miasis cutánea en pacientes del INC suele presentarse en el primer año del diagnóstico oncológico en estratos económicos bajos y procedentes de fuera de Bogotá. El cáncer de cabeza y cuello sigue presentando los sitios más frecuentes, relacionado con heridas quirúrgicas. La respuesta al tratamiento local con limpieza y sistémico con ivermectina es favorable, y se tiene que considerar de forma individual la necesidad de antibioterapia empírica sistémica parenteral, dada la baja prevalencia de coinfección bacteriana. Este estudio permite realizar un acercamiento a las características demográficas y clínicas de los pacientes con cáncer que sufren infestación por miasis, las conclusiones y las posibles relaciones que se establecen deben ser tomadas con cautela por el diseño del estudio, que no permite establecer asociaciones.

## Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos establecidos por el Instituto Nacional de Cancerología y la Universidad Nacional de Colombia en cuanto al manejo y confidencialidad de datos de los pacientes.

## Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Se obtuvo exención de realización de consentimiento informado por parte de los comités de ética, dado el riesgo mínimo de la investigación y carácter retrospectivo de los casos analizados. Toda la información recolectada se encuentra en custodia del Instituto Nacional de Cancerología, en la plataforma RedCap, en la cual se recolectaron los datos.

## Fuentes de financiación

No se tuvo financiación para el presente estudio.

## Conflicto de intereses

No existen conflictos de interés por parte de los autores del presente estudio.

## Referencias

1. Hall MJ, Wall RL, Stevens JR. Traumatic Myiasis: A Neglected Disease in a Changing World. *Annu Rev Entomol.* 2016;61:159-76.
2. Francesconi F, Lupi O. Myiasis. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Jan;25(1):79-105. doi: 10.1128/CMR.00010-11. PMID: 22232372; PMCID: PMC3255963. <https://doi.org/10.1128/CMR.00010-11>.
3. Zumpt F. 1965. Myiasis in man and animals in the Old World. Butterworths, London, United Kingdom.
4. Biswas S, Mc Nerney P. Myiasis on a giant squamous cell carcinoma of the scalp: a case report review of relevant literature. *World J Oncol.* 2016;7(2-3):34-39. <https://doi.org/10.14740/wjon966w>
5. Calvopina M, Ortiz-Prado E, Castañeda B, Cueva I, Rodríguez-Hidalgo R, Cooper P. Human myiasis in Ecuador. *Plos Negl Trop Dis.* 2020;14(2):e0007858. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007858>.
6. Singh A, Singh Z. Incidence of myiasis among humans-a review. *Parasitol Res.* 2015 Sep;114(9):3183-99. <https://doi.org/10.1007/s00436-015-4620-y>.
7. González C, Salamanca JC, Olano VA, Pérez CF. Miasis cavitaria. Reporte de un caso. *Revista Med.* 2008;16(1):95-98.
8. Ruiz-Zapata JD, Figueroa-Gutiérrez LM, Mesa-Franco JA, Moreno-Gutiérrez PA. Umbilical Myiasis by *Cochliomyia hoominivorax* in an infant in Colombia. *Front Med.* 2020;6:92 <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00292>. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00292>
9. Villamil-Gómez WE, Cardona-Ospina J, Prado-Ojeda JS, Hernández-Prado H, Figueroa M, Causil-Morales PN, Pérez-Reyes K, Palechor-Ocampo LA, Rodríguez-Morales AJ. Pin-site Myiasis caused by screwworm fly in non-healed wound, Colombia. *Emerging Infectious Diseases.* 2019;25(2):379-380. <https://doi.org/10.3201/eid2502.181053>
10. Osorio J, Moncada L, Molano A, et al. Role of ivermectin in the treatment of severe orbital myiasis due to *Cochliomyia hominivorax*. *Clin Infect Dis.* 2006 Sep 15;43(6):e57-9. <https://doi.org/10.1086/507038>. Epub 2006 Aug 8
11. Africano FJ, Faccini-Martínez AA, Pérez CE, Espinal A, Bravo JS, Morales C. Pin-site myiasis caused by screwworm fly, Colombia. *Emerg Infect Dis.* 2015 May;21(5):905-6. <https://doi.org/10.3201/eid2105.141680>
12. Lazaro SA, Gordillo FD, De Carli JP, Trentin MS, Dogenski LC, De Conto F. Treatment of facial myiasis in an elderly patient

- with oral squamous cell carcinoma: Case report. *Int J Surgery. Case reports.* 2020;71:260-265. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.05.015>
13. Almeida JA, De Oliveira LV, Jayme PU, Leal E, Callou G, AlvesR, Calcavanti B. Head and neck myiasis: a case series and review of the literature. *Oral and maxillofacialsurgery.*2017;124(5):e249-e256. <https://doi.org/10.1016/j.0000.2017.06.120>.
  14. Patel BC, Ostwal S, Sanghavi PR, Joshi G, Singh R. Management of Malignant Wound Myiasis with Ivermectin, Albendazole, and Clindamycin (Triple Therapy) in Advanced Head-and-Neck Cancer Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J Palliat Care.* 2018 Oct-Dec;24(4):459-464. <https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC.112.18>
  15. Sayced A, Ahmed A, Sharma SC, Hasan SA. Ivermectin a novel of treatment of nasal and nasopharyngeal myiasis. *Indian J Otolaryngology and Head and Neck Surgery.* *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71:2019-2024. <https://doi.org/10.1007/s12070-018-1444-y>
  16. Fernandes LF, Pimenta FC, Fernandes FF. First report of human myiasis in Goiás state, Brazil: frequency of different types of myiasis, their various etiological agents, and associated factors. *J Parasitol.* 2009 Feb;95(1):32-8. <https://doi.org/10.1645/GE-1103.1>.
  17. Sherman RA. Wound myiasis in urban and suburban United States. *Arch Intern Med.* 2000 Jul 10;160. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.13.2004>
  18. Pinilla B., T.; Acuña, Y.; Cortes B., D.; Díaz R., A.; Segura, A.; Bello, F.J.: Ciclo biológico y dietas de *Lucilia sericata* Rev. U.D.C.A Act. & Div. Cient. 13 (2): 153-161, 2010.
  19. Osorio J, Moncada U, Segura A. Arias F. Torres RD, Sussman O. Miasis autóctona de Bogotá. *Infectio.*2008;12:101.
  20. Batista-da-Silva JA, Moya-Borja GE, Queiroz MM. Factors of susceptibility of human myiasis caused by the New World screw-worm, *Cochliomyia hominivorax* in São Gonçalo, Rio de Janeiro, Brazil. *J Insect Sci.* 2011;11:14. <https://doi.org/10.1673/031.011.0114>
  21. Rodríguez Diego Jesús Gregorio, Olivares Orozco Javier Lorenzo, Sánchez Castilleja Yolanda, Arece García Javier. El Gusano Barrenador del Ganado, *Cochliomyia hominivorax* (Diptera: Calliphoridae): un problema en la salud animal y humana. *Rev Salud Anim;* 38( 2 ): 120-130.
  22. Visciarelli E, Costamagna S, Lucchi L, Basabe N. Human myiasis in Bahía Blanca, Argentina: Period 2000/2005. *Neotrop Entomol* 2007;36(4):605-11. <https://doi.org/10.1590/s1519-566x2007000400021>
  23. Girardeau FM, Scroferneckner ML. Myiasis in patients with head and neck cancer: Seldom described but commonly seen. *Ear Nose Throat J.* 2017 Jul;96(7):E19-E22. <https://doi.org/10.1177/014556131709600704>
  24. Gopalakrishnan S, Srinivasan R, Saxena SK, Shanmugapriya J. Myiasis in different types of carcinoma cases in southern India. *Indian J Med Microbiol.* 2008 Apr-Jun;26(2):189-92. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.40542>.
  25. Ahmed SS, Ahmed W, Bey A. Myiasis of Maxilla: Report of a Case. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2011;4(3):248-249. doi:10.5005/jp-journals-10005-1119. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1119>
  26. Otranto D. The immunology of myiasis: parasite survival and host defense strategies. *Trends Parasitol.* 2001 Apr;17(4):176-82. [https://doi.org/10.1016/s1471-4922\(00\)01943-7](https://doi.org/10.1016/s1471-4922(00)01943-7).
  27. Ribeiro FAQ, Pereira CSB, Alves AA, Marcon MA. Treatment of human cavitary myiasis with oral ivermectin. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2001;67(6):755-761.
  28. Robson MC, Payne WG, Ko F, Mentis M, Donati G, Shafii SM, Culverhouse S, Wang L, Khosrovi B, Najafi R, Cooper DM, Bassiri M. Hypochlorous Acid as a Potential Wound Care Agent: Part II. Stabilized Hypochlorous Acid: Its Role in Decreasing Tissue Bacterial Bioburden and Overcoming the Inhibition of Infection on Wound Healing. *J Burns Wounds.* 2007 Apr 11;6:e6.
  29. Gross BG. Cardiac arrhythmias during phenol face peeling. *Plast Reconstr Surg.* 1984 Apr;73(4):590-4. <https://doi.org/10.1097/00006534-198404000-00012>
  30. Vearrier D, Jacobs D, Greenberg MI. Phenol Toxicity Following Cutaneous Exposure to Creolin®: A Case Report. *J Med Toxicol.* 2015 Jun;11(2):227-31. <https://doi.org/10.1007/s13181-014-0440-1>.

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Guía de práctica clínica para la prevención primaria y secundaria y diagnóstico temprano de cáncer gástrico

### Clinical practice guide for primary and secondary prevention and early diagnosis of gastric cancer

Ricardo Oliveros-Wilches<sup>a</sup>, Carlos Fernando Grillo-Ardila<sup>b</sup>, María Vallejo-Ortega<sup>c</sup>, Fabio Gil-Parada, Mauricio Cardona-Tobón, David Páramo-Hernández, Eduardo Cuello-Lacouture, Adriana Rengifo-Pardo, Álvaro Bedoya-Urresta, Camilo Blanco-Avellaneda, Gustavo Landazábal-Bernal, Rómulo Vargas-Rubio, Raúl Pinilla-Morales, Gimar Facundo-Navia, Carlos Calderón-Franco, Steffany Villate-Soto, Andrea García-López, Jenny Torres-Castillo, Yury Medina-Rojas, Juan Alzate-Granados, Luisa del Río-Ospina, Ana Torres-Amaya, Rodrigo Pardo-Turriago

Fecha de sometimiento: 22/12/2020, fecha de aceptación: 15/06/2021

Disponible en internet: 30/06/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.754>

#### Abstract

**Objetivo:** Generate recommendations for primary and secondary prevention, treatment of gastric preneoplastic lesions, and early diagnosis of gastric cancer in the adult population, to increase the detection of gastric cancer in early stages.

**Material and methods:** The developer group was made up of health professionals, decision-makers, and a representative of the patients. Answerable clinical questions were constructed and outcomes were graded. The search for information in MEDLINE was carried out; EMBASE and CENTRAL, being updated on October 18, 2018. The search also covered other sources of information such as the Colombian Journal of Gastroenterology and the “snowball” reading of the references included. Experts in the field were contacted to identify studies. For the construction of the recommendations, a consensus was made according to the guidelines proposed by the GRADE methodology, weighing the benefits, the adverse effects derived from the intervention, the preferences of the patients, and the potential impact of the interventions on costs.

**Results:** The short version of the “Clinical practice guidelines for the primary, secondary, and early diagnosis of gastric cancer” is presented together with its supporting evidence and respective recommendations.

**Conclusions:** As a central recommendation for implementation, it is recommended to eradicate *H. pylori* infection in patients with or without risk factors in whom it is detected to prevent gastric cancer precursor conditions. The Guide will need to be updated in three years.

**Keywords:** Clinical practice guide, gastric neoplasms, gastric cancer, primary prevention, secondary prevention.

#### Resumen

**Objetivo:** Generar recomendaciones basadas en la evidencia, para la prevención primaria y secundaria, el tratamiento de las lesiones preneoplásicas y el diagnóstico temprano del cáncer gástrico en población adulta, con el propósito de reducir la carga de la enfermedad.

**Materiales y métodos:** El grupo desarrollador estuvo integrado por profesionales de la salud y tomadores de decisiones. Se construyeron preguntas clínicas contestables y se realizó la graduación de los desenlaces. Se elaboró la búsqueda de la información en MEDLINE; EMBASE y CENTRAL, siendo actualizada el 18 de octubre de 2018. La pesquisa también abarcó otras fuentes de información como la Revista Colombiana de Gastroenterología y la lectura en “bola de nieve” de las referencias incluidas. Se contactó a expertos en la materia con el objetivo de identificar estudios relevantes no publicados. Para la construcción de las recomendaciones, se realizó un consenso acorde con los lineamientos propuestos

<sup>a</sup> Coordinador Unidad Funcional Gastroenterología. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

**Autora para correspondencia:** Ricardo Oliveros-Wilches. **Correo electrónico:** [roliveros4@yahoo.es](mailto:roliveros4@yahoo.es)

por la metodología GRADE, sopesando los beneficios, los efectos adversos derivados de la intervención, las preferencias de los pacientes y el potencial impacto de las intervenciones sobre los costos.

**Resultados:** Se presenta la versión corta de la “Guía de práctica clínica para la prevención primaria, secundaria y diagnóstico temprano de cáncer gástrico”, junto con su evidencia de soporte y respectivas recomendaciones.

**Conclusiones:** Como recomendación central para la implementación, se recomienda erradicar la infección por *H. pylori* en los pacientes con o sin factores de riesgo, como estrategia de prevención de las condiciones precursoras de cáncer gástrico. La Guía deberá actualizarse en tres años.

**Palabras clave:** Guía de práctica clínica, neoplasias gástricas, cáncer gástrico, prevención primaria, prevención secundaria.

## Introducción

El cáncer gástrico (CG) es un problema de salud pública (1). Cada año, en el mundo se presentan más de un millón de casos nuevos y mueren cerca de 850.000 personas. El CG es el quinto más frecuentemente diagnosticado y la tercera causa de mortalidad por cáncer (2). En Colombia, según Globocan 2018, se estima que ocurren 7.419 casos nuevos por año, representando el tercer lugar en frecuencia (7.3%) y la primera causa de mortalidad por cáncer con 5.505 casos (13.7%) (3). Colombia tiene una tasa media de mortalidad por CG cercana a 11.5 por cada 100.000 habitantes, pero posee cifras más altas en el área andina (4).

Las personas con lesiones precancerosas gástricas, como la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal y la displasia, constituyen un grupo de alto riesgo de desarrollo de cáncer gástrico (5). Esta población se beneficiaría de los esfuerzos encaminados a la prevención de la entidad. Por ahora, las acciones se dirigen a la detección de lesiones avanzadas (no existe un programa de cribado nacional), así como a la intervención sobre aquellos factores de riesgo cruciales en la carcinogénesis (6). El CG es detectado en estadios avanzados cuando las posibilidades de manejo están muy limitadas, con cifras altas de recurrencia y resultados pobres en supervivencia (7). Estos hallazgos sugieren que los esfuerzos encaminados a la prevención y detección temprana del CG constituyen, quizás, la estrategia más importante para impactar favorablemente la carga de la enfermedad (8).

Se ha establecido que los factores de riesgo más comunes para el CG incluyen la infección por *H. pylori*, el tabaquismo, la alta ingesta de sal, los antecedentes familiares de cáncer gástrico y la procedencia del paciente. El CG es una enfermedad heterogénea, con diferencias en la población según

su procedencia, con características epidemiológicas particulares relacionadas con la localización del tumor, tipo histológico, tipo de tratamiento, pronóstico y características moleculares e inmunológicas (9).

Por todo lo anteriormente expuesto, el propósito de esta guía es establecer recomendaciones en relación con la prevención primaria, secundaria y el diagnóstico temprano del CG para nuestro país. Para cumplir con este objetivo, se han planteado diferentes preguntas dirigidas a contestar cada uno de los planteamientos involucrados en el tema de la prevención primaria y secundaria. Los conceptos emitidos están basados en la mejor evidencia científica disponible y en la revisión y discusión juiciosa de la misma por expertos en el tema.

## Materiales y Métodos

Este documento es un insumo para la atención de la población colombiana con y sin factores de riesgo para cáncer gástrico, o con sospecha o diagnóstico confirmado de lesión premaligna (gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia). Esta guía recopila la evidencia disponible acerca de las intervenciones más seguras y efectivas para la prevención primaria, el cribado y el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las lesiones preneoplásicas de origen gástrico en población adulta, buscando con ello reducir la morbimortalidad asociada a esta entidad.

Este documento no abarca aspectos relacionados con la estadificación o tratamiento del cáncer gástrico, el cuidado paliativo o la rehabilitación de este tipo de pacientes. El grupo desarrollador de la guía (GDG) estuvo conformado por profesionales pertenecientes al área de medicina general, salud pública, medicina interna, gastroenterología, cirugía, patología y diseño

de políticas. Los profesionales en epidemiología clínica, que hicieron parte de la guía, diseñaron la búsqueda sistemática de la información en asocio con un experto entrenado por Cochrane.

Todos los integrantes del equipo de trabajo declararon de antemano y por escrito sus conflictos de interés. El alcance y los objetivos de la guía se definieron con la participación de los actores interesados, buscando con ello garantizar la aplicabilidad de las recomendaciones (10). La versión preliminar del documento de alcances y objetivos se socializó utilizando la página web del Instituto Nacional de Cancerología, en donde se habilitó un correo para recibir los aportes al contenido por parte de otros actores interesados. Todas las comunicaciones recibidas fueron direccionadas al GDG (11). Luego de definir la estructura de alcance y objetivos del documento, se realizó un ejercicio no formal de priorización, perfeccionando el listado de preguntas clínicas a contestar, las cuales se diseñaron en formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Desenlaces) (10) en concordancia con el documento de alcances y objetivos (11). Cada desenlace fue graduado siguiendo la metodología GRADE (12).

Una vez surtidos los pasos anteriores, se dio paso a la búsqueda sistemática de la información siguiendo los lineamientos propuestos por Cochrane. La pesquisa de la información se realizó en MEDLINE, EMBASE y CENTRAL, siendo actualizada el 18 de octubre de 2018, sin restricciones por fecha o tipo de idioma. La búsqueda también abarcó otras fuentes de información, como la Revista Colombiana de Gastroenterología y la lectura en “bola de nieve” de las referencias incluidas. También se contactó a expertos en la materia con el objeto de identificar estudios relevantes no publicados (13).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y cuando fue necesario, se procedió a identificar estudios primarios relevantes (11). Los integrantes del GDG, realizaron la lectura de títulos, resúmenes y artículos en texto completo; las discrepancias se resolvieron mediante consenso. Se utilizó la herramienta AMSTAR-2 (14) como instrumento de evaluación crítica para las revisiones sistemáticas y cuando se trató de estudios primarios, los ensayos

clínicos fueron evaluados con el instrumento de riesgo de sesgos de Cochrane (15); los estudios de exactitud diagnóstica fueron analizados implementando QUADAS-2 (16).

La síntesis de la evidencia se realizó utilizando el programa GRADEpro (17), generando los respectivos perfiles de evidencia y tablas de la evidencia a la decisión (EtD). Finalmente, para la construcción de las recomendaciones, se realizó una reunión de consenso acorde con los lineamientos propuestos por la metodología GRADE, sopesando los beneficios, los efectos adversos derivados de la intervención, las preferencias de los pacientes y el potencial impacto de las intervenciones sobre los costos. Previamente a su publicación, la guía fue revisada por dos pares revisores, quienes comentaron las recomendaciones y la evidencia de soporte.

## Resultados

A continuación, se presenta en forma sucinta la evidencia recuperada, para responder cada una de las preguntas formuladas al interior de la guía. Para mayor detalle, se invita al lector a revisar la versión larga del documento.

### *Pregunta 1: ¿Cuáles son los factores asociados a la aparición de lesiones precursoras de malignidad gástrica?*

La siguiente tabla resume algunos factores asociados al desarrollo de lesiones precursoras de malignidad gástrica.

Exposición	Medida de Asociación e Intervalo de Confianza (IC)	Calidad de la Evidencia
Cigarrillo <sup>(18)</sup>	(RR 1.48, IC 95% 1.28 a 1.71)	Muy baja ⊕○○○
Alcohol <sup>(19)</sup>	(RR 1.07, IC 95% 1.01 a 1.13)	Baja ⊕⊕○○
Sal <sup>(20)</sup>	(OR1.22, IC 95% 1.17 a 1.27)	Muy baja ⊕○○○
Nitritos y nitrosaminas <sup>(21)</sup>	Nitritos (RR 1.31, IC 95% 1.13 a 1.52)	Muy baja ⊕○○○
	Nitrosaminas (RR 1.34, IC 95% 1.02 a 1.76)	

Exposición	Medida de Asociación e Intervalo de Confianza (IC)	Calidad de la Evidencia
Historia familiar <sup>(22)</sup>	Familiar primer grado (RR 2.71, IC 95% 2.08 a 3.53)	Muy baja ⊕○○○
	Familiar segundo grado (RR 2.35, IC 95% 1.96 a 2.81)	
H. pylori <sup>(23)</sup>	Cepa positiva CAG-A (RO 2.82, IC 95% 1.96 a 4.06)	Muy baja ⊕○○○
	Cepa positiva VAC-A s1m1 (OR 1.75, IC 95% 1.04 a 2.96)	
	Cepa positiva tnpA (OR 3.42, IC 95% 1.09 a 10.70)	
Humo de leña <sup>(24)</sup>	(OR 2.50, IC 95% 1.73 a 3.63)	Muy baja ⊕○○○
Consumo de cítricos <sup>(25)</sup>	(RR 0.87, IC 95% 0.76 a 0.99)	Muy baja ⊕○○○
Consumo de verduras <sup>(26)</sup>	(RR 0.81, IC 95% 0.75 a 0.88)	Muy baja ⊕○○○
Ejercicio <sup>(27)</sup>	(RR 0.81, IC 95% 0.68 a 0.96)	Muy baja ⊕○○○
Uso de refrigerador <sup>(28)</sup>	(OR 0.70, IC 95% 0.56 a 0.88)	Baja ⊕⊕○○

Fuerza	Resumen
Fuerte a favor	Se recomiendan las actividades dirigidas a promover la actividad física y la alimentación saludable (rica en frutas y verduras) para la prevención del cáncer gástrico en adultos <b>Calidad de la evidencia: Muy baja</b> ⊕○○○
Fuerte a favor	Se recomienda desestimular el consumo de tabaco, alcohol y el alto consumo de sal (más de 3 g por día) debido a la mayor probabilidad de ocurrencia de condiciones precursoras de cáncer gástrico en adultos <b>Calidad de la evidencia: Muy baja</b> ⊕○○○
Punto de buena práctica	Tener familiares de primer grado de consanguinidad con cáncer gástrico incrementa el riesgo de padecerlo; sin embargo, no hay evidencia ni a favor ni en contra de hacer búsqueda activa mediante endoscopia digestiva alta en estos pacientes. Por lo tanto, se debe individualizar la conducta, ponderando otros factores de riesgo presentes.

## Pregunta 2. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de erradicar la infección por helicobacter pylori para prevenir la aparición de cáncer gástrico en población adulta?

### Erradicación de H. pylori comparado con placebo o no tratamiento en pacientes aparentemente sanos o con lesiones preneoplásicas

Una revisión sistemática<sup>(29)</sup> evaluó la efectividad y la seguridad de erradicar la infección por H. pylori para la prevención de cáncer gástrico en adultos asintomáticos aparentemente sanos o con lesiones preneoplásicas (gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia). Evidencia de baja calidad sugiere que, cuando se compara frente a placebo o no tratamiento, erradicar la infección por H. pylori reduce la incidencia de cáncer gástrico (RR 0.66, IC 95% 0.46 a 0.95) sin que esto se vea reflejado en una menor mortalidad por cáncer gástrico (RR 0.67, IC 95% 0.40 a 1.11). El análisis por subgrupos acorde a población incluida (aparentemente sana versus con lesiones preneoplásicas) no documentó diferencias estadísticamente significativas, lo que sugiere que el efecto de la intervención podría no ser diferente entre los subgrupos (valor de p prueba de subgrupos: 0.45). Ninguno de los estudios incluidos reportó efectos adversos derivados de la terapia.

### Erradicación de H. pylori acorde al tipo de lesión preneoplásica

Una revisión sistemática (30) evaluó la efectividad de erradicar la infección por H. pylori para la prevención de cáncer gástrico en pacientes con lesiones preneoplásicas (gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia). Evidencia de baja calidad sugiere que, cuando se compara frente al grupo control, la terapia de erradicación para H. pylori podría estar asociada con una menor incidencia de cáncer gástrico (OR 0.66, IC 95% 0.46 a 0.94), sin que el análisis por subgrupos acorde al subtipo de población incluida documente diferencias estadísticamente significativas (valor de p prueba de subgrupos: 0.60).

Fuerza	Resumen
Fuerte a favor	Se recomienda erradicar la infección por H. pylori en los pacientes con o sin factores de riesgo en quienes se detecte para prevenir las condiciones precursoras de cáncer gástrico. <b>Calidad de la evidencia: Muy baja</b> ⊕○○○

**Pregunta 3. ¿Cuál es la exactitud diagnóstica de las pruebas invasivas y no invasivas para confirmar la presencia de lesiones precursoras de malignidad (gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia)?**

**Endoscopia convencional con luz blanca**

Una revisión sistemática (31) evaluó la exactitud diagnóstica de la endoscopia convencional de luz blanca para la detección de cáncer gástrico en estadio temprano. La endoscopia con luz blanca posee una sensibilidad de 0.48 (IC 95% 0.39 a 0.57) con una especificidad de 0.67 (IC 95% 0.62 a 0.71), lo que corresponde a un LR+ de 1.5 junto con un LR- de 0.7. La calidad de la evidencia fue muy baja.

**Endoscopia de alta definición con luz blanca**

Un estudio de exactitud diagnóstica (32) evaluó el desempeño operativo de la endoscopia con luz blanca de alta definición para el diagnóstico de metaplasia intestinal gástrica. La endoscopia con luz blanca de alta definición posee una sensibilidad del 0.75 (IC 95% 0.62 a 0.85) con una especificidad del 0.94 (IC 95% 0.90 a 0.97), lo que corresponde a un LR+ de 13.0 junto con un LR- de 0.25. Resultados que significan que la endoscopia de alta definición posee un excelente desempeño a la hora de detectar metaplasia intestinal pero un mal desempeño para descartar esta entidad. La calidad de la evidencia fue moderada.

**Endoscopia con imagen mejorada**

Una revisión sistemática (33) evaluó la exactitud diagnóstica de la endoscopia con imagen mejorada para la detección de metaplasia o displasia gástrica. La endoscopia con imagen mejorada posee una sensibilidad de 0.65 (IC 95% 0.56 a 0.74) con una especificidad de 0.93 (IC 95% 0.88 a 0.97), lo que corresponde a un LR+ de 7.5 junto con un LR- de 0.36. Resultados que significan que esta prueba posee un buen desempeño a la hora de detectar metaplasia o displasia gástrica pero un mal desempeño cuando se desea descartar esta entidad. La calidad de la evidencia fue muy baja.

**Endoscopia con imagen mejorada y magnificación endoscópica**

Una revisión sistemática (33) evaluó la exactitud diagnóstica de la Endoscopia con Imagen Mejorada

con Magnificación Endoscópica para la detección de metaplasia o displasia gástrica. La endoscopia con imagen mejorada con magnificación endoscópica posee una sensibilidad de 0.76 (IC 95% 0.61 a 0.87) con una especificidad de 0.89 (IC 95% 0.80 a 0.94), lo que corresponde a un LR+ de 6.3 junto con un LR- de 0.28. Resultados que significan que esta prueba posee un buen desempeño a la hora de detectar metaplasia o displasia gástrica pero un mal desempeño cuando se desea descartar esta entidad. La calidad de la evidencia fue muy baja.

**Endomicroscopía confocal láser**

Una revisión sistemática (34) evaluó la exactitud diagnóstica de la endoscopia acompañada de endomicroscopía confocal láser para la detección de gastritis atrófica. La endoscopia acompañada de endomicroscopía confocal láser posee una sensibilidad de 0.88 (IC 95% 0.85 a 0.90) y una especificidad de 0.98 (IC 95% 0.98 a 0.98), lo que corresponde a un LR+ de 44.0 junto con un LR- de 0.12. Resultados que significan que la endoscopia acompañada de endomicroscopía con focal laser posee un excelente desempeño a la hora de detectar la presencia de gastritis atrófica y un buen desempeño a la hora de descartar dicha condición. La calidad de la evidencia fue moderada. Otra revisión sistemática (34) evaluó la exactitud diagnóstica de la endoscopia acompañada de endomicroscopía confocal láser para la detección de metaplasia intestinal gástrica. Se documentó una sensibilidad de 0.93 (IC 95% 0.91 a 0.94) y una especificidad de 0.98 (IC 95% 0.98 a 0.98), lo que corresponde a un LR+ de 46.0 junto con un LR- de 0.07. Esto significa que la endomicroscopía con focal laser posee un excelente desempeño a la hora de detectar o descartar la presencia de metaplasia intestinal. La calidad de la evidencia fue muy baja.

**Cresta azul clara para diagnosticar metaplasia intestinal**

Una revisión sistemática (35) evaluó la exactitud diagnóstica de la cresta azul clara bajo endoscopia con imagen mejorada con magnificación endoscópica para la detección de metaplasia intestinal gástrica. La cresta azul clara tiene una sensibilidad del 0.86 (IC 95% 0.83 a 0.89) y una especificidad de 0.88 (IC 95% 0.84 a 0.91), lo que corresponde a un LR+

de 7.13 junto con un LR- de 0.15. Lo que significa que con esta técnica endoscópica se posee un buen desempeño a la hora de detectar o descartar la presencia de metaplasia intestinal. La calidad de la evidencia fue muy baja.

#### **Pepsinógeno sérico para detección de cáncer gástrico en población considerada de riesgo promedio**

Una revisión sistemática (36) evaluó la exactitud diagnóstica del Pepsinógeno I (PGI) y la relación Pepsinógeno I/Pepsinógeno II (PGI/PGII) para la detección de cáncer gástrico. Los autores encontraron que, para el punto de corte PGI <70ng/ml y relación PGI/PGII < 3.0, poseen una sensibilidad de 0.77 (IC 95% 0.69 a 0.83) y una especificidad de 0.73 (IC 95% 0.72 a 0.73); lo que corresponde a un LR + 2.8 y a un LR- de 0.31. Esto significa que el pepsinógeno sérico posee un pobre desempeño a la hora de detectar o descartar la presencia de Cáncer gástrico. La calidad de la evidencia fue muy baja.

#### **Pepsinógeno sérico para detección de cáncer gástrico en población considerada de alto riesgo**

Una revisión sistemática (36) evaluó la exactitud diagnóstica del PGI y PGI/PGII para la detección de cáncer gástrico. La prueba se analizó en pacientes en periodo de seguimiento por gastritis atrófica, metaplasia y cáncer gástrico. Los autores encontraron, para los puntos de corte de PGI <70 ng/mL y relación PGI/PGII < 3.0, una sensibilidad de 0.57 (IC 95% 0.49 a 0.65) y una especificidad de 0.80 (IC 95% 0.76 a 0.84), lo que corresponde a un LR + de 2.8 junto con un LR- de 0.53; esto debe interpretarse así: el pepsinógeno sérico posee un pobre desempeño a la hora de detectar o descartar la presencia de cáncer gástrico, en esta población considerada de alto riesgo. La calidad de la evidencia fue muy baja.

#### **Gastrina-17 para diagnosticar gastritis atrófica**

Una revisión sistemática (37) evaluó la exactitud diagnóstica de Gastrina-17 para la detección de gastritis atrófica. La gastrina-17 posee una sensibilidad de 0.48 (IC 95% 0.45 a 0.51) y una especificidad de 0.79 (IC 95% 0.77 a 0.81), lo que corresponde a un LR+ de 2.5 junto con un LR- de 0.5. La calidad de la evidencia fue muy baja.

#### **Combinación G-17, pepsinógeno I - II y anticuerpo IgG para H. pylori para diagnosticar gastritis atrófica**

Una revisión sistemática (38) evaluó la exactitud diagnóstica del uso combinado de las pruebas G-17 para antro, PGI, PGII, y anticuerpo IgG para H. pylori (HPab) para la detección de gastritis atrófica de cualquier ubicación. Los autores encontraron que la sensibilidad de la prueba fue de 0.75 (IC 95% 0.62 a 0.84) con una especificidad de 0.96 (IC 95% 0.93 a 0.97). El LR+ fue de 16.9 con un LR- de 0.2; es decir, que el uso combinado de estas pruebas posee un excelente desempeño a la hora de detectar gastritis atrófica pero un pobre desempeño cuando se pretende descartar esta condición. La calidad de la evidencia fue muy baja.

Fuerza	Resumen
Fuerte a favor	Se recomienda el uso de endoscopia de luz blanca (más cromoendoscopia siempre que esté disponible) con biopsia según protocolo de Sidney para la detección de condiciones precursoras y lesiones preneoplásicas gástricas en pacientes con sospecha. Calidad de la evidencia: Muy baja ⊕○○○

#### **Pregunta 4. ¿Cuál debe ser la periodicidad de la endoscopia para el seguimiento de las lesiones precursoras de malignidad para la detección temprana de cáncer gástrico en población adulta?**

Para resolver esta pregunta, el grupo recuperó siete documentos, los cuales fueron objeto de evaluación metodológica. A continuación, se presenta la síntesis narrativa:

#### **Recomendaciones de vigilancia endoscópica de pacientes con lesiones preneoplásicas**

La Sociedad Americana de Gastroenterología Endoscópica (AGREE II 34%)(39) desarrolló unos estándares de práctica, con el fin de orientar el papel de la endoscopia en condiciones neoplásicas y preneoplásicas. La guía emitió las siguientes recomendaciones:

- Se sugiere vigilancia endoscópica para pacientes con metaplasia intestinal gástrica, quienes se

encuentren en riesgo de cáncer gástrico debido a historia familiar o etnicidad. Los intervalos de la vigilancia deben individualizarse en cada caso. Calidad de la evidencia: baja.

- Se recomienda vigilancia y resección endoscópica para pacientes con metaplasia intestinal gástrica confirmada con displasia de alto grado. Calidad de la evidencia: moderada.

Una guía de práctica clínica (MAPS II) basada en la evidencia (AGREE II: 43%)(40), presenta recomendaciones para el manejo de pacientes con condiciones preneoplásicas y lesiones gástricas. Las recomendaciones formuladas por el panel fueron:

- #n pacientes con displasia, en ausencia de una lesión endoscópica definida, se recomienda reevaluación mediante endoscopia de alta calidad con cromoendoscopia. Si no se detecta ninguna lesión, se deben tomar biopsias para estadificación de gastritis y realizar vigilancia dentro de los 6 meses para displasia de grado alto o 12 meses para displasia de grado bajo.
- Para pacientes con atrofia (leve a moderada) restringida al antro, no existe evidencia para recomendar vigilancia.
- Pacientes con metaplasia intestinal en un solo lugar, con historia familiar de cáncer gástrico o metaplasia intestinal (MI) incompleta o gastritis persistente con *H. pylori*, se sugiere vigilancia endoscópica con cromoendoscopia y biopsias guiadas en un periodo de 3 años.
- Pacientes con estadios avanzados de gastritis atrófica deben seguirse con endoscopia de alta calidad cada 3 años.
- Se sugiere que pacientes con estadios avanzados de gastritis atrófica y con historia familiar de cáncer gástrico, reciban un seguimiento intensivo (cada 1 o 2 años después del diagnóstico).
- Se sugiere que pacientes con gastritis autoinmune tengan un seguimiento entre 3 y 5 años.

### Riesgo de progresión de cáncer gástrico en pacientes con lesiones preneoplásicas

Una revisión sistemática (41) se desarrolló con el objetivo de determinar el riesgo de progresión de

cáncer gástrico en población adulta con diagnóstico de metaplasia intestinal o atrofia gástrica mediante biopsia realizada con endoscopia. El rango de tasa de incidencia de cáncer gástrico en pacientes con gastritis atrófica fue de 0.53 a 15.24 por 1000 personas/año. No se realizó metaanálisis por alta heterogeneidad. Un estudio de moderada calidad en Japón presentó una tasa de incidencia mayor que el promedio de 15.24/1000 personas/año (IC 95% 7.62 a 30.5).

La tasa de incidencia de cáncer gástrico en pacientes con metaplasia intestinal se identificó en 18.800 pacientes. El rango de la tasa de incidencia reportado fue de 0.38 a 17.08 por 1000 personas/año. Se presentó alta heterogeneidad por lo que no se realizó metaanálisis. Un estudio realizado en EE.UU., de moderada calidad, presentó una tasa de incidencia más alta que el promedio de 17.08 por 1000 personas/año.

Un estudio de cohorte (41) evaluó la incidencia de cáncer gástrico en lesiones premalignas. 166 pacientes con displasia, metaplasia intestinal, gastritis atrófica, hiperplasia foveolar, cambios regenerativos, pólipos o úlceras tuvieron endoscopias de vigilancia anual. 1.753 pacientes atendieron endoscopia de libre acceso. De este grupo, 22 pacientes presentaron cáncer gástrico (1.3%). En un periodo de 10 años, 14 cánceres se detectaron en el grupo vigilado anualmente. El riesgo de cáncer gástrico fue del 11% en pacientes con metaplasia intestinal y gastritis atrófica. En el grupo que tuvo vigilancia anual se detectaron más cánceres en estadios I y II (67%) que en el grupo de endoscopia de libre acceso (23%,  $p < 0.05$ ) y una mayor sobrevida global (50% y 10%  $p < 0.05$ ).

Un estudio de casos y controles (42) evaluó si, en una población colombiana de alto riesgo para cáncer gástrico, diferentes patrones topográficos y fenotipos de metaplasia intestinal están asociados a los diferentes grados de riesgo de cáncer. 68 casos con cáncer gástrico y 67 controles con dispepsia no ulcerosa se estudiaron a través de biopsia endoscópica. Se identificaron cuatro patrones de intestinalización: 1. Focal (14 pacientes con cáncer y 16 controles); 2. Predominantemente antral (7 pacientes con cáncer y seis controles); 3. Curvatura

menor desde el cardias hasta el píloro (25 pacientes con cáncer y 4 controles); 4. Difuso (13 pacientes con cáncer). De los 135 sujetos, 30 tuvieron metaplasia intestinal focal. El 93% de estos presentaron metaplasia incompleta en dos o tres sitios focales y 2 pacientes presentaron metaplasia incompleta. En el caso de pacientes con más de 7 sitios metaplásicos se detectó, en el 16%, metaplasia incompleta. Esto sugiere que la probabilidad de detectar metaplasia incompleta es más baja cuando la metaplasia es rara (menor a 3 sitios) ( $X^2: 15.11$   $p < 0.001$ ).

Fuerza	Resumen
Fuerte en contra	No se recomienda el seguimiento endoscópico en los pacientes con gastritis crónica con puntajes OLGA u OLGIM 0/I/II. <b>Recomendación basada en opinión de expertos.</b>
Fuerte a favor	Se recomienda la vigilancia con cromoendoscopia digital o endoscopia de alta calidad cada 2 años en pacientes con gastritis atrófica o metaplasia intestinal extensa que comprometan antro y cuerpo (OLGA/OLGIM III/IV). <b>Recomendación basada en opinión de expertos.</b>
Fuerte a favor	Se recomienda que el reporte de patología de las biopsias gástricas use el sistema de clasificación OLGA/OLGIM. <b>Calidad de la evidencia: Muy baja</b> ⊕○○○
Fuerte a favor	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomienda reevaluar a los pacientes con displasia de bajo grado sin lesión focal definida mediante cromoendoscopia o endoscopia de alta calidad.</li> <li>En caso de no detectar lesiones en los pacientes con displasia de bajo grado en la reevaluación, se recomienda realizar endoscopia a los 12 meses.</li> <li>En caso de no detectar displasia de alto grado sin lesión visible, se recomienda realizar seguimiento endoscópico a los 6 meses <b>Recomendación basada en opinión de expertos.</b></li> </ul>
Punto de buena práctica	En todos los casos de displasia, se debe realizar una evaluación de la biopsia por un segundo patólogo.

### Pregunta 5. ¿Cuál es la exactitud diagnóstica de las diferentes estrategias de tamización para la detección temprana de cáncer gástrico?

#### Serie gastrointestinal superior para tamizar cáncer gástrico en población general asintomática

Un estudio de exactitud diagnóstica (43) evaluó el desempeño operativo de la serie gastrointestinal superior, como estrategia de tamización de oportunidad en población general asintomática. Basados en este estudio, se pudo documentar que cuando se trata de tamización de prevalencia, la prueba índice adquiere una sensibilidad de 0.89 (IC 95% 0.71 a 0.97) y una especificidad de 0.86 (IC 95% 0.84 a 0.86), lo que corresponde a un LR+ de 6.36 junto con un LR- de 0.13, para una tasa de detección de 14.8 (13.8 a 15.7) casos por cada 1000 pesquisas realizadas durante la primera ronda. Por su parte, en lo que respecta a tamización de incidencia (11.417 participantes), la serie gastrointestinal superior posee una sensibilidad de 0.88 (IC 95%: 0.66 a 0.97) y una especificidad de 0.89 (IC 95%: 0.88 a 0.90), lo que corresponde a un LR+ de 8.1 junto con un LR- de 0.12, para una tasa de detección de 11 (10.4 a 11.5) casos por cada 1.000 exámenes realizados en rondas subsecuentes. La calidad de la evidencia fue baja.

#### Sobrediagnóstico

La proporción de sobrediagnóstico para la serie gastrointestinal superior es de 6% para primera ronda y de 3% para rondas subsecuentes (43).

#### Endoscopia para tamizar cáncer gástrico en población general asintomática

Un estudio de exactitud diagnóstica (43) evaluó el desempeño operativo de la tamización endoscópica, como estrategia de tamización de oportunidad en población general asintomática. Basados en este estudio, se pudo documentar que la prueba índice adquiere una sensibilidad de 0.96 (IC 95%: 0.88 a 0.99) y una especificidad de 0.85 (IC 95%: 0.84 a 0.86,) lo que corresponde a un LR+ de 6.4 junto con un LR- de 0.05 para una tasa de detección de 15.6 (14.8 a 16.5) casos por cada 1.000 pesquisas realizadas en primera ronda. Por su parte, en lo que respecta a tamización de incidencia (18.021 participantes), la endoscopia posee una sensibilidad de 0.98 (IC 95% 0.92 a 0.99) y una especificidad de 0.89 (IC 95% 0.88

a 0.89), lo que corresponde a un LR+ de 8.9 junto con un LR- de 0.02, para una tasa de detección de 11.2 (10.8 a 11.7) casos por cada 1.000 exámenes realizados en rondas subsecuentes. Esto significa que la endoscopia posee un buen desempeño como estrategia de tamización cuando se quiere detectar o descartar la presencia de cáncer gástrico en la población general asintomática. La calidad de la evidencia fue baja.

### Sobrediagnóstico

La proporción de sobrediagnóstico para la tamización endoscópica es de 7% para primera ronda y de 2% para rondas subsecuentes.

### Prueba de pepsinógeno sérico para tamizar población asintomática aparentemente sana (hombres sanos 10 años de seguimiento)

Un estudio de exactitud diagnóstica (44) evaluó el desempeño operativo del pepsinógeno sérico como estrategia de tamización de oportunidad en población general asintomática en Wakayama (Japón). Luego de 10 años de seguimiento, se pudo documentar que, cuando se trata de PG I  $\leq$ 70 ng/ml y PG I/II  $\leq$ 3.0, la sensibilidad de esta estrategia es de 0.59 (IC 95% 0.46 a 0.71) con una especificidad de 0.73 (IC 95% 0.72 a 0.75), lo que corresponde a un LR+ de 2.18 junto con un LR- de 0.56; para PG I  $\leq$ 50 y PG I/II  $\leq$ 3.0, la sensibilidad reportada fue de 0.49 (IC 95%: 0.37 a 0.62) con una especificidad de 0.81 (IC 95% 0.79 a 0.82), lo que corresponde a un LR+ de 2.58 junto con un LR- de 0.63. Finalmente, para un punto de corte PG I  $\leq$ 30 ng / mL y PG I/II  $\leq$ 2.0, la sensibilidad observada fue de 0.27 (IC 95%: 0.17 a 0.40) junto a una especificidad de 0.92 (IC95% 0.91 a 0.93), equivalente a un LR+ de 3.4 junto con un LR- de 0.8; es decir que el pepsinógeno sérico posee un mal desempeño como estrategia de tamización, cuando se quiere detectar o descartar la presencia de cáncer gástrico en hombres asintomáticos. Cabe anotar que a lo largo del estudio se desarrollaron 63 casos de cáncer gástrico, lo que equivale a una tasa de incidencia de 125 entre 100.000 persona/año en la cohorte luego de 10 años de seguimiento. La calidad de la evidencia fue baja.

Las tasas de falsos negativos y positivos oscilan entre un 51% y un 73% y entre un 8% y 19% respectivamente, para los puntos de corte PG I  $\leq$ 50 ng/ml y PG I/II  $\leq$ 3.0, y PG I  $\leq$ 30 ng/ml y PG I/II  $\leq$ 2.0.

Fuerza	Resumen
Punto de buena práctica	Dada la falta de evidencia, el panel de expertos decidió que no se cuenta con los criterios para generar una recomendación sobre la tamización de cáncer gástrico en Colombia.
Fuerte a favor	Se recomienda realizar endoscopia de vía digestiva alta a los pacientes adultos con síntomas de dispepsia. <b>Calidad de la evidencia: Muy baja</b> ⊕○○○
Recomendación de investigación	Se recomienda realizar estudios de investigación que evalúen la utilidad de implementar programas de detección temprana en zonas de alta incidencia de cáncer gástrico. <b>Recomendación basada en opinión de expertos.</b>

## Grupo Desarrollador de la Guía (GDG)

### INVESTIGADOR PRINCIPAL - LIDER DE LA GUÍA

Ricardo Oliveros-Wilches. Coordinador Unidad Funcional Gastroenterología. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

### COORDINADOR METODOLÓGICO

Carlos Fernando Grillo-Ardila. Coordinador Metodológico de la Guía. Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

### COORDINADORA GENERAL

María Vallejo-Ortega. Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

### EXPERTOS CLÍNICOS

- Fabio Gil-Parada. Presidente Asociación Colombiana de Gastroenterología.
- Mauricio Cardona-Tobón. Asociación Colombiana de Gastroenterología.
- David Páramo-Hernández. Asociación Colombiana de Gastroenterología.
- Eduardo Cuello-Lacouture. Asociación Colombiana de Gastroenterología.
- Adriana Rengifo-Pardo. Asociación Colombiana de Gastroenterología.

- Álvaro Bedoya-Urresta. Asociación Colombiana de Gastroenterología.
- Camilo Blanco-Avellaneda. Secretario Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva.
- Gustavo Landazábal-Bernal. Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva.
- Rómulo Vargas-Rubio. Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva.
- Raúl Pinilla-Morales. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia
- Gimar Facundo-Navia. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

#### GRUPO METODOLÓGICO

- Carlos Calderón-Franco. Instituto de Investigaciones Clínicas - Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.
- Steffany Villate-Soto. Instituto de Investigaciones Clínicas - Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia.
- Andrea García-López. Instituto de Investigaciones Clínicas - Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia.
- Jenny Torres-Castillo. Instituto de Investigaciones Clínicas - Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia.
- Yury Medina-Rojas. Instituto de Investigaciones Clínicas - Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia.
- Juan Alzate-Granados. Instituto de Investigaciones Clínicas - Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia.
- Luisa del Río-Ospina. Grupo Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

#### GRUPO DE IMPLEMENTACIÓN

- Ana Torres-Amaya. Instituto de Investigaciones Clínicas - Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia.
- Rodrigo Pardo-Turriago. Departamento de Medicina Interna. Instituto de Investigaciones Clínicas - Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

#### Fuente de financiación

La presente guía contó con las contribuciones del Instituto Nacional de Cancerología, la Asociación Colombiana de Gastroenterología y la Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva. Las revisiones sistemáticas se financiaron en su totalidad mediante contrato suscrito entre el Instituto Nacional de Cancerología y la Universidad Nacional de Colombia.

#### Declaración de conflicto de interés

Los responsables y participantes en la generación de las recomendaciones de esta guía declararon no tener conflictos de interés frente a las mismas, por un periodo no menor a dos años, respecto a cualquier interés económico personal, económico no personal, no económico personal o económico personal de un familiar en el formulario disponible para tal fin. La declaración de los conflictos de interés se actualizó a la hora de conformar el grupo desarrollador, al momento de formular las recomendaciones y a la hora de realizar la evaluación.

## ANEXO 2. TABLAS GRADE

Pregunta 1. ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la aparición de lesiones precursoras de malignidad gástrica?

**Consumo de sustancias (Cigarrillo)**

Autor(es): GDG

Fecha: 28/01/2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico en pacientes con el hábito de fumar?

Configuración: Pacientes ambulatorios y hospitalizados en diferentes países como China, Polonia, Uruguay, Brasil, Estados Unidos, Noruega, Japón, Corea, Inglaterra, Canadá, India, Venezuela, Suecia, Turquía, Tailandia y Rusia.

Bibliografía: La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, Ricciardi W. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. Tumori. 2009 Jan-Feb;95(1):13-22.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tabaquismo	No tabaquismo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Desarrollo de cáncer gástrico en pacientes fumadores permanente (ex y actuales) vs nunca fumadores (evaluado con : Endoscopia e Histología)</b>												
47	estudios observacionales	no es serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	14422 casos 73918 Controles		OR 1.48 (1.28 a 1.71)d	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Desarrollo de cáncer gástrico en pacientes fumadores actuales vs nunca fumadores (evaluado con : Endoscopia e Histología)</b>												
22	estudios observacionales	no es serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	6145 casos 55578 Controles		OR 1.69 (1.35 a 2.11)d	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- La calidad de la evidencia fue evaluada con el puntaje de Boccia y la Torre. Puntuaciones de calidad para los estudios individuales osciló entre 0,53 y 1,00. Los autores de la revisión consideraron que los estudios eran de alta calidad.
- Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: algunos intervalos de confianza no se superponen, hay diferencias en los estimadores puntuales,  $I^2 = 90.8\%$ ,  $Chi2 p < 0.00001$
- Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: algunos intervalos de confianza no se superponen, hay diferencias en los estimadores puntuales,  $I^2 = 91.6\%$ ,  $Chi2 p < 0.00001$
- La asociación de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: edad, género, educación, tabaquismo, infección por *h.pylori*, lugar de residencia, historia familiar de cáncer gástrico, IMC, hábitos, alcohol, actividad física.

**Consumo de sustancias (Tabaco en pipa)**

Autor(es): GDG

Fecha: 04 de febrero de 2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico por el consumo de tabaco en pipa de agua en pacientes de 40 a 75 años?

Configuración: Habitantes de Ardabil, provincia del Noroeste de Irán, pacientes de la clínica de cáncer de Imam Ali Hospital, Zahedan, Sistan y Provincia de Baluchistán, al sureste de Irán.

Bibliografía: Waziry R, Jawad M, Ballout RA, Al Akel M, Akl EA. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol. 2017 Feb 1;46(1):32-43. doi: 10.1093/ije/dyw021. Shu L, Wang XQ, Wang SF, Wang S, Mu M, Zhao Y, Sheng J, Tao FB. Dietary patterns and stomach cancer: a meta-analysis. Nutr Cancer. 2013;65(8):1105-15. doi: 10.1080/01635581.2013.828086.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Consumo de Tabaco en pipa de agua	No consumo de Tabaco en pipa de agua	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Desarrollo de cáncer gástrico (evaluado con : Endoscopia más biopsia interpretada por patólogo experto)<sup>a</sup></b>												
3 <sup>b</sup>	estudios observacionales	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	no es serio	muy serio <sup>e</sup>	ninguno	359/1946 (18.4%)	f	OR 2.16 g (0.76 a 6.47)	2 menos por 1,000 (de 6 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- El nivel de exposición fue determinado mediante el uso de cuestionarios validados en donde se detallaba la frecuencia y grado de exposición. No se proporcionan más datos en la revisión. La duración de la exposición fue 10 años.
- Un estudio incluyó participantes con prueba positiva de *Helicobacter Pylori* evaluado con histología y/o prueba rápida de ureasa.
- Los estudios son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual en virtud del diseño epidemiológico seleccionado.
- Los estudios son heterogéneos  $I^2$  del 61%
- El puntaje es muy impreciso ya que al verificar el IC Hipotético (1.62 a 2.7) no está contenido en ningún extremo según el estimulador puntual del meta análisis 2.16.
- Datos no proporcionados por la revisión.
- La asociación de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: edad, etnia, educación, nivel socioeconómico, fumar cigarrillo u otro tipo de tabaco, *helicobacter pylori*, uso de opioides, ingesta de sal y consumo diario de frutas y verduras.

Consumo de sustancias (Alcohol)

Autor(es): GDG

Fecha: 04/02/2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico en pacientes consumidores de alcohol?

Configuración: Pacientes de la población general y hospitalizados, de ambos sexos pertenecientes a países como Japón, Estados Unidos, Islandia, Eslovenia, Francia, China, Italia, Uruguay, Turquía, Taiwan, España, India, Polonia, Suecia, Rusia, Brasil, Inglaterra, Tailandia, Vietnam, Dinamarca, Noruega, Corea y Países Bajos.

Bibliografía: Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, La Vecchia C, Boffetta P. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. Ann Oncol. 2012 Jan;23(1):28-36.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pacientes que consumen alcohol	No consumir alcohol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes bebedores (12.5 gr etanol por día) vs no bebedores independientemente del diseño epidemiológico seleccionado (Evaluado con: histología. Seguimiento: Entre 5 a 22 años)</b>												
59	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno <sup>c</sup>	<sup>d</sup>	<sup>d</sup>	RR 1.07 (1.01 a 1.13) <sup>e</sup>	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes bebedores (12.5 gr etanol por día) vs no bebedores en países de Asia (Evaluado con: histología. Seguimiento: Entre 5 a 22 años)</b>												
25	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio	no es serio	no es serio	ninguno <sup>c</sup>	<sup>d</sup>	<sup>d</sup>	RR 1.02 (0.95 a 1.09)	-	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes bebedores vs no bebedores en países no Asiáticos (Evaluado con: histología. Seguimiento: Entre 5 a 22 años)</b>												
31	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>f</sup>	no es serio	no es serio	ninguno <sup>c</sup>	<sup>d</sup>	<sup>d</sup>	RR 1.12 (1.01 a 1.24)	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes con consumo excesivo de alcohol independientemente del diseño epidemiológico seleccionado g (Evaluado con: histología. Seguimiento: Entre 5 a 22 años)</b>												
13	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>h</sup>	no es serio	serio	ninguno <sup>c</sup>	<sup>d</sup>	<sup>d</sup>	RR 1.20 (1.01 a 1.44)	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Serías limitaciones en riesgo de sesgo. Los estudios son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual en virtud del diseño epidemiológico seleccionado.
- b. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: algunos intervalos de confianza no se superponen, I2 = 52%, Chi2 valor p = 0.0001.
- c. No hay asimetría en el gráfico de funnel plot.
- d. Datos no proporcionados por los autores de la revisión.
- e. El desenlace de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: sexo, edad, raza, nacionalidad, antecedentes de padres y abuelos, consumo de lechuga, tabaquismo, ingresos, estado socioeconómico, historia familiar de cáncer gástrico, ingesta de vegetales, historia de tuberculosis, tipo de sangre, consumo de frutas y leche, tiempo de estancia hospitalaria, religión, educación, consumo de raíces y tubérculos, huevos fritos y chiles, ingesta de calorías, índice de masa corporal, historia de reflujo gastroesofágico, ingesta de café, carnes procesadas.
- f. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: algunos intervalos de confianza no se superponen, I2 = 59.3% , Chi2 valor p = 0.000.
- g. Consumo excesivo de alcohol: bebedores de más de cuatro bebidas por día.
- h. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: algunos intervalos de confianza no se superponen, I2 = 58.9% , Chi2 valor p = 0.004.
- i. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. El intervalo de confianza cruza un punto crítico (1.25).
- j. Esta función tiene un mínimo de 10 g / día, y los RR estimados son 0.95 (IC 95% 0.91-0.99) para 10, 1.01 (IC 95% 0.96-1.06) para 25, 1.14 (IC 95% 1.08-1.21) para 50, 1.30 (IC del 95% 1.19-1.40) para 75, 1.45 (IC del 95% 1.31-1.62) para 100 y 1.62 (IC del 95% 1.42-1.85) para 125 gramos de etanol por día.
- i. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. Serías limitaciones en la heterogeneidad I2 50%.

Autor(es): GDC

Fecha: 03/02/19

Pregunta: Consumo de alcohol comparado con no consumo para riesgo de cáncer gástrico.

Configuración: población ambulatoria y hospitalizados<sup>a</sup>

Bibliografía: Ma, K., Baloch, Z., He, T. T., &amp; Xia, X. (2017). Alcohol Consumption and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research, 23, 238-246. doi:10.12659/MSM.899423.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Consumo de alcohol	No consumo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Consumo de alcohol y riesgo de cáncer gástrico para la comparación bebedores y no bebedores independientemente de la cantidad de alcohol (evaluado con : Cáncer gástrico establecido por histología)													
10	estudios observacionales	muy serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	ninguno <sup>d</sup>	3613 casos 19302 Controles	-	1444.0%	OR 1.39 (1.20 a 1.61) <sup>e</sup>	1,000 menos por 1,000 (de 1,000 menos a 1,000 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Consumo de alcohol y riesgo de cáncer gástrico para la comparación bebedores moderados y no bebedores (evaluado con : Cáncer gástrico establecido por histología) <sup>f</sup>													
10	estudios observacionales	muy serio <sup>b</sup>	serio <sup>g</sup>	no es serio	no es serio	ninguno <sup>d</sup>	2763 casos 17092 Controles	-	0.0%	OR 1.30 (1.13 a 1.50)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Consumo de alcohol y riesgo de cáncer gástrico para la comparación bebedores pesados y no bebedores (evaluado con : Cáncer gástrico evaluado por histología) <sup>h</sup>													
10	estudios observacionales	muy serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>i</sup>	no es serio	no es serio	ninguno <sup>d</sup>	2260 casos 10451 Controles	-	0.0%	OR 1.58 (1.21 a 2.05)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- Se incluyeron pacientes ambulatorios de China, Brasil, Corea, Rusia y EE.UU.
- Se degrada en 2 niveles la calidad de la evidencia. Se trata de estudios de casos y controles susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual.
- Se degrada el nivel de la evidencia en 2 niveles, dado que existen muy serias limitaciones de heterogeneidad ji cuadrado = 22.35 y I<sup>2</sup> = 60%.
- Para este estudio no se detectó sesgo de publicación.
- Las variables de confusión por las cuales se ajustó la asociación de interés fueron antecedentes familiares de cáncer, raza, talla, tabaquismo, índice de masa corporal.
- El consumo moderado de alcohol para mujeres se definió como una taza estándar de alcohol por día o 15 gramos de alcohol por día. El consumo moderado de alcohol para los hombres se definió como dos tazas estándar de alcohol por día o 30 gramos de alcohol por día. La definición de una copa estándar para beber fue 118 ml de cerveza o 355 ml de vino.
- Se degrada en un nivel la calidad de la evidencia, existen serias limitaciones de heterogeneidad chi cuadrado = 14,50 y I<sup>2</sup> = 38% .
- El consumo excesivo de alcohol se define como un hombre o una mujer que toma más de dos tazas estándar al día (taza estándar con un contenido de alcohol de aproximadamente 15 gramos de alcohol).
- Se degrada en 2 niveles la calidad de la evidencia, existen muy serias limitaciones de heterogeneidad chi cuadrado = 35,13 y I<sup>2</sup> = 74%.

**Hábitos Alimenticios****Consumo de sal**

Autor(es): GDG

Fecha: 26/01/2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico por la alta ingesta de sal o comida salada en pacientes adultos entre 15 a 92 años de edad?<sup>a</sup>

Configuración: Pacientes hombres y mujeres adultos entre 15 a 92 años de edad, de algunos países como Japón, Corea, China, España, Portugal, Colombia y México.

Bibliografía: Ge S, Feng X, Shen L, Wei Z, Zhu Q, Sun J. Association between Habitual Dietary Salt Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012:808120.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alta ingesta de sal	Baja ingesta de sal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cáncer gástrico en pacientes con alta ingesta de sal o alimentos salados vs baja ingesta de sal o alimentos salados (evaluado con: casos incidentes de cáncer gástrico, mortalidad atribuible a cáncer gástrico. Seguimiento: no especificado en la revisión)												
11	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	3590/530979 (0.7%)	8449/1545519 (0.5%)	OR 1.22 (1.17 a 1.27) <sup>d</sup>	1 más por 1,000 (de 1 más a 1 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alta ingesta de sal	Baja ingesta de sal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Cáncer gástrico en pacientes con alta vs baja ingesta específica de sal (evaluado con: casos incidentes de cáncer gástrico, mortalidad atribuible a cáncer gástrico. Seguimiento: no especificado en la revisión).

4	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	serio <sup>h</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	2980/440125 (0.7%)	7847/1451958 (0.5%)	OR 1.20 (1.15 a 1.26) <sup>j</sup>	1 más por 1.000 (de 1 más a 1 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	---------	--------------------	---------------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------	---------

Cáncer gástrico en pacientes con alta vs baja ingesta de sal a través de "comida salada" (evaluado con: casos incidentes de cáncer gástrico, mortalidad atribuible a cáncer gástrico. Seguimiento: no especificado en la revisión).

7	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>i</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	610/90854 (0.7%)	602/93461 (0.6%)	OR 2.41 (2.08 a 2.78) <sup>j</sup>	9 más por 1.000 (de 7 más a 11)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------	------------------------	-------------	-------------	---------	------------------	------------------	------------------------------------	---------------------------------	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- a. Exposición definida como alimentos salados: carne procesada, papas fritas, nueces saladas, tocino, salchichas y jamón, alimentos conservados en sal: carne salada, pescado, vegetales y frutas.
- b. El puntaje en la Escala Newcastle-Ottawa fue de 8 para 6 estudios (4 de casos y controles y 6 estudios de cohorte) y de 7 para 5 estudios (3 casos y controles y 2 de cohorte). Puntaje promedio 7.5.
- c. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: los intervalos de confianza no se superponen, hay variaciones moderadas en los estimadores puntuales, I<sup>2</sup> = 92%, Chi<sup>2</sup> p < 0.00001.
- d. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, por I<sup>2</sup> = 41%.
- e. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, ya que el intervalo de confianza toca un punto crítico (1.25).
- f. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: los intervalos de confianza no se superponen, hay variaciones moderadas en los estimadores puntuales, I<sup>2</sup> = 95%, Chi<sup>2</sup> p < 0.00001.
- g. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: los intervalos de confianza no se superponen, hay variaciones moderadas en los estimadores puntuales, I<sup>2</sup> = 88%, Chi<sup>2</sup> p < 0.00001.
- h. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. Los estudios son heterogéneos: I<sup>2</sup> = 67%, Chi<sup>2</sup> p 0.03
- i. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: Se observan algunas diferencias en los estimadores puntuales, I<sup>2</sup> = 99%, Chi<sup>2</sup> p < 0.00001.
- j. La asociación de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: edad, género, educación, tabaquismo, infección por H. pylori, lugar de residencia, historia familiar de cáncer gástrico, IMC, hábitos, alcohol, actividad física, gastritis atrófica, historia médica de úlcera péptica, Diabetes Mellitus, ingesta de fibra, vitamina B 12 y vitamina C.

**Consumo de acrilamida en la dieta**

Autor(es): GDG

Fecha: 04 de febrero de 2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico con el alto consumo de Acrilamida en la dieta (mayor a 10 µg/día) en hombres y mujeres entre 55 y 69 años?

Configuración: Habitantes de los Países Bajos y Finlandia.

Bibliografía: Pelucchi C, Bosetti C, Galeone C, La Vecchia C. Dietary acrylamide and cancer risk: an updated meta-analysis. Int J Cancer. 2015 Jun 15;136(12):2912-22. doi:10.1002/ijc.29339

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alto consumo de acrilamida en la dieta (mayor a 10 µg/día)	Bajo consumo de acrilamida en la dieta (menor a 10 µg/día)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Desarrollo de cáncer gástrico (evaluado con : Endoscopia e histología - Seguimiento entre 10 - 13.3 años)<sup>d</sup>

2	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	b	b	RR 1.01 <sup>c</sup> (0.96 a 1.07)	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	---	---	------------------------------------	--	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- a. Los estudios son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual en virtud del diseño epidemiológico seleccionado.
- b. Datos no proporcionados por la revisión.
- c. La asociación de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: edad, tabaquismo, actividad física e índice de masa corporal.
- d. Consumo de Acrilamida en la dieta / Biomarcadores de exposición/acrilamida - hemoglobina (Hb) y glicidamida - Hb ductos, Cuestionario de características historia médica

## Consumo de cítricos

Autor(es): GDG

Fecha: 06 de febrero de 2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico con el alto consumo de cítricos &gt;100 g/día?

Configuración: Hombres y mujeres habitantes en los Países Bajos, Japón, China, Europa y EE.UU.

Bibliografía: Bae JM, Kim EH. Dietary intakes of citrus fruit and risk of gastric cancer incidence: an adaptive meta-analysis of cohort studies. *Epidemiol Health*. 2016 Jul 25;38:e2016034. eCollection 2016. Review. PubMed PMID: 27457064; PubMed Central PMCID: PMC5037356

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alto consumo de cítricos (>100 g/día)	Bajo consumo de cítricos (<100 g/día)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue la ingesta de cítricos a cualquier dosis (seguimiento: rango 4.5 años a 11 años; evaluado con: Histología más biopsia interpretada por un patólogo experto)<sup>ab</sup>

8	estudios observacionales	serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	i	i	RR 0.87 <sup>j</sup> (0.76 a 0.99)	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	---------	---	---	---------------------------------------	--	------------------	---------

Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue la ingesta de cítricos a dosis altas (seguimiento: rango 4.5 años a 11 años; evaluado con: Histología más biopsia interpretada por un patólogo experto)<sup>e</sup>

1	estudios observacionales	serio <sup>f</sup>	serio <sup>g</sup>	no es serio	no es serio <sup>h</sup>	gradiente de dosis-respuesta	616/4035 (15.3%)	i	RR 0.60 <sup>j</sup> (0.43 a 0.82)	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------	--------------------	-------------	--------------------------	------------------------------	------------------	---	---------------------------------------	--	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

## Explicaciones

a. Caracterizado por la ingesta de frutas; naranjas, mandarinas, pomelos, tangelos, limón, todas aquellas frutas agrias.

b. El nivel de exposición fue determinado mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos. No se proporcionan más datos en la revisión. La duración de la exposición fue entre 4.5 años y 11 años.

c. Los estudios son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual en virtud del diseño epidemiológico seleccionado.

d. Los estudios son heterogéneos I2 del 69%.

e. Dosis altas 100 o más gramos al día.

f. Los estudios son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual en virtud del diseño epidemiológico seleccionado.

g. Los estudios son heterogéneos I2 de 69%.

h. El puntaje es muy impreciso ya que al verificar el IC Hipotético (0.45 a 0.75) no está contenido en ningún extremo según el estimulador puntual del meta análisis 0.6.

i. Datos no proporcionados por la revisión.

j. La asociación de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: ingesta de energía total y la historia de la infección por helicobacter pylori.

## Consumo de té verde

Autor(es): GDG

Fecha: 26 de enero de 2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico asociado al consumo de té verde en pacientes de 18 a 80 años?

Configuración: Grupos de pacientes comunitarios y hospitalarios con edades comprendidas entre 18 a 80 años de los países del este de Asia (China, Japón) y USA (Hawái).

Bibliografía: Huang Y, Chen H, Zhou L, Li G, Yi D, Zhang Y, Wu Y, Liu X, Wu X, Song Q, Liu L, Yi D. Association between green tea intake and risk of gastric cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr*. 2017 Dec;20(17):3183-3192. doi: 10.1017/S1368980017002208.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Consumo de Té verde	No consumo de Té verde	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Desarrollo de cáncer gástrico (evaluado con: Consumo Bajo de té verde (seguimiento que va desde los 5 meses hasta los 19 años; Estudios de cohorte)

5	estudios observacionales	no es serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio <sup>b</sup>	ninguno	n	n	OR 1.05 <sup>c</sup> (0.90 a 1.21)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	---	---	---------------------------------------	--	--------------	---------

Desarrollo de cáncer gástrico (evaluado con : Consumo de 4 tazas o menos al día)

8	estudios observacionales	no es serio <sup>f</sup>	serio <sup>g</sup>	no es serio	serio <sup>h</sup>	ninguno	n	n	OR 0.77 <sup>c</sup> (0.59 a 1.00)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------------	--------------------	-------------	--------------------	---------	---	---	---------------------------------------	--	------------------	---------

Desarrollo de cáncer gástrico (evaluado con : Consumo de más de 4 tasa al día)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Consumo de Té verde	No consumo de Té verde	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
8	estudios observacionales	no es serio <sup>1</sup>	serio <sup>j</sup>	no es serio	no es serio <sup>k</sup>	ninguno	n	n	OR 0.79 <sup>o</sup> (0.63 a 0.97)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- a. La calidad de los estudios incluidos se evaluó mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS). La puntuación de la mayoría de los estudios en promedio fue entre 7 a 9, es decir de alta calidad.
- b. Intervalo de confianza amplio. Mayor a lo esperado para el estimulador puntual.
- c. La calidad de los estudios incluidos se evaluó mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS). La puntuación de la mayoría de los estudios en promedio fue entre 7 a 9, es decir de alta calidad.
- d. Los estudios son heterogéneos con un I2: 48.3%.
- e. Intervalo de confianza amplio. Mayor a lo esperado para el estimulador puntual.
- f. La calidad de los estudios incluidos se evaluó mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS). La puntuación de la mayoría de los estudios en promedio fue entre 7 a 9, es decir de alta calidad.
- g. Los estudios son heterogéneos con un I2: 63.8%.
- h. El puntaje es seriamente impreciso ya que al verificar el IC Hipotético está contenido en un solo extremo según el estimulador puntual del meta análisis IC (0.58 - 0.96).
- i. La calidad de los estudios incluidos se evaluó mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS). La puntuación de la mayoría de los estudios en promedio fue entre 7 a 9, es decir de alta calidad.
- j. Los estudios son heterogéneos con un I2: 63.8%.
- k. Intervalo de confianza amplio. Mayor a lo esperado para el estimulador puntual.
- l. La calidad de los estudios incluidos se evaluó mediante La escala de Newcastle-Ottawa (NOS). La puntuación de la mayoría de los estudios en promedio fue entre 7 a 9, es decir de alta calidad.
- m. El puntaje es muy impreciso ya que al verificar el IC Hipotético IC (0.45 - 0.73) no está contenido en ningún extremo según el estimulador puntual del meta análisis O.R: 0.59.
- n. Datos no proporcionados por la revisión.
- o. La asociación de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: edad, sexo, estado civil, educación, ocupación, IMC, ejercicio, ingesta de verduras y frutas, consumo de carne, diabetes, antecedentes familiares de cáncer del sistema digestivo, Helicobacter pylori, ulcera péptica, historial de tabaquismo, consumo de alcohol, consumo diario de arroz, verduras de escabeche y exposición a radiación.

**Consumo de café**

Autor(es): GDG

Fecha: 04/02/2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico por el consumo elevado de café comparado con el consumo bajo de café?

Configuración: Pacientes ambulatorios de Europa (Noruega, Holanda, Suecia, Finlandia), Norte América (Estados Unidos), Asia (Japón, Singapur, Corea del sur)

Bibliografía: Wei Deng, Hua Yang, Jin Wang, Jun Cai, Zhigang Bai, Jianning Song & Zhongtao Zhang (2015): Coffee consumption and the risk of incident gastric cancer—A meta-analysis of prospective cohort studies, Nutrition and Cancer, DOI: 10.1080/01635581.2016.1115093

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico por el consumo elevado de café	El consumo bajo de café	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Desarrollo de cáncer gástrico (seguimiento: media 12 años ; evaluado con : Histología)<sup>a</sup></b>												
13	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	3484/1324559 (0.3%)	d	RR 1.16 (1.03 a 1.32) <sup>e</sup>	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- a. Para fines de esta revisión se consideró consumo alto de café a la toma de 4 o más tazas al día.
- b. El puntaje en la escala NOS fue en promedio de 6.8; Los estudios incluidos son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual.
- c. Se degrada la calidad en un nivel dado que se tienen serias limitaciones en la precisión, teniendo en cuenta que el intervalo de confianza es amplio y pasa por un punto crítico (1,25).
- d. Datos no proporcionados por la revisión.
- e. La asociación de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: arroz, carne, sopa de alubias, té, edad, sexo, consumo de tabaco, estado de fumador, consumo de alcohol, origen étnico, IMC, educación, actividad física habitual durante todo el día, actividad física vigorosa e ingesta diaria de calorías, carnes rojas, carnes blancas, frutas y verduras.

**Consumo de carne procesada**

Autor(es): GDC

Fecha: 03/02/2019

Pregunta: Consumo de carnes procesadas como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico <sup>a</sup>

Configuración: población ambulatoria <sup>b</sup>

Bibliografía: Susanna C. Larsson, Nicola Orsini, Alicja Wolk; Processed Meat Consumption and Stomach Cancer Risk: A Meta-Analysis, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 98, Issue 15, 2 August 2006, Pages 1078-1087, <https://doi.org/10.1093/jnci/dji301>

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Consumo de carnes procesadas	Factor de riesgo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Ingesta más alta versus la más baja. (seguimiento: media 10 años ; evaluado con : Historia clínica o reporte histológico positivo para cáncer gástrico)

7	estudios observacionales	muy serio <sup>c</sup>	muy serio <sup>f</sup>	no es serio	no es serio	ninguno <sup>d</sup>	<sup>d</sup>	2277/3030 (75.1%)	RR 1.24 (0.98 a 1.56) <sup>e</sup>	180 más por 1,000 (de 15 menos a 421 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	------------------------	------------------------	-------------	-------------	----------------------	--------------	-------------------	------------------------------------	---	---------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- a. Se define como carne procesada: tocino, salchicha, perros calientes, salami, jamón, carne cruda, conservada, salada o ahumada.
- b. Se llevó a cabo en países como: EE.UU (Hawaii, ascendencia japonesa), Japón, Finlandia, Países Bajos, Suecia, Canadá, Taiwán, China, Puerto Rico, México, Uruguay.
- c. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Muy serias limitaciones. Los estudios incluidos son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual.
- d. Sesgo de publicación no detectable.
- e. La asociación de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: años, fumar, sexo, educación, área de residencia, consumo energético, antecedente de aspirina o de AINES, vitaminas, trastornos estomacales, antecedentes familiares, consumo de frutas/verduras o de alcohol
- f. Existen muy serias limitaciones de homogeneidad. Por lo que se degrada el nivel de la evidencia en 2 niveles Q = 12.99, P = .04, I<sup>2</sup> = 53.8%

**Consumo de nitratos, nitritos y nitrosaminas**

Autor(es): GDC

Fecha: 03/02/2019

Pregunta: Ingesta de nitratos, nitritos y nitrosaminas en la dieta como factor de riesgo para cáncer gástrico.

Configuración: Población ambulatoria <sup>a</sup>

Bibliografía: Song, P., Wu, L., & Guan, W. (2015). Dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines intake and the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Nutrients*, 7(12), 9872-9895.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ingesta de nitratos, nitritos y nitrosaminas en la dieta	No uso	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Ingesta de nitratos en la dieta para riesgo de cáncer gástrico en estudios de cohorte y casos-contróles (seguimiento: 15 años; evaluado con: Piezas de patología, reporte histológico, revisión de historia clínica)<sup>b</sup>

19	estudios observacionales	no es serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	no es serio	no es serio	ninguno <sup>e</sup>	∩	∩	RR 0.80 <sup>b</sup> (0.69 a 0.93)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	----------------------	---	---	------------------------------------	--	---------------	---------

Ingesta de nitritos en la dieta y riesgo de cáncer gástrico: estudios de cohortes y casos-contróles (seguimiento: media 14 años ; evaluado con : Piezas de patología, reporte histológico, revisión de historia clínica)<sup>f</sup>

18	estudios observacionales	no es serio <sup>c</sup>	serio <sup>g</sup>	no es serio	no es serio	ninguno <sup>e</sup>	∩	∩	RR 1.31 (1.13 a 1.52)	1 menos por 1,000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	----------------------	---	---	-----------------------	--	---------------	---------

Ingesta de NDMA en la dieta y riesgo de cáncer gástrico: estudios de Cohorte y casos-contróles (seguimiento: media 14 años ; evaluado con : Piezas de patología, reporte histológico, revisión de historia clínica)<sup>h</sup>

11	estudios observacionales	no es serio <sup>c</sup>	serio <sup>h</sup>	no es serio	no es serio	ninguno <sup>e</sup>	∩	∩	RR 1.34 (1.02 a 1.76)	1 menos por 1,000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	----------------------	---	---	-----------------------	--	---------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- a. Países incluidos América del Norte (Hawaii, Canada), Europa (Finlandia, Suecia, Holanda, Bélgica, Italia, Alemania, Francia), Corea y China. Rango de edad de los participantes de 35 a 79 años.
- b. Para establecer el grado de exposición, se utilizaron cuestionarios en donde se evaluó la frecuencia de consumo, se multiplicó el número de veces por semana y se estimó en base a una tabla nutricional la concentración de la sustancia.

- c. Los autores de la revisión utilizaron la escala de NO para evaluar la calidad de los estudios. Los autores mencionan que, basados en el puntaje promedio de la escala NO, los estudios pueden ser considerados de alta calidad.
- d. Se degrada la calidad de la evidencia en 2 niveles dado 46% de I2.
- e. No detectable.
- f. Para establecer el grado de exposición, se utilizaron cuestionarios en donde se evaluó la frecuencia de consumo, se multiplicó el número de veces por semana y se estimó en base a una tabla nutricional la concentración de la sustancia.
- g. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, dados serios problemas de heterogeneidad I2:46%.
- h. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel dados serios problemas de heterogeneidad, I: 75%.
- i. Variables ajustadas: edad, años de educación, lugar de nacimiento, japonés y género; los hombres se ajustaron al consumo de cigarrillos y alcohol; ingesta vitamina C, antecedente de cáncer de estómago, consumo de energía, estatura, peso, actividad física, frutas /verduras. .
- j. Datos no proporcionados por la revisión.

**Consumo de vegetales y comidas conservadas en vinagre**

Autor(es): GDG

Fecha: 28/01/2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de cáncer gástrico en pacientes consumidores de vegetales y/o comidas conservadas en vinagre?

Configuración: Pacientes ambulatorios y hospitalizados, hombres y mujeres, en diferentes países como: Inglaterra, Corea, Estados Unidos, Japón, China, Taiwan, Brasil, Tailandia, Polonia, Lituania, India, Serbia, Países Bajos

Bibliografía: Ren JS, Kamangar F, Forman D, Islami F. Pickled food and risk of gastric cancer--a systematic review and meta-analysis of English and Chinese literature. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Jun;21(6):905-15.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Comidas conservadas en vinagre	No consumo de estos alimentos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes consumidores de vegetales y/o alimentos conservados en vinagre (independientemente del diseño epidemiológico)</b>												
60	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos	0 Controles	OR 1.52 (1.37 a 1.68) <sup>1</sup>	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes consumidores de vegetales y/o alimentos conservados en vinagre (estudios de cohorte prospectiva)</b>												
10	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	0 casos	0 Controles	OR 1.32 (1.10 a 1.59) <sup>1</sup>	1 menos por 1.000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes consumidores de vegetales y/o alimentos conservados en vinagre (estudios de casos y controles)</b>												
50	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>e</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos	0 Controles	OR 1.56 (1.39 a 1.75) <sup>1</sup>	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes consumidores de vegetales y/o alimentos conservados en vinagre (País de alta incidencia: Corea)</b>												
6	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>f</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos	0 Controles	OR 1.89 (1.29 a 2.77) <sup>1</sup>	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes consumidores de vegetales y/o alimentos conservados en vinagre (País de alta incidencia: Japón)</b>												
13	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	0 casos	0 Controles	OR 1.16 (1.04 a 1.29) <sup>1</sup>	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes consumidores de vegetales y/o alimentos conservados en vinagre en Otros países<sup>g</sup></b>												
12	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>h</sup>	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	0 casos	0 Controles	OR 1.14 (0.96 a 1.35) <sup>1</sup>	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes consumidores de solo vegetales conservados en vinagre</b>												
42	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>i</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos	0 Controles	OR 1.48 (1.30 a 1.66) <sup>1</sup>	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes consumidores de solo comidas conservadas en vinagre</b>												
19	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>i</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos	0 Controles	OR 1.63 (1.37 a 1.94) <sup>1</sup>	2 menos por 1.000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- a. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. Serias limitaciones en virtud del diseño epidemiológico para los estudios incluidos. Estudios susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual.
- b. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: I2 = 80%, Chi2 p < 0.001.

- c. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: I2 = 69.9 %, Chi2 p < 0.001.
- d. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. El intervalo de confianza toca un punto (1.25).
- e. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: I2 = 80.8 %, Chi2 p < 0.001.
- f. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: I2 = 84.6 %, Chi2 p < 0.001.
- g. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: I2 = 77.7 %, Chi2 p < 0.001.
- h. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: I2 = 58.2 %, Chi2 p 0.01.
- i. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: I2 = 81 %, Chi2 p 0.01.
- j. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: I2 = 76.6 %, Chi2 p 0.01.
- k. Ninguno de los estudios incluidos hizo alusión a población colombiana.
- l. La asociación de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: edad, sexo y consumo de tabaco.

**Consumo de verduras (Crucíferos)**

Autor(es): GDG

Fecha: 04/02/2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico por el consumo elevado de verduras crucíferos comparado con el consumo bajo de crucíferos? <sup>a</sup>

Configuración: Pacientes ambulatorios de países como EE.UU, China, España, Italia Japón, Polonia Corea, Suecia y Uruguay

Bibliografía: Wu QJ1, Yang Y, Wang J, Han LH, Xiang YB.; Cruciferous vegetable consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies.; Cancer Sci. 2013 Aug; 104(8):1067-73. Doi: 10.1111/cas.12195. Epub 2013 Jun 21.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico por el consumo elevado de verduras crucíferos	Comparado con el consumo bajo de crucíferos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Desarrollo de Cáncer Gástrico (seguimiento: rango 4 años a 18 años ; evaluado con : Histología o Revisión de historia clínica)<sup>b</sup>

22	estudios observacionales	no es serio <sup>c,d</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	7594 casos 139979 Controles / expuesto / no expuesto	0.0%	RR 0.81 (0.75 a 0.88) <sup>f</sup>	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	----------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	------	------------------------------------	---	---------------	---------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- a. Este tipo de vegetales son: Brócoli, Repollo, Coliflor, Coles de Bruselas, Plantas de mostaza, Chucrut, Ensalada de col, Bok choy.
- b. La exposición de interés fue evaluada en los estudios incluidos mediante el uso de cuestionarios validados en donde se documentó el hábito nutricional de los participantes.
- c. El puntaje en la escala NOS fue en promedio de 7. Los autores de la revisión consideraron que los estudios eran de alta calidad.
- d. Los autores de la revisión consideraron que los estudios eran de alta calidad.
- e. Se degrada la calidad en un nivel dado que se tienen serias limitaciones en la precisión, teniendo en cuenta que el intervalo de confianza es amplio y pasan por un punto crítico (0,75).
- f. La asociación de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: sexo, estatura, peso, nivel educativo, consumo de tabaco, intensidad del consumo de cigarrillos, actividad física en el trabajo y el ocio, consumo de alcohol, consumo de energía, consumo de carne roja y consumo de carne procesada, diabetes, educación, consumo de frutas y vegetales.

**Consumo de frutas (Manzanas)**

Autor(es): GDG

Fecha: 04/02/2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico por el consumo elevado de manzanas comparado con el consumo bajo de manzanas en pacientes de 55 a 69 años?

Configuración: Pacientes ambulatorios de Holanda

Bibliografía: Fabiani R, Minelli L, Rosignoli P; Apple intake and cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies; Public Health Nutr. 2016 Oct; 19(14):2603-17. Doi: 10.1017/S136898001600032X.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico por el consumo elevado de manzanas	Consumo bajo de manzanas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Desarrollo de Cáncer Gástrico (seguimiento: media 6,3 años ; evaluado con : Histología o Revisión de historia clínica)<sup>a</sup>

1	estudios observacionales	no es serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	282/120852 (0.2%)	<sup>d</sup>	RR 0.76 (0.47 a 1.23) <sup>e</sup>	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-------------------	--------------	------------------------------------	--	---------------	---------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. La exposición fue medida por medio de un cuestionario estructurado validado. Se consideró como exposición el consumo de al menos 232 gramos días de manzana.
- b. El puntaje en la escala NOS fue en promedio de 9. Los autores de la revisión consideraron los estudios de alta calidad.
- c. Se degrada la calidad en un nivel dado que se tienen serias limitaciones en la precisión, teniendo en cuenta que el intervalo de confianza es amplio y pasan por uno de los puntos críticos (0,75).
- d. Datos no proporcionados por la revisión.
- e. La asociación de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: edad, género, tabaquismo, educación, antecedentes familiares cáncer gástrico, consumo total de vegetales.

Alimentación saludable

Autor(es): GDG

Fecha: 04 de febrero de 2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico acorde al tipo de patrón nutricional?

Configuración: Pacientes menores de 89 años de algunos países de Europa (Suecia, Italia, Polonia, España) Corea, Japón, China, Uruguay, EE.UU y Canadá.

Bibliografía: Shu L, Wang XQ, Wang SF, Wang S, Mu M, Zhao Y, Sheng J, Tao FB. Dietary patterns and stomach cancer: a meta-analysis. Nutr Cancer. 2013;65(8):1105-15. doi: 10.1080/01635581.2013.828086.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Patrón nutricional saludable	Ningún patrón nutricional saludable	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue patrón nutricional saludable (evaluado con : Histología, endoscopia endoscópica y/o revisión de historia clínica) <sup>a</sup>												
14	estudios observacionales	no es serio	no es serio <sup>d</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	6542/166324 (3.9%)	<sup>h</sup>	OR 0.69 <sup>i</sup> (0.53 a 0.89)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue patrón nutricional occidental (evaluado con : Histología, endoscopia endoscópica y/o revisión de historias clínicas) <sup>c</sup>												
12	estudios observacionales	no es serio	no es serio <sup>d</sup>	no es serio	serio <sup>e</sup>	ninguno	7209/20600 (35.0%)	5080/20294 (25.0%)	OR 1.59 <sup>i</sup> (1.25 a 2.04)	96 más por 1.000 (de 44 más a 155 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

Explicaciones

- a. Se caracteriza por las altas ingestas de verduras, frutas, pescado, leche baja en grasa y granos enteros.
- b. Los estudios son heterogéneos con un I2: 97%.
- c. Patrón nutricional de estilo occidental se caracterizó por un alto consumo de todo tipo de carnes rojas y/o procesadas, granos refinados, dulces, productos lácteos con alto contenido de grasa y salsa con alto contenido de grasa.
- d. Los estudios son heterogéneos con un I2:95%.
- e. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Muy serias imprecisiones. El IC supera lo esperado para el estimador puntual.
- h. Datos no proporcionados por la revisión.
- i. La asociación de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: edad, sexo, infección por Helicobacter Pylori, tabaquismo, alcoholismo, educación, índice de masa corporal, preferencia por salinidad en la comida.

Dieta mediterránea

Autor(es): GDG

Fecha: 28 de enero de 2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de presentar cáncer gástrico con la adherencia a una Dieta Mediterránea en pacientes entre 18 a 85 años?

Configuración: Pacientes del Hospital de Oncología Fondazione Policlinico 'A. Gemelli '(Roma - Lazio, Italia).

Bibliografía: Stojanovic J, Giralardi L, Arzani D, Pastorino R, Biondi A, Persiani R, Boccia S, Leoncini E. Adherence to Mediterranean diet and risk of gastric cancer: results of a case-control study in Italy. Eur J Cancer Prev. 2017Nov;26(6):491-496. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000371

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Adherencia a la Dieta Mediterránea <sup>a</sup>	No adherencia a la dieta mediterránea	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desarrollo de cáncer gástrico (evaluado con : Adherencia a la dieta mediterránea - Cuestionario estructurado; independientemente del diseño seleccionado )												
4	estudios observacionales	muy serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	<sup>c</sup>	<sup>c</sup>	OR 0.72 <sup>d</sup> (0.60 a 0.86)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Desarrollo de cáncer gástrico (evaluado con : Adherencia a la dieta mediterránea - Cuestionario estructurado; Limitado a estudio de cohorte)												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Adherencia a la Dieta Mediterránea <sup>a</sup>	No adherencia a la dieta mediterránea	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	estudios observacionales	muy serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	c	c	OR 0.82 (0.61 a 1.10)	96 más por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- a. Dado el diseño epidemiológico seleccionado, los estudios son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel.
- b. Los estudios son heterogéneos I2 mayor al 40%.
- c. Datos no proporcionados por la revisión sistemática.
- d. La revisión no informa las variables por las cuales se ajustó la asociación de interés.
- e. Se recomendó una mayor ingesta de alimentos de origen vegetal, como verduras, frutas, nueces y legumbres. La fuente de grasa recomendada fue el aceite de oliva virgen extra y las nueces, mientras que en el grupo de intervención de un estudio se complementó con aceite de colza margarina.

**Consumo de lácteos (leche, mantequilla, margarina, queso, helados o yogurt**

Autor(es): GDG

Fecha: 07 de febrero de 2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico con el alto consumo de lácteos?

Configuración: Hombres y mujeres habitantes en varios países de Asia (Irán, Corea del Sur, China, Japón, Turquía, Serbia), Europa (Escocia, Italia, Alemania, Suecia, Portugal, Francia, Polonia) y América (Estados Unidos, México, Uruguay).

Bibliografía: Sun Y, Lin LJ, Sang LX, Dai C, Jiang M, Zheng CQ. Dairy product consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014 Nov 14;20(42):15879-98. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15879

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alto consumo de lácteos	Bajo consumo de lácteos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue alto consumo de productos lácteos (evaluado con: Histología más biopsia interpretada por un patólogo experto)<sup>a</sup>

38	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	°	°	OR 1.06 <sup>p</sup> (0.95 a 1.18)	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	---------	---	---	------------------------------------	--	------------------	---------

Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue alto consumo de productos lácteos en países de Asia (evaluado con: Histología más biopsia interpretada por un patólogo experto)<sup>de</sup>

15	estudios observacionales	serio <sup>f</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	°	°	OR 0.92 <sup>p</sup> (0.83 a 1.02)	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	---	---	------------------------------------	--	--------------	---------

Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue alto consumo de productos lácteos en países de Europa (evaluado con: Histología más biopsia interpretada por un patólogo experto)<sup>gh</sup>

13	estudios observacionales	serio <sup>i</sup>	muy serio <sup>j</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	°	°	OR 1.15 <sup>p</sup> (0.86 a 1.55)	1 menos por 1.000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	--------------------	------------------------	-------------	-------------	---------	---	---	------------------------------------	--	------------------	---------

Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue alto consumo de productos lácteos en países de América (evaluado con: Histología más biopsia interpretada por un patólogo experto)<sup>kl</sup>

10	estudios observacionales	serio <sup>m</sup>	serio <sup>n</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	°	°	OR 1.20 <sup>p</sup> (0.95 a 1.50)	1 menos por 1.000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	---------	---	---	------------------------------------	--	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- a. Caracterizado por el consumo de productos lácteos; leche, mantequilla, margarina, queso, helados o yogurt.
- b. El puntaje en la escala NOS fue en promedio de 6.8. Los estudios son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual en virtud del diseño epidemiológico seleccionado.
- c. Los estudios son heterogéneos I2: 67.1%.
- d. Caracterizado por países de Asia (Irán, Corea del Sur, China, Japón, Turquía, Serbia).
- e. El nivel de exposición fue determinado mediante cuestionarios de frecuencia alimentaria. No se proporcionan más datos en la revisión. La duración de la exposición fue mayor a 8 años.
- f. El puntaje en la escala NOS fue en promedio de 6.8. Los estudios son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual en virtud del diseño epidemiológico seleccionado.
- g. Caracterizado por países de Europa (Escocia, Italia, Alemania, Suecia, Portugal, Francia, Polonia).
- h. El nivel de exposición fue determinado mediante cuestionarios de frecuencia alimentaria. No se proporcionan más datos en la revisión. La duración de la exposición fue mayor a 8 años.
- i. El puntaje en la escala NOS fue en promedio de 6.8. Los estudios son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual en virtud del diseño epidemiológico seleccionado.
- j. Los estudios son heterogéneos I2:78.4%.
- k. Caracterizado por países de América (Estados Unidos, México, Uruguay).

- l. El nivel de exposición fue determinado mediante cuestionarios de frecuencia alimentaria. No se proporcionan más datos en la revisión. La duración de la exposición fue mayor a 8 años.
- m. El puntaje en la escala NOS fue en promedio de 6.8. Los estudios son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual en virtud del diseño epidemiológico seleccionado.
- n. Los estudios son heterogéneos I2: 55.4%.
- o. Datos no proporcionados por la revisión.
- p. La asociación de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: edad, género, nivel de educación, lugar de nacimiento, lugar de residencia, consumo de tabaco, alcohol, consumo de carnes procesadas, hígado, aceites de cocina, comida en escabeche, estado de salud, antecedentes de úlcera gástrica, Helicobacter pylori, detección de cáncer de estómago, índice de masa corporal, consumo de energía total e ingesta de frutas.

**Ingesta de vitaminas (Vitamina A, retinol y niveles de retinol en sangre)**

Autor(es): GDG

Fecha: 25/01/2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico de acuerdo a la ingesta de vitamina A, Retinol y niveles de retinol en sangre?

Configuración: Pacientes adultos, hombres y mujeres de la población general y hospitalizados, entre los 20 y 98 años, en diferentes países como: Japón, Serbia, Italia, Suecia, Estados Unidos, Finlandia, China, Corea, Polonia, Venezuela, Uruguay, Países Bajos, México, Francia y España

Bibliografía: Wu Y, Ye Y, Shi Y, Li P, Xu J, Chen K, Xu E, Yang J. Association between vitamin A, retinol intake and blood retinol level and gastric cancer risk: A meta-analysis. Clin Nutr. 2015 Aug;34(4):620-6.

Certainty assessment							No de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Alta ingesta de vitamina A o Retinol - Altos niveles de retinol en sangre	Baja ingesta de vitamina A o Retinol - Bajos niveles de retinol en sangre	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes con alta vs baja ingesta de vitamina A independientemente del diseño epidemiológico seleccionado</b>												
15	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	0 casos 0 Controles		RR 0.66 (0.52 a 0.84) <sup>q</sup>	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes con alta vs baja ingesta de vitamina A en Asia</b>												
4	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>d</sup>	no es serio	muy serio <sup>e</sup>	ninguno	0 casos 0 Controles		RR 0.57 (0.21 a 1.55) <sup>q</sup>	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes con alta vs baja ingesta de vitamina A en otros lugares del mundo</b>												
4	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>g</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	0 casos 0 Controles		RR 0.66 (0.51 a 0.85) <sup>q</sup>	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes con alta vs baja ingesta de vitamina A en estudios de cohortes</b>												
2	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>i</sup>	no es serio	muy serio <sup>e</sup>	ninguno	0 casos 0 Controles		RR 1.06 (0.15 a 7.31) <sup>q</sup>	1 menos por 1.000 (de 7 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes con alta vs baja ingesta de retinol</b>												
19	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>j</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 Controles		RR 0.94 (0.87 a 1.03) <sup>q</sup>	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes con alta vs baja ingesta de retinol en estudios de cohortes</b>												
4	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>n</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación <sup>s</sup>	0 casos 0 Controles		RR 0.78 (0.53 a 1.15) <sup>q</sup>	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes con altos vs bajos niveles de retinol en sangre</b>												
5z	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>o</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	0 casos 0 Controles		RR 0.87 (0.73 a 1.05)	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- a. Se evaluó la calidad de los estudios mediante el puntaje de New Castle Ottawa. Los 22 estudios de casos y controles obtuvieron en promedio un puntaje de 7 sobre un máximo de 10, y los 9 estudios de cohortes obtuvieron en promedio un puntaje de 8 sobre un máximo de 10.

- b. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos I2 = 64.6%, Chi2 p < 0.001.
- c. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. El intervalo de confianza toca un punto crítico (0.75).
- d. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos I2 = 80.4%, Chi2 p < 0.002.
- e. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. El intervalo de confianza toca dos puntos críticos (0.75 y 1.25).
- f. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. I2 = 47.9%.
- g. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos I2 = 74.9%, Chi2 p < 0.008.
- h. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos I2 = 56.1%, Chi2 p 0.007.
- i. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos I2 = 91.8%, Chi2 p < 0.001.
- j. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos I2 = 45.3%, Chi2 p 0.017.
- k. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. I2 = 40.40%.
- l. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos I2 = 49.6 %, Chi2 p 0.013.
- m. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos I2 = 43.2 %, Chi2 p 0.038.
- n. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. I2 = 55.2%.
- ñ. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. I2 = 47.4%.
- o. Sesgo de publicación por asimetría en el gráfico de funnel plot.
- p. Las asociaciones de interés fueron ajustadas por las siguientes variables: género y edad, IMC, tabaquismo, consumo de alcohol, educación, antecedentes familiares de cáncer gástrico e ingesta energética.

**Ingesta de folatos**

Autor(es): GDG

Fecha: 03/02/2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico asociado a la ingesta de folatos?

Configuración: Adultos entre los 18 y 90 años, habitantes en países como Uruguay, Australia Países Bajos, Italia, Estados Unidos, Europa, China, Suecia, Irán, Corea, Suiza, Serbia, Polonia, México, Venezuela, Finlandia y Japón

Bibliografía: Tio M, Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Folate intake and the risk of upper gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2014 Feb;29(2):250-8.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ingesta de folato	No ingesta de folato	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Riesgo de desarrollar cáncer gástrico en pacientes con ingesta de folato a través de la dieta independientemente del diseño epidemiológico seleccionado (Evaluado con histología. Período de seguimiento: no mencionado por la revisión)</b>												
16	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	4414 casos	209689 Controles	OR 0.94 (0.78 a 1.14)	- 0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%				
<b>Riesgo de desarrollar cáncer gástrico en pacientes con ingesta de folato a través de la dieta, en estudios con diseño de cohortes (Evaluado con histología. Período de seguimiento: no mencionado por la revisión)</b>												
3	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	776 casos	197159 Controles	OR 1.19 (0.92 a 1.54)	- 0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%				
<b>Riesgo de desarrollar cáncer gástrico en pacientes con ingesta de folato a través de la dieta, en estudios de casos y controles (Evaluado con histología. Período de seguimiento: no mencionado por la revisión)</b>												
13	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>d</sup>	no es serio	serio <sup>e</sup>	ninguno <sup>f</sup>	3638 casos	12530 Controles	OR 0.87 (0.70 a 1.09)	- 0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%				

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- a. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. Serias limitaciones en el riesgo de sesgo. Los estudios incluidos son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual.
- b. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, los estudios son heterogéneos: I2 = 55.1% y Chi2 p = 0.003.
- c. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. El intervalo de confianza pasa por un punto crítico (1.25).
- d. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, los estudios son heterogéneos: I2 56.2%, Chi2 P = 0.01.
- e. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. El intervalo de confianza pasa por un punto crítico (0.75).
- f. Sesgo de publicación no detectado Eggers 0.43.

**Ingesta de selenio**

Autor(es): GDG

Fecha: 04/02/2019

Pregunta: ¿Cuál es la asociación entre el consumo de selenio y la frecuencia o la mortalidad por cáncer gástrico? <sup>a</sup>

Configuración: Pacientes de ambos sexos, caucásicos y asiáticos de 15 a 99 años

Bibliografía: Gong HY, He JG, Li BS. Meta-analysis of the association between selenium and gastric cancer risk. *Oncotarget*. 2016 Mar 29;7(13):15600-5.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Exposición a Selenio	No exposición a selenio	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes con altos niveles de selenio según estudios de cohortes (Evaluado con: patología o histología. Seguimiento 3 a 17 años)</b>												
4	estudios observacionales	Serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	c	c	OR 0.87 (0.78 a 0.97) <sup>d</sup>	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Riesgo de cáncer gástrico en pacientes asiáticos con altos niveles de selenio según estudios de cohortes (Evaluado con: patología o histología. Seguimiento 3 a 17 años)</b>												
4	estudios observacionales	Serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	c	c	OR 0.83 (0.77 a 0.89) <sup>d</sup>	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Mortalidad por cáncer gástrico en pacientes con altos niveles de selenio (Evaluado con: patología o histología. Seguimiento 3 a 17 años)</b>												
4	estudios observacionales	Serio <sup>b</sup>	serio <sup>e</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	c	c	OR 0.90 (0.84 a 0.97) <sup>d</sup>	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- a. Los niveles de selenio en tres estudios fueron medidos en muestras de uñas de los pies, los otros cinco estudios midieron niveles en suero.
- b. Los estudios incluidos son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual en virtud del diseño epidemiológico seleccionado.
- c. Datos no proporcionados por los autores de la revisión.
- d. El desenlace de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: edad, colesterol sérico, tabaquismo, ocupación, índice de masa corporal, niveles de hematocrito, sexo, nivel de educación, ingesta de betacarotenos y vitamina C, consumo de alcohol.
- e. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. Serias limitaciones en la consistencia I2 = 49%.

**Historia familiar de cáncer gástrico**

Autor(es): GDG

Fecha: 24 de enero de 2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico en pacientes con antecedentes familiares de primer o segundo grado de cáncer gástrico?

Configuración: Individuos de la comunidad y hospitales de algunos países de Asia oriental (Taiwán, Japón, India, China, Corea del Sur, Irán), Europa (Turquía, Alemania, Polonia, Italia, Suecia, España), Estados Unidos (Dhillon) y Perú.

Bibliografía: Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Hunt RH. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017 Apr 7;23(13):2435-2442. doi: 10.3748/wjg.v23.i13.2435.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antecedentes familiares de I y II grado de cáncer gástrico	Ningún antecedente familiar de I y II grado de cáncer gástrico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Desarrollo de cáncer gástrico en pacientes con antecedentes familiares de primer grado de cáncer gástrico (evaluado con : Histología positiva - seguimiento no reportado en la revisión)</b>												
26	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	3288/6909 (47.6%)	g	RR 2.71 (2.08 a 3.53)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Desarrollo de cáncer gástrico en pacientes con antecedentes de I y II grado de cáncer gástrico (evaluado con: Histología positiva - seguimiento no reportado por la revisión)</b>												
31	estudios observacionales	serio <sup>d</sup>	muy serio <sup>e</sup>	no es serio	no es serio <sup>f</sup>	ninguno	3294/6944 (47.4%)	g	RR 2.35 (1.96 a 2.81)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- a. Se degrada la calidad de la evidencia por serias limitaciones en el riesgo de sesgo. El puntaje promedio en la escala NOS para los estudios incluidos fue de 5.4.
- b. Los estudios son heterogéneos I2 del 92%.
- c. El puntaje es seriamente impreciso ya que al verificar el IC Hipotético está contenido en un solo extremo según el estimador puntual del meta análisis -IC (2.08 - 3.53).

- d. Se degrada la calidad de la evidencia por serias limitaciones en el riesgo de sesgo. El puntaje promedio en la escala NOS para los estudios fue de 5.4.
- e. Los estudios son heterogéneos I2 del 92%.
- f. Intervalo de confianza amplio. Mayor a lo esperado para el estimador puntual.
- g. Datos no proporcionados por la revisión.

### Factores de virulencia de *Helicobacter pylori*

Autor(es): GDG

Fecha: 04 de febrero de 2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico en pacientes con factores de virulencia de *Helicobacter pylori* (cagA, vaca s1m1 y tnpA)?

Configuración: Pacientes de 21 a 80 años de los países de Irán, China, Japón, India, Corea, Turquía, Tailandia, Pakistán, Gambia (África occidental), USA, República Dominicana, Argentina, Brasil y Colombia.

Bibliografía: Pormohammad A, Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Nasiri MJ, Dabiri H, Hashemi A. Risk of gastric cancer in association with *Helicobacter pylori* different virulence factors: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog.* 2018 May;118:214-219. doi: 10.1016/j.micpath.2018.03.004.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Factores de virulencia de <i>Helicobacter pylori</i> (cagA, vaca s1m1 y tnpA)	Ningún factor de virulencia de <i>Helicobacter pylori</i>	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Desarrollo de cáncer gástrico por presencia de factor de virulencia positivo *Helicobacter Pylori* cagA (evaluado con: Histología más endoscopia - seguimiento no especificado por la revisión.)

27	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	919/1234 (74.5%)	i	OR 2.82 (1.96 a 4.06)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	---------	------------------	---	-----------------------	--	---------------	---------

Desarrollo de cáncer gástrico por presencia de factor de virulencia positivo *Helicobacter Pylori* vaca s1m1 (evaluado con: Histología más endoscopia - seguimiento no especificado por la revisión.)

10	estudios observacionales	serio <sup>d</sup>	muy serio <sup>e</sup>	no es serio	muy serio <sup>f</sup>	ninguno	162/162 (100.0%)	i	OR 1.75 (1.04 a 2.96)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	--------------------	------------------------	-------------	------------------------	---------	------------------	---	-----------------------	--	---------------	---------

Desarrollo de cáncer gástrico por presencia de factor de virulencia positivo *Helicobacter Pylori* tnpA (evaluado con: Histología más endoscopia - seguimiento no especificado por la revisión.)

2	estudios observacionales	serio <sup>g</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>h</sup>	ninguno	64/99 (64.6%)	i	OR 3.42 (1.09 a 10.70)	3 menos por 1.000 (de 11 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	---------------	---	------------------------	---	---------------	---------

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

#### Explicaciones

- a. Se degrada la calidad de la evidencia ya que los estudios son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual, en virtud del diseño epidemiológico seleccionado.
- b. Los estudios son heterogéneos I2 del 69%.
- c. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel por imprecisión. El IC es mayor a lo esperado para el estimador puntual.
- d. Se degrada la calidad de la evidencia debido a que los estudios son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual en virtud del diseño epidemiológico seleccionado.
- e. Los estudios son heterogéneos I2 del 83%.
- f. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Muy serias limitaciones en la precisión. El IC supera lo esperado para el estimador puntual.
- g. Se degrada la calidad de la evidencia ya que los estudios son susceptibles a sesgo de selección, medición y confusión residual, en virtud del diseño epidemiológico seleccionado.
- h. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Muy serias limitaciones en la precisión. El IC supera lo esperado para el estimador puntual.
- i. Datos no proporcionados por la revisión.

### Presencia de Diabetes Mellitus

Autor(es): GDG

Fecha: 03/02/2019

Pregunta: ¿Cuál es la incidencia de cáncer gástrico en pacientes con Diabetes Mellitus preexistente?

Configuración: Pacientes ambulatorios de todas a las edades, habitantes de países como Estados Unidos, Dinamarca, Inglaterra, Israel, Japón, Escocia, Corea, Austria, Canadá, Corea del Sur e Italia

Bibliografía: Yoon JM, Son KY, Eom CS, Durrance D, Park SM. Pre-existing diabetes mellitus increases the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(6):936-45.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pacientes con Diabetes Mellitus	Pacientes sin Diabetes Mellitus	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Incidencia de cáncer gástrico en pacientes con Diabetes Mellitus preexistente independientemente del diseño epidemiológico seleccionado (Evaluado con: Histología. Seguimiento: 8 a 35 años)

17	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno <sup>d</sup>	e	e	RR 1.19 (1.08 a 1.31) <sup>f</sup>	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	----------------------	---	---	------------------------------------	--	---------------	---------

Incidencia de cáncer gástrico en pacientes con Diabetes Mellitus preexistente según estudios de cohortes (Evaluado con: Histología. Seguimiento: 8 a 35 años)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Pacientes con Diabetes Mellitus	Pacientes sin Diabetes Mellitus	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
11	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno <sup>d</sup>	e	e	RR 1.20 (1.08 a 1.34) <sup>f</sup>	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Incidencia de cáncer gástrico en pacientes con Diabetes Mellitus preexistente según estudios de casos y controles (Evaluado con: Histología. Seguimiento: 8 a 35 años)												
6	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>h</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno <sup>d</sup>	-	0.0%	RR 1.12 (0.87 a 1.45) <sup>f</sup>	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Incidencia de cáncer gástrico en pacientes con Diabetes Mellitus preexistente en países del este asiático (Evaluado con: Histología. Seguimiento: 8 a 35 años)												
10	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>i</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno <sup>d</sup>	e	e	RR 1.19 (1.02 a 1.38) <sup>f</sup>	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Incidencia de cáncer gástrico en pacientes con Diabetes Mellitus ajustada por tabaquismo (Evaluado con: Histología. Seguimiento: 8 a 35 años)												
12	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>i</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno <sup>d</sup>	e	e	RR 1.17 (1.01 a 1.34) <sup>f</sup>	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Incidencia de cáncer gástrico en pacientes con Diabetes Mellitus ajustada por infección por H. pylori (Evaluado con: Histología. Seguimiento: 8 a 35 años)												
2	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>k</sup>	ninguno <sup>d</sup>	e	e	RR 2.35 (1.24 a 4.46) <sup>e</sup>	2 menos por 1.000 (de 4 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Calidad de los estudios fue evaluada mediante la escala de Newcastle Ottawa. El nivel de calidad varió de 4 a 9 estrellas, con un puntaje promedio de 7.3.
- b. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. Algunos intervalos de confianza no se superponen, I2 70.7%.
- c. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, el intervalo de confianza pasa por un punto crítico (1.25).
- d. No hay asimetría en el gráfico de Funnel Plot.
- e. Datos no proporcionados por los autores de la revisión .
- f. La asociación de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: edad, raza, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sexo, educación, lugar de nacimiento, tabaquismo, índice de masa corporal, consumo de alcohol, consumo de frutas y verduras, actividad física, nivel educativo, enfermedad cardiovascular, infección por H. pylori, historia de úlcera péptica.
- g. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. Algunos intervalos de confianza no se superponen, I2 75.5%.
- h. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. Algunos intervalos de confianza no se superponen, I2 57.9%.
- i. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. I2 60.1%.
- j. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. I2 52.6 %.
- k. Serias limitaciones en la precisión de los resultados. Intervalo de confianza mayor a lo esperado para el estimador puntual.

Presencia de Anemia perniciosa

Autor(es): GDG

Fecha: 01/02/2019

Pregunta: ¿Cuál es la incidencia de cáncer gástrico en pacientes con anemia perniciosa?

Configuración: Adultos mayores de 40 años habitantes en países como Alemania, Estados Unidos, Reino Unido, Suecia, España, China, Dinamarca, Finlandia, Italia

Bibliografía: Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Feb;37(4):375-82.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anemia perniciosa	No anemia perniciosa	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
6	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	e	e	RR 6.8 (2.6 a 18.1)	7 menos por 1.000 (de 18 menos a 3 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Cáncer gástrico en pacientes con anemia perniciosa (Evaluado con: Endoscopia, histología, evaluaciones clínicas periódicas. Seguimiento entre 1.5 a 35 años)<sup>a</sup>

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. La exposición de interés se determinó mediante criterios clínicos como análisis de sangre (anemia macrocítica, niveles bajos de vitamina B12, hierro, gastrina, pepsinógeno I), prueba de Schilling positiva, pH gástrico, médula ósea megaloblástica o neuropatía (degeneración subaguda combinada de la médula, neuropatía periférica, demencia).
- b. La calidad de la evidencia fue evaluada a través de la escala de New Castle Ottawa: 7 estudios fueron de alta, 6 de medio, 10 de baja y 4 de muy baja calidad.
- c. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos: algunos intervalos de confianza no se superponen, I2 81.3%, Chi2 valor p < 0.0001.
- d. Serias limitaciones en la precisión de los resultados. Intervalo de confianza mayor a lo esperado para el estimador puntual.
- e. Datos no proporcionados por los autores de la revisión.

**Presencia de enfermedad periodontal**

Autor(es): GDG

Fecha: 04/02/2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico secundario en la presencia de enfermedad periodontal comparada con la ausencia de enfermedad periodontal?

Configuración: Pacientes ambulatorios de Japón, Irán, China y Estados Unidos.

Bibliografía: Sadighi Shamami, M., Sadighi Shamami, M., &amp; Amini, S. (2011). Periodontal Disease and Tooth Loss as Risks for Cancer: A Systematic Review of the Literature. Iranian journal of cancer prevention, 4(4), 189-98.PMC4551290

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico secundario a la presencia de enfermedad periodontal	Ccomparado con la ausencia enfermedad periodontal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Desarrollo de cáncer gástrico con pérdida mayor a 20 piezas dentarias en las edades comprendidas entre 40 y 79 años (evaluado con : Histología o Revisión de historia clínica (seguimiento no especificado en la revisión))

5	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 Controles		no estimable <sub>b,c</sub>	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
							-	0.0%				

CI: Intervalo de confianza

**Explicaciones**

- Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. El estudio es susceptible a sesgo de selección, medición y confusión residual en virtud del diseño epidemiológico seleccionado.
- En la revisión de estudios de enfermedad gastrointestinal superior, cáncer gástrico y enfermedad periodontal, cuatro estudios encontraron un mayor riesgo de cáncer (Rango de OR de 1.46 a 2.79), y un estudio no encontró ninguna asociación (OR 1.46; IC 95% 0.97 a 2.21). Los autores de la revisión concluyen que la evidencia aún no respaldaba una asociación específica entre el tracto gastrointestinal superior, el cáncer gástrico y las enfermedades periodontales.
- Las variables por las cuales los estudios incluidos fueron ajustadas por la edad, género, tabaco, consumo de alcohol, área de residencial, profesión, raza, ubicación geográfica.

**Actividad física**

Autor(es): GDG

Fecha: 28/01/2019

Pregunta: ¿Actúa la actividad física como factor protector para el cáncer gástrico en pacientes entre 49 y 62 años?

Configuración: Pacientes ambulatorios, predominantemente hombres (63%), con edad media en los estudios de 49 a 62 años, en más de 10 países de Europa, Asia y Norteamérica

Bibliografía: Abioye AI, Odesanya MO, Abioye AI, Ibrahim NA. Physical activity and risk of gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. Br J Sports Med. 2015 Feb;49(4):224-9.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Actividad física niveles suficiente o altos	Actividad física no suficiente o alta	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Riesgo de cáncer gástrico en pacientes suficientemente activos <sup>c</sup> en estudios de cohortes (evaluado con: registros de cáncer hechos por el médico a cargo y patólogos, también a través de los registro de defunción)

9	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>d</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación <sup>e</sup>			RR 0.81 (0.68 a 0.96) <sup>f</sup>	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	---	--	--	------------------------------------	--	------------------	---------

Riesgo de cáncer gástrico en pacientes altamente activos <sup>g</sup> en estudios de cohortes (evaluado con : registros de cáncer hechos por el médico a cargo y patólogos, también a través de los registro de defunción)

9	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>h</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación <sup>e</sup>			RR 0.82 (0.70 a 0.97) <sup>f</sup>	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------	------------------------	-------------	--------------------	---	--	--	------------------------------------	--	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- Calidad de la evidencia evaluada según escala de Newcastle Ottawa. Las puntuaciones de calidad variaron de 5 a 8, puntaje promedio de 7 de un máximo posible de 10.
- Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. El intervalo de confianza toca un punto crítico (0.75).
- Suficientemente activo: 150 minutos de actividad aeróbica moderada durante la semana o 75 minutos de actividad aeróbica vigorosa, o una combinación equivalente de ambas.
- Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos. I<sup>2</sup> = 68.5%, Chi<sup>2</sup> p 0.001.
- Se degrada la calidad de la evidencia por asimetría en el gráfico de funnel plot.
- Esta asociación fue ajustada por las siguientes variables de confusión: edad, IMC y tabaquismo. Variando en extensión, los estudios también se ajustaron por sexo, consumo de alcohol, infección por H. pylori, factores dietéticos, como el consumo de calorías totales, carnes rojas, sal, frutas y verduras, ocupación y diabetes.
- Altamente activo: 300 minutos semanales de actividad aeróbica moderada o 150 minutos de actividad aeróbica vigorosa por semana.
- Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles. Los estudios son heterogéneos. I<sup>2</sup> = 61.7%, Chi<sup>2</sup> p 0.007.

**Manipulación de alimentos**  
**Uso del refrigerador**

Autor(es): GDG

Fecha: 23 de enero de 2019

Pregunta: ¿Cuál es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico asociado al uso del refrigerador en pacientes de 18 a 93 años?

Configuración: Pacientes ambulatorios de algunos países de Europa (Italia, Suecia, Holanda, Alemania, Turquía y Portugal), Asia (China, India e Irán) y Sur América (Venezuela),

Bibliografía: Yan S, Gan Y, Song X, Chen Y, Liao N, Chen S, Lv C. Association between refrigerator use and the risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2018 Aug 30;13(8):e0203120. doi: 10.1371/journal.pone.0203120.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Uso del refrigerador	No uso del refrigerador	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Desarrollo de Cáncer Gástrico (evaluado con : Histología o Revisión de historia clínica (seguimiento no especificado en la revisión)

13	estudios observacionales	no es serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b,c</sup>	no es serio	no es serio <sup>d</sup>	ninguno	e	e	OR 0.70 <sup>f</sup> (0.56 a 0.88)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	--------------------------	--------------------------	-------------	--------------------------	---------	---	---	---------------------------------------	---	--------------	---------

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- a. El puntaje en la escala NOS fue en promedio de 7.8. Los autores de la revisión consideraron que los estudios eran de alta calidad.
- b. Los estudios son heterogéneos I2 del 90%.
- c. Los intervalos de confianza no se superponen y se observan algunas diferencias en los estimadores puntuales.
- d. Intervalo de confianza amplio. Mayor a lo esperado para el estimador puntual.
- e. Datos no proporcionados por la revisión.
- f. La asociación de interés se ajustó por las siguientes variables de confusión: edad, género, área de residencia, educación, ingresos, índice de masa corporal, hábito tabáquico, infección por Helicobacter, síntomas gastrointestinales, agua potable, religión, alcohol, tres comidas a la hora habitual, comer despacio, comidas calientes, frituras, verduras frescas, productos lácteos, carnes rojas de animales, té verde, vitaminas, antecedentes de enfermedades gástricas y antecedentes familiares de cáncer.

**Exposición ambiental (Cromo)**

Autor(es): GDG

Fecha: 28/01/2018

Pregunta: ¿Cuál el riesgo de mortalidad por cáncer gástrico en pacientes expuestos a Cromo?

Configuración: Pacientes ambulatorios

Bibliografía: Cole P, Rodu B. Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality: a series of meta-analyses. Regul Toxicol Pharmacol. 2005 Dec;43(3):225-31

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Exposición a cromo	No exposición a cromo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Mortalidad por cáncer gástrico en pacientes expuestos al cromo

32	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	474 casos 419 Controles		113 <sup>b</sup> (103 a 124)	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	-------------------------	--	---------------------------------	---	------------------	---------

Mortalidad por cáncer gástrico en pacientes expuestos al cromo en estudios en donde se ajustó el desenlace de interés por estrato socioeconómico

14	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	150 casos 183 Controles		82 <sup>b</sup> (69 a 96)	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-------------------------	--	------------------------------	---	------------------	---------

Mortalidad por cáncer gástrico en pacientes expuestos al cromo en estudios en donde No se ajustó el desenlace de interés por estrato socioeconómico

18	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	324 casos 236 Controles		137 <sup>b</sup> (123 a 153)	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-------------------------	--	---------------------------------	---	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza

**Explicaciones**

- a. La evaluación de la calidad de la evidencia se hizo a través de un puntaje que evaluaba 8 criterios: criterios de inclusión de los pacientes, integridad del seguimiento, recuperación de certificados de defunción, calidad del análisis general, subgrupos restringidos de exposición, dosis - respuesta evaluada, retraso o latencia acomodada, interpretación crítica basada en datos; para un total de 100 puntos. De los 49 estudios incluidos en el metaanálisis, 28 estudios obtuvieron puntajes por encima de 75, y 21 tuvieron puntuaciones más bajas.
- b. Razón de mortalidad estandarizada.
- c. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. El intervalo de confianza toca un punto crítico 0.75.
- d. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. El intervalo de confianza toca un punto crítico 1.25.

**Exposición ambiental (Plomo)**

Autor(es): GDG

Fecha: 10/02/2019

Pregunta: Cual es el riesgo de desarrollar cáncer gástrico secundario en la exposición ocupacional a compuestos inorgánicos de plomo.

Configuración: Pacientes que laboran en fábricas de baterías, fundidoras de plomo, imprentas, fabricación de vidrios, proveedores de pigmentos y soldaduras de plomo en algunos países como Ucrania, Suecia y Estados Unidos.

Bibliografía: Fu H, Boffetta P; Cancer and occupational exposure to inorganic lead compounds: a meta-analysis of published data; Occup Environ Med. 1995 Feb;52(2):73-81.

PMCID: PMC1128158

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Certainty assessment				Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Exposición a plomo	No exposición a plomo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desarrollo de cáncer gástrico para la exposición ocupacional a compuestos inorgánicos de plomo (seguimiento: rango 21 años a 51 años ; evaluado con : Histología con endoscopia) <sup>a</sup>												
10	estudios observacionales	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	154/1587 (9.7%)		RR 1.33 (1.18 a 1.49) <sup>d</sup>	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- La exposición de interés fue determinada en los estudios incluidos, mediante la medición sanguínea del elemento, en obreros encargados de fundición, almacenamiento de baterías, impresión y vidrios.
- Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel, dado que los estudios incluidos son susceptibles a sesgos de selección, medición y confusión residual.
- Se degrada la calidad en un nivel dado que se tienen serias limitaciones en la precisión, teniendo en cuenta que el intervalo de confianza es amplio y pasa por un punto crítico (1.25).
- En la revisión de estudios de cáncer gástrico y exposición ocupacional a compuestos inorgánicos de plomo, encontraron un mayor riesgo de cáncer en quienes laboran en fundición y realización de baterías (RR 1.50 Rango de 1.29 a 1.42).

**Exposición al humo de biomasa (Humo de leña)**

Autor(es): GDC

Fecha: 03/02/2019

Pregunta: Exposición al humo de bioamasa (humo de leña) como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico en países de bajos recursos económicos

Configuración: Población rural de Honduras, raza mestiza hispana<sup>a</sup>

Bibliografía: Kayamba V, Heimburger DC, Morgan DR, Atadzhanov M, Kelly P. Exposure to biomass smoke as a risk factor for oesophageal and gastric cancer in low-income populations: A systematic review. Malawi Med J. 2017 Jun;29(2):212-217. Review. PubMed PMID: 28955435; PubMed Central PMCID: PMC5610298.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Certainty assessment				Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Exposición al humo de bioamasa (humo de leña)	Factores de riesgo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Aparición de cáncer gástrico (evaluado con: Reporte histológico positivo para cáncer gástrico) <sup>f</sup>												
1	estudios observacionales	muy serio <sup>b</sup>	no es serio <sup>c</sup>	no es serio	muy serio <sup>d</sup>	ninguno	814 casos 1049 Controles		OR 2.50 (1.73 a 3.63) <sup>e</sup>	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- La población hondureña se considera de alto riesgo para cáncer gástrico. Incidencia estimada Helicobacter Pylori positivo del 85%.
- Se degrada la calidad de la evidencia dos niveles. Muy serias limitaciones. El estudio es susceptible a sesgo de selección, medición y confusión residual.
- Solo hay un estudio, por lo que no es posible evaluar la inconsistencia.
- Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles, por serias limitaciones en la precisión. El intervalo de confianza excede a lo esperado para el estimador puntual.
- La asociación de interés se ajustó por variables tales como edad, género, CagA.
- La exposición fue evaluada al interior del estudio mediante entrevistas de campo realizadas a la población.

**Múltiples factores de riesgo (Nivel educativo, exposición a la variante genética IL1RN VNTR, IL1B-511/1516944 o IL1B-31 rs1143627, TNFA-308, TP53 codón 72, G5TM1, consumo de chile y consumo de pescado)**

Autor(es): GDC

Fecha: 07/02/2019

Pregunta: Cuáles son los factores de riesgo asociados con el desarrollo de cáncer gástrico en Latinoamérica

Configuración: pacientes sanos, hospitalizados o bien controles poblacionales a

Bibliografía: Bonequi, P., Meneses-González, F., Correa, P., Rabkin, C. S., & Camargo, M. C. (2012). Risk factors for gastric cancer in Latin America: a meta-analysis. Cancer causes & control : CCC, 24(2), 217-31.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cuáles son los factores de riesgo		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue nivel educativo (evaluado con : Histopatología) <sup>b</sup>												
6	estudios observacionales	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 Controles	-	OR 0.48 (0.30 a 0.76) <sup>d</sup>	- 0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue la variante genética IL1RN VNTR (evaluado con : Histopatología) <sup>a</sup>												
11	estudios observacionales	no es serio	serio <sup>f</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 Controles	-	OR 1.51 (1.15 a 1.99) <sup>d</sup>	- 0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue consumo de chile (evaluado con : histopatología) <sup>g</sup>												
6	estudios observacionales	no es serio	serio <sup>h</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 Controles	-	OR 2.30 (0.94 a 5.64) <sup>d</sup>	- 0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue consumo de pescado (evaluado con : Histopatología) <sup>j</sup>												
6	estudios observacionales	no es serio	muy serio <sup>j</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 Controles	-	OR 0.86 (0.45 a 1.67) <sup>d</sup>	- 0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue la variante genética IL1B-511 (1516944) o IL1B-31 (rs1143627) (evaluado con : Histopatología) <sup>k</sup>												
11	estudios observacionales	no es serio	serio <sup>l</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 Controles	-	OR 1.07 (0.78 a 1.47) <sup>d</sup>	- 0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue la variante genética TNFA-308 (evaluado con : Histopatología) <sup>m</sup>												
6	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 Controles	-	OR 0.96 (0.70 a 1.31) <sup>d</sup>	- 0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue la variante genética TP53 codón 72 (evaluado con : Histopatología) <sup>n</sup>												
6	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 Controles	-	OR 0.87 (0.66 a 1.15) <sup>d</sup>	- 0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Desarrollo de cáncer gástrico cuando la exposición fue la variante genética G5TM1 (evaluado con : Histopatología) <sup>o</sup>												
	estudios observacionales	no es serio	serio <sup>p</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	0 casos 0 Controles	-	OR 1.36 (0.83 a 2.23) <sup>d</sup>	- 0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- Los estudios incluidos en la revisión se desarrollaron en países como Brasil, Colombia, México, Uruguay, Chile, Perú, Honduras, Venezuela, Costa Rica.
- Para la comparación nivel educativo secundaria o más frente a dos o menos años de escolaridad.
- Se degrada la calidad de la evidencia en 2 niveles dados muy serios problemas de heterogeneidad I2:62.2.
- La asociación de interés se ajustó por la presencia de las siguientes variables de confusión: edad, sexo, características sociodemográficas (zona urbana o rural , nivel de educación, variables de hábitos alimenticios, fumar y alcohol, infección por H. pylori y otras características personales (índice de masa corporal, raza/etnia, país de nacimiento, antecedente de cáncer gástrico familiar).
- Para la comparación variable genética IL1RN VNTR condición portador (heterocigotos u homocigotos) versus no portadores.
- Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel dados muy serios problemas de heterogeneidad I2:48,6%.
- Para la comparación consumo de chile de 9 o más jalapeños al día versus nunca o menos de tres jalapeños al día.
- Se degrada la calidad de la evidencia en 2 niveles dados muy serios problemas de heterogeneidad, I2: 90%.
- Para la comparación consumo de pescado 3-4 veces por semana versus poco frecuente o menos de una vez por semana.

- j. Se degrada la calidad de la evidencia en 2 niveles dados serios problemas de heterogeneidad I2: 80%.
- k. Para la comparación de la variable genética IL1B-511 o IL1B-31 (rs1143627) ser portador T o C o C/C o T/T.
- l. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel dados serios problemas de heterogeneidad I2: 47%.
- m. Para la comparación variable genética TNFA-308 ser un portador de tipo A versus genotipo G/G.
- n. Para la comparación variable genética TP53 codón 72 Portador pro versus Arg /Arg .
- o. Para la comparación variable genética G5TM ser portador nulo/nulo versus presente/nulo o presente/presente .
- p. Se degrada la calidad de la evidencia en 2 niveles dados serios problemas de heterogeneidad I2: 53%.

**Pregunta 2. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de erradicar la infección por Helicobacter pylori para prevenir la aparición de cáncer gástrico en población adulta?**

Autor(es): GDG

Fecha: 22/02/2019

Pregunta: Erradicación de H. pylori comparado con no tratamiento o placebo en la prevención de cáncer gástrico en individuos sanos y con lesiones preneoplásicas <sup>abcd</sup>

Configuración: Servicios ambulatorios de Colombia, China (4 estudios) y Japón

Bibliografía: Ford AC, Forman D, Hunt R, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD005583. DOI: 10.1002/14651858.CD005583.pub2.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Erradicación de H. pylori	no tratamiento o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Incidencia de cáncer gástrico. Análisis por intención a tratar. (seguimiento: rango 4 años a 15 años; evaluado con: biopsia gástrica.)<sup>d</sup></b>												
6	ensayos aleatorios	serio <sup>e</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>f</sup>	ninguno <sup>g</sup>	51/3294 (1.5%)	76/3206 (2.4%)	RR 0.66 (0.47 a 0.94)	8 menos por 1.000 (de 13 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Muerte por cáncer gástrico. Análisis por intención a tratar. (seguimiento: rango 4 años a 15 años; evaluado con: Seguimiento clínico)</b>												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio <sup>h</sup>	ninguno	24/2242 (1.1%)	36/2233 (1.6%)	RR 0.67 (0.40 a 1.11)	5 menos por 1.000 (de 10 menos a 2 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
<b>Muerte por todas las causas. Análisis por intención a tratar. (seguimiento: rango 4 años a 15 años; evaluado con : Seguimiento clínico)</b>												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>f</sup>	ninguno	192/2693 (7.1%)	175/2614 (6.7%)	RR 1.09 (0.86 a 1.38)	6 más por 1.000 (de 9 menos a 25 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- a. Intervención: La terapia de erradicación de H. pylori debería tener una tasa de erradicación de al menos el 50% y se definió como cualquiera de los siguientes esquemas. La duración de la terapia debió ser al menos una semana: Terapia dual del inhibidor de la bomba de protones (IBP) (IBP más amoxicilina o claritromicina); Triple terapia PPI (PPI más cualquiera de los dos siguientes: amoxicilina, macrólido, 5-nitroimidazol); Terapia triple con antagonista del receptor de histamina2 (H2RA) (H2RA más cualquiera de los dos siguientes: amoxicilina, macrólido, 5-nitroimidazol); Terapia triple de bismuto (sal de bismuto y 5-nitroimidazol con amoxicilina o tetraciclina); Terapia cuádruple de bismuto (como terapia triple de bismuto, pero con la adición de un PPI); Ranitidina bismuto citrato (RBC) terapia dual (RBC más amoxicilina o claritromicina); Terapia triple de RBC (RBC más cualquiera de los dos siguientes: amoxicilina, macrólido, 5-nitroimidazol); Monoterapia con claritromicina.
- b. Comparación: estos se compararon con placebo o ningún tratamiento.
- c. Población: Adultos por lo demás sanos (con ausencia de cáncer gástrico) (Wong 2004; You 2006) y con lesiones preneoplásicas (gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia) (Correa 2000; Wong 2004; You 2006; Wong 2012) asintomáticos. Positivos para infección por Helicobacter Pylori por histología, pruebas rápidas de ureasa, cultivo (a partir de biopsias de antro o corporal obtenidas en la endoscopia), o de manera no invasiva Serología de H. pylori o prueba de aliento de carbono-urea. Con rango de edad entre 20-75 y una mediana de edad entre 42 y 53 años. No especifican factores de riesgo ni prevalencia de H. pylori.
- d. Definimos cáncer gástrico como cualquier adenocarcinoma gástrico, incluido el tipo intestinal (diferenciado) o difuso (no diferenciado), o sin histología específica.
- e. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel dado que existen serias limitaciones en los dominios de desgaste, reporte selectivo, y otros sesgos.
- f. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel dado que existen serias limitaciones en la precisión, ya que el IC es mayor para lo esperado para el estimador puntual.
- g. No hay cantidad de estudios suficientes para realizar funnel plot.
- h. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles dado que existen muy serias limitaciones en la precisión, ya que el intervalo pasa por dos puntos críticos o el IC es mayor para lo esperado para el estimador puntual.

Autor(es): GDG

Fecha: 22/02/2019

Pregunta: Erradicación de Helicobacter pylori comparado con no tratamiento o placebo en la prevención de cáncer gástrico en individuos sanos y con lesiones preneoplásicas <sup>abcd</sup>

Configuración: Centros ambulatorios de China (4 estudios), Colombia (1 estudio), Japón (1 estudio) y Austria, República Checa y Alemania (reportados conjuntamente en un estudio)

Bibliografía: Seta T, Takahashi Y, Noguchi Y, Shikata S, Sakai T, Sakai K, et al. (2017) Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in the prevention of primary gastric cancer in healthy asymptomatic people: A systematic review and meta-analysis comparing risk ratio with risk difference. PLoS ONE 12(8): e0183321. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183321

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Erradicación de Helicobacter pylori	No tratamiento o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Ocurrencia de cáncer gástrico (seguimiento: mediana 7 años ; evaluado con : endoscopia de vías digestivas altas y biopsia )</b>												
7 <sup>e</sup>	ensayos aleatorios	muy serio <sup>f</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>g</sup>	ninguno <sup>h</sup>	53/3337 (1.6%)	78/3270 (2.4%)	RR 0.67 (0.48 a 0.95) <sup>i</sup>	8 menos por 1.000 (de 12 menos a 1 menos )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- a. Población: Adultos con ausencia de cáncer gástrico (sin lesiones macroscópicas detectadas en endoscopia de vías digestivas altas) (Wong 2004; Mera 2005; Saito 2005; Zhou 2014) y con lesiones preneoplásicas (gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia) (Miehke 2001; Ma 2012; Wong 2012), sin síntomas abdominales altos en 3 estudios

(Mera 2005; Saito 2005; Wong 2004) y sin claridad de presencia o ausencia de síntomas en cuatro estudios (Ma 2012; Miehle 2001; Wong 2012; Zhou 2014). Positivos para infección por Helicobacter Pylori detectado por método bioquímico (prueba de aliento de carbono-urea) serológico, bacteriológico o histológico (a partir de biopsias de antro o corporal obtenidas en la endoscopia). Con edad mayor de 35 años y una mediana de edad que oscila entre 42 y 62 años. Solo un estudio evalúa la edad y exposición a tabaquismo y alcohol como factores de riesgo. En ningún estudio reportan prevalencia de H. Pylori.

- b. Intervención: La terapia de erradicación de H. pylori se definió como cualquiera de los siguientes esquemas tomados dos veces al día por una o dos semanas: Omeprazol 20mg más Claritromicina 500 mg y Amoxicilina 1000 mg; u Omeprazol 20mg más metronidazol 400mg y amoxicilina 750mg ó Lansoprazol 30mg, claritromicina 200 mg y amoxicilina 750mg; o Amoxicilina metronidazol y subsalicilato de bismuto o Amoxicilina más metronidazol más subsalicilato de bismuto (no específica dosis). La confirmación de la erradicación de H. pylori fue realizada con prueba de aliento + endoscopia digestiva alta. La efectividad de la erradicación de H. pylori fue confirmada solo una vez en cinco estudios (Miehle 2001; Wong 2004; Mera 2005; Ma 2012; Zhou 2014), cuatro veces en un estudio (Wong 2012) y no especificada en un estudio (Saito 2005). La periodicidad de evaluación fue anual en un estudio (Miehle 2001) y con otros esquemas de seguimiento especificados menores de un año en cuatro estudios (Wong 2004; Mera 2005; Ma 2012; Wong 2012). Dos estudios no reportaron periodicidad de seguimiento (Saito 2005; Zhou 2014).
- c. Comparación: Inhibidores de bomba de protones, suplementos (betacaroteno 30mg 1 vez al día y/o ácido ascórbico 1 gr dos veces al día, no tratamiento o placebo).
- d. Desenlace: Definimos cáncer gástrico como cualquier adenocarcinoma gástrico.
- e. Tres estudios con lesiones preneoplásicas: Mielkhe 2001; Ma JL 2012; Wong 2012; Zhou 2014 y cuatro estudios con población sana: Wong 2004; Mera 2005; Saito 2005; Zhou 2014.
- f. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles dado que existen muy serias limitaciones en los dominios de generación de la secuencia, reporte selectivo y otros sesgos.
- g. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel dado que existen serias limitaciones en la precisión, ya que el intervalo de confianza es mayor para lo esperado para el estimador puntual.
- h. En el estudio se reportó un análisis de sesgo de publicación a través de diagrama de embudo y test de Begg, sin embargo, este análisis no se tuvo en cuenta ya que el número de estudios incluidos no supera el mínimo requerido para hacer este análisis.
- i. Cuando se trató de pacientes con lesiones preneoplásicas RR 0.70 (IC 95% 0.46 a 1.05); Pacientes sin lesiones preneoplásicas RR 0.63 (IC 95% 0.74 a 1.17). El análisis de la información no documentó diferencias.

Autor(es): GDG

Fecha: 21/01/2019

**Pregunta:** Efectividad y seguridad de la implementación de la estrategia “ver y tratar” para Helicobacter Pylori en población sana asintomática para reducir la incidencia de cáncer gástrico o lesiones premalignas. <sup>abcde</sup>

**Configuración:** Pacientes ambulatorios de Colombia, Japón y China

**Bibliografía:** Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis Lee, Yi-Chia et al. Gastroenterology , Volume 150 , Issue 5 , 1113 - 1124.e5

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Implementar la estrategia “ver y tratar” el Helicobacter Pylori en población sana asintomática	no tratar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
6	ensayos aleatorios	serio <sup>f</sup>	no es serio	serio <sup>g</sup>	muy serio <sup>h</sup>	ninguno	51/3348 (1.5%)	76/3273 (2.3%)	RR 0.66 (0.46 a 0.94)	8 menos por 1.000 (de 12 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

**Incidenca de cáncer gástrico (evaluado con : Número de casos nuevos detectados en el seguimiento, media de seguimiento de 48 meses a 176 meses, por confirmación histológica)**

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Población: Las medias de edades, de los 6 ensayos clínicos incluidos, oscilaron entre 42.2 años y 53.4 años, con un porcentaje de hombres entre el 46% a 54%. (You2006) Pacientes sanos: Tratamiento (T) 0.09% y Placebo (P) 0%; Gastritis superficial: T (1.61%), P (1.25%); Gastritis atrófica crónica leve/moderada: T (33.7%), P (34.5%); Gastritis atrófica crónica severa: T (5.27%), P (4.90%); metaplasia intestinal superficial: T (9.12%), P (10.1%); metaplasia intestinal profunda: T (35.1%), P (34.2%); Displasia leve: T (14%), P (14.2%); Displasia severa: T (1.07%), P (0.98%), (Wong2012) Fumadores diarios: P (68.6%), T (70.9%), consumidores de alcohol: P (61.2%), T (65.8%), Gastritis atrófica crónica de base P (25.2%), T (20.8%), metaplasia intestinal P (24.4%) T (25.1%), displasia P (6.6%) T (11.7%), displasia indefinida P (43.8%) T (42.4%).
- b. Población: (Wong2004) Fumadores diarios: T (25%) P (24%), consumidor de alcohol: T (24%) P (20%), dispepsia: T (51%), P (50%), consumo dietario de pescado salado T (45%) P (46%), vegetales preservados T (18%) P (16%), gastritis crónica T (59.4%) P (61.9%), gastritis atrófica T (8.8%) P (7%), metaplasia intestinal T (29.7%) P (28.8%), displasia T (0.5%) P (0.6%), no clasificada T (1.6%) P (1.7%). (Correa2000) Población tratada con atrofia multifocal 22.8%, metaplasia intestinal 67.9% y displasia 9.3%.
- c. Intervención: IDENTIFICACIÓN de H. pylori: Gastroscopia+ biopsia (siete sitios en el estómago) + serología o prueba de aliento de Carbono-urea + endoscopia y biopsia (5 lados: menor curvatura del antro, mayor curvatura del antro, ángulo, menor curvatura del cuerpo y mayor curvatura del cuerpo) o Endoscopia de vías digestivas altas + serología + test de rápido de ureasa + biopsia (3 antrales: 1 de curvaturas mayores, 2 de curvaturas menores a 2-3 cm del píloro) o Endoscopia + biopsia (antro, adyacente a la incisura angular; antro, curvatura mayor, 5 cm por encima del píloro; antro, pared anterior; y corpus, pared anterior) + serología, dos estudios no reportan información. CONFIRMACIÓN de H. pylori: 2 estudios utilizaron la combinación de histología + prueba rápida de ureasa, 1 estudio solo histología, 1 estudio test rápido de ureasa, 1 estudio usó prueba de aliento de Carbono-urea y 1 estudio no reportó esta información.
- d. Intervención: ERRADICACIÓN de H. pylori: terapia doble (amoxicilina (1 g) y omeprazol (20 mg) dos veces al día durante 2 semanas), o triple terapia compuesta por: (amoxicilina 500 mg tres veces al día + metronidazol 375 mg tres veces al día + subsalicilato de bismuto 262 mg tres veces al día durante 14 días), o (omeprazol 20 mg más una combinación de amoxicilina + clavulanato de potasio 750 mg y metronidazol 400 mg, 2 veces al día por dos semanas) u omeprazol 20 mg + amoxicilina 1 g + claritromicina 500 mg, dos veces al día por 7 días, seguido por celecoxib (200 mg 2 veces al día por 24 meses) o subcitratado de bismuto coloidal 240 mg + metronidazol 600 mg + claritromicina 500mg + omeprazol 200mg dos veces al día por una semana. SEGUIMIENTO: seguimiento con prueba de aliento de Carbono-urea, 6 semanas después del tratamiento, control con endoscopia alta y biopsia a los 5 años o test rápido de ureasa una vez al año o biopsia gástrica a los 36 y 72 meses.
- e. Comparador: Suplementos de vitamina: una cápsula con vitamina C (250 mg), vitamina E (100 IU), y selenio por un año (37.5 µg) o Suplementos de Glargina 200 mg + aceite de ajo destilado al vapor (1 mg), 2 capsulas 2 veces al día o suplemento dietético de b-caroteno (30 mg una vez al día) y / o ácido ascórbico (1 g dos veces al día).
- f. Se degrada la evidencia en un nivel dado que hay serias limitaciones en: 2 estudios en la generación de la secuencia aleatoria, 2 en el ocultamiento de la asignación, 1 en el enmascaramiento y 3 por datos incompletos.
- g. Se degrada la evidencia en un nivel, ya que hay limitaciones en cuanto a la población (pacientes asintomáticos sanos) puesto que los estudios incluyeron pacientes con lesiones preneoplásicas y otras alteraciones gástricas como úlceras y reflujo gástrico.
- h. Se degrada la evidencia en dos niveles. Muy serias limitaciones en la precisión de los resultados. El IC del estimado puntual sobrepasa los límites esperados.

Autor(es): GDG

Fecha: 12/02/2019

**Pregunta:** Efectividad y seguridad de la implementación de la estrategia “ver y tratar” para Helicobacter Pylori en población sana asintomática comparado con no tratar para reducir la incidencia de cáncer gástrico o lesiones premalignas.

**Configuración:** Pacientes ambulatorios de Colombia, Japón, China y en Austria, República Checa y Alemania

**Bibliografía:**

Leung WK, Lin SR, Ching JYL, To KF, Ng EKW, Chan FKL, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: Results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. Gut. 2004;53(9):1244-9.

Ma JL, Zhang L, Brown LM, Li JY, Shen L, Pan KF, et al. Fifteen-year effects of helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. J Natl Cancer Inst. 2012;104(6):488-92.

Chung-Tu W, Shiu L, Wai W, Jian C, Ting Z RF et al. Helicobacter pylori Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China. JAMA. 2004;291(2):187-94.  
 Wong BCY, Zhang L, Ma JL, Pan KF, Li JY, Shen L, et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and Helicobacter pylori eradication on precancerous gastric lesions. Gut. 2012;61(6):812-8.  
 You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, Chang YS, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. J Natl Cancer Inst. 2006;98(14):974-83.  
 Zhou L, Lin S, Ding S, Huang X, Jin Z, Cui R, et al. Relationship of Helicobacter pylori eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10-year follow-up study. Chin Med J 2014; 127: 1454-8. PMID: 24762588  
 Correa P, Fontham E, Bravo J, Bravo E, Ruiz B, Zarama G et al. Chemoprevention of Gastric Dysplasia: Randomized Trial of Antioxidant Supplements and Anti-Helicobacter pylori Therapy. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2000;92(23):1881-8. Available from: https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/92.23.1881  
 Mera R, Fontham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. Gut 2005; 54: 1536-40. https://doi.org/10.1136/gut.2005.072009.  
 Saito D, Boku N, Fujioka T. Impact of H. Pylori Eradication on Gastric Prevention: Endoscopic Results of the Japanese Intervention Trial (JITHP-Study). a Randomized Multi-Center Trial. Gastroenterol 2005; 128(4 Suppl 2): A4.  
 Miehke S, Kirsch C, Dragosics B, Gschwantler M, Oberhuber G, Antos D, et al. Helicobacter pylori and gastric cancer: current status of the Austrain Czech German gastric cancer prevention trial (PRISMA Study). World J Gastroenterol 2001; 7: 243-7. https://doi.org/10.3748/wjg.v7.i2.243 PMID: 11819768.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Efectividad y seguridad de la implementación de la estrategia "ver y tratar" para Helicobacter Pylori en población sana asintomática	no tratar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Incidencia de Cáncer gástrico (seguimiento: rango 4 años a 15 años ; evaluado con : Endoscopia de vías digestivas altas y biopsia)

10	ensayos aleatorios	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	ninguno	92/5148 (1.8%)	139/5078 (2.7%)	RR 0.66 (0.51 a 0.85)	9 menos por 1.000 (de 13 menos a 4 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
----	--------------------	------------------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	----------------	-----------------	-----------------------	---	---------------	---------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- a. Se degrada la evidencia en dos niveles dado que hay serias limitaciones en la generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento, datos incompletos, reporte selectivo y otros sesgos.
- b. Se degrada la evidencia en un nivel dado que hay serias limitaciones frente a la población dado que se incluyeron pacientes no asintomáticos, con lesiones preneoplásicas y con alteraciones como úlceras y gastritis.
- c. Se degrada la evidencia en un nivel dado que hay serias limitaciones en la precisión, ya que uno de los intervalos de confianza del estimador global sobrepasa un límite del Intervalo de confianza esperado. (IC 0.495 a 0.825) .

Pregunta 3. ¿Cuál es la exactitud diagnóstica (rendimiento operativo) de las pruebas invasivas y no invasivas para confirmar la presencia de lesiones precursoras de malignidad (gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia, pólipos)?

**Técnicas Endoscópicas**

**Convencional de Luz Blanca (White Light Endoscopy - WLE)**

¿Debería usarse Endoscopia Convencional de Luz Blanca para diagnosticar Cáncer Gástrico Temprano en Pacientes de Alto Riesgo?¹

Paciente o población: Pacientes sintomáticos²

Escenario: Hospitalario/remitidos para Endoscopia³

Prueba Índice: Endoscopia convencional de Luz Blanca | Punto de Corte: lesiones gástricas que fueran reconocidas o sospechosas de cáncer por apariencia o color.

Prueba de referencia: Endoscopia + Biopsia, disección submucosa endoscópica o espécimen quirúrgico| Umbral: Resultado positivo de histología valorado por patólogo con experiencia

Sensibilidad	0.48 (95% CI: 0.39 a 0.57)
Especificidad	0.67 (95% CI: 0.62 a 0.71)

Prevalencias	44.71%	11.3%	65%
--------------	--------	-------	-----

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados			Exactitud de la Prueba	Calidad de la Evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 44.71%	probabilidad pre-test de 11.3%	probabilidad pre-test de 65%		
Verdaderos positivos (pacientes con)	4 Estudios 433 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	ninguno	215 (174 a 255)	54 (44 a 64)	312 (254 a 371)	⊕○○○ MUY BAJA	
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								232 (192 a 273)	59 (49 a 69)	338 (279 a 396)		

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados			Exactitud de la Prueba Calidad de la Evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 44.71%	probabilidad pre-test de 11.3%	probabilidad pre-test de 65%	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	4 Estudios 433 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	ninguno	370 (343 a 393)	594 (550 a 630)	235 (217 a 248)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								183 (160 a 210)	293 (257 a 337)	115 (102 a 133)	

**Explicaciones**

- Zhang Q, Wang F, Chen ZY, Wang Z, Zhi FC, Liu SD, Bai Y. Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016 Apr;19(2):543-552. doi: 10.1007/s10120-015-0500-5.
- Los estudios se realizaron en Japón, los pacientes incluidos tuvieron una media de edad de 68 años, la mayoría fueron hombres (69%).
- Los pacientes fueron referidos para endoscopia por lesiones altamente sospechosas de cáncer gástrico, con el fin de realizar resección endoscópica submucosa.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en el dominio de selección de Participantes por conocimiento previo de la condición a estudio.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por serias diferencias entre la población incluida al interior de los estudios y la población objeto de interés para la guía.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en la consistencia de los resultados: Área de dispersión amplia, dispersión de los estudios en el plotROC amplia y por intervalos de confianza que no se sobreponen.

**Luz Blanca de Alta Definición (High Definition White Light Endoscopy - HDWLE)**

¿Debería usarse Endoscopia de Luz Blanca de Alta definición (High Definition White Light Endoscopy) para diagnosticar Metaplasia Intestinal Gástrica en Pacientes sintomáticos?<sup>1</sup>

**Paciente o población:** Pacientes sintomáticos<sup>2</sup>

**Escenario:** Pacientes remitidos para Endoscopia<sup>3</sup>

**Prueba Índice:** Endoscopia de Luz Blanca de alta definición (WLE-HD) con una resolución de 768 líneas verticales progresivas, con una razón de 4:3, con una fuente de luz de lámpara para Xenon 150W; conectado a un monitor LCD con resolución de 1280 x 1024 y una relación de aspecto de 5:4. | **Punto de Corte:** Se especificaron 3 patrones de mucosa: Tipo A. puntos rojos o lesión nodular levantada con configuración reticular con cresta central, Tipo B. parches blancos con patrón reticular superficial, Tipo C. lesión larga con depresión central y crestas epiteliales irregulares con configuración tubulovelloso.

**Prueba de referencia:** Endoscopia + Biopsia usando Criterios de Sydney y Clasificación de Viena revisada | **Umbral:** Resultado positivo de histología valorado por patólogo con experiencia.

Sensibilidad	0.75 (95% CI: 0.62 a 0.85)	Prevalencias	27%
Especificidad	0.94 (95% CI: 0.90 a 0.97)		

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados	Exactitud de la Prueba Calidad de la Evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 27%	
Verdaderos positivos (pacientes con)	1 Estudios 234 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	201 (167 a 229)	⊕⊕⊕○ MODERADO
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								69 (41 a 103)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	1 Estudios 234 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	686 (653 a 709)	⊕⊕⊕○ MODERADO
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								44 (21 a 77)	

**Explicaciones**

Panteris V, Nikolopoulou S, Lountou A, Triantafyllidis JK. Diagnostic capabilities of high-definition white light endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and correlation with histologic and clinical data. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014 Jun;26(6):594-601. doi:10.1097/MEG.0000000000000097.

El estudio se realizó en Grecia. Incluyó pacientes con una media de edad de 56 años, la mayoría fueron mujeres con un 63.2%, la prevalencia de H. pylor fue de 32.9%.

Los pacientes fueron remitidos para endoscopia por síntomas de dispepsia (56.8%), reflujo gastroesofágico (19.2%), anemia (19.2%), diarrea crónica (2.1%), y vómito (1.3%).

a. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel por inclusión de participantes con amplio espectro de síntomas.

**Imagen de Banda Estrecha (Narrow Band Imaging- NBI)**

¿Debería usarse Imagen de Banda estrecha (NBI) para diagnosticar Metaplasia Intestinal o Displasia Gástrica en Pacientes sintomáticos?<sup>1</sup>

Paciente o población: Pacientes sintomáticos<sup>2</sup>

Escenario: Pacientes remitidos para endoscopia<sup>3</sup>

Prueba Índice: Endoscopia + Imagen de banda estrecha (NBI) | Punto de Corte: es una tecnología mejorada de imagen óptica que utiliza dos haces de luz de longitud de onda corta que son 415 nm (azul) y 540 nm (verde). Realizada por Endoscopista experto, con toma de biopsia de forma aleatoria según resultados de imagen.

Prueba de referencia: Endoscopia + Biopsia | Umbral: Protocolo de toma de biopsia en 5 localizaciones según Protocolo de Sydney con Resultado positivo de histología valorado por patólogo con experiencia.

Sensibilidad <sup>5</sup>	0.65 (95% CI: 0.56 a 0.74)
Especificidad <sup>5</sup>	0.93 (95% CI: 0.88 a 0.97)

Prevalencias <sup>4</sup>	35%	42%
---------------------------	-----	-----

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados		Exactitud de la Prueba Calidad de la Evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 35%	probabilidad pre-test de 42%	
Verdaderos positivos (pacientes con)	4 Estudios 266 pacientes	Corte Transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	muy serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	ninguno	227 (196 a 259)	273 (235 a 311)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								123 (91 a 154)	147 (109 a 185)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	4 Estudios 266 pacientes	Corte Transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	muy serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	605 (572 a 631)	539 (510 a 563)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								45 (19 a 78)	41 (17 a 70)	

**Explicaciones**

- Song J, Zhang J, Wang J, Guo X, Wang J, et al. (2014) Meta-Analysis: Narrow Band Imaging for Diagnosis of Gastric Intestinal Metaplasia. PLoS ONE 9(4): e94869. doi:10.1371/journal.pone.0094869.
- Los estudios incluyeron en promedio 58 pacientes por estudio (34 a 100). Fueron realizados en Italia, Portugal, Tailandia, Holanda, Corea y Japón. La media de edad de los pacientes para los estudios estuvo entre 58 y 67 años, la mayoría (52,6%) fueron hombres. Uno de los estudios reporta prevalencia de H. pylori del 31%.
- Los pacientes fueron remitidos para Endoscopia por condiciones como dispepsia, sospecha de enfermedad ácido péptica, reflujo gastroesofágico, enfermedades hepáticas (sólo un estudio), seguimiento de lesiones premalignas, y seguimiento de cáncer gástrico.
- Prevalencias tomadas de dos de los estudios incluidos: 35% para un estudio en pacientes con indicación de endoscopia por reflujo gastroesofágico, enfermedades hepáticas, anemia, y sospecha de enfermedad ácido péptica y 42% en un estudio en pacientes con dispepsia y displasia, reflujo gastroesofágico, seguimiento de lesiones premalignas y mucossectomía.
5. Cuando se utilizó NBI en base a análisis por lesión y no por paciente, la sensibilidad agrupada fue de 0,69 IC95%(0,63-0,74) y la especificidad agrupada fue de 0,91 IC95%(0,87-0,94).
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en los dominios de selección de pacientes por inclusión de pacientes ya diagnosticados con Metaplasia y variaciones en la aplicación de la prueba índice.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones. Los pacientes incluidos en la revisión difieren en sus características de aquellos de interés para la guía.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en la consistencia de los datos por dispersión de los datos y dispersión del área de confianza.

¿Debería usarse Imagen de Banda estrecha (NBI) con Magnificación Endoscópica (ME) para diagnosticar Metaplasia Intestinal Gástrica en Población Sintomática?<sup>1</sup>

Paciente o población: Pacientes sintomáticos<sup>2</sup>

Escenario: Pacientes remitidos para endoscopia<sup>3</sup>

Prueba Índice: Endoscopia + Imagen de banda estrecha (NBI) con Magnificación Endoscópica (ME) | Punto de Corte: se utilizó NBI que utiliza dos haces de luz de longitud de onda corta que son 415 nm (azul) y 540 nm (verde). La magnificación endoscópica se usó para evaluar presencia de Crestas azul claras (LBC por sus siglas en inglés) y realizar toma de biopsia guiada.

Prueba de referencia: Endoscopia + Biopsia | Umbral: Protocolo de toma de biopsia en 5 localizaciones según Protocolo de Sydney con Resultado positivo de histología valorado por patólogo con experiencia.

Sensibilidad	0.65 (95% CI: 0.56 a 0.74)
Especificidad	0.93 (95% CI: 0.88 a 0.97)

Prevalencias	35%	42%
--------------	-----	-----

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados		Exactitud de la Prueba Calidad de la Evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 35%	probabilidad pre-test de 42%	
Verdaderos positivos (pacientes con)	2 Estudios 138 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	muy serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	266 (214 a 305)		⊕○○○ MUY BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								84 (45 a 136)		

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados	Exactitud de la Prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
Verdaderos negativos (pacientes sin)	2 Estudios 138 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	muy serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	579 (520 a 611)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								71 (39 a 130)	

**Explicaciones**

- Song J, Zhang J, Wang J, Guo X, Wang J, et al. (2014) Meta-Analysis: Narrow Band Imaging for Diagnosis of Gastric Intestinal Metaplasia. PLoS ONE 9(4): e94869. doi:10.1371/journal.pone.0094869.
- Los estudios fueron realizados en Italia y Tailandia. La media de edad de los pacientes para los estudios estuvo entre 59 y 67 años, el 49,7% fueron hombres. Uno de los estudios reporta prevalencia de H. Pylori del 31%.
- Los pacientes fueron remitidos para Endoscopia por condiciones como dispepsia, sospecha de enfermedad ácido péptica, Reflujo gastroesofágico, enfermedades hepáticas, seguimiento de lesiones premalignas y uno de los estudios (n=38) incluyó pacientes con Metaplasia intestinal previamente diagnosticada.
- Cuando se utilizó NBI+ME en base a análisis por lesión y no por paciente, la sensibilidad agrupada fue de 0,84 IC95%(0,76-0,89) y la especificidad agrupada fue de 0,93 IC95%(0,89-0,96).
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en la Selección de Pacientes por inclusión en uno de los estudios de pacientes con diagnóstico ya conocido de Metaplasia intestinal (estudio de casos y controles).
  - Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel por serias limitaciones en la aplicabilidad por inclusión de participantes con diferentes condiciones de riesgo (reflujo gastroesofágico, dispepsia, enfermedad hepática, gastritis atrófica y cáncer).

**Endomicroscopia Confocal Láser**

¿Debería usarse Endomicroscopia Confocal Laser para diagnosticar Gastritis Atrófica en Pacientes sintomáticos?¹

**Paciente o población:** Pacientes sintomáticos²

**Escenario:** Hospitalario/remitidos para Endoscopia³

**Prueba Índice:** Endoscopia + Endomicroscopia Confocal Láser (CLE por sus siglas en inglés). La CLE permite adquirir imágenes celulares y subcelulares | **Punto de Corte:** El criterio diagnóstico fue disminución de las fosas gástricas con apertura dilatada. Se usaron dos técnicas eCLE y pCLE. Algunos estudios realizaron toma de biopsia en tiempo real y otros de forma cegada para posterior revisión de imágenes.

**Prueba de referencia:** Endoscopia + Biopsia | **Umbral:** Resultado positivo de histología valorado por patólogo con experiencia.

Sensibilidad	0.88 (95% CI: 0.85 a 0.90)	Prevalencias	35%
Especificidad	0.98 (95% CI: 0.98 a 0.98)		

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados	Exactitud de la Prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
Verdaderos positivos (pacientes con)	4 Estudios 385 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	308 (298 a 315)	⊕⊕⊕○ MODERADO
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								42 (35 a 52)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	4 Estudios 385 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	no es serio	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	ninguno	637 (637 a 637)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								13 (13 a 13)	

**Explicaciones**

- Bai T, Zhang L, Sharma S, Jiang YD, Xia J, Wang H, Qian W, Song J, Hou XH. Diagnostic performance of confocal laser endomicroscopy for atrophy and gastric intestinal metaplasia: A meta-analysis. J Dig Dis. 2017 May; 18(5):273-282. doi:10.1111/1751-2980.12470. PubMed PMID: 28342261.
- Los estudios se realizaron en China. La media de edad reportada estuvo entre 49 y 59 años. La prevalencia reportada de H. pylori fue de 31%.
- Los estudios incluyeron población con síntomas gastrointestinales, dispepsia, identificación previa de Gastritis Atrófica o Metaplasia Intestinal por vigilancia epidemiológica o en seguimiento, infección previa o recurrente de H. pylori.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel por riesgo no claro de sesgo en la selección de la Población dadas diferencias en el espectro de enfermedad.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel por serias limitaciones en la consistencia de los resultados por algunos intervalos de confianza que no se superponen.

## ¿Debería usarse Endomicroscopía Confocal Laser para diagnosticar Metaplasia Intestinal Gástrica?¹

**Paciente o población:** Pacientes sintomáticos²

**Escenario:** Hospitalario/remitidos para Endoscopia³

**Prueba Índice:** Endoscopia + Endomicroscopía Confocal Láser (CLE por sus siglas en inglés). La CLE permite adquirir imágenes celulares y subcelulares | **Punto de Corte:** El criterio diagnóstico fue células de cubilete, pozos vellosos, células absorptivas y bordes en cepillo. Se usaron dos técnicas eCLE y pCLE. Algunos estudios realizaron toma de biopsia en tiempo real y otros de forma cegada para posterior revisión de imágenes.

**Prueba de referencia:** Endoscopia + Biopsia | **Umbral:** Resultado positivo de histología valorado por patólogo con experiencia.

Sensibilidad	0.93 (95% CI: 0.91 a 0.94)	Prevalencias	20.9%
Especificidad	0.98 (95% CI: 0.98 a 0.98)		

Resultado	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados probabilidad pre-test de 20.9%	Exactitud de la Prueba Calidad de la Evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
Verdaderos positivos (pacientes con )	9 Estudios 828 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	muy serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	no es serio	ninguno	194 (190 a 196)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener )								15 (13 a 19)	
Verdaderos negativos (pacientes sin )	9 Estudios 828 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	muy serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	no es serio	ninguno	775 (775 a 775)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como )								16 (16 a 16)	

## Explicaciones

- Bai T, Zhang L, Sharma S, Jiang YD, Xia J, Wang H, Qian W, Song J, Hou XH. Diagnostic performance of confocal laser endomicroscopy for atrophy and gastric intestinal metaplasia: A meta-analysis. J Dig Dis. 2017 May; 18(5):273-282. doi:10.1111/1751-2980.12470. PubMed PMID: 28342261.
- Los estudios se realizaron en China (7 estudios), Singapur (1 estudio) y Tailandia (1 estudio). En algunos estudios describen prevalencia de H. pylori de 31- 34%. La media de edad reportada estuvo entre los 49 y los 62 años. Sólo un estudio reporta tabaquismo en 23% de los pacientes y consumo de alcohol en el 20%. El 58% fueron hombres..
- Los estudios incluyeron población con síntomas gastrointestinales, dispepsia, identificación previa de Gastritis Atrófica o Metaplasia Intestinal por vigilancia epidemiológica o en seguimiento, infección previa o recurrente de H. pylori.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en el dominio de Selección de Pacientes por inclusión de pacientes con diagnóstico ya conocido de Metaplasia intestinal (estudios caso-control)
  - Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel por serias limitaciones. Los participantes incluidos en los estudios difieren de aquellos objetos de la guía.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel por serias limitaciones en la consistencia de los resultados por algunos intervalos de confianza que no se sobrepone.

## Light Blue Crest

## ¿Debería usarse Cresta Azul Clara (Light Blue Crest) para diagnosticar Metaplasia Intestinal Gástrica en Pacientes con Lesión preneoplásica?¹

**Paciente o población:** Pacientes con Metaplasia intestinal o cáncer en estadio temprano²

**Escenario:** Hospitalario/remitidos para Endoscopia³

**Prueba Índice:** Cresta Azul Clara (LBC por sus siglas en inglés) y definida como una Línea azul-blanca sobre crestas epiteliales/ giros, vistos bajo Endoscopia con Imagen de Banda Estrecha (NBI)+ Magnificación endoscópica (ME).

**Punto de Corte:** El criterio diagnóstico de LBC positivo o negativo varió ampliamente entre los estudios, las definiciones usadas fueron: con o sin LBC, >10% de LBC en cada campo para considerar hallazgo positivo, y LBC + Mucosa irregular.

**Prueba de referencia:** Endoscopia + Biopsia usando Criterios de Sydney o el Consenso Chino para diagnóstico de Gastritis Crónica | **Umbral:** Resultado positivo de histología valorado por patólogo con experiencia.

Sensibilidad	0.86 (95% CI: 0.83 a 0.89)	Prevalencias	20.9%
Especificidad	0.88 (95% CI: 0.84 a 0.91)		

Resultado	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados probabilidad pre-test de 20.9%	Exactitud de la Prueba Calidad de la Evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
Verdaderos positivos (pacientes con )	4 Estudios 285 pacientes <sup>a</sup>	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	muy serio <sup>d</sup>	no es serio	ninguno	180 (173 a 186)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener )								29 (23 a 36)	

Resultado	No de estudios (No de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados	Exactitud de la Prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
Verdaderos negativos (pacientes sin)	4 Estudios 285 pacientes <sup>a</sup>	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	696 (664 a 720)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								95 (71 a 127)	

**Explicaciones**

- Wang L, Huang W, Du J, Chen Y, Yang J (2014) Diagnostic Yield of the Light Blue Crest Sign in Gastric Intestinal Metaplasia: A Meta-Analysis. PLoS ONE 9(3): e92874. doi:10.1371/journal.pone.0092874.
- Los estudios se realizaron en China (2 estudios), Japón (1 estudio) y Tailandia (1 estudio). La media de edad reportada estuvo entre 51 y 67 años; el 61% fueron hombres. La prevalencia de H. Pylori estuvo entre el 31 y el 88%.
- Los estudios incluyeron población con lesiones asociadas a Metaplasia intestinal, Metaplasia intestinal ya conocida y pacientes en seguimiento por cáncer gástrico en estadio temprano y gastritis atrófica.
- Prevalencia reportada en otro estudio de similares características: Bai T, Zhang L, Sharma S, Jiang YD, Xia J, Wang H, Qian W, Song J, Hou XH. Diagnostic performance of confocal laser endomicroscopy for atrophy and gastric intestinal metaplasia: A meta-analysis. J Dig Dis. 2017 May; 18(5):273-282. doi:10.1111/1751-2980.12470. PubMed PMID: 28342261.
  - El análisis de sensibilidad y especificidad agrupado se realizó con lesiones como unidad de análisis, para un total de 949 lesiones en los 285 pacientes.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en el dominio de selección de Participantes por inclusión de estudios de casos y controles.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles debido a que la población de los estudios difiere significativamente de la población objetivo de la guía, ya que incluye población con Metaplasia intestinal previamente diagnosticada.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en la consistencia de los resultados: Área de dispersión amplia, dispersión de los estudios en el plotROC amplia y por intervalos de confianza que no se superponen.

**Test Panel**

**Pepsinógeno Sérico**

¿Debería usarse Pepsinógeno Sérico para diagnosticar Cáncer Gástrico en Población General?¹

**Paciente o Población:** Estudios Poblacionales<sup>2</sup>

**Escenario:** Tamización poblacional

**Nueva Prueba:** Pepsinógeno I (PGI) y Relación PGI/PGII | **Punto de Corte:** Pepsinógeno I/II ≤3 Pepsinógeno I <70 (7 estudios), Pepsinógeno I/II ≤3, Pepsinógeno I <50 (4 estudios), Pepsinógeno I/II <2, Pepsinógeno I ≤30 (3 estudios). Las técnicas usadas fueron ELISA, RIA. La muestra fue tomada en suero o en plasma.

**Prueba de Referencia:** Endoscopia + Biopsia | **Umbral:** Resultado positivo valorado por Patólogo con experiencia.

Sensibilidad	0.77 (95% CI: 0.69 a 0.83)	Prevalencias	23%
Especificidad	0.73 (95% CI: 0.72 a 0.73)		

Resultado	No de estudios (No de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados	Exactitud de la Prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
Verdaderos positivos (pacientes con)	7 Estudios 47333 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	no es serio	no es serio	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	ninguno	177 (159 a 191)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								53 (39 a 71)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	7 Estudios 47333 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	no es serio	no es serio	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	ninguno	562 (554 a 562)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								208 (208 a 216)	

**Explicaciones**

- Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. J Med Screen. 2004;11(3):141-7. PubMed PMID: 15333273.
- El total de la población incluida en la Revisión Sistemática fue de 293.758 pacientes, con 29 estudios prospectivos de Japón y uno en Finlandia; sin embargo, sólo siete estudios se incluyeron en el meta-análisis. Los estudios incluidos fueron estudios poblacionales realizados en Japón. La media de edad reportada estuvo entre 50 y 68 años. Los autores de la revisión refieren no haber encontrado información suficiente sobre factores de riesgo como el alcohol y el tabaquismo, refieren no diferencias en los grupos de diagnóstico histológico o serológico al considerar infección por H. pylori.
- Los resultados corresponden a punto de corte de Pepsinógeno I/II <3 y Pepsinógeno I <70. Cuando el punto de corte fue Pepsinógeno I/II <3, Pepsinógeno I <50 (4 estudios), la sensibilidad agrupada fue de 0.68 (0.59-0.76) y la especificidad agrupada fue de 0.69 (0.68-0.70). Cuando el punto de corte fue Pepsinógeno I/II <2, Pepsinógeno I <30 (3 estudios), la sensibilidad agrupada fue de 0.56 (0.40-0.63) y la especificidad agrupada fue de 0.84 (0.83-0.85).
- Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en la consistencia de los datos por intervalos de confianza que no se superponen, dispersión de datos y dispersión de área de confianza amplia.

## ¿Debería usarse Pepsinógeno Sérico para diagnosticar Cáncer Gástrico en Población de Alto Riesgo?¹

**Paciente o Población:** Población Seleccionada²

**Escenario:** Remitidos para Endoscopia o pacientes en seguimiento

**Nueva Prueba:** Pepsinógeno I (PGI) y Relación PGI/PGII | **Punto de Corte:** Pepsinógeno I/II <3 Pepsinógeno I <70 (3 estudios), Valor único de Pepsinógeno I, con puntos de corte de <70, <35, <30, <25 y <20, un estudio por cada punto de corte, Y sólo uso de Relación PGI/PGII <2.5 y <2 un estudio por cada uno. Las técnicas usadas fueron ELISA, RIA. La muestra fue tomada en suero o en plasma.

**Prueba de Referencia:** Endoscopia + Biopsia | **Umbral:** Resultado positivo valorado por Patólogo con experiencia.

Sensibilidad	0.57 (95% CI: 0.49 a 0.65)	Prevalencias	26%
Especificidad	0.80 (95% CI: 0.76 a 0.84)		

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados probabilidad pre-test de 26%	Exactitud de la Prueba Calidad de la Evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
Verdaderos positivos (pacientes con)	3 Estudios 575 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	ninguno	148 (126 a 168)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								112 (92 a 134)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	3 Estudios 575 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	ninguno	593 (562 a 622)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								147 (118 a 178)	

## Explicaciones

- Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. J Med Screen. 2004;11(3):141-7. PubMed PMID: 15333273.
- El total de la población incluida en la Revisión Sistemática fue de 2007 pacientes, con 10 estudios, 8 realizados en Japón, 1 en China y 1 en Portugal; la población se consideró de mayor riesgo de cáncer por tratarse de pacientes en seguimiento de cáncer, gastritis atrófica y Metaplasia. Debido a la heterogeneidad en los puntos de corte, se incluyeron en el meta-análisis sólo 3 estudios. Los estudios incluidos en el meta-análisis fueron realizados en Japón y Portugal. Los autores de la revisión refieren no haber encontrado información suficiente sobre factores de riesgo como el alcohol y el tabaquismo, refieren no diferencias en los grupos de diagnóstico histológico o serológico al considerar infección por H. pylori.
- Los resultados corresponden a punto de corte de Pepsinógeno I/II <3 y Pepsinógeno I <70. Cuando se usó Pepsinógeno I como único marcador la Sensibilidad se encontró entre el 0.29 y el 0.81 y la Especificidad entre 0.61 y 0.91; cuando únicamente se usó la Relación PGI/PGII la sensibilidad fue de 0.84-0.87 y la especificidad de 0.64 a 0.82.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en la selección de la Población ya que algunos estudios incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer gástrico.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en la consistencia de los datos por intervalos de confianza que no se superponen, dispersión de datos y dispersión de área de confianza amplia.

## ¿Debería usarse Pepsinógeno Sérico para diagnosticar Cáncer Gástrico en Población sintomática y asintomática?¹

**Población:** Población sintomática y asintomática²

**Escenario:** Ambulatorio

**Nueva Prueba:** Pepsinógeno I (PGI) y Relación PGI/PGII | **Punto de Corte:** Pepsinógeno I (PGI): <70ng/ml y Relación PGI/PGII: < 3.0. Las técnicas usadas fueron CLIA, ELISA, RIA, L-TIA. La muestra fue tomada en suero o en plasma

**Prueba de Referencia:** Endoscopia + Biopsia | **Umbral:** Resultado positivo valorado por Patólogo con experiencia

Sensibilidad <sup>3,4</sup>	0.69 (95% CI: 0.60 a 0.76)	Prevalencias	5.19%
Especificidad <sup>3,4</sup>	0.73 (95% CI: 0.62 a 0.82)		

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes tamizados probabilidad pre-test de 5.19%	Exactitud de la Prueba Calidad de Evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
Verdaderos positivos (pacientes con)	15 Estudios 29243 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación <sup>c</sup>	36 (31 a 39)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								16 (13 a 21)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	15 Estudios 29243 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación <sup>c</sup>	692 (588 a 777)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								256 (171 a 360)	

**Explicaciones**

- Huang YK, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ, Ye X, Tian SB, Yan C. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta- Analysis. PLoS One. 2015 Nov 10;10(11):e0142080. doi:10.1371/journal.pone.0142080. eCollection 2015. Review. PubMed PMID: 26556485; PubMed Central PMCID: PMC4640555.
- Los autores reportan la Media de edad para la población de los estudios entre 52 a 70 años. Los estudios se publicaron en los siguientes países: Japón, Hawái, Portugal, Corea, China, Turquía y Taiwán. 5 estudios con Diseño de Cohorte incluyeron 23.350 pacientes que acudían a exámenes periódicos de salud o población asintomática, el resto fueron pacientes en seguimiento de cáncer gástrico, enfermedades gastrointestinales y seguimiento de erradicación de H. pylori.
- Se realizó un análisis de sensibilidad acorde al diseño Metodológico. Cuando se restringió el análisis a estudios de cohorte, la Sensibilidad agrupada fue de 0,64 IC95%(0,57-0,71) y la Especificidad agrupada fue de 0,79 IC95% (0,79-0,80); para los estudios de Casos y controles la Sensibilidad agrupada fue de 0,61 IC95% (0,58-0,63) y la Especificidad agrupada fue de 0,71 IC95% (0,69-0,73).
- Se realizó un análisis de subgrupos según método de detección: La sensibilidad agrupada para RIA fue de 0,58 IC95%(0,54-0,62) y la Especificidad agrupada fue de 0,62 IC95% (0,61-0,63); La sensibilidad agrupada para ELISA fue de 0,73 IC95%(0,65-0,80) y la Especificidad agrupada fue de 0,61 IC95% (0,58-0,64), y para CLIA los valores fueron de 0,70 IC95% (0,63-0,77) y 0,95 IC95%(0,95-0,96) para sensibilidad y especificidad agrupadas respectivamente, no se registran datos para L-TIA.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en el dominio de selección de Participantes por inclusión de estudios de casos y controles y por riesgo de sesgo poco claro para el Dominio de Flujo-Tiempo .
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en la consistencia de los resultados: Área de dispersión amplia, dispersión de los estudios en el plotROC amplia y por intervalos de confianza que no se superponen.
  - Se sospecha sesgo de Publicación, utilizaron test de Begg que sugiere asimetría en la distribución de los estudios.

**¿Debería usarse Pepsinógeno Sérico para diagnosticar Gastritis Atrófica en Población sintomática?<sup>1</sup>**

**Población:** Población sintomática<sup>2</sup>

**Escenario:** Ambulatorio

**Nueva Prueba:** Pepsinógeno I (PGI) y Relación PGI/PGII | **Punto de Corte:** Pepsinógeno I (PGI): <70ng/ml y Relación PGI/PGII: < 3.0. Las técnicas usadas fueron CLIA, ELISA, RIA, L-TIA. La muestra fue tomada en suero o en plasma

**Prueba de Referencia:** Endoscopia + Biopsia | **Umbral:** Resultado positivo valorado por Patólogo con experiencia.

Sensibilidad	0.69 (95% CI: 0.55 a 0.80)	Prevalencias	45.9%
Especificidad	0.88 (95% CI: 0.77 a 0.94)		

Resultado	Ne de estudios (Ne de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes tamizados probabilidad pre-test de 45.9%	Exactitud de la Prueba Calidad de Evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
<b>Verdaderos positivos</b> (pacientes con )	16 Estudios 4925 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación <sup>e</sup>	317 (252 a 367)	⊕○○○ MUY BAJA
<b>Falsos negativos</b> (pacientes incorrectamente clasificados de no tener )								142 (92 a 207)	
<b>Verdaderos negativos</b> (pacientes sin )	16 Estudios 4925 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación <sup>c</sup>	476 (417 a 509)	⊕○○○ MUY BAJA
<b>Falsos positivos</b> (pacientes clasificados incorrectamente como )								65 (32 a 124)	

**Explicaciones**

- Huang YK, Yu JC, Kang WM, Ma ZQ, Ye X, Tian SB, Yan C. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta- Analysis. PLoS One. 2015 Nov 10; 10(11):e0142080. doi:10.1371/journal.pone.0142080. eCollection 2015. Review. PubMed PMID: 26556485; PubMed Central PMCID: PMC4640555.
- Los autores reportan media de edad para los estudios entre 32 a 64 años. 6 estudios de Cohorte evaluaron pacientes con dispepsia, 9 estudios incluyeron pacientes referidos o en seguimiento para endoscopia, muestra aleatoria de población y gastritis atrófica, y sólo uno incluyó pacientes sanos. Los estudios se publicaron en los siguientes países: Finlandia, China; Indonesia, Turquía, Japón, Corea, Costa Rica, Portugal, Irán, México, Italia, Holanda.
- Se realizó análisis de sensibilidad de acuerdo al diseño Metodológico; cuando se restringió el análisis a Estudios de Cohorte la Sensibilidad Agrupada fue 0,69 IC95%(0,67-0,71) y la especificidad agrupada de 0,77 IC95%(0,75-0,78); para los estudios de Casos y controles la Sensibilidad y Especificidad agrupada fueron 0,62 IC95%(0,51-0,71) y 0,80 IC95%(0,71-0,87), respectivamente.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en el dominio de Selección de Participantes, por inclusión de estudios de casos y controles y por riesgo de sesgo poco claro para el dominio de Flujo-Tiempo.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en la consistencia de los resultados: Área de dispersión amplia, dispersión de los estudios en el plotROC amplia, y por intervalos de confianza que no se superponen.
  - Se sospecha Sesgo de Publicación, los autores usaron test de Begg que sugiere asimetría en la distribución de los estudios.

## Gastrina - 17

¿Debería usarse Gastrina-17 para diagnosticar Gastritis Atrófica?<sup>1</sup>

**Paciente o Población:** Pacientes sanos y con Gastritis no Atrófica<sup>2</sup>

**Escenario:** Clínico / Estudios Poblacionales

**Prueba Índice:** Gastrina-17, es una proteína secretada específicamente por las células G antrales | **Punto de Corte:** El método usado fue EIA en 10 estudios y RIA en 2 estudios. Los puntos de corte fueron variables entre los estudios, variando de 1pmol/l hasta 13.3. Dos estudios tomaron valores de corte de 5pmol/l y dos de 2,5pmol/l.

**Prueba de referencia:** Endoscopia + Biopsia | **Umbral:** Resultado positivo valorado por Patólogo con experiencia.

Sensibilidad <sup>3,4</sup>	0.48 (95% CI: 0.45 a 0.51)
Especificidad <sup>3,4</sup>	0.79 (95% CI: 0.77 a 0.81)

Prevalencias	31.4%
--------------	-------

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factors that may decrease certainty of evidence					Efecto por 1,000 pacientes evaluados			Exactitud de la Prueba Calidad de la Evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 31.4%			
Verdaderos positivos (pacientes con)	13 Estudios 2844 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	ninguno	151 (141 a 160)			⊕○○○ MUY BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								163 (154 a 173)			
Verdaderos negativos (pacientes sin)	13 Estudios 2844 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	ninguno	542 (528 a 556)			⊕○○○ MUY BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								144 (130 a 158)			

## Explicaciones

- Wang X, Ling L, Li S, Qin G, Cui W, Li X, Ni H. The Diagnostic Value of Gastrin-17 Detection in Atrophic Gastritis: A Meta-Analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016 May;95(18):e3599. doi:10.1097/MD.0000000000003599. Review. PubMed PMID: 27149493.
- Los estudios fueron realizados en 7 países (Irán, Turquía, Latvia, Chile, Italia, Finlandia y China), 6 estudios incluyeron pacientes con dispepsia, los restantes incluyeron población programada para Endoscopia, pacientes consecutivos o voluntarios sintomáticos aparentemente sanos (un solo estudio). Los autores reportan medias de edad entre 39 y 72 años.
- Se realizó análisis de subgrupos por localización geográfica, para población asiática, la sensibilidad agrupada fue de 0.45 (IC95%: 0.42-0.48), y la especificidad agrupada fue de 0.78 (IC95%: 0.76-0.80); para población no asiática los valores fueron 0.66 (IC95%: 0.58-0.74) y 0.83 (IC95%: 0.79-0.86) para sensibilidad y especificidad agrupadas respectivamente.
- Se realizó análisis de subgrupos por método utilizado, para RIA la sensibilidad agrupada fue de 0.84 (IC95%: 0.75-0.91), y la especificidad agrupada fue de 0.77 (IC95%: 0.67-0.85); para EIA los valores fueron 0.58 (IC95%: 0.53-0.63) para sensibilidad agrupada y 0.80 (IC95%: 0.78-0.83) para especificidad agrupada.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en el dominio de selección de Participantes por inclusión de estudios de casos y controles.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en la consistencia de los resultados: Área de dispersión amplia, dispersión de los estudios en el plotROC amplia y por intervalos de confianza que no se superponen.

\*\*\*

## Combinación de marcadores

¿Debería usarse Prueba de Panel para diagnosticar Gastritis Atrófica en Población sintomática?<sup>1</sup>

**Población:** Población sintomática<sup>2</sup>

**Escenario:** Clínico / Ambulatorio

**Prueba:** Prueba de Panel: Biomarcadores basados en ELISA, incluye: G-17 para antro, Pepsinógeno I y II para cuerpo (PGI, PGII), y anticuerpo IgG para *Helicobacter pylori* (HPab) combinados | **Punto de Corte:** Grupos definidos por combinación de resultados o un solo resultado positivo, los más frecuentemente usados fueron HpAb < 30(EIU), G17 = 1-10 pmol/l, PGI = 25-50 μ/l, relación PGI/PGII > 3

**Prueba de referencia:** Endoscopia + Biopsia según Protocolo Sydney | **Umbral:** Diagnóstico histológico de Gastritis Atrófica

Sensibilidad <sup>3,4</sup>	0.75 (95% CI: 0.62 a 0.84)
Especificidad <sup>3,4</sup>	0.96 (95% CI: 0.93 a 0.97)

Prevalencias	27%	8.1%	97.2%
--------------	-----	------	-------

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados			Exactitud de la Prueba Calidad de la Evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 27%	probabilidad pre-test de 8.1%	probabilidad pre-test de 97.2%	
verdaderos positivos (pacientes con)	20 Estudios 4241 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	ninguno	202 (167 a 228)			⊕○○○ MUY BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								68 (42 a 103)			

Resultado	No de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados			Exactitud de la Prueba Calidad de la Evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 27%	probabilidad pre-test de 8.1%	probabilidad pre-test de 97.2%	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	20 Estudios 4241 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	ninguno	698 (676 a 711)	879 (851 a 895)	27 (26 a 27)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								32 (19 a 54)	40 (24 a 68)	1 (1 a 2)	

**Explicaciones**

- Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Vestito A, Bazzoli F. Systematic review with metaanalysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. Aliment Pharmacol Ther. 2017;00:1-11. <https://doi.org/10.1111/apt.14248>
- La mayoría de estudios se realizaron en Europa, 15 estudios se realizaron en Italia, España, Polonia, Francia, Suiza y Finlandia, 3 en Rusia, uno en Japón y uno en África. La media de edad de los participantes estuvo entre 39 y 65 años. La proporción de hombres estuvo entre el 20 y 58,6%. En 7 estudios evaluaron el desempeño diagnóstico en pacientes con síntomas gastrointestinales referidos para endoscopia, y 3 fueron estudios poblacionales. En 4 estudios un subgrupo de participantes consumían Inhibidor de Bomba de protones, en 16 estudios el uso de estos medicamentos se suspendió una semana antes.
- Se realizó análisis de Subgrupos evaluando el desempeño por localización de la Gastritis, Para gastritis atrófica limitada al antro: Sensibilidad agrupada de 0,654(IC95%:0,403 - 0,841), Especificidad agrupada 0,951 (IC95% 0,888-0,978), Para cuerpo: Sensibilidad agrupada 0,704(IC95% 0,49-0,85) Especificidad agrupada 0,984 (IC95% 0,961 -0,993) y Para antro y cuerpo Sensibilidad agrupada fue de 0,426 (IC95% 0,22 a 0,654) y Especificidad Agrupada 0,991 (IC95% 0,984-0,995).
- Se realizó análisis de subgrupos por producción de G-17 con los siguientes resultados agrupados: Para G-17b: Sensibilidad 0,62 (IC95% 0,49 -0,735) Especificidad 0,961 (IC95% 0,923 -0,981) y para G17s Sensibilidad 0,91 (IC95% 0,81-0,96), y Especificidad 0,923 (IC95% 0,875-0,954).
- Se realizó análisis de subgrupos para uso de Inhibidores de Bomba de Protones, los datos agrupados fueron los siguientes sensibilidad y especificidad de 0,805 (IC95% 0,683-0,887) y 0,961 (IC95% 0,938 - 0,975) sin uso de IBP y 0,46(IC95% 0,18-0,74) y 0,89 (95%CI 0,78 -0,99) con el uso de IBP.
- a. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en el dominio de selección de Participantes por inclusión de estudios de casos y controles, no claridad en el dominio de flujo tiempo y no inclusión de todos los participantes en el análisis final, para la mayoría de los estudios
- b. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel por serias diferencias entre los sujetos incluidos en el estudio y aquellos de interés para la guía.
- c. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en la consistencia de los resultados: Área de dispersión amplia, dispersión de los estudios en el plotROC amplia y por intervalos de confianza que no se superponen

¿Debería usarse GastroPanel® para diagnosticar Gastritis Atrófica de Cuerpo en Población sintomática?<sup>1</sup>

**Población:** Población sintomática<sup>2</sup>

**Escenario:** Clínico / Ambulatorio

**Prueba:** GastroPanel(R): Biomarcador basado en ELISA, incluye: G-17 para antro, Pepsinógeno I y II para cuerpo (PGI, PGLI), y anticuerpo IgG para Helicobacter pylori (HPab) combinados | **Punto de Corte:** Grupos definidos por combinación de resultados o un solo resultado positivo, los puntos de corte usados fueron: Combinación de los 3 marcadores(1 estudio), PGI <30 µg/l (8 estudios), PGI <50 µg/l (1 estudio); G-17s <5.0 pmol/l (1 estudio), PGI <25 µg/l (16 estudios); 10G-17b <2 pmol/l (1 estudio).

**Prueba de referencia:** Endoscopia + Biopsia | **Umbral:** Diagnóstico Patológico de Gastritis Atrófica

Sensibilidad <sup>3</sup>	0.70 (95% CI: 0.64 a 0.76)
Especificidad <sup>3</sup>	0.94 (95% CI: 0.91 a 0.96)

Prevalencias	14.1%
--------------	-------

Resultado	No de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados	Exactitud de la Prueba Calidad de Evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 14.1%	
verdaderos positivos (pacientes con)	27 Estudios 4856 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	ninguno	99 (91 a 106)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								42 (35 a 50)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	27 Estudios 4856 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	serio <sup>d</sup>	no es serio	ninguno	807 (782 a 825)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								52 (34 a 77)	

**Explicaciones**

- Syrjänen K. A Panel of Serum Biomarkers (GastroPanel®) in Non-invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis. Systematic Review and Meta-analysis. Anticancer Res. 2016 Oct;36(10):5133-5144. Review. PubMed PMID: 27798873.
- Los estudios incluyeron pacientes con dispepsia, reflujo gastroesofágico, pacientes referidos a endoscopia y muestras poblacionales. Los estudios fueron realizados en Finlandia, Polonia, Rusia, Italia, Francia, España, Suiza, Irán, México, Japón, Alemania, China y Taiwán.
- Se realizó análisis de subgrupos de acuerdo a localización geográfica del estudio, la sensibilidad agrupada para China/Taiwán fue 0.701 IC95% (0.496-0.88), Europa 0.721 IC95% (0.663-0.773), otros Asiáticos 0.656 IC95% (0.444 - 0.820), y Centro/Sur América 0.143 IC95% (0.030-0.474), y la Especificidad Agrupada fue China/Taiwán fue 0.884 IC95% (0.642-0.970), Europa 0.943 IC95% (0.013-0.963), otros Asiáticos 0.898 IC95% (0.686-0.972), y Centro/Sur América 0.997 IC95% (0.914-1.000)
- a. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por Muy serias limitaciones en el dominio de Selección de Participantes, por inclusión de estudios de casos y controles.
- b. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel por serias diferencias entre la población incluida al interior de los estudios y la población objeto de interés para la guía.
- c. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en la consistencia de los resultados por intervalos de confianza que no se superponen
- d. Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel por serias limitaciones en la consistencia de los resultados por algunos intervalos de confianza que no se superponen

¿Debería usarse GastroPanel® para diagnosticar Gastritis Atrófica Antral en Población sintomática?¹

Población: Población sintomática²

Escenario: Clínico / Ambulatorio

Prueba: GastroPanel(R): Biomarcador basado en ELISA, incluye: G-17 para antro, Pepsinógeno I y II para cuerpo (PGI, PGII), y anticuerpo IgG para Helicobacter pylori (HPab) combinados | Punto de Corte: Grupos definidos por combinación de resultados o un solo resultado positivo, Los puntos de corte usados fueron: G-17s <3.0 pmol/l + HPAb+ >30 EIU (1 estudio), G-17s <5.0 pmol/l (4 estudios), G-17b <1 pmol/l (4 estudios), G-17b <5 pmol/l (2 estudios), G-17b <2.5 pmol/l (1 estudio); G-17b <2 pmol/l (1 estudio)

Prueba de referencia: Endoscopia + Biopsia | Umbral: Diagnóstico Patológico de Gastritis Atrófica

Sensibilidad ³	0.54 (95% CI: 0.38 a 0.69)
Especificidad ³	0.84 (95% CI: 0.71 a 0.92)

Prevalencias	30.7%
--------------	-------

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1,000 pacientes evaluados	Exactitud de la Prueba Calidad de Evidencia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
verdaderos positivos (pacientes con)	13 Estudios 1754 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	no es serio	ninguno	165 (118 a 211)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								142 (96 a 189)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	13 Estudios 1754 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	muy serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	serio <sup>d</sup>	no es serio	ninguno	583 (494 a 637)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								110 (56 a 199)	

Explicaciones

- Syrjänen K. A Panel of Serum Biomarkers (GastroPanel®) in Non-invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis. Systematic Review and Meta-analysis. Anticancer Res. 2016 Oct;36(10):5133-5144. Review. PubMed PMID: 27798873.
- Los estudios incluyeron pacientes con dispepsia, reflujo gastroesofágico, pacientes referidos a endoscopia y muestras poblacionales. Los estudios fueron realizados en Finlandia, Polonia, Rusia, Italia, México, Japón, Alemania, China y Taiwán.
- Se realizó análisis de subgrupos de acuerdo a localización geográfica del estudio, la sensibilidad agrupada para China/Taiwán fue 0.696 IC95% (0.295-0.926), Europa 0.545 IC95% (0.348-0.729), otros Asiáticos 0.154 IC95% (0.012-0.728), y Centro/Sur América 0.5 IC95% (0.090-0.910), y la Especificidad Agrupada fue China/Taiwán fue 0.756 IC95% (0.263-0.964), Europa 0.860 IC95% (0.667-0.947), otros Asiáticos 0.966 IC95% (0.559-0.998), y Centro/Sur América 0.58 IC95% (0.063-0.966)
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por Muy serias limitaciones en el dominio de Selección de Participantes, por inclusión de estudios de casos y controles.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel dado que la población incluida en los estudios discrepa en parte a la población de interés para la guía.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en la consistencia de los resultados por intervalos de confianza que no se superponen
  - Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel por serias limitaciones en la consistencia de los resultados por algunos intervalos de confianza que no se superponen

Evaluaciones Operativas por Biopsia - OLGA/OLGIM

¿Debería usarse OLGA/OLGIM III/IV comparado con OLGA/OLGIM 0/I/II para Evaluar Riesgo de Cáncer Gástrico? ¹

Población: Pacientes con lesiones premalignas²

Escenario: Pacientes en seguimiento ambulatorio, referidos para endoscopia

Factor de Riesgo estudiado: OLGA: Enlace Operativo en Evaluación de Gastritis, un sistema para graduar y estadificar los estadios de gastritis de larga data, OLGIM: Enlace operativo en evaluación de Metaplasia Intestinal Gástrica, que busca reconocer Metaplasia intestinal en la mucosa gástrica de una manera fácil y consistente. Ambos sistemas se desarrollan desde el Sistema Sydney de biopsias tomadas por Endoscopia; se requieren biopsias de cuerpo y antro (incluyendo cisura angular), estos sistemas se gradúan en una matriz para antro y cuerpo en estadios 0, I, II, III y IV, siendo los estadios III y IV los de mayor extensión y severidad de las lesiones.

Medición del desenlace: Para determinar la presencia de cáncer gástrico se usó resultado de histología en biopsias tomadas por endoscopia

Autor(es): GDG

Evaluación de la certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	OLGA/OLGIM III/IV	OLGA/OLGIM 0/I/II	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Frecuencia de cáncer gástrico en pacientes con alto estadio de OLGA (III/IV) vs bajo estadio (0/I/II) según estudios de Cohortes (seguimiento: rango 6 años a 12 años)												
2	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	asociación muy fuerte todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	5/40 (12.5%)	0/178 (0.0%)	RR 27.70 (3.75 a 204.87)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Frecuencia de cáncer gástrico en pacientes con alto estadio de OLGA (III/IV) vs bajo estadio (0/I/II) según estudios de Casos y Controles												
6	estudios observacionales	muy serio <sup>d</sup>	muy serio <sup>e</sup>	serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	fuerte asociación todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	862 casos 1620 Controles	-	OR 2.64 (1.84 a 3.79)	220 más por 1,000 (de 132 más a 310 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	OLGA/OLGIM III/IV	OLGA/OLGIM 0/II	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Frecuencia de cáncer gástrico en pacientes con alto estadio de OLGIM (III/IV) vs bajo estadio (0/II) según estudios de Cohortes (seguimiento: media 6 años)</b>												
1	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	no es serio	asociación muy fuerte todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	2/29 (6.9%)	0/96 (0.0%)	RR 16.67 (0.80 a 327.53)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	
<b>Frecuencia de cáncer gástrico en pacientes con alto estadio de OLGIM (III/IV) vs bajo estadio (0/II) según estudios de Casos y Controles</b>												
3	estudios observacionales	muy serio <sup>d</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	serio <sup>f</sup>	fuerte asociación	360 casos 1124 Controles	-	OR 3.99 (3.05 a 5.21)	272 más por 1,000 (de 207 más a 338 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastric Cancer. 2018 Jul;21(4):579-587. doi: 10.1007/s10120-018-0812-3.
- El total de la Población incluida en la Revisión Sistemática y meta-análisis fue de 2700 participantes. Se incluyeron un total de 8 estudios, 2 estudios de Cohorte prospectiva, y 6 de casos y controles. Los estudios fueron realizados en Japón (2 estudios), Corea (2 estudios), Holanda, Italia, China y Taiwán (1 estudio). Todos los estudios incluidos usaron sistema de Clasificación OLGA y 4 usaron OLGA/OLGIM. La media de edad fue de 58 años, la mayoría fueron hombres con un 64.6%. Los estudios incluyeron pacientes con antecedente de Metaplasia Intestinal, displasia, enfermedad ácido péptica, y pacientes con cáncer gástrico en diferentes estadios. La prevalencia de H pylori estuvo entre 42 y 61%. Los estudios de cohortes realizaron seguimiento a 6 y 12 años.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel por serias limitaciones en el dominio de Selección de los participantes, al incluir pacientes con lesiones pre neoplásicas (Metaplasia intestinal, Displasia), previamente conocidas
  - Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel por serias limitaciones en la selección de la población que difiere del espectro de enfermedad objetivo de la guía.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en la precisión de los datos, por intervalos de confianza amplios, que sobrepasan el rango esperado para el valor mínimo y máximo.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en el Dominio de Selección de los participantes, al tener conocimiento del desenlace de Cáncer Gástrico en los participantes previo a la clasificación de los pacientes con el sistema OLGA/OLGIM
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en la consistencia de los datos, por intervalos de confianza que no se superponen, diferencias en los estimadores puntuales e 12 del 60%
  - Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel por serias limitaciones en la precisión de los datos, por intervalo de confianza amplio, que sobrepasa el valor superior esperado.

**Pregunta 4. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento de las lesiones precursoras de malignidad en población adulta?**

**Pregunta:** Suplementación con vitaminas antioxidantes comparado con Placebo en pacientes con lesiones precursoras de malignidad - gastritis atrófica<sup>a</sup>

**Configuración:** Pacientes que participaban en un programa de control de cáncer gástrico entre 35 y 69 años. Los pacientes eran candidatos a gastroscopia luego de detección de anomalías radiológicas detectadas por fotofluoroscopia

**Bibliografía:** Plummer M, Vivas J, Lopez G, Bravo JC, Peraza S, Carillo E, et al. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: a randomized trial in a high-risk population. J Natl Cancer Inst. 2007 Jan 17;99(2):137-46.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Suplementación con vitaminas antioxidantes	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Regresión de las lesiones (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : Porcentaje de pacientes con cambios en los hallazgos histológicos de acuerdo a sistema de Sydney)</b>												
1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio <sup>c</sup>	muy serio <sup>d</sup>	ninguno	123/301 (40.9%) <sup>e</sup>	125/316 (39.6%) <sup>e</sup>	RR 1.03 (0.85 a 1.25) <sup>f</sup>	12 más por 1.000 (de 59 menos a 99 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Progresión de la enfermedad (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : Porcentaje de pacientes con cambios en hallazgos histológicos de acuerdo a sistema de Sydney)</b>												
1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	53/301 (17.6%)	67/316 (21.2%)	RR 0.83 (0.60 a 1.15) <sup>g</sup>	36 menos por 1.000 (de 85 menos a 32 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- Capsula con: 250 mg de Vitamina C, 200mg Vitamina E, 6mg betacaroteno. Dosis: 3 capsulas al día con las comidas.
- Alto riesgo de sesgo en cegamiento de participantes y en reporte selectivo de resultados. Además, se encuentra un posible inadecuado manejo de la confusión debido a presencia de población con infección por H. pylori con estado de erradicación incierto y continuación de consumo de inhibidores de bomba de protones y sucralfate.
- Incluyen población con gastritis no atrófica. Se presentan resultados por tipo de lesión
- Bajo tamaño de muestra. Amplio intervalo de confianza
- Se reporta información por análisis por protocolo debido a que no hay suficiente información para calcular estimadores por análisis por intención de tratar
- Estimadores de asociación calculados con datos reportados. Razón de densidades de incidencia: 1.02 (IC95% 0.51 a 2.04)
- Estimadores de asociación calculados con datos reportados. Razón de densidades de incidencia: 0.84 (IC95% 0.59 a 1.21)

**Antioxidantes en metaplasia intestinal**

**Pregunta:** Suplementación con vitaminas antioxidantes comparado con Placebo en pacientes con lesiones precursoras de malignidad - metaplasia intestinal <sup>a</sup>

**Configuración:** Pacientes que participaban en un programa de control de cáncer gástrico entre 35 y 69 años. Los pacientes eran candidatos a gastroscopia luego de detección de anomalías radiológicas detectadas por fotofluoroscopia

**Bibliografía:** Plummer M, Vivas J, Lopez G, Bravo JC, Peraza S, Carillo E, et al. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: a randomized trial in a high-risk population. J Natl Cancer Inst. 2007 Jan 17;99(2):137-46.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Suplementación con vitaminas antioxidantes	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Regresión de las lesiones (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : Porcentaje de pacientes con cambios en los hallazgos histológicos de acuerdo a sistema de Sydney)</b>												
1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio <sup>c</sup>	muy serio <sup>d</sup>	ninguno	71/211 (33.6%) <sup>e</sup>	64/208 (30.8%) <sup>e</sup>	RR 1.09 (0.80 a 1.44) <sup>f</sup>	28 más por 1.000 (de 62 menos a 135 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Progresión de la enfermedad (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : Porcentaje de pacientes con cambios en hallazgos histológicos de acuerdo a sistema de Sydney)</b>												
1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>d</sup>	ninguno	16/211 (7.6%) <sup>e</sup>	16/208 (7.7%) <sup>e</sup>	RR 0.99 (0.50 a 1.92) <sup>g</sup>	1 menos por 1.000 (de 38 menos a 71 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- Capsula con: 250 mg de Vitamina C, 200mg Vitamina E, 6mg betacaroteno. Dosis: 3 capsulas al día con las comidas.
- Alto riesgo de sesgo en cegamiento de participantes y en reporte selectivo de resultados. Además, se encuentra un posible inadecuado manejo de la confusión debido a presencia de población con infección por H. pylori con estado de erradicación incierto y continuación de consumo de inhibidores de bomba de protones y sucralfate.
- Incluyen población con gastritis no atrófica. Se presentan resultados por tipo de lesión
- Bajo tamaño de muestra. Amplio intervalo de confianza
- Se reporta información por análisis por protocolo debido a que no hay suficiente información para calcular estimadores por análisis por intención de tratar
- Estimadores de asociación calculados con datos reportados. Razón de densidades de incidencia: 1.15 (IC95% 0.82 a 1.61)
- Estimador de asociación calculado con datos reportados. Razón de densidades de incidencia: 1.02 (IC95% 0.51 a 2.04)

**Antioxidantes en displasia**

**Pregunta:** Suplementación con vitaminas antioxidantes comparado con Placebo en pacientes con lesiones precursoras de malignidad - displasia intestinal <sup>a</sup>

**Configuración:** Pacientes que participaban en un programa de control de cáncer gástrico entre 35 y 69 años. Los pacientes eran candidatos a gastroscopia luego de detección de anomalías radiológicas detectadas por fotofluoroscopia

**Bibliografía:** Plummer M, Vivas J, Lopez G, Bravo JC, Peraza S, Carillo E, et al. Chemoprevention of precancerous gastric lesions with antioxidant vitamin supplementation: a randomized trial in a high-risk population. J Natl Cancer Inst. 2007 Jan 17;99(2):137-46.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Suplementación con vitaminas antioxidantes	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Regresión de las lesiones (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : Porcentaje de pacientes con cambios en los hallazgos histológicos de acuerdo a sistema de Sydney)</b>												
1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio <sup>c</sup>	muy serio <sup>d</sup>	ninguno	6/8 (75.0%) <sup>e</sup>	9/12 (75.0%) <sup>e</sup>	RR 1.0 (0.6 a 1.7) <sup>f</sup>	0 menos por 1.000 (de 300 menos a 525 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- Capsula con: 250 mg de Vitamina C, 200mg Vitamina E, 6mg betacaroteno. Dosis: 3 capsulas al día con las comidas.
- Alto riesgo de sesgo en cegamiento de participantes y en reporte selectivo de resultados. Además, se encuentra un posible inadecuado manejo de la confusión debido a presencia de población con infección por H. pylori con estado de erradicación incierto y continuación de consumo de inhibidores de bomba de protones y sucralfate.
- Incluyen población con gastritis no atrófica. Se presentan resultados por tipo de lesión
- Bajo tamaño de muestra. Amplio intervalo de confianza
- Se reporta información por análisis por protocolo debido a que no hay suficiente información para calcular estimadores por análisis por intención de tratar
- Estimadores calculados con datos reportados. Razón de densidades de incidencia: 1.09 (IC95% 0.36 a 3.34)

**Celecoxib**

**Pregunta:** Celecoxib comparado con placebo en pacientes con lesiones gástricas preneoplásicas

**Configuración:** Pacientes adultos con gastritis atrófica crónica, metaplasia intestinal o displasia, Hp positivos, provenientes de China. Distribución de factores de riesgo conocida. Bibliografía:

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Celecoxib	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Incidencia de úlcera gastrointestinal (seguimiento: 1,5 años ; evaluado con : Endoscopia y biopsia de 7 localizaciones: 4 de antro, 1 de incisura angular, 1 de cada curva-tura. Criterios de la asociación China de cáncer gástrico.)</b>												
1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	ninguno	19/463 (4.1%)	17/473 (3.6%)	OR 1.13 (0.58 a 2.22)	4 más por 1.000 (de 15 menos a 40 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Nº de estudios	Diseño de estudio	Certainty assessment					Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Celecoxib	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Incidencia eventos cardiovasculares (seguimiento: 1.5 años ; evaluado con : Evaluado por investigadores, diagnóstico en hospitales locales, reportado por pacientes)												
1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	ninguno	4/463 (0.9%)	5/473 (1.1%)	OR 0.84 (0.23 a 3.15)	2 menos por 1.000 (de 8 menos a 22 más )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

**Explicaciones**

- a. Información insuficiente con respecto al ocultamiento de la asignación. Tamaño de muestra calculado considerando desenlaces no evaluados (regresión de lesiones gástricas preneoplásicas.
- b. Se calculó un tamaño de muestra para evaluar el efecto de la intervención en la regresión de lesiones gástricas preneoplásicas, sin embargo mencionan como objetivo evaluar el riesgo de eventos adversos cardiovasculares y gastrointestinales.
- c. Intervalos de confianza cruzan valores críticos, tanto para úlcera gastrointestinal como para eventos cardiovasculares

**Pregunta 6. ¿Cuál es la exactitud diagnóstica de las diferentes estrategias de tamización para la detección temprana de cáncer gástrico?**

**Serie gastrointestinal superior población general**

¿Debería usarse la serie gastrointestinal superior para tamizar Cáncer Gástrico en población asintomática (tamizaje de prevalencia)?<sup>1,2</sup>

**Población:** Población asintomática<sup>3</sup>

**Escenario:** Ambulatorio

**Nueva Prueba:** Serie gastrointestinal superior | **Punto de corte:** Positivo: Presencias de lesiones excavadas o ulceradas, lesiones protuberantes o masas. Lesiones que estrechan la luz gástrica.

**Prueba de Referencia:** Endoscopia + Biopsia | **Umbral:** Resultado positivo valorado por Patólogo con experiencia

Sensibilidad <sup>4</sup>	0.89 (0.72-0.98)
Especificidad <sup>4</sup>	0.86 (0.85-0.87)

Prevalencias <sup>5,6</sup>	0.46%
-----------------------------	-------

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes )	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes tamizados	Exactitud de la Prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación		
verdaderos positivos (pacientes con)	1 estudio de 5410 participantes	Estudios de tipo cohorte	muy serio <sup>a</sup>	No es serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	4 (3 a 5)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								1 (0 a 2)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	1 estudio de 5410 participantes	Estudios de tipo cohorte	muy serio <sup>a</sup>	No es serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	886 (846 a 866)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								109 (129 a 149)	

**Explicaciones**

1. Hamashima C, Okamoto M, Shabana M, Osaki Y, Kishimoto T. Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method. Int J Cancer 2013;133:653-9.
2. El método de detección de prevalencia se definió como al grupo de individuos que no han sido tamizados en los dos años previos y que estaban siendo tamizados por primera vez.
3. Los autores reportan que 36.7% de los participantes tenía 60-69 años y 26.4% tenían entre 70 a 79 años. El estudio se realizó en Japón e incluyó 56.676 participantes correspondientes a población aparentemente asintomática quienes recibieron tamizaje de oportunidad. Cuando se trató de pruebas radiográficas por método de prevalencia, se incluyeron 5.410 participantes.
4. Se realizaron análisis de subgrupos por género, edad y tipo de aseguramiento, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos.
5. El estudio se realizó en la prefectura de Tottori, localizada al noreste de Osaka - Japón. La tasa de mortalidad ajustada por 100.000 personas mayores de 75 años fue de 24.4 para hombres (mayor que para el resto del país), y 6.2 para las mujeres. En este estudio todos los habitantes de 40 años o más podían participar en los programas de tamización para cáncer gástrico y elegir entre la endoscopia o radiografía a nivel individual basado en sus preferencias personales. Los médicos que realizaron la evaluación endoscópica fueron aprobados por el comité de tamizaje de cáncer gástrico. En el programa de tamizaje, la endoscopia ha sido realizada esencialmente sin biopsia. Si una lesión anormal era encontrada en el tamizaje, la biopsia era realizada al mismo tiempo o el paciente era citado nuevamente para la realización de exámenes que involucran endoscopia con biopsia. En total hubo 56.676 tamizajes de cáncer gástrico utilizando métodos radiográficos o endoscópicos. La edad de la población fue de 40 a 79 años y el total de pacientes tamizados fue 50.988. Los individuos con historia de cáncer gástrico, participantes irregulares o aquellos cuyo método de tamización fue poco claro fueron excluidos. La historia de tamización fue investigada dos años desde la tamización índice a nivel individual, basados en la lista de participantes tamizados entre el 2000 y el 2007. Los participantes fueron divididos en dos grupos (tamización por prevalencia o por incidencia). El tamizaje por prevalencia fue definido como personas incluidas que no habían sido tamizadas al menos hace dos años o aquellos que fueron tamizados por primera vez. El grupo de incidencia fue definido como personas que fueron tamizadas por el mismo método un año antes. El diagnóstico final fue con endoscopia más biopsia para confirmar el diagnóstico histológicamente. Los casos clínicos incluyeron intervalo de cáncer que fue diagnosticado por varios métodos, y el resultado fue obtenido por la base de datos del registro de cánceres de Tottori. Los casos detectados en la tamización fueron definidos como casos verdaderos positivos sin importar el tiempo entre la fecha de tamización y la fecha del diagnóstico. Todos los cánceres gástricos diagnosticados dentro de un año después de un tamizaje negativo fue considerado un cáncer de intervalo. La localización, el tipo histológico y el estadio de todos los cánceres gástricos fue estudiada.
6. El tipo histológico documentado con mayor frecuencia al interior del estudio fue adenocarcinoma tubular y los estadios clínicos predominantes correspondieron a IA e IB. La tasa de detección de cáncer gástrico fue de 14.8% (13.8-15.7). Esta tasa corresponde al número de neoplasias detectadas por cada 1.000 exámenes endoscópicos realizados.
- a. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por riesgo de sesgo en los siguientes dominios: selección de los participantes, prueba índice, patrón de referencia y flujo-tiempo
- b. No se degrada la calidad de la evidencia debido a que las tasas de incidencia de cáncer de estómago en Colombia vs Japón reportadas por Globocan 2018 fueron de 8.17 vs 13.60% de todos los cánceres respectivamente. La mortalidad por cáncer de estómago también fue similar entre los países (13.22% vs 12.43% respectivamente).

¿Debería usarse la serie gastrointestinal superior para tamizar Cáncer Gástrico en población asintomática (tamizaje por el método de incidencia)?<sup>1,2</sup>

**Población:** Población asintomática<sup>3</sup>

**Escenario:** Ambulatorio

**Nueva Prueba:** Serie gastrointestinal superior | **Punto de corte:** Positivo: Presencias de lesiones excavadas o ulceradas, lesiones protuberantes o masas. Lesiones que estrechan la luz gástrica.

**Prueba de Referencia:** Endoscopia + Biopsia | **Umbral:** Resultado positivo valorado por Patólogo con experiencia

Sensibilidad <sup>4</sup>	0.89 (0.66-0.97)
Especificidad <sup>4</sup>	0.89 (0.89-0.9)

Prevalencias <sup>5,6</sup>	0.2%
-----------------------------	------

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes tamizados	Exactitud de la Prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0.2%	Calidad de Evidencia
verdaderos positivos (pacientes con)	1 estudio de 11.417 participantes	Estudios de tipo cohorte	muy serio <sup>a</sup>	no es serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	2 (1 a 2)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								0 (0 a 1)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	1 estudio de 11.417 participantes	Estudios de tipo cohorte	muy serio <sup>a</sup>	no es serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	888 (888 a 898)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								110 (100 a 110)	

**Explicaciones**

1. Hamashima C, Okamoto M, Shabana M, Osaki Y, Kishimoto T. Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method. Int J Cancer 2013;133:653-9.
2. El grupo de detección por incidencia se definió como aquel que incluye a las personas que fueron tamizadas por el mismo método un año antes.
3. Los autores reportan que 35.9% de los participantes tenía 60-69 años y 41.8% tenían entre 70 a 79 años. El estudio se realizó en Japón e incluyó 56.676 participantes correspondientes a población aparentemente asintomática quienes recibieron tamizaje de oportunidad. Cuando se trató de pruebas radiográficas por método de incidencia, se incluyeron 11.417 participantes.
4. Se realizaron análisis de subgrupos por género, edad y tipo de aseguramiento, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos.
5. El estudio se realizó en la prefectura de Tottori, localizada al noreste de Osaka - Japón. La tasa de mortalidad ajustada por 100.000 personas mayores de 75 años fue de 24.4 para hombres (mayor que para el resto del país), y 6.2 para las mujeres. En este estudio todos los habitantes de 40 años o más podían participar en los programas de tamización para cáncer gástrico y elegir entre la endoscopia o radiografía a nivel individual basado en sus preferencias personales. Los médicos que realizaron la evaluación endoscópica fueron aprobados por el comité de tamizaje de cáncer gástrico. En el programa de tamizaje, la endoscopia ha sido realizada esencialmente sin biopsia. Si una lesión anormal era encontrada en el tamizaje, la biopsia era realizada al mismo tiempo o el paciente era citado nuevamente para la realización de exámenes que involucran endoscopia con biopsia. En total hubo 56.676 tamizajes de cáncer gástrico utilizando métodos radiográficos o endoscópicos. La edad de la población fue de 40 a 79 años y el total de pacientes tamizados fue 50.988. Los individuos con historia de cáncer gástrico, participantes irregulares o aquellos cuyo método de tamización fue poco claro fueron excluidos. La historia de tamización fue investigada dos años desde la tamización índice a nivel individual, basados en la lista de participantes tamizados entre el 2000 y el 2007. Los participantes fueron divididos en dos grupos (tamización por prevalencia o por incidencia). El tamizaje por prevalencia fue definido como personas incluidas que no habían sido tamizadas al menos hace dos años o aquellos que fueron tamizados por primera vez. El grupo de incidencia fue definido como personas que fueron tamizadas por el mismo método un año antes. El diagnóstico final fue con endoscopia más biopsia para confirmar el diagnóstico histológicamente. Los casos clínicos incluyeron intervalo de cáncer que fue diagnosticado por varios métodos, y el resultado fue obtenido por la base de datos del registro de cánceres de Tottori. Los casos detectados en la tamización fueron definidos como casos verdaderos positivos sin importar el tiempo entre la fecha de tamización y la fecha del diagnóstico. Todos los cánceres gástricos diagnosticados dentro de un año después de un tamizaje negativo fue considerado un intervalo de cáncer. La localización, el tipo histológico y el estadio de todos los cánceres gástricos fue estudiada.
6. El tipo histológico documentado con mayor frecuencia al interior del estudio fue adenocarcinoma tubular y los estadios clínicos predominantes correspondieron a IA e IB. La tasa de detección de cáncer gástrico fue de 11% (10.4-11.5). Esta tasa corresponde al número de neoplasias detectadas por cada 1.000 exámenes endoscópicos realizados
7. Número total de cánceres detectados en la tamización = 23, intervalo = 3 y número esperado = 21 para la población objeto de estudio.
  - a. Se degrada la calidad de la evidencia dos niveles por riesgo de sesgo en los siguientes dominios: selección de los participantes, prueba índice, patrón de referencia y flujo-tiempo.
  - b. No se degrada la calidad de la evidencia debido a que las tasas de incidencia de cáncer de estómago en Colombia vs Japón reportadas por Globocan 2018 fueron de 8.17 vs 13.60% de todos los cánceres respectivamente. La mortalidad por cáncer de estómago también fue similar entre los países (13.22% vs 12.43% respectivamente).

Endoscopia población general

¿Debería usarse la endoscopia para tamizar Cáncer Gástrico en población asintomática (tamizaje de prevalencia)?<sup>1,2</sup>

Población: Población asintomática<sup>3</sup>

Escenario: Ambulatorio

Nueva Prueba: Endoscopia | Punto de corte: Positivo: Presencias de lesión anormal.

Prueba de Referencia: Endoscopia + Biopsia | Umbral: Resultado positivo valorado por Patólogo con experiencia

Sensibilidad <sup>4</sup>	0.96 (0.88-0.99)
Especificidad <sup>4</sup>	0.85 (0.84-0.86)

Prevalencias <sup>5,6</sup>	0.87%
-----------------------------	-------

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes tamizados	Exactitud de la Prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pre-test de 0.87%	Calidad de Evidencia
verdaderos positivos (pacientes con)	1 estudio de 7388 participantes	Estudios de tipo cohorte	muy serio <sup>a</sup>	no es serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	8 (8 a 9)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								1 (0 a 1)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	1 estudio de 7388 participantes	Estudios de tipo cohorte	muy serio <sup>a</sup>	no es serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	843 (833 a 853)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								148 (138 a 158)	

Explicaciones

1. Hamashima C, Okamoto M, Shabana M, Osaki Y, Kishimoto T. Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method. Int J Cancer 2013;133:653-9.
2. El método de detección de prevalencia se definió como al grupo de individuos que no han sido tamizados en los dos años previos y que estaban siendo tamizados por primera vez.
3. Los autores reportan que 37.7% de los participantes tenía 60-69 años y 29.2% tenían entre 70 a 79 años. El estudio se realizó en Japón e incluyó 56.676 participantes correspondientes a población aparentemente asintomática quienes recibieron tamizaje de oportunidad. Cuando se trató de pruebas endoscópicas por método de prevalencia, se incluyeron 7.388 participantes.
4. Se realizaron análisis de subgrupos por género, edad y tipo de aseguramiento, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos.
5. El estudio se realizó en la prefectura de Tottori, localizada al noreste de Osaka - Japón. La tasa de mortalidad ajustada por 100.000 personas mayores de 75 años fue de 24.4 para hombres (mayor que para el resto del país), y 6.2 para las mujeres. En este estudio todos los habitantes de 40 años o más podían participar en los programas de tamización para cáncer gástrico y elegir entre la endoscopia o radiografía a nivel individual basado en sus preferencias personales. Los médicos que realizaron la evaluación endoscópica fueron aprobados por el comité de tamizaje de cáncer gástrico. En el programa de tamizaje, la endoscopia ha sido realizada esencialmente sin biopsia. Si una lesión anormal era encontrada en el tamizaje, la biopsia era realizada al mismo tiempo o el paciente era citado nuevamente para la realización de exámenes que involucran endoscopia con biopsia. En total hubo 56.676 tamizajes de cáncer gástrico utilizando métodos radiográficos o endoscópicos. La edad de la población fue de 40 a 79 años y el total de pacientes tamizados fue 50.988. Los individuos con historia de cáncer gástrico, participantes irregulares o aquellos cuyo método de tamización fue poco claro fueron excluidos. La historia de tamización fue investigada dos años desde la tamización índice a nivel individual, basados en la lista de participantes tamizados entre el 2000 y el 2007. Los participantes fueron divididos en dos grupos (tamización por prevalencia o por incidencia). El tamizaje por prevalencia fue definido como personas incluidas que no habían sido tamizadas al menos hace dos años o aquellos que fueron tamizados por primera vez. El grupo de incidencia fue definido como personas que fueron tamizadas por el mismo método un año antes. El diagnóstico final fue con endoscopia más biopsia para confirmar el diagnóstico histológicamente. Los casos clínicos incluyeron intervalo de cáncer que fue diagnosticado por varios métodos, y el resultado fue obtenido por la base de datos del registro de cánceres de Tottori. Los casos detectados en la tamización fueron definidos como casos verdaderos positivos sin importar el tiempo entre la fecha de tamización y la fecha del diagnóstico. Todos los cánceres gástricos diagnosticados dentro de un año después de un tamizaje negativo fue considerado un cáncer de intervalo. La localización, el tipo histológico y el estadio de todos los cánceres gástricos fue estudiada.
6. El tipo histológico documentado con mayor frecuencia al interior del estudio fue adenocarcinoma tubular y los estadios clínicos predominantes correspondieron a IA e IB. La tasa de detección de cáncer gástrico fue de 15.6% (14.8-16.5). Esta tasa corresponde al número de neoplasias detectadas por cada 1.000 exámenes endoscópicos realizados.
  - a. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por riesgo de sesgo en los siguientes dominios: selección de los participantes, prueba índice, patrón de referencia y flujo-tiempo
  - b. No se degrada la calidad de la evidencia debido a que las tasas de incidencia de cáncer de estómago en Colombia vs Japón reportadas por Globocan 2018 fueron de 8.17 vs 13.60% de todos los cánceres respectivamente. La mortalidad por cáncer de estómago también fue similar entre los países (13.22% vs 12.43% respectivamente).

¿Debería usarse la endoscopia para tamizar Cáncer Gástrico en población asintomática (tamizaje por el método de incidencia)?<sup>1,2</sup>

**Población:** Población asintomática<sup>3</sup>

**Escenario:** Ambulatorio

**Nueva Prueba:** Endoscopia | **Punto de corte:** Positivo: Presencias de lesión anormal con neoplasia intraepitelial.

**Prueba de Referencia:** Endoscopia + Biopsia | **Umbral:** Resultado positivo valorado por Patólogo con experiencia

Sensibilidad <sup>4</sup>	0.98 (0.92-0.99)
Especificidad <sup>4</sup>	0.89 (0.88-0.89)

Prevalencias <sup>5,6</sup>	0.48%
-----------------------------	-------

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes tamizados	Exactitud de la Prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pre-test de 0.48%	Calidad de Evidencia
<b>verdaderos positivos</b> (pacientes con)	1 estudio de 18021 participantes	Estudios de tipo cohorte	muy serio <sup>a</sup>	no es serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	5 (4 a 5)	⊕⊕○○ BAJA
<b>Falsos negativos</b> (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								0 (0 a 1)	
<b>Verdaderos negativos</b> (pacientes sin)	1 estudio de 18021 participantes	Estudios de tipo cohorte	muy serio <sup>a</sup>	no es serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	886 (876 a 886)	⊕⊕○○ BAJA
<b>Falsos positivos</b> (pacientes clasificados incorrectamente como)								109 (109 a 119)	

#### Explicaciones

1. Hamashima C, Okamoto M, Shabana M, Osaki Y, Kishimoto T. Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method. *Int J Cancer* 2013;133:653-9.
2. El grupo de detección por incidencia se definió como aquel que incluye a las personas que fueron tamizadas por el mismo método un año antes.
3. Los autores reportan que 37.7% de los participantes tenía 60-69 años y 29.2% tenían entre 70 a 79 años. El estudio se realizó en Japón e incluyó 56.676 participantes correspondientes a población aparentemente asintomática quienes recibieron tamizaje de oportunidad. Cuando se trató de pruebas endoscópicas por método de prevalencia, se incluyeron 18.021 participantes.
4. Se realizaron análisis de subgrupos por género, edad y tipo de aseguramiento, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos.
5. El estudio se realizó en la prefectura de Tottori, localizada al noreste de Osaka - Japón. La tasa de mortalidad ajustada por 100.000 personas mayores de 75 años fue de 24.4 para hombres (mayor que para el resto del país), y 6.2 para las mujeres. En este estudio todos los habitantes de 40 años o más podían participar en los programas de tamización para cáncer gástrico y elegir entre la endoscopia o radiografía a nivel individual basado en sus preferencias personales. Los médicos que realizaron la evaluación endoscópica fueron aprobados por el comité de tamizaje de cáncer gástrico. En el programa de tamizaje, la endoscopia ha sido realizada esencialmente sin biopsia. Si una lesión anormal era encontrada en el tamizaje, la biopsia era realizada al mismo tiempo o el paciente era citado nuevamente para la realización de exámenes que involucran endoscopia con biopsia. En total hubo 56.676 tamizajes de cáncer gástrico utilizando métodos radiográficos o endoscópicos. La edad de la población fue de 40 a 79 años y el total de pacientes tamizados fue 50.988. Los individuos con historia de cáncer gástrico, participantes irregulares o aquellos cuyo método de tamización fue poco claro fueron excluidos. La historia de tamización fue investigada dos años desde la tamización índice a nivel individual, basados en la lista de participantes tamizados entre el 2000 y el 2007. Los participantes fueron divididos en dos grupos (tamización por prevalencia o por incidencia). El tamizaje por prevalencia fue definido como personas incluidas que no habían sido tamizadas al menos hace dos años o aquellos que fueron tamizados por primera vez. El grupo de incidencia fue definido como personas que fueron tamizadas por el mismo método un año antes. El diagnóstico final fue con endoscopia más biopsia para confirmar el diagnóstico histológicamente. Los casos clínicos incluyeron intervalo de cáncer que fue diagnosticado por varios métodos, y el resultado fue obtenido por la base de datos del registro de cánceres de Tottori. Los casos detectados en la tamización fueron definidos como casos verdaderos positivos sin importar el tiempo entre la fecha de tamización y la fecha del diagnóstico. Todos los cánceres gástricos diagnosticados dentro de un año después de un tamizaje negativo fue considerado un cáncer de intervalo. La localización, el tipo histológico y el estadio de todos los cánceres gástricos fue estudiada.
6. El tipo histológico documentado con mayor frecuencia al interior del estudio fue adenocarcinoma tubular y los estadios clínicos predominantes correspondieron a IA e IB. La tasa de detección de cáncer gástrico fue de 11.2% (10.8-11.7). Esta tasa corresponde al número de neoplasias detectadas por cada 1.000 exámenes endoscópicos realizados.
  - a. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por riesgo de sesgo en los siguientes dominios: selección de los participantes, prueba índice, patrón de referencia y flujo-tiempo
  - b. No se degrada la calidad de la evidencia debido a que las tasas de incidencia de cáncer de estómago en Colombia vs Japón reportadas por Globocan 2018 fueron de 8.17 vs 13.60% de todos los cánceres respectivamente. La mortalidad por cáncer de estómago también fue similar entre los países (13.22% vs 12.43% respectivamente).

**Endoscopia para tamizar Cáncer Gástrico en población aparentemente sana perteneciente estratos más bajos**

¿Debería usarse la serie gastrointestinal superior para tamizar Cáncer Gástrico en población asintomática?<sup>1</sup>

**Población:** Población asintomática<sup>2</sup>

**Escenario:** Ambulatorio

**Nueva Prueba:** Serie gastrointestinal superior | **Punto de corte:** Positivo: Presencias de lesiones excavadas o ulceradas, lesiones protuberantes o masas. Lesiones que estrechan la luz gástrica<sup>3</sup>

**Prueba de Referencia:** Endoscopia + Biopsia | **Umbral:** Resultado positivo valorado por Patólogo con experiencia

Sensibilidad <sup>4,5</sup>	0.36 (0.34-0.38)
Especificidad <sup>4,5</sup>	0.96 (0.95-0.96)

Prevalencias <sup>5,7,8</sup>	0.2%
-------------------------------	------

Resultado	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes tamizados	Exactitud de la Prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0.2%	Calidad de Evidencia
verdaderos positivos (pacientes con )	1 estudio de 1484579 participantes	Estudios de tipo cohorte	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	1 (1 a 1)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener )								1 (1 a 1)	
Verdaderos negativos (pacientes sin )	1 estudio de 1484579 participantes	Estudios de tipo cohorte	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	958 (948 a 958)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como )								40 (40 a 50)	

**Explicaciones**

- Choi KS, Jun JK, Park E-C, Park S, Jung KW, et al. (2012) Performance of Different Gastric Cancer Screening Methods in Korea: A Population-Based Study. PLoS ONE 7(11): e50041. doi:10.1371/journal.pone.0050041
- Los autores reportan que el 29.6% de los participantes tenían entre 50 y 59 años, y el 41.9% 60 o más años. El estudio se realizó en Corea el cual incluyó 2.250.392 participantes asintomáticos aparentemente sanos, de los cuales el 66% optó por serie gastrointestinal superior como método de tamización para un total de 1.765.909 tamizaciones realizadas.
- Los resultados endoscópicos se informaron de acuerdo con las siete categorías de enfermedad utilizadas por el programa de tamizaje de cáncer nacional de Corea (I, negativo; II, posible cáncer gástrico; III, cáncer gástrico inicial; IV, cáncer gástrico avanzado; V, úlcera péptica; VI, tumor benigno; VII, otro).
- Se realizaron análisis de subgrupos por género, edad y tipo de aseguramiento, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos.
- Los datos presentados corresponden al desempeño global. Para la primera ronda de tamización sensibilidad de 0.38 (0.35-0.40) y la especificidad de 0.96 (0.95-0.97). Para la segunda ronda de tamización la sensibilidad fue de 0.27 (0.22-0.32) y la especificidad de 0.96 (0.95-0.97).
- En este estudio se evaluaron las características operativas del programa de tamización endoscópico entre la población coreana mayor de 40 años, perteneciente a los estratos socioeconómicos más bajos (<50% de ingresos).  
La tamización se realizó en clínicas u hospitales avalados como unidad de tamización. La población se basó en aquellos que habían sido tamizados por cáncer gástrico entre enero de 2002 y diciembre de 2005. De 2.318.558 sujetos elegibles, 54.804 fueron excluidos por resultado de la tamización perdido, 3.440 por datos incompletos, cinco por historia clínica perdida, y 9.917 por diagnóstico previo de cáncer gástrico. De esta forma, la muestra final del estudio consistió en 2.250.392 participantes, con 2.690.731 eventos de tamización. Las tasas de detección de cáncer gástrico fueron calculadas como el número de cánceres gástricos detectados por cada mil exámenes endoscópicos. En este estudio el cáncer de intervalo fue definido como aquella neoplasia que fue diagnosticada dentro del año inmediatamente anterior de haber obtenido un tamizaje negativo. Se realizaron 1.765.909 series gastrointestinales, de las cuales 60.403 fueron anormales en la primera ronda y 9.646 en rondas posteriores para una tasa de resultados positivos (anormales) de 40.7 (40.4-41.0) y de 34.3 (33.6-35.0) respectivamente.
- El estadio más común fue el localizado (32%) seguido por el regional (31%). Las tasas de detección por cada mil tamizajes fue de 0.72 (0.68-0.76) en la primera ronda y 0.45 (0.38-0.53) para pesquias subsecuentes. Por su parte, la tasa de detección por cada mil tamizajes fue de 1.16 (1.11-1.22) para neoplasias de intervalo luego de la primera ronda y de 1.21 (1.08-1.34) para cáncer gástrico de intervalo en rondas subsecuentes.
- Número total de cánceres detectados en la tamización fue de 1.196, siendo 1.068 de ellos detectados en primera ronda y 128 en pesquias subsecuentes. De las neoplasias de intervalo (2.067), 1.726 fueron diagnosticadas entre la primera y la segunda tamización, en tanto que 341 posterior al segundo examen.
  - Se degrada la calidad de la evidencia un nivel por riesgo no claro de sesgo en los siguientes dominios: patrón de referencia y flujo-tiempo.
  - Pese a que las tasas de incidencia de cáncer de estómago en Colombia vs Corea reportadas por Globocan 2018 fueron de 8.17 vs 13.92% de todos los cánceres respectivamente y que la mortalidad por cáncer de estómago también fue similar entre los países (13.22% vs 9.26% respectivamente), la aplicabilidad de la estrategia de tamización podría verse comprometida para la población objeto de la guía.

¿Debería usarse la endoscopia para tamizar Cáncer Gástrico en población asintomática?<sup>1</sup>Población: Población asintomática<sup>2</sup>

Escenario: Ambulatorio

Nueva Prueba: Endoscopia | Punto de corte: Positivo: Presencias de lesión anormal con neoplasia intraepitelial<sup>3</sup>

Prueba de Referencia: Endoscopia + Bopsia | Umbral: Resultado positivo valorado por Patólogo con experiencia

Sensibilidad <sup>4,5</sup>	0.36 (0.34-0.38)
Especificidad <sup>4,5</sup>	0.96 (0.95-0.96)

Prevalencias <sup>5,7,8</sup>	0.2%
-------------------------------	------

Resultado	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes tamizados	Exactitud de la Prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0.2%	Calidad de Evidencia
verdaderos positivos (pacientes con)	1 estudio de 765.813 participantes	Estudios de tipo cohorte	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	1 (1 a 1)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								1 (1 a 1)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	1 estudio de 765.813 participantes	Estudios de tipo cohorte	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	958 (948 a 958)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								40 (40 a 50)	

## Explicaciones

- Choi KS, Jun JK, Park E-C, Park S, Jung KW, et al. (2012) Performance of Different Gastric Cancer Screening Methods in Korea: A Population-Based Study. PLoS ONE 7(11): e50041. doi:10.1371/journal.pone.0050041
- Los autores reportan que el 34.3% de los participantes tenían entre 50 y 59 años, y el 28.8% 60 o más años. El estudio se realizó en Corea el cual incluyó 2.250.392 participantes asintomáticos aparentemente sanos, de los cuales el 34% optó por endoscopia como método de tamización para un total de 924.822 endoscopias realizadas.
- Los resultados endoscópicos se informaron de acuerdo con las siete categorías de enfermedad utilizadas por el programa de tamizaje de cáncer nacional de Corea (I, negativo; II, posible cáncer gástrico; III, cáncer gástrico inicial; IV, cáncer gástrico avanzado; V, úlcera péptica; VI, tumor benigno; VII, otro).
- Se realizaron análisis de subgrupos por género, edad y tipo de aseguramiento, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos.
- Los datos presentados corresponden al desempeño global. Para la primera ronda de tamización sensibilidad de 0.69 (0.66-0.72) y la especificidad de 0.96 (0.95-0.97). Para la segunda ronda de tamización la sensibilidad fue de 0.67 (0.6-0.74) y la especificidad de 0.96 (0.95-0.97).
- En este estudio se evaluaron las características operativas del programa de tamización endoscópico entre la población coreana mayor de 40 años, perteneciente a los estratos socioeconómicos más bajos (<50% de ingresos). Las evaluaciones endoscopias fueron realizadas en una clínica u hospital avalado como unidad de tamización. Para ser designado por la unidad de tamización de cáncer gástrico, la entidad debe contar con un equipo de endoscopia y al menos un médico entrenado que trabaje tiempo completo realizando dichas endoscopias. La población se basó en aquellos que habían sido tamizados por cáncer gástrico entre enero de 2002 y diciembre de 2005. De 2.318.558 sujetos elegibles, 54.804 fueron excluidos por resultado de la tamización perdido, 3.440 por datos incompletos, cinco por historia clínica perdida, y 9.917 por diagnóstico previo de cáncer gástrico. De esta forma, la muestra final del estudio consistió en 2.250.392 participantes, con 2.690.731 eventos de tamización. Las tasas de detección de cáncer gástrico fueron calculadas como el número de cánceres gástricos detectados por cada mil exámenes endoscópicos. En este estudio el cáncer de intervalo fue definido como aquella neoplasia que fue diagnosticada dentro del año inmediatamente anterior de haber obtenido un tamizaje negativo. Se realizaron 924.822 endoscopias, de las cuales 32.589 fueron anormales en la primera ronda y 6.380 en rondas posteriores para una tasa de resultados positivos (anormales) de 42.6 (42.1-43.0) y de 40.1 (39.1-41.1) respectivamente.
- El estadio más común fue el localizado (45.7%) seguido por el regional (22.5%). Las tasas de detección por cada mil tamizajes fue de 2.71 (2.59-2.82) en la primera ronda y 2.14 (1.92-2.37) para pesquisas subsiguientes. Por su parte, la tasa de detección por cada mil tamizajes fue de 1.19 (1.12-1.27) para neoplasias de intervalo luego de la primera ronda y de 1.06 (0.90-1.22) para cáncer gástrico de intervalo en rondas subsiguientes.
- Número total de cánceres detectados en la tamización fue de 2.415, siendo 2.074 de ellos detectados en primera ronda y 341 en pesquisas subsiguientes. De las neoplasias de intervalo (1.083), 914 fueron diagnosticadas entre la primera y la segunda tamización, en tanto que 169 posterior al segundo examen.
  - Se degrada la calidad de la evidencia un nivel por riesgo no claro de sesgo en los siguientes dominios: patrón de referencia y flujo-tiempo.
  - Pese a que las tasas de incidencia de cáncer de estómago en Colombia vs Corea reportadas por Globocan 2018 fueron de 8.17 vs 13.92% de todos los cánceres respectivamente y que la mortalidad por cáncer de estómago también fue similar entre los países (13.22% vs 9.26% respectivamente), la aplicabilidad de la estrategia de tamización podría verse comprometida para la población objeto de la guía.

**Endoscopia población de bajos ingresos**

¿Debería usarse la endoscopia para tamizar Cáncer Gástrico en población asintomática?<sup>1</sup>

**Población:** Población asintomática<sup>2</sup>

**Escenario:** Ambulatorio

**Nueva Prueba:** Endoscopia | **Punto de corte: Positivo:** Presencias de lesión anormal con neoplasia intraepitelial<sup>3</sup>

**Prueba de Referencia:** Endoscopia + Biopsia | **Umbral:** Resultado positivo valorado por Patólogo con experiencia

Sensibilidad <sup>4,5</sup>	0.69 (0.66-0.71)
Especificidad <sup>4,5</sup>	0.96 (0.95-0.96)

Prevalencias <sup>5,7,8</sup>	0.2%
-------------------------------	------

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes tamizados	Exactitud de la Prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0.2%	Calidad de Evidencia
<b>verdaderos positivos</b> (pacientes con)	1 estudio de 765.813 participantes	Estudios de tipo cohorte	muy serio <sup>a</sup>	no es serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	1 (1 a 1)	⊕⊕○○ BAJA
<b>Falsos negativos</b> (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								1 (1 a 1)	
<b>Verdaderos negativos</b> (pacientes sin)	1 estudio de 765.813 participantes	Estudios de tipo cohorte	muy serio <sup>a</sup>	no es serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	958 (948 a 958)	⊕⊕○○ BAJA
<b>Falsos positivos</b> (pacientes clasificados incorrectamente como)								40 (40 a 50)	

**Explicaciones**

- Choi KS, Jun JK, Park EC, et al. Performance of different gastric cancer screening methods in Korea: a population-based study. PLoS One 2012; 7:e50041.
- Los autores reportan que el 49.7% estaba entre los 50 y 64 años, y el 12.4% tenía 65 o más años. El estudio se realizó en Corea el cual incluyó 765.813 participantes correspondientes a población asintomática para un total de 928.822 endoscopias.
- Los resultados endoscópicos se informaron de acuerdo con las siete categorías de enfermedad utilizadas por el programa de tamizaje de cáncer nacional de Corea (I, negativo; II, posible cáncer gástrico; III, cáncer gástrico inicial; IV, cáncer gástrico avanzado; V, úlcera péptica; VI, tumor benigno; VII, otro).
- Se realizaron análisis de subgrupos por género, edad y tipo de aseguramiento, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos.
- Los datos presentados son para la primera ronda de tamización. Para la segunda ronda de tamización la sensibilidad fue de 0.67 (0.6-0.74) y la especificidad fue de 0.96 (0.96-0.97).
- En este estudio se evaluaron las características operativas del programa de tamización endoscópico entre la población coreana mayor de 40 años, utilizando la base de datos de tamización de cáncer gástrico. Las evaluaciones endoscopias fueron realizadas en una clínica u hospital que haya sido designado por la unidad de tamización. Para ser designado por la unidad de tamización de cáncer gástrico, una clínica u hospital debe tener equipo de endoscopia y al menos un médico que trabaje tiempo completo entrenado para realizar dichas endoscopias. La población se basó en aquellos que habían sido tamizados por cáncer gástrico entre enero de 2002 y diciembre de 2005. De 769.149 sujetos elegibles 59 individuos fueron excluidos por resultados perdidos, y 3277 individuos tuvieron diagnóstico previo de cáncer gástrico. La muestra final del estudio consistió en 765.813 pacientes y 928.822 endoscopias. Las tasas de detección de cáncer gástrico fueron calculadas como el número de cánceres gástricos detectados por cada mil exámenes endoscópicos. En este estudio el cáncer de intervalo fue definido como el cáncer gástrico que fue diagnosticado por fuera del programa de tamizaje dentro de un año de haber obtenido un tamizaje negativo. Las características operativas fueron estratificadas por: examinación de primera ronda o subsecuente, grupos de edad (40-49, 50-64 y 65 o más años), y sexo. El número promedio de tamizajes de cáncer gástrico por paciente fue de 1.2. El 59% de los participantes fue mujer y el 88% estuvieron entre 40 a 64 años.
- El tipo histológico más común fue el diferenciado (44.3%) seguido por el adenocarcinoma sin otra especificación (33.5%), las tasas de detección por cada mil tamizajes fue de 2.71 (2.69-2.82) en la primera ronda y 2.14 (1.92-2.37) para la siguiente ronda.
- Número total de cánceres detectados en la tamización = 2074, intervalo = 914, número de resultados positivos 32.589
  - Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por riesgo de sesgo en los siguientes dominios: selección de los participantes, prueba índice, patrón de referencia y flujo-tiempo.
  - No se degrada la calidad de la evidencia debido a que las tasas de incidencia de cáncer de estómago en Colombia vs Corea reportadas por Globocan 2018 fueron de 8.17 vs 13.92% de todos los cánceres respectivamente. La mortalidad por cáncer de estómago también fue similar entre los países (13.22% vs 9.26% respectivamente).

**Pepsinógeno sérico****Prueba de pepsinógeno sérico para tamizar Cáncer Gástrico en hombres asintomáticos aparentemente sanos (10 años seguimiento)**

¿Debería usarse la prueba de pepsinógeno sérico para tamizar Cáncer Gástrico en población asintomática?¹

**Población:** Población asintomática²**Escenario:** Ambulatorio**Nueva Prueba:** Prueba de pepsinógeno sérico | **Punto de corte:** Positivo: Pepsinógeno (PG)  $1 \leq 70$  ng / mL y razón pepsinógeno I / II de  $\leq 3.0$ ³**Prueba de Referencia:** Endoscopia gastrointestinal superior | **Umbral:** Presencia de lesión anormal con neoplasia intraepitelial

Sensibilidad <sup>4,5</sup>	0.59 (0.46-0.71)
Especificidad <sup>4,5</sup>	0.73 (0.72-0.75)

Prevalencias <sup>6</sup>	0.28%
---------------------------	-------

Resultado	№ de estudios (№ de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes tamizados	Exactitud de la Prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0.28%	Calidad de Evidencia
verdaderos positivos (pacientes con)	1 estudio de 5209 participantes	Estudios de tipo cohorte	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	2 (1 a 2)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								1 (1 a 2)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	1 estudio de 5209 participantes	Estudios de tipo cohorte	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	728 (718 a 748)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								269 (249 a 279)	

**Explicaciones**

- Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, et al. Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:838-45.
- Los sujetos fueron 5706 empleados hombres entre 40 a 60 años (promedio de 49.2 +/- 4.7 años).
- Los sujetos con insuficiencia renal se excluyeron de los análisis de los resultados de niveles de pepsinógeno en suero. Los sujetos a los que se les prescribió medicación que podría afectar la función gastrointestinal, como los inhibidores de la bomba de protones o los antiinflamatorios no esteroideos, antes del examen, y los sujetos que se sometieron a una terapia de erradicación para *Helicobacter pylori* también fueron excluidos.
- Entre los diversos criterios de prueba positiva de la prueba de pepsinógeno, el criterio de pepsinógeno I de  $\leq 70$  ng / mL y la proporción de pepsinógeno I / II de  $\leq 3.0$  es el más aplicado, con atrofia positiva definida cuando se cumple el criterio y se define atrofia negativa cuando no se cumple el criterio. También se utilizan criterios adicionales y más estrictos de pepsinógeno I de  $\leq 50$  ng / mL y relación de pepsinógeno I / II de  $\leq 3.0$  o pepsinógeno I de  $\leq 30$  ng / mL y relación de pepsinógeno I / II de  $\leq 2.0$  para detectar sujetos con atrofia más extensa. Los dos últimos criterios se utilizan de forma diversa, independientemente o en combinación con los criterios positivos de atrofia mencionados anteriormente. Cuando se usa en combinación, cada criterio constituye un índice de pepsinógeno de 1 a 3+ dentro del grupo de atrofia positiva de acuerdo con el primer criterio de pepsinógeno I de  $\leq 70$  ng / mL y relación de pepsinógeno I / II de  $\leq 3.0$ . El tercer criterio, pepsinógeno I de  $\leq 30$  ng / mL y relación de pepsinógeno I / II de  $\leq 2.0$ , se define como índice de pepsinógeno 3+. El segundo criterio, pepsinógeno I de  $\leq 50$  ng / mL y relación de pepsinógeno I / II de  $\leq 3.0$  pero que no cumple con el criterio del índice de pepsinógeno 3+, se define como índice de pepsinógeno 2+. El primer criterio, pero que no cumple con los criterios para el índice de pepsinógeno 2+ o 3+, se define como el índice de pepsinógeno 1+. En el presente estudio, los datos sobre los niveles séricos de pepsinógeno de los sujetos se clasificaron básicamente utilizando el criterio de atrofia positivo y el índice de pepsinógeno. Si se identificó a un sujeto como positivo de la prueba mediante la prueba de pepsinógeno en suero, que cumplía con el criterio de atrofia positiva, es decir, el índice de pepsinógeno de 1 a 3+, o mediante radiografía digital de bario, se realizó un examen adicional mediante endoscopia digestiva alta (XQ-200, Olimpo).
- Para el punto de PG I  $\leq 70$  y PG I/II  $\leq 3.0$  la sensibilidad reportada fue de 0.59 (0.46-0.71) y la especificidad fue de 0.73 (0.72-0.75), para el punto de PG I  $\leq 50$  y PG I/II  $\leq 3.0$  la sensibilidad fue de 0.49 (0.37-0.62) con especificidad de 0.81 (0.79-0.82) y finalmente, para el punto de PG I  $\leq 30$  y PG I/II  $\leq 2.0$  la sensibilidad fue de 0.27 (0.17-0.4) con especificidad de 0.92 (0.91-0.93).
- En este estudio se incluyeron 5209 sujetos que participaron en un programa de tamización multifásico anual en la ciudad de Wakayama en Japón. Se excluyeron a los participantes con síntomas específicos o que fueron a resección gástrica previa., con un promedio de edad de 49.2 +/- 4.7 años que fueron seguidos por 10 años para un total de 50.426 personas-año de seguimiento, solo se incluyó población masculina y se desarrollaron 63 casos de cáncer lo que equivale a una tasa de incidencia de 125 de 100,000 persona-años en la cohorte. La histopatología mostró 42 casos de cáncer de tipo intestinal (65%) y 21 casos de tipo difuso (31%). La mayoría de los casos (96.8%) no estaban localizados en el cardo gástrico. 86% de los casos fueron cánceres de estadios tempranos y confinados a la mucosa o submucosa. Los demás casos fueron de estadio avanzado. De los cánceres que comprometieron la mucosa del grupo de estadio temprano el 74% fueron tratados con resección endoscópica.
  - Se degrada la calidad de la evidencia un nivel por riesgo no claro de sesgo en los siguientes dominios: riesgo de sesgo poco claro para los dominios selección de los participantes, prueba índice, patrón de referencia y flujo-tiempo.
  - Se degrada la calidad de la evidencia en un nivel. A pesar que las tasas de incidencia de cáncer de estómago en Colombia versus Japón reportadas por Globocan 2018 fueron de 8.17 vs 13.60% de todos los cánceres respectivamente y que la mortalidad por cáncer de estómago también fue similar entre los países (13.22% vs 12.43% respectivamente), se trata de una prueba de difícil consecución en nuestro medio.

**Prueba de pepsinógeno sérico para tamizar Cáncer Gástrico en población general asintomática aparentemente sana (1 año de seguimiento)+**

¿Debería usarse la prueba de pepsinógeno sérico para tamizar Cáncer Gástrico en población asintomática?¹

**Población:** Población asintomática²

**Escenario:** Ambulatorio

**Nueva Prueba:** Prueba de pepsinógeno sérico | **Punto de corte:** Positivo: Pepsinógeno (PG) 1 ≤ 30 ng/ml y PG I/II ≤ 2

**Prueba de Referencia:** Endoscopia + Biopsia | **Umbral:** Resultado positivo valorado por Patólogo con experiencia

Sensibilidad 4,5	0.59 (0.46-0.71)
Especificidad 4,5	0.73 (0.72-0.75)

Prevalencias⁶	0.28%
---------------	-------

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la Certeza de la Evidencia					Efecto por 1,000 pacientes tamizados	Exactitud de la Prueba
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0.12%	Calidad de Evidencia
verdaderos positivos (pacientes con)	1 estudio de 12.120 participantes	Estudios de tipo cohorte	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	muy serio	no es serio	0 (0 a 1)	⊕○○○ MUY BAJA
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								1 (0 a 1)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	1 estudio de 12.120 participantes	Estudios de tipo cohorte	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	959 (949 a 959)	⊕⊕○○ BAJA
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								40 (40 a 50)	

**Explicaciones**

- Shigeto Mizuno, Masao Kobayashi, Shohken Tomita, Ikuya Miki, Atsuhiro Masuda, Mitsuko Onoyama, Yasuki Habu, Hideto Inokuchi, And Yoshiyuki Watanabe. Validation of the pepsinogen test method for gastric cancer screening using a follow-up study. Gastric Cancer (2009) 12: 158-163 DOI 10.1007/s10120-009-0522-y.
- La población total fue de 12120 sujetos entre los 15 a los 84 años de edad (mediana de 50 años) en hombres y de 22 a 84 años (mediana 49 años) entre las mujeres. El 82% de los participantes fueron mayores de 40 años. De los 12120 participantes, 3045 (25,1%) fueron sometidos a tamización por primera vez, 1579 personas (13,0%) por segunda ocasión y 7496 personas (61,9%) por tercera o más veces. La prevalencia de pepsinógeno positivo fue del 4.1%.
- Se realizaron análisis de subgrupos por género, edad y tipo de aseguramiento, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos.
- La prevalencia para los participantes que recibieron el chequeo por primera vez la sensibilidad y especificidad fue de 33.3% y 97.3% respectivamente.
- Los datos presentados son para la primera ronda de tamización. Para la segunda ronda de tamización la sensibilidad fue de 0.33 y la especificidad fue de 0.97.
- Se incluyeron 12.120 residentes (7590 hombres, 4530 mujeres) de la Prefectura de Osaka, que se sometieron a tamizaje de oportunidad por parte de una organización médica. Recibieron un examen de papilla de bario y una prueba de pepsinógeno sérico PG de suero simultáneamente como prueba de detección para cáncer gástrico. Los sujetos con disfunción renal o antecedentes de gastrectomía fueron excluidos del estudio. Se recomendó a los individuos con un nivel de PGI de ≤30 ng / ml y una proporción de PGI / PGII de ≤2.0 someterse a una esofagogastroduodenoscopia (EGD). Los niveles séricos de PG se midieron utilizando la prueba ARCHITECT PGI & PGII, un inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes. Todos los participantes fueron seguidos durante un año luego de la tamización. De los participantes a los que se recomendó someterse a un examen endoscópico, se contabilizaron los resultados de los que fueron examinados en la misma organización de salud. Los otros participantes se verificaron con el Registro de Cáncer de Osaka. Como regla general, todos los pacientes diagnosticados con cáncer gástrico, incluido el cáncer temprano, en cualquier hospital de la prefectura de Osaka están registrados en el registro. Durante el estudio se identificaron 19 casos de cáncer gástrico, 85% tempranos, tipo histológico: 42% intestinal y 26% tipo difuso; localización: 52% Cuerpos, 26% antral.
- El tipo de cáncer más común fue el temprano de tipo intestinal.
  - Se degradó la calidad de la evidencia un nivel por riesgo no claro de sesgo en los siguientes dominios: patrón de referencia, flujo-tiempo y selección de los pacientes.
  - Se degradó la calidad de la evidencia en un nivel. A pesar que las tasas de incidencia de cáncer de estómago en Colombia vs Japón reportadas por Globocan 2018 fueron de 8.17 vs 13.60% de todos los cánceres respectivamente y que la mortalidad por cáncer de estómago también fue similar entre los países (13.22% vs 12.43% respectivamente), se trata de una tecnología no disponible ampliamente al interior de la población objeto de la guía.
- El intervalo de confianza de la sensibilidad va de 0.15 a 0.59. Los puntos de corte para degradar la evidencia son; IC 95% 0.28 - 0.46

**Endoscopia combinada con marcadores serológicos**

Debería usarse Endoscopia de vías digestivas guiada por Test Serológicos comparado con Radiografía de vías digestivas para diagnosticar Metaplasia Intestinal Gástrica en Pacientes con Lesión preneoplásica?<sup>1</sup>

**Población:** Criterios de Inclusión: Residentes en el área de Yurionjō (Japón), entre 30 a 74 años de edad. Criterios de Exclusión: historia de enfermedad maligna, gastrectomía o comorbilidad severa con menos de 5 años de expectativa de vida, no firma de consentimiento informado y aquellos participantes que a criterio médico podrían tener dificultad para participar en el estudio.

**Escenario:** Tamización Poblacional<sup>2</sup>

**Prueba Índice:** Endoscopia de vías digestivas guiada por marcadores serológicos (GIE-ST por sus siglas en inglés), estos marcadores incluyen Pepsinógeno sérico I y II (PGI y relación PGI/PGII) medidos por Radio-inmunoensayo (RIA), el punto de corte indicativo de gastritis atrófica para PGI fue <70ng/dl y para la relación PGI/PGII fue de <3.0. El otro marcador usado fue anticuerpo IgG para H. Pylori medido por inmuno-ensayo enzimático (EIA). De acuerdo al examen serológico los participantes se dividen en 4 grupos y se determina el tipo de seguimiento con Endoscopia (GIE), a saber: A. Negativo para H. pylori y negativo para gastritis atrófica, con GIE a la entrada del estudio y a los 6 años; B. Positivo para H. pylori y negativo para gastritis atrófica, GIE al inicio, 3 y 6 años; C. Positivo para h. pylori y positivo para gastritis atrófica, GIE al inicio, 2, 4 y 6 años; y D. Negativo para H. pylori y positivo para Gastritis atrófica, GIE al inicio y anual hasta el 6to año.

**Prueba estándar:** Radiografía de vías digestivas con doble contraste de bario oral (GI X-ray), el estudio se realiza al inicio y cada año hasta finalizar el periodo de seguimiento de 6 años.

**Autor(es):** GDG

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de la Certeza				Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión			Endoscopia de vías digestivas guiada por Test Serológicos	Rayos X de vías digestivas	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Detección de Cáncer Gástrico (seguimiento: media 6 años ; evaluado con : Endoscopia + Biopsia)<sup>3</sup></b>													
1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	ninguno	3/602 (0.5%) <sup>4</sup>	0/604 (0.0%) <sup>4</sup> 0.1%	no estimable		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
<b>Complicaciones - Bronco aspiración (seguimiento: media 6 años; evaluado con : Hallazgos clínicos)<sup>3</sup></b>													
1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>b</sup>	ninguno	0/602 (0.0%) <sup>5</sup>	1/604 (0.2%) <sup>5</sup>	no estimable		⊕○○○ MUY BAJA	CRITICO	

**Explicaciones**

- Gotoda T, Ishikawa H, Ohnishi H, Sugano K, Kusano C, Yokoï C, Matsuyama Y, Moriyasu F. Randomized controlled trial comparing gastric cancer screening by gastrointestinal X-ray with serology for Helicobacter pylori and pepsinogens followed by gastrointestinal endoscopy. Gastric Cancer. 2015 Jul;18(3):605-11. doi: 10.1007/s10120-014-0408-5.
- Pacientes sin antecedente de cáncer, La media de edad fue de 61.5±7.9 en el grupo de GI X-ray, y 61.3±7.8 en el grupo de GIE-ST; el 50.4% fueron hombres; la mayoría fueron no fumadores (86%), el 43.6% fueron clasificadores como no bebedores, y 32.9% tenían historia familiar de cáncer.
- Resultados parciales de detección de cáncer gástrico y complicaciones a la entrada del estudio. Este estudio se encuentra en etapa de recolección de datos hasta diciembre de 2019
- valor de p de 0.25
- Valor de p de 1.00
- a. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por muy serias limitaciones en los dominios de desempeño y detección b. Se degrada la calidad de la evidencia en dos niveles por presentación de muy pocos eventos, sin poder calcular el estimador

## Bibliografía

1. Den Hoed CM, Kuipers EJ. Gastric Cancer: How Can We Reduce the Incidence of this Disease? *Curr Gastroenterol Rep.* 2016 Jul;18(7):34. <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0506-0>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
3. Organization WH. Globocan 2108: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide 2018. Colombia WHO (internet) 2108 2019 [Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>].
4. Oliveros R, Navarrera LF. Diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer gástrico en Colombia desde 2004 a 2008 (REGATE -Colombia) . Vol. 27, *Revista Colombiana de Gastroenterología* . scieloco ; 2012. p. 269-74.
5. Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. *Gut Liver.* 2015 Jan;9(1):5-17. <https://doi.org/10.5009/gnl14118>
6. Arango LAÁ, Ríos AG, Turriago CEP. Mortalidad por cánceres del aparato digestivo en Colombia entre 1980 y 1998. Análisis de tendencias y comparación regional. 52. 2014.
7. Novick D, Leonardi F, Lee Kay Pen D, Montoya-Restrepo ME, Avendaño C, Siddi S, et al. Retrospective analysis of patients with advanced or metastatic gastric cancer in Colombia. *J Med Econ.* 2019 Sep;22(9):891-900. <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1617161>
8. Cheng XJ, Lin JC, Tu SP. Etiology and Prevention of Gastric Cancer. *Gastrointest tumors.* 2016 Sep;3(1):25-36. <https://doi.org/10.1159/000443995>
9. González CA, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: where we are and where we should go. *Int J cancer.* 2012 Feb;130(4):745-53. <https://doi.org/10.1002/ijc.26430>
10. Ministerio de la Protección Social Colombia, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano; 2013. Fecha de consulta 26 de Junio de 2019. Disponible en: [http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documentos%20compartidos/Guia\\_Metodologica\\_Web.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documentos%20compartidos/Guia_Metodologica_Web.pdf)
11. Organización Panamericana de la Salud. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2018. Fecha de consulta 26 de Junio de 2019. Disponible en: [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49145/9789275320167\\_spapdf?sequence=5&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49145/9789275320167_spapdf?sequence=5&isAllowed=y)
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):395-400. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.012>
13. Higgins JPT, Green S, editor(s). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2011.
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep;358:j4008. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
15. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention.*
16. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011 Oct;155(8):529-36. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
17. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from [grade.pro.org](http://grade.pro.org). [Internet]. Available from: <https://grade.pro.org/>
18. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, et al. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori.* 2009;95(1):13-22. PMID: 19366050.
19. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2012 Jan;23(1):28-36. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr135>
20. Gómez Zuleta MA, Riveros Vega JH, Ruiz O, Concha A, Ángel Betancur DM, Torres Amaya M, et al. No Title. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014/11/30. 2015 Jul 20;18(3):605-11. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005583.pub3>
21. Song P, Wu L, Guan W. Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015 Dec;7(12):9872-95. <https://doi.org/10.3390/nu7125505>
22. Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Hunt RH. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Apr 7;23(13):2435-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28428723>. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i13.2435>

23. Pormohammad A, Ghotaslou R, Leylabadlo HE, Nasiri MJ, Dabiri H, Hashemi A. Risk of gastric cancer in association with *Helicobacter pylori* different virulence factors: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2018 May;118:214-9. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.03.004>
24. Kayamba V, Heimbürger DC, Morgan DR, Atadzhano V, Kelly P. Exposure to biomass smoke as a risk factor for oesophageal and gastric cancer in low-income populations: A systematic review. *Malawi Med J* [Internet]. 2017 Jun;29(2):212-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28955435>. PMID: 28955435
25. Bae J-M, Kim EH. Dietary intakes of citrus fruit and risk of gastric cancer incidence: an adaptive meta-analysis of cohort studies. *Epidemiol Health*. 2016;38:e2016034. <https://doi.org/10.4178/epih.e2016034>
26. Wu Q-J, Yang Y, Wang J, Han L-H, Xiang Y-B. Cruciferous vegetable consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci*. 2013 Aug;104(8):1067-73. <https://doi.org/10.1111/cas.12195>
27. Abioye AI, Odesanya MO, Abioye AI, Ibrahim NA. Physical activity and risk of gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *Br J Sports Med*. 2015 Feb;49(4):224-9. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092778>
28. Yan S, Gan Y, Song X, Chen Y, Liao N, Chen S, et al. Association between refrigerator use and the risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* [Internet]. 2018 Aug 30;13(8):e0203120. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30161245>. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203120>
29. Ford AC, Forman D, Hunt R, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Jul;2015(7):CD005583. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005583.pub2>
30. Lee Y-C, Chiang T-H, Liou J-M, Chen H-H, Wu M-S, Graham DY. Mass Eradication of *Helicobacter pylori* to Prevent Gastric Cancer: Theoretical and Practical Considerations. *Gut Liver* [Internet]. 2016 Jan;10(1):12-26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26696028>. <https://doi.org/10.5009/gnl15091>
31. Zhang Q, Wang F, Chen Z-Y, Wang Z, Zhi F-C, Liu S-D, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis. *Gastric cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Japanese Gastric Cancer Assoc*. 2016 Apr;19(2):543-52. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0500-5>
32. Panteris V, Nikolopoulou S, Lountou A, Triantafyllidis JK. Diagnostic capabilities of high-definition white light endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and correlation with histologic and clinical data. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;26(6):594-601. <https://doi.org/10.1097/MEG.000000000000097>
33. Song P, Lu M, Yin Q, Wu L, Zhang D, Fu B, et al. Red meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Jun;140(6):979-92. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1637-z>
34. Bai T, Zhang L, Sharma S, Jiang YD, Xia J, Wang H, et al. Diagnostic performance of confocal laser endomicroscopy for atrophy and gastric intestinal metaplasia: A meta-analysis. *J Dig Dis*. 2017 May;18(5):273-82. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12470>
35. Wang L, Huang W, Du J, Chen Y, Yang J. Diagnostic yield of the light blue crest sign in gastric intestinal metaplasia: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e92874. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092874>
36. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen*. 2004;11(3):141-7. <https://doi.org/10.1258/0969141041732184>
37. Wang X, Ling L, Li S, Qin G, Cui W, Li X, et al. The Diagnostic Value of Gastrin-17 Detection in Atrophic Gastritis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 May;95(18):e3599-e3599. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27149493>. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003599>
38. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Vestito A, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Oct;46(7):657-67. <https://doi.org/10.1111/apt.14248>
39. Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi K V, Decker GA, Early DS, Fisher DA, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. *Gastrointest Endosc*. 2015 Jul;82(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.03.1967>
40. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, Garrido M, Kikuste I, Megraud F, Matysiak-Budnik T, Annibale B, Dumonceau JM, Barros R, Fléjou JF, Carneiro F, van Hooft JE, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019 Apr;51(4):365-388. doi: 10.1055/a-0859-1883. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30841008.41.
41. Spence AD, Cardwell CR, McMenamin ÚC, Hicks BM, Johnston BT, Murray LJ, et al. Adenocarcinoma risk in gastric atrophy and intestinal metaplasia: a systematic review. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2017 Dec 11;17(1):157. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29228909>. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0708-4>

- G, Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jun;95(6):1431-8. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02074.x>
43. Hamashima C, Okamoto M, Shabana M, Osaki Y, Kishimoto T. Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method. *Int J cancer*. 2013 Aug;133(3):653-9. <https://doi.org/10.1002/ijc.28065>
44. Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, Yoshimura N, Enomoto S, Iguchi M, et al. Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests: outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. 2008 Apr;17(4):838-45. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2762>

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Adaptación transcultural de la versión colombiana de la Escala de Soledad de UCLA en pacientes con diagnóstico de cáncer

### Transcultural adaptation of the Colombian version of the UCLA Loneliness Scale in patients diagnosed with cancer

Valdelamar, A.<sup>a</sup>, Parra, A. M.<sup>a</sup>, Sánchez, R.<sup>a, b</sup>, De La Hoz, F.<sup>c</sup>

Fecha de sometimiento: 2/02/2021, fecha de aceptación: 28/06/2021

Disponible en internet: 15/07/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.764>

#### Abstract

**Introduction:** Unwanted loneliness is a construct that has shown relationships with different negative outcomes of health, including those of patients with cancer. In the context of health research, the UCLA loneliness scale is a widely used instrument for measuring this construct. In Colombia, the 03 version of this instrument has still not been neither translated, nor transculturally adapted.

**Objective:** To translate and perform transcultural adaptation of the UCLA loneliness scale, version 03 for its use in patients having cancer in Colombia.

**Methods:** The process of translation and transcultural adaptation followed the methodology proposed by the EORTC group, aimed at achieving semantic equivalence with the original version of the scale. A pilot test has been made with 20 Colombian patients diagnosed with different types of cancer, attending the Instituto Nacional de Cancerología, Colombia.

**Results:** In the reconciliated version, item UC1 has been modified. There has been not changes neither in translation of instructions, nor in response options. In pilot testing two out of 20 patients reported that items UC6, UC7, UC11 y UC19 should be modified and one patient mentioned that item UC8 was difficult to understand; however, no changes were made taking into account the low number of patients describing similar findings, and because these suggestions could change the semantic equivalence of these items. No items were deemed offensive.

**Conclusion:** It is available a transculturally adapted version of the UCLA loneliness scale, version 03 for its validation in patients with cancer in Colombia.

**Keywords:** loneliness, surveys and questionnaires, neoplasm.

#### Resumen

**Introducción:** La soledad no deseada es un constructo que se ha relacionado con desenlaces negativos en diferentes aspectos de la salud, incluidos aquellos de los pacientes con cáncer. La escala de soledad de UCLA es un instrumento ampliamente utilizado en el contexto de investigación en salud para medir dicho constructo, y en Colombia la versión 03 de dicho instrumento no se encuentra traducida, ni adaptada transculturalmente.

**Objetivo:** Traducir y adaptar transculturalmente la escala de soledad de UCLA, versión 03 para su uso en pacientes con cáncer en Colombia.

**Métodos:** El proceso de traducción y adaptación transcultural siguió la metodología propuesta por el grupo EORTC, con el objetivo de lograr la equivalencia semántica con la versión original de la escala disponible en inglés. Se realizó una prueba piloto con 20 pacientes colombianos diagnosticados con diferentes tipos de cáncer, que asistieron al Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

**Resultados:** No hubo cambios ni en la traducción de instrucciones ni en las opciones de respuesta. En la versión conciliada se modificó el ítem UC1. En la prueba piloto, dos de 20 pacientes informaron que los ítems UC6, UC7, UC11 y UC19 deberían ser modificados y un paciente mencionó que el ítem UC8 era difícil de entender; sin embargo, no se hicieron cambios dado el bajo número de pacientes que reportaron estos hallazgos, y las sugerencias planteadas podían cambiar el sentido y la equivalencia de los ítems de la escala original. Ninguno de los ítems fue ofensivo para los pacientes.

**Conclusión:** Se generó una versión traducida y adaptada transculturalmente para ser validada en pacientes con cáncer en Colombia.

**Palabras clave:** Soledad, encuestas y cuestionarios, neoplasia

<sup>a</sup> Grupo Área Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Grupo Área Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

**Autora para correspondencia:** Adriana Valdelamar Jiménez. **Correo electrónico:** [avaldelamar@cancer.gov.co](mailto:avaldelamar@cancer.gov.co)

## Introducción

Tanto a nivel mundial como en Colombia, el cáncer se constituye en un problema de salud pública. Anualmente, se calcula que aproximadamente más de 19 millones de personas son diagnosticadas con cáncer en el mundo y 9.9 millones han muerto por esta causa. Se estima que para el año 2040 las cifras de nuevos casos se aumenten en un 70%, por lo que cada vez el cáncer será una enfermedad con una mayor carga de morbilidad (1). Para el caso de Colombia, en el año 2018 se reportaron 102.893 casos nuevos de cáncer y 46.057 muertes por esta causa, y se estima un incremento para el 2040 de 189.988 casos nuevos y 95.692 muertes (2).

Esta alta frecuencia en los casos de cáncer puede estar relacionada con múltiples factores, entre ellos, el envejecimiento de las poblaciones debido a mayores tasas de supervivencia, y ciertas características en los estilos de vida (3, 4). Esta situación podría estar llevando a un aumento de problemas psicosociales asociados con el diagnóstico y los tratamientos que, en la mayoría de los casos, implican largo tiempo de sufrimiento para los pacientes y sus familias, con el consecuente impacto negativo en su calidad de vida (5, 6).

Un aspecto importante para considerar en el bienestar de los pacientes con cáncer, y por lo tanto en su calidad de vida, es la soledad no deseada (7), la cual ha sido definida como una experiencia desagradable que ocurre cuando las redes sociales de una persona se consideran deficientes en algunos momentos de sus vidas, pudiendo existir una discrepancia entre la cantidad real y deseada de esas relaciones interpersonales (8). De acuerdo con varios estudios, la soledad es uno de los sentimientos y situaciones que pueden experimentar con mayor frecuencia los pacientes con cáncer; dicha soledad puede llevar a estados de depresión que afectan la calidad de vida de las personas (9). Adicionalmente, ha sido considerada como un factor de riesgo para la salud física y se ha relacionado con el deterioro de la salud en pacientes con enfermedades crónicas como el cáncer (10, 11); esta situación puede afectar el funcionamiento inmune, generar mayor fatiga, dolor, alteración del sueño, alteraciones emocionales y puede estar asociada con un alto grado de mortalidad en estos pacientes (10).

Se ha demostrado que la soledad no deseada es una preocupación importante para los pacientes con cáncer (12). También se ha reportado que los factores estresantes de la vida (por ejemplo, enfermedades graves, dificultades en el acceso de la salud o problemas familiares y económicos significativos) pueden predecir significativamente la soledad (13, 14). Por lo tanto, los pacientes con cáncer pueden ser particularmente vulnerables a este sentimiento.

En el ámbito clínico se ha destacado la necesidad de medir desenlaces reportados por los pacientes (PROMS por sus siglas en inglés) (15) y uno de ellos ha sido la soledad no deseada, la cual es un constructo subjetivo que, como ya se ha mencionado, ha mostrado tener una repercusión negativa sobre diferentes aspectos de la salud y probablemente también en desenlaces relacionados con el diagnóstico de cáncer. Desde estos antecedentes es importante dimensionar la magnitud del problema en nuestro país y, en el caso específico del cáncer, aportar evidencia para definir la posible relación entre soledad no deseada y los efectos sobre la salud en los pacientes con cáncer en Colombia. Para esto, se requiere de instrumentos que midan de manera válida y confiable el constructo. Sin embargo, los instrumentos disponibles para medir la soledad han sido desarrollados en otros contextos culturales, en diferentes idiomas, principalmente en inglés, y en diferentes grupos poblacionales, por lo que se genera la necesidad de traducir y adaptar estos instrumentos dentro de los escenarios y población de destino en relación con el instrumento original, con el fin de que exista equivalencia en cuanto a: i) el contenido (“cada ítem es relevante para el constructo medido en cada cultura donde será aplicado”), ii) la semántica (“el significado de cada ítem (traducido) es el mismo en cada cultura”), iii) la técnica (“garantizar que la forma de medir es válida en ambas culturas”), iv) el criterio (“un instrumento es bueno, sólo si mide lo que tiene que medir”) y v) la equivalencia conceptual (“confirma que se mide el mismo constructo teórico en ambas culturas”) (16, 17).

Para medir el fenómeno de la soledad son pocos los instrumentos adaptados y evaluados en población con cáncer, siendo la escala de soledad de UCLA

(University of California at Los Angeles) versión 03, desarrollada en Estados Unidos y en idioma Inglés, el principal instrumento utilizado en los estudios en dicha población; por ejemplo, Liang Fu You evaluó los niveles de soledad utilizando la escala UCLA en versión japonesa, buscando determinar la asociación entre los niveles de soledad y la supervivencia en pacientes con cáncer (18). De la misma forma, en un estudio realizado por D'ippolito, los autores adaptaron y validaron la escala de UCLA en idioma italiano para evaluar los efectos de la soledad sobre la mortalidad por cáncer(9). Hasta donde tenemos conocimiento, no se han realizado traducciones ni adaptaciones transculturales para usar este instrumento en población con cáncer en Colombia.

Para medir la soledad no deseada se han empleado distintos instrumentos: La escala de Soledad de Jong Gierveld (1987) (19), la Escala de Soledad Social y Emocional para Adultos (SESLA)(20) y su versión reducida, la SELSA-S (21) y la escala de medición de la soledad ESTE (22), entre otras. Entre los instrumentos específicos para medir la soledad en pacientes con cáncer se encuentra la Cancer Loneliness Scale (Escala de soledad en cáncer) (23). La escala de soledad de UCLA, creada por Russell et al. en 1980 (24), y adaptada en 1996 (25), ha sido una de las herramientas más utilizadas a nivel mundial para medir este constructo.

Actualmente, se ha traducido y adaptado en diferentes países como Australia (26), Turquía,(27), Italia (28), estos tres últimos en población universitaria; Japón, con mujeres maternas (29); España, con pacientes que asistían a un centro de salud mental (30); México, en mujeres con diagnóstico de violencia (31) e Irán, con pacientes sanos (32). En todos los casos anteriores, las escalas fueron evaluadas en población adulta, con el propósito de evaluar los sentimientos subjetivos de soledad o aislamiento social. Los ítems para la versión original se basaron en declaraciones utilizadas por individuos solitarios para describir sentimientos de soledad. Esta escala fue ajustada cambiando el orden de medición de algunos de sus ítems. La utilización de esta versión de 20 ítems ha permitido predecir resultados como depresión y percepción de apoyo social, entre otras dimensiones (24).

El objetivo principal del presente estudio fue disponer de una versión de la escala de soledad de UCLA versión 03, que esté adecuadamente traducida y adaptada al español colombiano, para ser posteriormente validada y utilizada en pacientes con cualquier tipo de cáncer en este contexto geográfico y cultural.

## Materiales y métodos

### Instrumento

La escala de soledad de UCLA, versión 03 publicada en 1996, es una adaptación de la escala original desarrollada por Russell en 1980; ambas versiones se encuentran redactadas en inglés americano (24, 25). La versión 03 consta de 20 ítems, con cuatro opciones de respuesta que se califican en una escala tipo Likert que van desde 1 (Nunca), 2 (Rara vez), 3 (A veces) y 4 (Siempre). Su calificación total se realiza al sumar los puntajes de cada uno de los ítems; se han planteado los siguientes puntos de corte para esta escala: puntajes de 15 a 20 indican niveles bajos; puntajes de 21 a 30 niveles moderados y puntajes de 31 a 40 indican niveles altos de soledad (33). Se debe tener en cuenta que, dada la redacción de los siguientes ítems: UC1, UC5, UC6, UC9, UC10, UC15, UC16, UC19 y UC20, es necesario realizar un puntaje reverso (esto es, que a mayor puntuación indica menores niveles de soledad, lo cual va en sentido inverso de la mayoría de los ítems en los cuales mayor puntuación refleja mayores niveles de soledad). Con estos ajustes se busca que el puntaje total de la escala represente adecuadamente los diferentes niveles de soledad (25).

### Método

Una vez obtenido el aval y la autorización por parte del autor de la escala, se procedió a implementar la metodología propuesta en el manual de traducción del Grupo de Calidad de Vida de la *European Organisation for Research and Treatment of cancer* (EORTC); la aplicación de dicha metodología busca garantizar que la versión traducida y adaptada al idioma de destino, en este caso al español colombiano, mantenga su equivalencia semántica con la versión original (34). De acuerdo con la metodología aplicada los pasos que se siguieron fueron:

### **1. Traducción directa del idioma original (inglés americano) al español colombiano.**

De acuerdo con la EORTC, se recomienda incluir a dos profesionales de la salud o traductores profesionales que tengan un buen dominio y fluidez en inglés; en lo posible, se recomienda que uno de los traductores sea nativo de habla inglesa con suficiente dominio del español, aunque esto no es estrictamente necesario debido a que se pueden presentar dificultades operativas para conseguirlo. Adicionalmente, los dos traductores deben tener conocimientos y estar familiarizados con el objetivo de la investigación. La finalidad de esta traducción directa es mantener la equivalencia semántica una vez se traduzca la escala original del inglés al español y evitar realizar una simple traducción literal.

Para dar cumplimiento a este paso, se contactaron dos traductores profesionales con más de 10 años de experiencia en esta labor, uno de ellos residente en Estados Unidos y el otro en Colombia. De manera independiente, cada uno efectuó una traducción al español; una vez obtenidas las dos versiones, estas fueron comparadas y consensuadas dentro del equipo de investigación del estudio con el fin de manejar discrepancias entre las dos versiones y determinar si hubo equivalencia semántica al traducir las instrucciones, las opciones de respuesta y los ítems de la escala.

### **2. Traducción inversa del español colombiano al inglés.**

Tras la obtención de una única versión conciliada de la escala al español colombiano, se procedió a contactar a otros dos traductores diferentes a los iniciales, quienes debían cumplir con las mismas características descritas anteriormente. Cada uno de ellos, de manera independiente, tradujo la escala del español colombiano a inglés con el objetivo de compararlas con la versión original y establecer nuevamente su equivalencia.

Una vez ajustadas las discrepancias halladas por el equipo de investigación, se procedió a analizar la equivalencia semántica y conceptual de las dos versiones resultantes (versión definitiva en inglés y versión definitiva en español) y se procedió a definir la versión preliminar reconciliada en español para ser usada en una prueba piloto.

### **3. Prueba piloto.**

Con la versión preliminar de la escala de soledad de UCLA, reconciliada al español colombiano, se procedió a invitar a un grupo de 20 pacientes colombianos con diferentes tipos de cáncer, quienes se encontraban recibiendo tratamiento o asistían a consulta de control en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Como criterios de inclusión para participar en este componente del trabajo, los pacientes debían hablar español como primera lengua, ser mayores de 18 años, saber leer y escribir, comprender el objetivo del estudio y tener diagnóstico confirmado histopatológicamente de algún tipo de cáncer.

Adicionalmente, los pacientes debían dar su asentimiento verbal y, junto con la asistencia de un profesional con experiencia en administración de este tipo de escalas, se efectuó la aplicación de la escala. El propósito del estudio piloto fue determinar si cada uno de los ítems presentaba alguna dificultad, confusión, tenía palabras difíciles, era ofensivo o si el paciente proponía cambiar algo o plantearía una nueva forma de expresar los enunciados con el fin de facilitar o mejorar la comprensión del texto.

Seguidamente, el grupo de investigación evaluó los resultados de las aplicaciones y finalmente se hicieron los ajustes pertinentes para obtener la versión final adaptada en español.

El proceso de adaptación transcultural corresponde a la fase inicial para la validación del instrumento y hace parte de un proyecto aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

## **Resultados**

### **Adaptación y validación lingüística, pasos a seguir según la metodología EORTC**

En la primera etapa de la traducción directa e inversa del instrumento, realizadas entre el 10 al 27 de mayo de 2019, se tradujeron los diferentes apartados de la escala: instrucciones, opciones de respuesta y los ítems. Para el primer apartado se obtuvo concordancia entre los dos traductores directos; al efectuarse la traducción inversa

al idioma original se conservó la equivalencia semántica del componente de instrucciones y de opciones de respuesta. En cuanto a los ítems, se encontró que en todos ellos hubo diferencia en los adverbios de frecuencia utilizados por cada uno de los traductores: T1 (traductor 1): “tan frecuente” y T2 (traductor 2): “tan a menudo”. El ítem UC1 fue

el que presentó mayor dificultad durante el proceso de traducción y reconciliación debido a la expresión “in tune”, el cual fue traducido inicialmente por (T1) como: “sintonía” y (T2) como: “entonado”. Sin embargo, no se acogió ninguna de las versiones en el consenso realizado por el equipo de investigación, siendo cambiada por “en armonía” (Tabla 1).

**Tabla 1. Proceso de adaptación y traducción escala de soledad de UCLA**

Item	Escala original en inglés de la soledad de UCLA V3	Traducción directa al español colombiano		Versión preliminar en español colombiano	Versión preliminar reconciliada para la prueba piloto
		TD1	TD2		
		UC1	How often do you feel that you are “in tune” with the people around you?		
UC2	How often do you feel that you lack companionship?	1. ¿Qué tan frecuente siente que le falta compañía? 2. ¿Qué tan a menudo siente que le falta compañía?	2. ¿Qué tan a menudo siente que le falta compañía?	¿Qué tan a menudo siente que le falta compañía?	
UC3	How often do you feel that there is no one you can turn to?	1. ¿Qué tan frecuente siente que no tiene a nadie a quien recurrir? 2. ¿Qué tan a menudo siente que no hay nadie que lo pueda apoyar?	1. ¿Qué tan frecuente siente que no tiene a nadie a quien recurrir?	¿Qué tan a menudo siente que no tiene a nadie a quien recurrir?	
UC4	How often do you feel alone?	1. ¿Qué tan frecuente se siente solo (a)? 2. ¿Qué tan a menudo se siente solo?	1. ¿Qué tan frecuente se siente solo (a)?	¿Qué tan a menudo se siente solo (a)?	
UC5	How often do you feel part of a group of friends?	1. ¿Qué tan frecuente se siente parte de un grupo? 2. ¿Qué tan a menudo se siente parte de un grupo de amigos?	2. ¿Qué tan a menudo se siente parte de un grupo de amigos?	¿Qué tan a menudo se siente parte de un grupo de amigos?	
UC6	How often do you feel that you have a lot in common with the people around you?	1. ¿Qué tan frecuente siente que tiene mucho en común con las personas que le rodean? 2. ¿Qué tan a menudo siente que tiene mucho en común con la gente a su alrededor?	2. ¿Qué tan a menudo siente que tiene mucho en común con la gente a su alrededor?	¿Qué tan a menudo siente que tiene mucho en común con las personas a su alrededor?	

Item	Escala original en inglés de la soledad de UCLA V3	Traducción directa al español colombiano		Versión preliminar en español colombiano	Versión preliminar reconciliada para la prueba piloto
		TD1	TD2		
		UC7	How often do you feel that you are no longer close to anyone?		
UC8	How often do you feel that your interests and ideas are not shared by those around you?	1. ¿Qué tan frecuente siente que las personas que le rodean no comparten sus intereses e ideas? 2. ¿Qué tan a menudo siente que nadie a su alrededor comparte sus intereses e ideas?	1. ¿Qué tan frecuente siente que las personas que le rodean no comparten sus intereses e ideas?	¿Qué tan a menudo siente que las personas a su alrededor no comparten sus intereses e ideas?	
UC9	How often do you feel outgoing and friendly?	1. ¿Qué tan frecuente se siente extrovertido (a) y amigable? 2. ¿Qué tan a menudo se siente activo y amigable?	1. ¿Qué tan frecuente se siente extrovertido (a) y amigable?	¿Qué tan a menudo se siente extrovertido (a) y amigable?	
UC10	How often do you feel close to people?	1. ¿Qué tan frecuente se siente cercano (a) a las personas? 2. ¿Qué tan a menudo se siente cercano a otras personas?	2. ¿Qué tan a menudo se siente cercano a otras personas?	¿Qué tan a menudo se siente cercano (a) a otras personas?	
UC11	How often do you feel left out?	1. ¿Qué tan frecuente se siente excluido? 2. ¿Qué tan a menudo se siente excluido?	2. ¿Qué tan a menudo se siente excluido?	¿Qué tan a menudo se siente excluido (a)?	
UC12	How often do you feel that your relationships with others are not meaningful?	1. ¿Qué tan frecuente siente que sus relaciones con otros no son significativas? 2. ¿Qué tan a menudo siente que sus relaciones con otras personas no tienen significado?	2. ¿Qué tan a menudo siente que sus relaciones con otras personas no tienen significado?	¿Qué tan a menudo siente que sus relaciones con otras personas no tienen ningún sentido?	
UC13	How often do you feel that no one really knows you well?	1. ¿Qué tan frecuente siente que realmente nadie lo (a) conoce bien? 2. ¿Qué tan a menudo siente que nadie lo conoce bien?	2. ¿Qué tan a menudo siente que nadie lo conoce bien?	¿Qué tan a menudo siente que realmente nadie lo (a) conoce bien?	

Item	Escala original en inglés de la soledad de UCLA V3	Traducción directa al español colombiano		Versión preliminar en español colombiano	Versión preliminar reconciliada para la prueba piloto
		TD1	TD2		
UC14	How often do you feel isolated from others?	1. ¿Qué tan frecuente se siente aislado de los demás? 2. ¿Qué tan a menudo se siente aislado de los demás?		2. ¿Qué tan a menudo se siente aislado de los demás?	¿Qué tan a menudo se siente aislado (a) de los demás?
UC15	How often do you feel you can find companionship when you want it?	1. ¿Qué tan frecuente siente que puede encontrar compañía cuando así lo quiere? 2. ¿Qué tan a menudo siente que puede encontrar compañía cuando la quiere?		2. ¿Qué tan a menudo siente que usted puede encontrar compañía cuando la quiere?	¿Qué tan a menudo siente que usted puede encontrar compañía cuando la quiere?
UC16	How often do you feel that there are people who really understand you?	1. ¿Qué tan frecuente siente que existen personas que realmente lo (a) entienden? 2. ¿Qué tan a menudo siente que hay personas que verdaderamente lo entienden?		1. ¿Qué tan frecuente siente que existen personas que realmente lo (a) entienden?	¿Qué tan a menudo siente que existen personas que realmente lo (a) entienden?
UC17	How often do you feel shy?	1. ¿Qué tan frecuente se siente tímido (a)? 2. ¿Qué tan a menudo se siente tímido?		2. ¿Qué tan a menudo se siente tímido?	¿Qué tan a menudo se siente tímido (a)?
UC18	How often do you feel that people are around you but not with you?	1. ¿Qué tan frecuente siente que las personas están alrededor suyo, pero no con usted? 2. ¿Qué tan a menudo siente que hay gente a su alrededor pero que no están con usted?		1. ¿Qué tan frecuente siente que las personas están alrededor suyo, pero no con usted?	¿Qué tan a menudo siente que las personas están alrededor suyo, pero no están con usted?
UC19	How often do you feel that there are people you can talk to?	1. ¿Qué tan frecuente siente que existen personas con las que puede hablar? 2. ¿Qué tan a menudo siente que hay personas con las que usted puede hablar?		1. ¿Qué tan frecuente siente que existen personas con las que puede hablar?	¿Qué tan a menudo siente que existen personas con las que usted puede hablar?
UC20	How often do you feel that there are people you can turn to?	1. ¿Qué tan frecuente siente que existen personas a las que puede recurrir? 2. ¿Qué tan a menudo siente que hay personas en las que usted puede apoyarse?		1. ¿Qué tan frecuente siente que existen personas a las que puede recurrir?	¿Qué tan a menudo siente que existen personas a las que usted puede recurrir?

Adicionalmente, en las versiones independientes al español se presentaron diferencias en cuanto al uso de frases y palabras en los ítems de UC1, UC6, UC8, UC10, UC12, UC13, UC17, UC19 y UC20, y uno de los traductores incorporó la opción de género (Tabla 1). Para los ítems UC3, UC4, UC8, UC9, UC16, UC18, UC19 y UC20, el grupo colombiano de investigación consideró que la traducción con mejor equivalencia semántica era la proporcionada por el traductor 1, mientras que para los ítems UC1, UC2, UC5, UC6, UC7, UC10, UC11, UC12, UC13, UC14, UC15 y UC17 se acogió la versión del traductor 2, quedando así la

versión preliminar en español colombiano (Tabla 1), la cual fue nuevamente revisada con el fin de que su redacción y lectura fuera más fluida y natural, previniendo que esto no cambiara el significado de la escala.

Esta versión preliminar en español fue posteriormente traducida al inglés por dos traductores independientes; los resultados de estas traducciones inversas fueron comparadas con la versión original en inglés, hallándose un uso mínimo de paráfrasis en los ítems UC1, UC2 y UC15 que no provocó cambios en el sentido de los ítems (Tabla 2).

**Tabla 2.** Proceso de adaptación y traducción inversa de la escala de soledad de UCLA

Ítem	Escala original en inglés de la soledad de UCLA V3	Versión reconciliada preliminar para la prueba piloto	Traducción inversa del español al inglés	
			T11	T12
UC1	How often do you feel that you are “in tune” with the people around you?	¿Qué tan a menudo se siente “en armonía” con las personas a su alrededor?	1. How often do you feel that you are comfortable with the people around you?	2. How often do you feel that you are “in touch” with the people around you?
UC2	How often do you feel that you lack companionship?	¿Qué tan a menudo siente que le falta compañía?	1. How often do you feel that you lack company?	2. How often do you feel that you lack company?
UC15	How often do you feel you can find companionship when you want it?	¿Qué tan a menudo siente que usted puede encontrar compañía cuando la quiere?	1. How often do you feel you can find company when you want it?	2. How often do you feel you can find company when you want it?

### Prueba piloto

La aplicación de la versión preliminar reconciliada de la escala de soledad de UCLA, versión 03 para la prueba piloto, se llevó a cabo entre el 30 de mayo y el 04 de junio de 2019 y se aplicó a 20 pacientes con diferentes tipos de cáncer (tamaño de muestra recomendada por la EORTC para este componente (34) y que acudieron a los diferentes servicios del INC. Cada uno de los pacientes cumplió con los criterios de elegibilidad descritos anteriormente. El rango de tiempo tomado por los pacientes para el trámite de la escala estuvo entre 5 y 10 minutos.

La media de edad de los pacientes fue de 57.7 años (DE=15.8 años), más de la mitad eran mujeres (n=14); la mayoría de los pacientes vivía en unión libre, procedía de la ciudad de Bogotá y hubo variabilidad en el nivel de escolaridad. Adicionalmente, se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado histopatológicamente de cáncer de mama, genitourinario, próstata, gastrointestinal, hematológico y apéndice, en diferentes estadios de la enfermedad y con diferentes tipos de tratamiento. En las tablas 3 y 4 se describen las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.

**Tabla 3. Características sociodemográficas de los pacientes del estudio (prueba piloto)**

N°	Sexo	Edad	Procedencia	Estrato	Estado civil	Escolaridad
1	F	44	Villavicencio/Meta	3	Soltera	Básica secundaria
2	M	79	Bogotá/Cundinamarca	3	Casado	Básica primaria
3	F	60	Girardot/Cundinamarca	2	Casada	Básica secundaria
4	F	65	Bogotá/Cundinamarca	3	Separada	Básica primaria
5	F	57	Bogotá/Cundinamarca	1	Soltera	Técnica
6	F	56	Bogotá/Cundinamarca	4	U. Libre	Básica secundaria
7	F	85	Soacha/Cundinamarca	1	Soltero	Básica secundaria incompleta
8	F	84	Bogotá/Cundinamarca	2	Separada	Básica secundaria
9	M	56	Mocoa/ Putumayo	3	Casado	Universitario
10	F	66	Arenales/Meta	3	Casada	Universitaria
11	F	51	Bogotá/Cundinamarca	2	Separada	Básica secundaria
12	F	77	Socotá/Boyacá	2	Viuda	Básica primaria
13	M	72	Bogotá/Cundinamarca	1	U. libre	Básica primaria
14	M	33	Tunja/Boyacá	4	U. libre	Universitario
15	M	57	Bogotá/Cundinamarca	3	casado	Bachillerato técnico
16	F	41	Bogotá/Cundinamarca	2	U. libre	Básica primaria
17	F	50	Santa Marta/Magdalena	2	U. libre	Básica secundaria
18	F	48	Bogotá/Cundinamarca	1	U. libre	Básica secundaria
19	F	33	Ibagué/Tolima	1	U. libre	Básica primaria
20	F	41	Fusagasugá/ Cundinamarca	3	Casada	Básica primaria incompleta

**Tabla 4. Características clínicas de los pacientes del estudio (prueba piloto)**

N°	Tipo Cáncer	Estadio	Radioterapia	Quimioterapia	Cirugía	Cuidados paliativos	Trasplante de médula ósea
1	Tumor malino de cérvix	IIIB	sí	sí	sí	no	no
2	Tumor maligno de próstata	IV	sí	sí	sí	sí	no
3	Tumor maligno de apéndice	IV	no	sí	sí	no	no
4	Tumor maligno de mama	IA	sí	no	sí	no	no
5	Tumor maligno de mama	IIB	no	no	sí	sí	no
6	Tumor malino de cérvix	IIIB	sí	sí	sí	no	no
7	Tumor maligno de próstata	IV	no	no	sí	no	no
8	Linfoma no Hodgkin	NR	sí	no	sí	no	no
9	Tumor maligno de estómago	IIIA	no	sí	sí	no	no
10	Leucemia Mieloide crónica	NA	no	sí	No	no	no

N°	Tipo Cáncer	Estadio	Radioterapia	Quimioterapia	Cirugía	Cuidados paliativos	Trasplante de medula ósea
11	Leucemia Mieloide crónica	NA	no	sí	No	no	sí
12	Tumor maligno de mama	IIIC	sí	sí	Sí	no	no
13	Tumor maligno de próstata	I	sí	no	Sí	no	no
14	Leucemia linfoblástica aguda	NA	no	sí	No	no	sí
15	Linfoma No Hodgkin	III	no	sí	No	sí	no
16	Tumor malino de cérvix	IIIB	sí	sí	No	sí	no
17	Tumor malino de cérvix	IIIC	no	sí	Sí	no	no
18	Tumor maligno de mama	IIA	sí	sí	Sí	no	no
19	Linfoma de Hodgkin clásico	IV	sí	sí	No	no	no
20	Linfoma no Hodgking	IA	no	no	No	no	no

NR= No registra; NA= No aplica

Solo dos de los 20 pacientes reportaron que los ítems UC6, UC7, UC11 y UC19 debían ser cambiados al considerarlos extensos o no ser pertinentes al tema de la soledad y cáncer; así, la paciente 17 recomendó que para el ítem UC6: *¿Qué tan a menudo siente que tiene mucho en común con las personas a su alrededor?* fuera reemplazada por UC6: *¿Cómo te sientes con las personas a tu alrededor?* y para el ítem UC7 la misma paciente recomendó quitar el adverbio de frecuencia *¿Qué tan a menudo?* y que tan solo quedara *¿siente que ya no tiene cercanía con nadie?*

La paciente 20 consideró que el ítem UC11 no era pertinente y prefería que la pregunta fuera reemplazada por: *¿Te limitas mucho por la enfermedad?* y para el ítem UC19 fuera reemplazado por *¿En su entorno, con cuales personas usted habla más?*

No obstante, estas recomendaciones no fueron acogidas ya que la mayoría de los pacientes no manifestaron inconvenientes en estos ítems; sumado a esto, las propuestas de los pacientes para los ítems UC6, UC7, UC11 y UC19 cambiaban el significado y la equivalencia semántica de la pregunta. Finalmente, la paciente 19 reportó dificultades para entender el ítem UC8: *¿Qué tan a menudo siente que las personas a su alrededor no comparten sus intereses e ideas?*, lo cual influyó en la elección en una de las opciones de respuestas. Para ningún paciente los ítems resultaron ofensivos.

## Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo traducir y adaptar transculturalmente la escala de soledad de UCLA versión 03 para su posterior validación en una muestra de pacientes con cáncer en Colombia. Como se mencionó previamente, la soledad es un constructo o fenómeno abstracto y subjetivo que ha mostrado tener repercusiones negativas sobre diferentes aspectos de la salud y probablemente también sobre desenlaces relacionados con el diagnóstico de cáncer, como es la calidad de vida (35, 36). Desde estos antecedentes, es importante dimensionar la magnitud del problema en pacientes con cáncer en Colombia. Para esto, se requiere disponer de instrumentos que midan de manera válida y confiable el constructo, por lo que disponer de versiones que puedan ser usadas de forma confiable en nuestro entorno cultural debe seguir de un proceso estricto que permita obtener una equivalencia conceptual con el instrumento original, pero a la vez, que se avale su aplicabilidad transcultural en Colombia, específicamente en pacientes con cáncer (37). Este proceso se ha evidenciado en instrumentos para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer y que se han adaptado y validado en Colombia (38-40).

Al hacer la búsqueda de la literatura se encontraron diferentes adaptaciones al idioma español, una de ellas fue la realizada en España, la cual se efectuó en pacientes que asistían a un Centro de salud mental; en esta adaptación se halló que los ítems 3 y 7

fueron los que produjeron confusión entre algunos pacientes debido a su redacción en forma negativa, quedando de la siguiente manera (30):

### *Versión Española:*

*UCL3: ¿Con que frecuencia no tengo a nadie con quien yo pueda contar?*

*UCL7: ¿Con que frecuencia no tengo confianza con nadie?*

Sin embargo, en la traducción hecha en Colombia se propuso una estructura semántica diferente que no generó confusión en los pacientes en el estudio piloto.

### *Versión Colombiana:*

*UCL3: ¿Qué tan a menudo siente que no tiene a nadie a quien recurrir?*

*UCL7: ¿Qué tan a menudo siente que ya no tiene cercanía con nadie?*

Consideramos que este hallazgo resalta la importancia de realizar los procesos de adaptación transcultural en los diferentes entornos culturales en los cuales se vaya a aplicar el instrumento, ya que, sin importar que estos instrumentos de medición se encuentren previamente traducidos en idioma español (versión española) se podrían presentar variaciones en la forma de interpretar, comprender y redactar ciertas expresiones que son propias del idioma de cada cultura.

Adicionalmente, la escala de soledad de UCLA versión 03 también ha sido adaptada en México; esta versión se asemeja más a la versión colombiana obtenida en este estudio. En ambas versiones se presentó la misma dificultad para traducir la expresión “*in tune*” en el ítem UC1. En la versión mexicana, dicha expresión fue traducida por “*en sintonía*”, mientras que en la colombiana se optó por dejar “*en armonía*”; esta última expresión coincide con la recomendación dada por los autores mexicanos que proponen usar el término empleado en la escala colombiana para una mejor comprensión por parte de los pacientes, debido a que en su estudio reportaron que durante algunas entrevistas las persona no comprendían el término “*en sintonía*” (31).

Aunque en la literatura se encuentran estas adaptaciones al idioma español, cabe señalar que la mayoría de estas han sido evaluadas en diversos grupos de poblaciones como estudiantes, maestros o profesionales de la salud (25), adultos mayores (41), mujeres en situación de violencia (31), población carcelaria (42), población con problemas de salud mental o en condiciones de discapacidad (30), entre otros; no obstante, esta no ha sido dirigida específicamente a la población con cáncer en el contexto colombiano. Por lo tanto, la escala de soledad de UCLA versión 03, al ser un instrumento genérico que fue aplicado en diferentes poblaciones, tiene la ventaja de estandarizar la forma de medir el constructo de la soledad.

Llama la atención que uno de los pacientes de la prueba piloto destacó que en ninguno de los ítems de la escala se tenían en cuenta aspectos relacionados con el cáncer; la paciente sugirió específicamente que el ítem UC11 fuera cambiado por: *¿te limitas mucho por la enfermedad?* Este hallazgo sugeriría la necesidad de aplicar instrumentos más específicos para dicha población.

Haciendo la revisión de la literatura, tan solo se encontró una escala específica para población con cáncer; esta escala, denominada escala de soledad en cáncer (*Cancer Loneliness Scale*), es un instrumento que se encuentra disponible en idioma inglés, el cual incluyó pacientes con diagnóstico primario de cáncer y cuya construcción tuvo en cuenta otros instrumentos tales como: PROMIS (measures of social and healthrelated Outcomes) (43, 44), la escala de soledad de UCLA (University of California at Los Angeles, versión 3 (25) y la Social network characteristics (45); aunque, como se mencionó previamente, este instrumento no se ha utilizado con frecuencia en estudios de investigación, tiene la ventaja de ser un instrumento breve con 7 ítems (23). Para estudios posteriores en poblaciones de pacientes con cáncer se recomienda que se apliquen instrumentos específicos y que se compare su desempeño y sus propiedades de medición con instrumentos genéricos, como la escala que hemos traducido y adaptado transculturalmente.

Como limitación del presente estudio podría plantearse que la metodología empleada para el proceso de traducción y adaptación transcultural

(EORTC) no sigue completamente algunas directrices internacionales para la realización de este tipo de estudios (46). Tales directrices incorporan fases como la validación de apariencia y de contenido antes de la realización de la prueba piloto, las cuales pueden aportar insumos valiosos para mejorar los resultados del proceso de adaptación transcultural. Teniendo en cuenta que, en la investigación en cáncer, especialmente en el área de calidad de vida, los métodos e instrumentos provistos por la organización EORTC son ampliamente empleados, sería interesante plantear estudios que comparen los resultados de las adaptaciones transculturales realizadas entre diferentes enfoques metodológicos.

La disponibilidad de la escala de soledad de UCLA versión 03, traducida y adaptada transculturalmente en Colombia, permitirá evaluar de manera sistemática y objetiva un constructo tan subjetivo y multidimensional como es la soledad no deseada en pacientes con cáncer en Colombia; esto contribuirá a identificar pacientes que puedan estar padeciendo de este sentimiento y permitirá desplegar intervenciones que propendan por un mejor estado de salud en esta población.

## Responsabilidades éticas

### *Protección de personas y animales.*

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

### *Derecho a la privacidad y consentimiento informado.*

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Financiación

El presente trabajo fue financiado por el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

## Conflicto de intereses

Los autores del presente estudio declaramos no tener ningún conflicto de intereses

## Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud OMS. Datos y cifras sobre el cáncer 2020 [Internet]. [Citado el 11 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/about/facts/es/>.
2. International Agency for Research on Cancer. Cancer Tomorrow 2020 [Internet]. [Citado el 11 de abril de 2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr>.
3. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario estadístico 2018 [Internet]. [Citado el 11 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/Anuario%20INC%202018.pdf>.
4. Deckx L, van den Akker M, Buntinx F. Risk factors for loneliness in patients with cancer: A systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Oncol Nurs*. 2014;18(5):466-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2014.05.002>
5. Cigdem O, Zeynep O. Cancer patients and loneliness: A systematic review. *Nursing Practice Today*. 2016;3(4): 128-39.
6. Stanton AL. What happens now? Psychosocial care for cancer survivors after medical treatment completion. *J Clin Oncol*. 2012;30(11):1215-20. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.7406>
7. Peplau L GS. Preventing the harmful consequences of severe and persistent loneliness. Peplau LA, Goldston SE, editors. Rockville, MD, US: National Institute of Mental Health; 1984. xi, 131-xi, p.
8. Peplau LA PD. Perspectives on loneliness. Wiley: New York: In loneliness: A sourcebook of current Theory, Research and practice; 1982.
9. D'ippolito S, Ambrosini E, Shams M, Cali G, Pastorelli D. The effect of loneliness on cancer mortality. *J Clin Oncol*. 2017;35(15\_suppl):10070.
10. Cacioppo S, Grippo AJ, London S, Goossens L, Cacioppo JT. Loneliness: clinical import and interventions. *Perspect Psychol Sci*. 2015;10(2):238-49. <https://doi.org/10.1177/1745691615570616>
11. Nausheen B, Carr NJ, Peveler RC, Moss-Morris R, Verrill C, Robbins E, et al. Relationship between loneliness and proangiogenic cytokines in newly diagnosed tumors of colon and rectum. *Psychosom Med*. 2010;72(9):912-6. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181f0bc1c>
12. Wells M, Kelly D. The loneliness of cancer. *Eur J Oncology Nursing*. 2008;12(5):410-1. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2008.11.003>.

13. Cacioppo JT, Hawkley LC, Thisted RA. Perceived social isolation makes me sad: 5-year cross-lagged analyses of loneliness and depressive symptomatology in the Chicago Health, Aging, and Social Relations Study. *Psychol Aging*. 2010;25(2):453-63. [https://doi.org/ 10.1037/a0017216](https://doi.org/10.1037/a0017216)
14. Hensley B, Martin P, Margrett J, Macdonald M, Siegler I, Poon L, et al. Life Events and Personality Predicting Loneliness Among Centenarians: Findings From the Georgia Centenarian Study. *J Psychol*. 2012;146:173-88. <https://doi.org/10.1080/00223980.2011.613874>
15. Kingsley C, Patel S. Patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures. *BJA Education*. 2017;17(4):137-44.
16. Muñiz J, Hambleton R. Adaptación de los tests de unas culturas a otras. *Metodología de las Ciencias del Comportamiento*. 2000;2:129-49.
17. Lira MT, Caballero E. Adaptación transcultural de instrumentos de evaluación en salud: historia y reflexiones del por qué, cómo y cuándo. *Rev Méd Clínica Las Condes*. 2020;31(1):85-94.
18. Liang-Fu You J-RY, Mu-Chun Su. Expression Profiles of Loneliness-associated Genes for Survival Prediction in Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(1):185-90. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.1.185>
19. De Jong-Gierveld J. Developing and testing a model of loneliness. *J Pers Soc Psychol*. 1987;53(1):119-28. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.53.1.119>
20. DiTommaso E, Spinner B. The development and initial validation of the Social and Emotional Loneliness Scale for Adults (SELSA). *Personality and Individual Differences*. 1993;14(1):127-34.
21. Adamczyk K, DiTommaso E. Psychometric Properties of the Polish Version of the Social and Emotional Loneliness Scale for Adults (SELSA-S). *Psihologijске Teme*. 2014;23:327-41.
22. Rubio R, Rico A. La escala "Este", un indicador objetivo de soledad en la tercera edad. *Geriatrka*. 1999;15:26-35.
23. Adams RN, Mosher CE, Rand KL, Hirsh AT, Monahan PO, Abonour R, et al. The Cancer Loneliness Scale and Cancer-related Negative Social Expectations Scale: development and validation. *Qual Life Res*. 2017;26(7):1901-13. <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1518-4>.
24. Russell D, Peplau LA, Cutrona CE. The revised UCLA Loneliness Scale: Concurrent and discriminant validity evidence. *J Pers Soc Psychol*. 1980;39(3):472-80. [https://doi.org/ 10.1037//0022-3514.39.3.472](https://doi.org/10.1037//0022-3514.39.3.472).
25. Russell DW. UCLA Loneliness Scale (Version 3): Reliability, validity, and factor structure. *J Pers Assess*. 1996;66(1):20-40. [https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6601\\_2](https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6601_2)
26. Elphinstone B. Identification of a Suitable Short-form of the UCLA-Loneliness Scale. *Australian Psychologist*. 2018;53(2):107-15.
27. Durak M, Senol-Durak E. Psychometric Qualities of the UCLA Loneliness Scale-Version 3 as Applied in a Turkish Culture. *Educ Gerontology*. 2010;36(10-11):988-1007.
28. Boffo M, Mannarini S, Munari C. Exploratory structure equation modeling of the UCLA loneliness scale: A contribution to the Italian adaptation. *TPM*. 2012;19:345-63.
29. Arimoto A, Tadaka E. Reliability and validity of Japanese versions of the UCLA loneliness scale version 3 for use among mothers with infants and toddlers: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):105. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0792-4>
30. Vazquez. A JR. ULS: Escala de soledad UCLA revisada. Fiabilidad y validez de una versión española. *Rev Psicología de la Salud*. 1994;6(1):45-64.
31. Serrano R. Adaptación de la escala de soledad- Loneliness scale UCLA- en mujeres en situación de violencia del Estado de México. Toluca, México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2018.
32. Zarei S, Memari AH, Moshayedi P, Shayestehfar M. Validity and reliability of the UCLA loneliness scale version 3 in Farsi. *Educ Gerontology*. 2016;42(1):49-57.
33. Anjum BI. Translation and cross language validation of UCLA loneliness scale among adults. *Sciln*. 2016;28(4):217-521.
34. Dewolf L, Koller M, Velikova G, Johnson C, Scott N, Bottomley A. EORTC Quality of Life Group Translation Procedure. 2009.
35. Hawkley LC, Cacioppo JT. Loneliness matters: a theoretical and empirical review of consequences and mechanisms. *Ann Behav Med*. 2010;40(2):218-27. [https://doi.org/ 10.1007/s12160-010-9210-8](https://doi.org/10.1007/s12160-010-9210-8)
36. Drageset J, Eide GE, Dysvik E, Furnes B, Hauge S. Loneliness, loss, and social support among cognitively intact older people with cancer, living in nursing homes--a mixed-methods study. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1529-36. <https://doi.org/10.2147/CIA.S88404>
37. Gaité LR, Herrera S, Vazquez Barquero, JL. Traducción y adaptación transcultural de instrumentos de evaluación en psiquiatría: aspectos metodológicos *Arch Neurobiol (Madr)*. 1997;60(9):91-111.
38. Sánchez R, Venegas M, Otero J, Sánchez O. Adaptación transcultural de dos escalas para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer en Colombia: EORTC QLQ-C30 y QLQ-BR23. *Rev Colomb Cancerol*. 2009;13(4):205-12.

39. Sánchez Pedraza R, Valderamar A. Validación para utilización en Colombia de la escala EORTC QLQ C-30 para evaluación de la calidad de vida de los pacientes con cáncer. *Rev Colomb Cancerol*. 2020;24(2):61-71.
40. Valdelamar Jiménez A, Molina B, Rodríguez L, Sánchez Pedraza R. Traducción y adaptación transcultural de la escala FACIT-PAL para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado en Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2020;24(1):18-25.
41. Velarde-Mayol C, Fragua-Gil S, García JM. Validación de la escala de soledad de UCLA y perfil social en la población anciana que vive sola. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2015;42(3):177-83. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2015.05.017>
42. Vega D, del Río Olvera FJ, Bernal A. Análisis psicométrico de la Escala de Soledad de UCLA (Versión 3) en una muestra de guardias civiles. *Apuntes de Psicología*. 2014;32:283-90.
43. Cella D, Yount S, Rothrock N, Gershon R, Cook K, Reeve B, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care*. 2007;45(5 Suppl 1):S3-S11. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000258615.42478.55>
44. Pilkonis PA, Choi SW, Reise SP, Stover AM, Riley WT, Cella D, et al. Item banks for measuring emotional distress from the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS®): depression, anxiety, and anger. *Assessment*. 2011;18(3):263-83. <https://doi.org/10.1177/1073191111411667>
45. Weeks D, Michela J, Peplau L, Bragg M. Relation between loneliness and depression: A structural equation analysis. *J Pers Soc Psychol*. 1981;39:1238-44. <https://doi.org/10.1037/h0077709>
46. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3186-91. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00014>.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Angiosarcoma cutáneo en una adolescente con Xeroderma Pigmentoso: Reporte de caso

#### Cutaneous angiosarcoma in an adolescent girl with Xeroderma Pigmentosum: A case report

Camila Prada<sup>a, d</sup> , Jonathan Liendo<sup>b</sup> , Amaranto Suarez-Mattos<sup>a, d</sup> , Juan P. Gnecco<sup>b</sup> , Mario Melo<sup>c</sup> , Alejandra Calderón<sup>a, d</sup> 

Fecha de sometimiento: 24/08/2020, fecha de aceptación: 22/03/2021  
Disponible en internet: 01/07/2021  
<https://doi.org/10.35509/01239015.720>

#### Abstract

Xeroderma Pigmentosum is a rare autosomal recessive disorder characterized by extreme sensitivity to ultraviolet radiation (UVR) from sunlight that results in a defective repair of DNA damage and, as a consequence, a marked predisposition to the development of cancer of the skin. Its clinical manifestations are photosensitivity, pigmentary skin changes, and premature aging of the skin. This disorder affects approximately 1 in 250,000 individuals per year in the United States. We present the case of a 12-year-old patient with Xeroderma Pigmentosum detected at 6 months of age, who developed an ulcerated lesion on the left nasal slope with a pathology report of angiosarcoma (AS), which was positive for ERG, CD31, and CD34. The patient was treated with wide resection of the lesion and adjuvant chemotherapy with paclitaxel and doxorubicin without radiation therapy.

**Keywords:** Xeroderma Pigmentosum, angiosarcoma, children, radiation therapy, chemotherapy.

#### Resumen

El Xeroderma Pigmentoso (XP) es un trastorno poco frecuente, autosómico recesivo y caracterizado por una extrema sensibilidad a la radiación ultravioleta (RUV) de la luz solar, que produce una reparación defectuosa del daño del ADN y como consecuencia, marcada predisposición al desarrollo de cáncer de piel. Clínicamente, se manifiesta por fotosensibilidad, cambios cutáneos pigmentarios y envejecimiento prematuro de la piel. Este trastorno afecta aproximadamente 1 de cada 250.000 habitantes por año en Estados Unidos.

Presentamos el caso de una paciente de 12 años con un Xeroderma Pigmentoso detectado a los 6 meses, quien desarrolló una lesión ulcerada en la vertiente nasal izquierda con reporte de patología de Angiosarcoma (AS) con CD31, EGR y CD34 positivos. La paciente fue tratada con resección amplia de la lesión y quimioterapia adyuvante con Paclitaxel y Doxorubicina sin radioterapia.

**Palabras clave:** xeroderma pigmentoso, angiosarcoma, niños, radioterapia, quimioterapia

#### Introducción

El Xeroderma Pigmentoso es un trastorno genético autosómico recesivo poco frecuente, que se caracteriza por un defecto congénito de la capacidad de reparación del daño del ADN inducido por los rayos ultravioleta. El daño es producido porque el sistema de reparación por escisión de nucleótidos y síntesis de translesión (NER siglas en inglés), inducido por luz

ultravioleta, no actúa correctamente como resultado de una anomalía en los genes relacionados, (XPA, XPB ( ERCC3 ), XPC, XPD ( ERCC2 ), XPE ( DDB2 ), XPF ( ERCC4 ), XPG ( ERCC5 ) y XPV ( POLH)), con el reconocimiento del daño del DNA, la apertura de la cadena de DNA alrededor de la lesión, escisión de la lesión de DNA por endonucleasas y la síntesis de nuevas cadenas de DNA complementarias (2,3).

<sup>a</sup>. Hemato-oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá Colombia

<sup>b</sup>. Cirugía de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia

<sup>c</sup>. Patología, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia

<sup>d</sup>. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

El Xeroderma Pigmentoso es una condición predisponente para padecer cánceres de piel como el carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanomas; además se han descrito tumores malignos oculares y, aunque con baja frecuencia, algunos tumores sólidos del tipo sarcomatosos (4, 5).

La asociación de Angiosarcoma cutáneo y xeroderma pigmentoso puede no ser accidental, si tenemos en cuenta que ambas condiciones tienen en común la exposición a luz ultravioleta (6). El Angiosarcoma cutáneo es un tumor vascular altamente maligno, derivado de las células que recubren los vasos sanguíneos (pericitos) que constituye menos del 2% de todos los sarcomas de tejidos blandos; además, representa el tipo más común de Angiosarcomas del adulto pero es muy infrecuente en la edad pediátrica, tiene predilección por el género masculino y puede originarse en cualquier parte del cuerpo, aunque la mayoría se localiza en la piel o en los tejidos blandos superficiales de la cabeza y del cuello.

El diagnóstico de Angiosarcoma cutáneo generalmente es tardío, ya que suele confundirse con hematomas, malformaciones linfovascuales, hemangiomas y otras neoplasias de comportamiento benigno (7, 8).

El tratamiento fundamentalmente es quirúrgico, aunque la resección con márgenes negativos en los casos localizados en cabeza y cuello es un reto. Aunado a lo anterior, lo infrecuente de la asociación con XP y la poca literatura robusta disponible no permiten establecer un protocolo de tratamiento estándar y mucho menos en niños y adolescentes.

Al momento de escribir este reporte se han informado 11 casos de Angiosarcoma cutáneo en pacientes con XP (1, 2), de los cuales cuatro casos fueron en menores de 18 años. Nosotros reportamos el caso de una niña de 12 años con la asociación de XP y Angiosarcoma cutáneo por lo infrecuente de la asociación y para alertar a quienes tenemos la oportunidad de atender a estos sobre la necesidad de incluir el Angiosarcoma cutáneo como diagnóstico diferencial en los pacientes con XP que presenten lesiones superficiales de la piel y mostrar el abordaje terapéutico con cirugía y quimioterapia sin radioterapia.

### Caso clínico

Se presenta una paciente femenina, quien consultó a los 12 años, con antecedente de Xeroderma

Pigmentoso diagnosticada a los 6 meses de edad por la presencia de maculas hiperpigmentadas y el antecedente familiar de un hermano con diagnóstico de Xeroderma Pigmentoso. Fue sometida a resección de lesiones nodulares en la piel de la cara, entre los 8 y 10 años de edad, en tres ocasiones, en las cuales se diagnosticó carcinoma Basocelular. La paciente presentó aparición de una úlcera cutánea en la vertiente nasal izquierda, asociada con dolor, epistaxis y gingivorragia de ocho meses de evolución. Fue sometida a biopsia de la lesión en septiembre de 2018 y el reporte histopatológico informa de un fibroxantoma atípico. Posteriormente a la biopsia, hay crecimiento rápido de la úlcera de la vertiente nasal izquierda, con extensión hacia la parte izquierda de la encía.

Consultó a nuestra institución en diciembre de 2018, donde se encontró piel con evidencia de múltiples máculas hiperpigmentadas, xerodermia generalizada y una lesión en la vertiente nasal izquierda que borra el surco nasogeniano ulcerada con bordes violáceo y centro necrótico con abombamiento del malar izquierdo (Figura 1). La lesión ulcerada comunicaba la fosa nasal izquierda con la cavidad oral cubierta con estigma de sangrado activo.

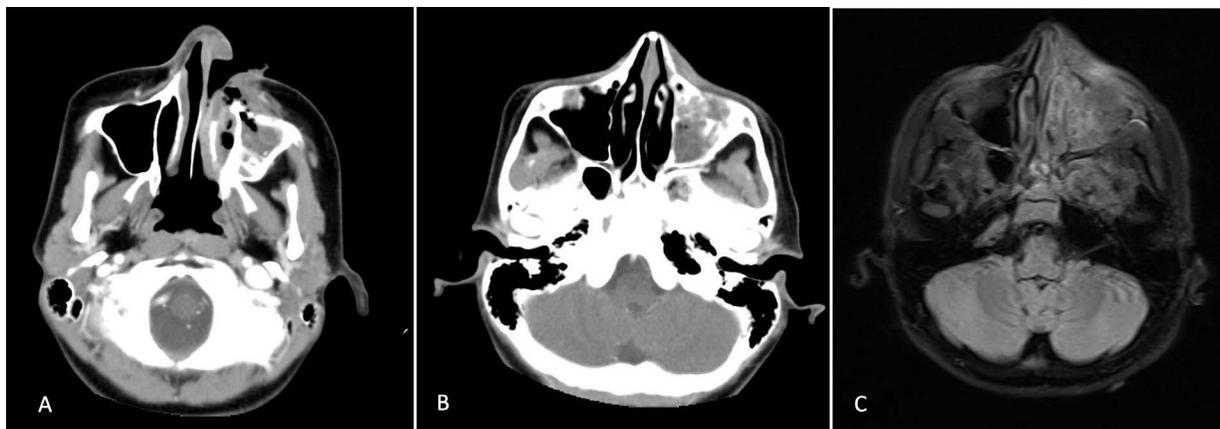


*Figura 1. Lesión ulcerada y necrótica en la vertiente nasal izquierda que borra el surco nasogeniano.*

La TAC de Senos paranasales mostró lesión neoplásica de aspecto infiltrativo, ulcerada, comprometiendo tejidos blandos de la región malar izquierda, con extensión a la fosa nasal y con infiltración ósea del margen medial de la cara anterior del seno maxilar izquierdo. Adenomegalias sospechosas en el nivel V-A en forma bilateral de predominio izquierdo.

Se realizó RNM de Senos paranasales, donde se observó la lesión infiltrante invasiva con compromiso predominante del maxilar izquierdo, infiltración por contigüidad de estructuras óseas de fosa nasal, antro maxilar, infiltración de región premaxilar, mucosa peri

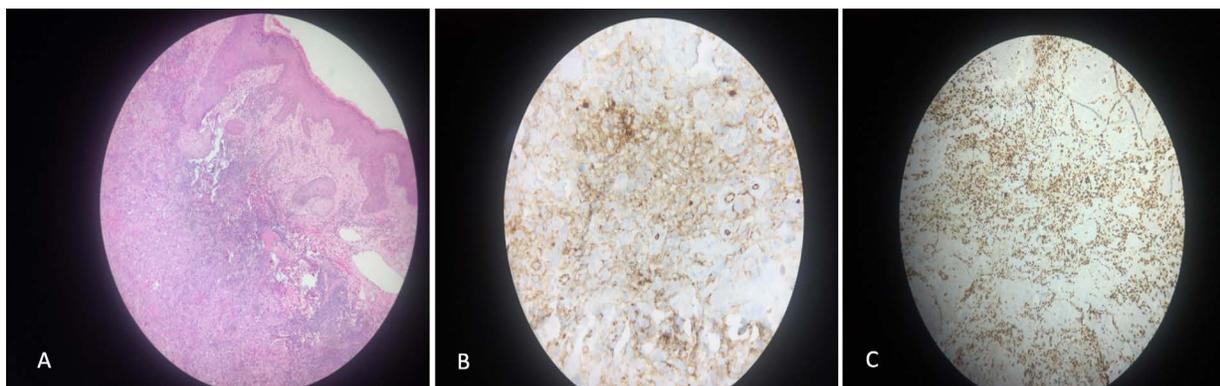
oral, yugal y de paladar duro con formación de fístula compleja cutánea a la región paranasal, fosa nasal y cavidad oral, que dado el contexto clínico del XP puede corresponder a compromiso neoplásico por carcinoma muco-cutáneo o fibroxantoma atípico (Figura 2).



**Figura 2.** A. Lesión neoplásica comprometiendo tejidos blandos de la región malar izquierda con extensión a la fosa nasal. B. Infiltración ósea del margen medial de la cara anterior del seno maxilar izquierdo. C. RM compromiso maxilar izquierdo, infiltración de estructuras óseas de fosa nasal, antro maxilar, región premaxilar, mucosa de paladar duro con formación de fístula cutánea a la región paranasal, fosa nasal y cavidad oral

La paciente es sometida a nueva biopsia en diciembre 2018, la cual informó de compromiso cutáneo y mucoso respiratorio por tumor atípico con inmunoperfil que favorece Angiosarcoma. La inmunohistoquímica fue positiva para ERG y CD31; y negativa para CK

AE 1 AE3, CK 5/6, S100, HMB45, SOX10, CD56, ACL y sinaptofisina. Se trata de un tumor de difícil clasificación, que con el inmunoperfil favorece un Angiosarcoma Epitelioide (Figura 3).



**Figura 3.** A. Lesión neoplásica con compromiso cutáneo y mucoso respiratorio por tumor atípico con inmunoperfil que favorece Angiosarcoma. B. Inmunohistoquímica con CD31 positivo. C. CD34 positivo.

En enero de 2019, se realizó resección facial local amplia con maxilectomía de infraestructura, hemirrinectomía izquierda y reconstrucción con colgajo libre anterolateral de muslo.

El reporte final de patología confirma Angiosarcoma Epitelioide con 10 a 19 mitosis/10 campos de alto

poder (score 2), necrosis menor a 50%, con todos los bordes cutáneos libres, y borde profundo en la apófisis pterigoides positivo. La inmunohistoquímica marcó CD31 (+); ERG (+); CD34 (+); HHV8 (-); Ki67 90%. Mitosis 30/10 campos (pph3) (Figura 4).



**Figura 4.** A. Imagen del abordaje quirúrgico para maxilectomía de infraestructura, hemirrinectomía izquierda y reconstrucción con colgajo libre anterolateral de muslo. B. Aspecto clínico actual con integridad del colgajo. C. TAC con cambios postquirúrgicos de resección y reconstrucción izquierdos sin hallazgos que sugieran recaída tumoral.

A pesar del borde profundo positivo, se definió no administrar radioterapia local y se aplicó quimioterapia adyuvante con seis ciclos de Plaquitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>sc IV en infusión de 60 minutos los días 1, 8, 15, y Doxorubicina 37.5 mg/m<sup>2</sup>sc IV en infusión de una hora los días 1 y 2 de cada ciclo administrados cada 4 semanas.

La paciente terminó tratamiento en octubre de 2019, y al momento de presentar el caso, se encuentra en el décimo mes de seguimiento y libre de recaída o progresión del angiosarcoma demostrados por clínica e imágenes libres de tumor (Figura 4).

## Discusión

El Xeroderma Pigmentoso es una genodermatosis caracterizada por hipersensibilidad a la luz ultravioleta; es el resultado de un defecto en la excisión del mecanismo reparador de nucleótidos, lo cual está involucrado en la reparación del daño en el ADN después de la exposición a la luz ultravioleta. La enfermedad incrementa el riesgo de padecer neoplasias malignas de la piel en 1000 veces y de 10 a 20 veces malignidades no cutáneas (2). La mayoría de las neoplasias en pacientes con XP son carcinomas de células basales, carcinomas escamocelulares y melanomas, pero rara vez neoplasias malignas de gran agresividad como el Angiosarcoma pueden suceder en estos pacientes. Nosotros presentamos este caso clínico que ilustra la asociación del XP como factor predisponente en una paciente que desarrolló un Angiosarcoma Cutáneo. Este tumor, que es el tipo más común de los Angiosarcomas en el adulto, es muy

infrecuente en los niños; puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, pero a diferencia de otros sarcomas de tejidos blandos que se localizan en tejidos profundos, la mayoría de los Angiosarcomas se originan en tejidos blandos superficiales y principalmente, en cabeza y cuello, que son áreas de la piel con mayor exposición a la luz solar (6, 7, 8), como es el caso de la paciente que presentamos. Clínicamente, las lesiones se presentan como maculas que semejan moretones, placas o nódulos y úlceras que frecuentemente sangran. Similarmente a otros informes de casos, la lesión ulcerada presentada por la niña permaneció un tiempo prolongado, seis meses, como una consecuencia del bajo índice de sospecha clínica, ya que las úlceras neoplásicas suelen confundirse con úlceras postraumáticas o úlceras infectadas y más en pacientes con lesiones preexistentes de piel, como sucedió en el caso de la niña con XP.

El diagnóstico patológico de Angiosarcoma es difícil y suele confundirse con otros tumores de estirpe vascular. Se observan masas hemorrágicas multilobulares de tamaños variables de difícil diagnóstico por microscopia de luz, por lo cual se hace necesario el complemento de la inmunohistoquímica. Los angiosarcomas expresan en mayor o menor grado antígenos vasculares, incluyendo factor de Von Willebrand, CD31, CD34 y UEA 1. Aunque el factor de Von Willebrand es el marcador más específico de los marcadores vasculares, también es cierto que es el menos sensible, presentándose en una minoría de angiosarcomas como una tinción focal débil. Mientras que el CD31 muestra una buena especificidad y excelente sensibilidad, siendo positivo en aproximadamente el 90% de todos los angiosarcomas

de todos los tipos (9). En la paciente que presentamos, en su primera biopsia el diagnóstico fue confundido con un fibroxantoma atípico, pero con la histología de la pieza quirúrgica producto de la resección y la ayuda de la inmunohistoquímica que mostró CD31 y CD34 positivo, se pudo confirmar el diagnóstico de angiosarcoma.

Los angiosarcomas son tumores altamente agresivos. La recurrencia local es observada en el 6% a 7%, y se espera que el 50% de los pacientes fallezca en el primer año después del diagnóstico por enfermedad metastásica en pulmón, hígado, bazo, ganglios linfáticos o huesos, y con una supervivencia a 5 años del 12% al 33% (10,11, 12).

El tratamiento agresivo con resección quirúrgica amplia, procurando márgenes negativos (R0) y combinada con radioterapia adyuvante en altas dosis (50 Gy), ha sido el tratamiento de elección como un intento de minimizar el riesgo de recaída (2, 10, 13). La radioterapia es quizás la terapia adyuvante más utilizada y recomendada principalmente cuando existen márgenes de resección positivos; sin embargo, en pacientes con XP, quienes tienen una sensibilidad a agentes mutágenos ambientales y terapéuticos como la radiación ionizante, esta modalidad debe ser considerada con precaución debido a la existencia de un mecanismo defectuoso en la reparación del daño producido a nivel clínico y celular por la radioterapia, por un mecanismo diferente al daño celular producido por la radiación ultravioleta (14, 15, 16). Tomando en consideración estos conceptos y a pesar de que la paciente tratada por nosotros presentaba una resección con márgenes profundos positivos (R1), decidimos no administrar radioterapia y se optó por la quimioterapia adyuvante, en un intento de reducir los efectos secundarios de la radioterapia.

La quimioterapia neoadyuvante en tumores grandes e irresecables al diagnóstico, y la quimioterapia adyuvante posterior a la resección quirúrgica y radioterapia en pacientes con resecciones incompletas, no han mostrado buenos resultados en el manejo de los angiosarcomas (2, 6). Por lo infrecuente de la enfermedad y más aun, asociados a XP, la evidencia en la literatura médica está basada fundamentalmente en series de casos pequeñas, por lo que no existe un tratamiento estándar con quimioterapia. Desde hace muchos años se ha utilizado la doxorubicina como medicamento fundamental en el manejo de los sarcomas de tejidos blandos; sin embargo, como se puede observar en una serie de casos publicada

por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (17), utilizando doxorubicina sistémica e intraarterial asociada a radioterapia, solo el 20% de los pacientes permanecieron libres de enfermedad en los siguientes cinco años. Otros agentes antineoplásicos, como vinorelbine, Metotrexate y vinblastina, no han mostrado ser efectivos. Ante la necesidad de encontrar un tratamiento con acción antiangiogénica y apoptótica, y considerando que el origen del angiosarcoma está en las células endoteliales, se ha considerado que la actividad antiangiogénica de un medicamento como paclitaxel pueda contribuir a mejorar la eficacia de los tratamientos (18, 19). En nuestro caso reportado, utilizamos un esquema de tratamiento adyuvante combinando Doxorubicina a dosis para sarcomas de tejidos blandos y Paclitaxel con la intención de potenciar la acción antineoplásica de la antraciclina con la acción antiangiogénica del taxano.

En la actualidad, la investigación está dirigida a evaluar el uso de terapia con inhibidor de receptores de factores de crecimiento (carotuximab, bevacizumab y cixutumumab) e inhibidores de la tirosin kinasa (pazopanib y sorafenib), pero aún faltan estudios que demuestren la utilidad de dichas terapias (20).

En conclusión, presentamos este caso para ilustrar un ejemplo más de la asociación entre XP y angiosarcoma, y alertar sobre la necesidad de considerar, dentro del diagnóstico diferencial de las lesiones ulceradas en los pacientes con XP, el diagnóstico de angiosarcoma cutáneo.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Fuente de financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

## Referencias

- Hong WJ, Lee SE, Roh MR, Kim JE, Nishigori C, Kim SC. Angiosarcoma arising on scalp in Korean patient with xeroderma pigmentosum variant type. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018 Sep;34(5):343-346. <https://doi.org/10.1111/phpp.12391>
- Sharma S, Deshmukh AD, Bal MM, Chaukar DA, Dcruz AK. Angiosarcoma of the scalp associated with Xeroderma pigmentosum. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2012 Apr;33(2):126-9. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.99753>
- Moriwaki S, Kanda F, HAYASHI M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori Ch. Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines: Xeroderma pigmentosum clinical practice guidelines revision committee. *Journal of Dermatology* 2017; 44: 1087-1096. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13907>
- Leake J, Sheenan MP, Rampling D, et al. Angiosarcoma complicating xeroderma pigmentosum. *Histopathology*. 1992;21:179-181. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1992.tb00370.x>
- De Silva BD, Nawroz I, Doherty VR. Angiosarcoma of the head and neck associated with xeroderma pigmentosum variant. *Br J Dermatol*. 1999;141:166-167. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02947.x>
- Marcon I, Collini P, Casanova M, Meazza C, Ferrari A. cutaneous angiosarcoma in a patient with xeroderma pigmentosum. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 21(1):23-6.
- Weiss SW, Goldblum JR. Malignant vascular tumor. In: Weiss SW, Goldblum JR, eds. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*, ed 4. St Louis: Mosby; 2001:917-954.
- Ferrari A, Casanova M, Bisogno G, et al. Malignant vascular tumors in children and adolescents: a report from the Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. *Med Pediatr Oncol*. 2002;39:109-114. <https://doi.org/10.1002/mpo.10078>
- Arora R et al. Cutaneous angiosarcoma in a patient with xeroderma pigmentosum. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008 Oct-Dec;51(4):504-6. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.43741>
- Holden CA, Spittle MF, Jones EW. Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment. *Cancer* 1987;59:1046-57. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870301\)59:5<1046::aid-cncr2820590533>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870301)59:5<1046::aid-cncr2820590533>3.0.co;2-6)
- Karkouche R, Kerob D, Battistella M, Soufir N, Et al. angiosarcoma in patients with xeroderma pigmentosum: less aggressive and not so rare? *J Am Acad Dermatol*. 2013 Sep;69(3):e142-3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.03.011>
- Lydiatt WM, Shaha AR, Shah JP. Angiosarcoma of the head and neck. *Am J Surg* 1994;168:451-4. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80097-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80097-2)
- Arlett CF, Green MH, Rogers PB, Lehmann AR, Plowman PN. Minimal ionizing radiation sensitivity in a large cohort of xeroderma pigmentosum fibroblasts. *Br J Radiol*. 2008 Jan;81(961):51-8. <https://doi.org/10.1259/bjr/27072321>
- Arlett CF, Plowman PN, Rogers PB, Parris CN, Abbaszadeh F, McMillan TJ, et al. Clinical and cellular ionizing radiation sensitivity in a patient with xeroderma pigmentosum. *Br J Radiol* 2006;79:510-17. <https://doi.org/10.1259/bjr/83726649>
- Schaffer JV, Orlow SJ. Radiation therapy for high-risk squamous cell carcinomas in patients with xeroderma pigmentosum: report of two cases and review of the literature. *Dermatology*. 2011;223(2):97-103. <https://doi.org/10.1159/000324509>
- Shustef E, Kazlouskaya V, Prieto VG, Ivan D, Aung PP. Cutaneous angiosarcoma: a current update. *J Clin Pathol*. 2017; 70 (11): 917- 925. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204601>
- William L, Shaha A, Shah J. Angiosarcoma of the head and neck. *Am J Surg* 1994;168:451-4. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80097-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80097-2)
- Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al: Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999; 86:2034-2037.
- Penel N, Bui BN, Bay JO et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:5269-74. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.3146>
- Sindhu S, Gimber LH, Cranmer L, McBride A, Kraft AS. Angiosarcoma treated successfully with anti-PD-1 therapy - a case report. *J Immunother Cancer*. 2017;18:58. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0263-0>

## REPORTE DE CASOS

### Presentación inusual de compromiso metastásico cutáneo por carcinoma escamocelular de cuello uterino

### Unusual presentation of metastatic skin involvement in a patient with squamous cell carcinoma of the cervix: Case report

Juan Lalinde<sup>a</sup>, Diana Santana<sup>a</sup>, Samuel Morales<sup>b</sup>, Alejandra Toquica<sup>c</sup>, María Ospina<sup>c</sup>

Fecha de sometimiento: 3/11/2020, fecha de aceptación: 15/06/2021

Disponible en internet: 15/07/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.764>

#### Abstract

Cervical cancer is the fourth most common cancer among gynecological neoplasms globally, representing 85% of cases in developing countries. Cutaneous metastases of gynecological origin are very rare, observed more frequently in ovarian malignancies, followed by endometrial and cervical adenocarcinoma and less frequently those of the squamous cell subtype. Currently there are about 80 case reports cited in the literature of cutaneous metastases secondary to cervical carcinoma, however, none with localization in the skin of the neck originated from a squamous cell histological subtype. In Colombia, there are no reported cases to date.

We present the case of a 43-year-old patient who consulted for abdominal pain, vaginal bleeding and an extensive exophytic tumor plaque of metastatic appearance in the skin of the neck and left shoulder, finding a tumor mass in the cervix with histological confirmation of a squamous cell carcinoma as primary tumor. A diagnosis of stage IVB cervical carcinoma is made, and treatment is initiated with palliative intention with radiotherapy and subsequent systemic chemotherapy. Cutaneous metastatic disease of gynecological origin confers a poor prognosis, with a reported survival of 1 to 37 months after its diagnosis, for which prevention and early diagnosis, particularly in cervical cancer, is of vital importance in the general population.

**Keywords:** Cutaneous metastasis, skin metastasis, carcinoma of the uterine cervix, cervix carcinoma, squamous cell carcinoma of the cervix.

#### Resumen

El cáncer de cuello uterino ocupa el cuarto lugar dentro de las neoplasias de origen ginecológico a nivel global, representando un 85% de los casos en países en vías de desarrollo. Las metástasis cutáneas de origen ginecológico son altamente infrecuentes, observándose con mayor frecuencia en las neoplasias malignas de ovario, seguidas del adenocarcinoma endometrial y de cuello uterino y, menos frecuentemente, las de subtipo escamocelular. En la actualidad, existen alrededor de 80 reportes de casos citados en la literatura de metástasis cutáneas secundarias a un carcinoma de cuello uterino; sin embargo, ninguno con localización en la piel del cuello que se origine de un subtipo histológico escamocelular. En Colombia, no hay casos reportados hasta la fecha.

Se presenta el caso de una paciente de 43 años que consulta por sangrado vaginal, dolor abdominal y una extensa placa tumoral exofítica de aspecto metastásico en la piel del cuello y del hombro izquierdo, encontrando al examen clínico inicial una masa tumoral en el cuello uterino con confirmación histológica de un carcinoma escamocelular como neoplasia primaria. Se hace diagnóstico de Carcinoma de cuello uterino estadio IVB y se inicia un tratamiento con intención paliativa con radioterapia y posterior quimioterapia sistémica. La enfermedad metastásica de origen ginecológico a nivel cutáneo confiere un mal pronóstico, con una supervivencia reportada de 1 a 37 meses después de su diagnóstico, por lo cual se deduce que la prevención y el diagnóstico temprano, particularmente en cáncer de cuello uterino, es de vital importancia en la población general.

**Palabras clave:** Metástasis cutáneas, metástasis de la piel, carcinoma de cuello uterino, carcinoma escamocelular de cuello uterino

<sup>a</sup> Servicio de Ginecología oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Servicio de Patología. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Servicio de Dermatología oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Autora para correspondencia: María Angélica Ospina. Correo electrónico: [maodsio@gmail.com](mailto:maodsio@gmail.com)

## Introducción

Alrededor de 57.000 mujeres a nivel mundial son diagnosticadas con cáncer de cuello uterino cada año, ocupando el cuarto lugar dentro de las neoplasias de origen ginecológico y representando un 85% de los casos en países en vías de desarrollo (1). En Colombia, para el año 2018 se diagnosticaron 3.853 casos de cáncer de cuello uterino, abarcando el 7.1% de las neoplasias malignas diagnosticadas ese año y ocupando el cuarto puesto en incidencia en las mujeres (2). Los sitios más comunes de metástasis a distancia de esta patología son a nivel pélvico en un 75%, para aórtico en un 62% de los casos, seguidos del pulmón (35%), hígado (33%), peritoneo (5-27%), glándulas suprarrenales (14-16%) e intestinal (12%) (3) (4). Las metástasis cutáneas originadas en un carcinoma de cuello uterino son extremadamente raras, con una incidencia reportada del 0.1 al 2%, y se producen principalmente por diseminación linfática, con una localización de mayor a menor frecuencia en pared abdominal, vulva y tórax anterior (5) (6) (7). La presentación clínica más común es mediante nódulos dérmicos o subcutáneos; sin embargo, también se pueden presentar en forma de placas eritemato-violáceas induradas, telangiectasias malignas, o presentaciones menos comunes como la alopecia y la carcinomatosis linfangítica (8) (9).

Es más frecuente encontrar compromiso tumoral secundario a nivel cutáneo en cáncer de mama, ovario y cáncer colo-rectal. Específicamente, dentro del grupo de las neoplasias malignas ginecológicas, habitualmente el tumor primario se origina en un adenocarcinoma de ovario, seguido de adenocarcinoma de endometrio y finalmente adenocarcinoma de cuello uterino. Es de anotar que el carcinoma escamocelular de cuello uterino presenta un riesgo aun menor de presentar metástasis a distancia en comparación con un adenocarcinoma (10) (11) (12).

En los pacientes con carcinoma de cuello uterino, el compromiso metastásico cutáneo puede presentarse de forma sincrónica al momento del diagnóstico o hasta 10 años después en forma de recurrencia (13). La presencia de enfermedad metastásica cutánea indica un mal pronóstico, con una supervivencia global inferior a 9 meses (11); por lo tanto, el tratamiento se realiza usualmente con intención paliativa mediante quimioterapia de primera línea,

basada en platinos y taxanos, o con radioterapia para el control de síntomas locales, ya sea a nivel loco-regional o en la zona de afectación metastásica (12).

Finalmente, debemos resaltar que la presencia de metástasis cutáneas a nivel del cuello, originadas a partir de un carcinoma escamocelular de cuello uterino, es inusual y hasta la fecha, de acuerdo con el conocimiento de los autores, no hay evidencia científica de casos en esta localización reportados en la literatura.

El objetivo de este estudio es reportar el primer caso en Colombia de una paciente con diagnóstico de carcinoma escamocelular de cuello uterino, con metástasis cutánea localizada en la piel del cuello y mostrar el manejo multidisciplinario ofrecido en el Instituto Nacional de Cancerología.

## Descripción del caso

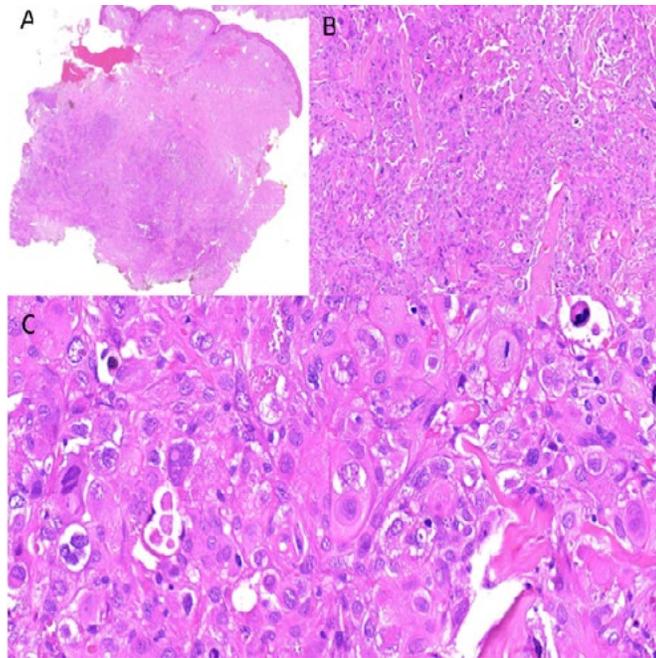
Paciente de 43 años, valorada en junio de 2020 en la consulta externa de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, con un cuadro clínico de 4 meses de evolución caracterizado por una masa en región supraclavicular izquierda, de crecimiento progresivo asociado a dolor abdominal y sangrado genital intermitente. La paciente no contaba con tamizaje para cáncer de cuello uterino reciente, con última citología realizada en el 2015 y reportada como negativa para malignidad. Entre sus antecedentes, presentaba factores de riesgo para patología neoplásica de cuello uterino como multiparidad y haber tenido más de 2 compañeros sexuales a lo largo de su vida. Al momento de la valoración inicial, la paciente aporta resultados de una ecografía transvaginal y tomografía abdomino-pélvica contrastada que evidenciaban una lesión de 32 x 31 mm a nivel del cuello uterino, sin compromiso de otros órganos. También presenta reporte de biopsias realizadas en mayo de 2020, de lesiones en cuello uterino y de tejido fibroadiposo de la lesión supraclavicular izquierda, que documentan compromiso por carcinoma escamocelular. Al examen físico inicial se observaba una extensa masa indurada y adherida de aproximadamente 10 cm. localizada en la piel de la parte izquierda del cuello, sin presencia de adenomegalias axilares ni masas palpables a nivel mamario. Además, se encontró una masa palpable a nivel de todo el hipogastrio,

de aproximadamente 20 cm., móvil, no dolorosa, con presencia de conglomerado ganglionar inguinal derecho de 2 cm. Al examen ginecológico se observó el cuello uterino completamente reemplazado por una masa exofítica de 10 cm. que comprometía los parametrios hasta la pared pélvica de forma bilateral, sin lesiones a nivel cutáneo en la pelvis; con estos datos, se hace diagnóstico de carcinoma escamocelular de cuello uterino estadio IVB según la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 2018. Teniendo este diagnóstico, la paciente recibe manejo por los grupos de oncología clínica y dolor, y cuidados paliativos. A las 2 semanas posteriores a su primera evaluación institucional, es valorada en servicio de urgencias por presentar falla renal KDIGO (kidney disease: improving global outcome) 3 e hidronefrosis grado 2 derecha y grado 3 izquierda, para lo cual recibe manejo con nefrostomía percutánea bilateral. Además, se evidencia un notable crecimiento de la masa supraclavicular izquierda e incremento considerable del dolor, con hallazgos ultrasonográficos de cambios inflamatorios en relación con probable colección a nivel del tejido celular subcutáneo, con infiltración aparente del plano muscular adyacente asociado a un conglomerado ganglionar supraclavicular izquierdo. Se indicó manejo intrahospitalario con

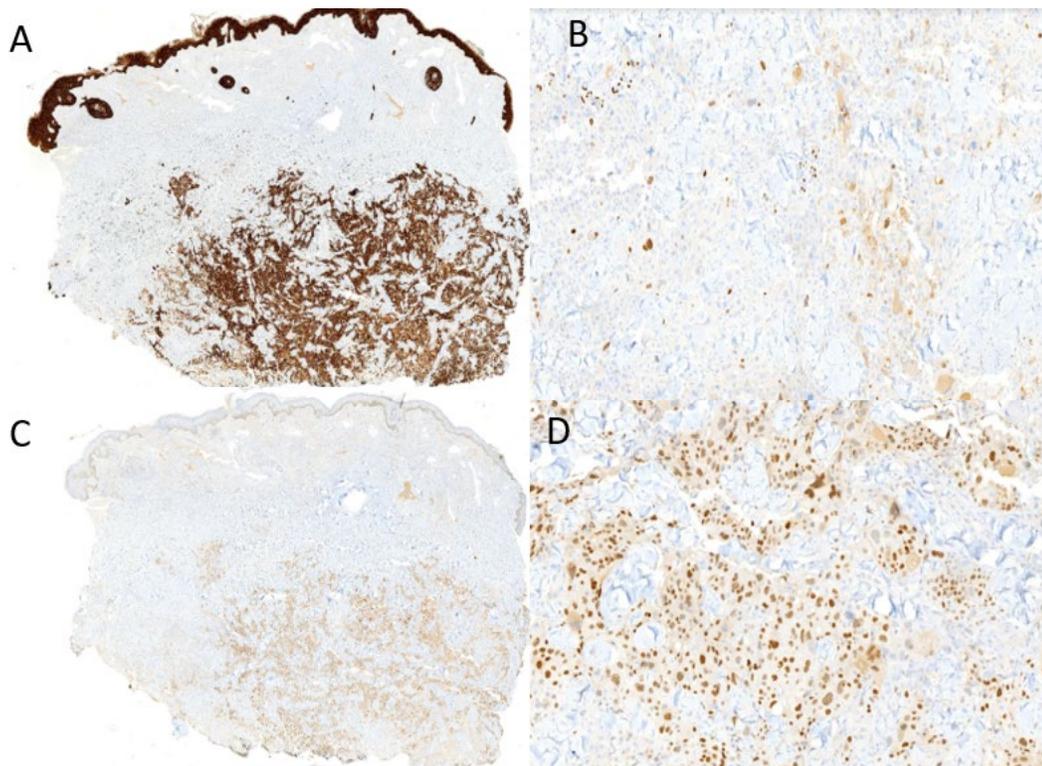
intención paliativa, con radioterapia externa a nivel del conglomerado ganglionar supraclavicular, con técnica 3D-CRT (Radioterapia Tridimensional Conformada) en fraccionamiento de 4 Gy hasta una dosis total de 20 Gy que finaliza en julio de 2020, observando posteriormente presencia de pústulas y aumento de dolor a nivel de la masa supraclavicular, considerándose una posible sobreinfección bacteriana, por lo cual se inició manejo antibiótico con vancomicina por 14 días, sin respuesta clínica. Por persistencia de las lesiones cutáneas sin otros hallazgos clínicos de infección y un aumento del tamaño de la masa supraclavicular a pesar del tratamiento recibido, es valorada por el servicio de dermatología oncológica, encontrando al examen físico una extensa placa tumoral eritemato-violácea, indurada, de superficie lobulada, con atenuación folicular y pústulas confluyendo en su superficie de aproximadamente 15 x 10 mm. (Figura 1). Con estos hallazgos clínicos, se considera la presencia de una metástasis cutánea y se realiza una biopsia de piel, documentando a la histopatología -según los hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos- un compromiso por carcinoma escamocelular en dermis de probable origen metastásico (ver Figuras 2 A-C y 3 A-D). Una vez estabilizada la condición renal de la paciente, se da egreso.



*Figura 1. Extensa placa tumoral violácea, de superficie lobulada. Nótese el pronunciamiento folicular y la presencia de pústulas en su superficie (flechas).*



*Figura 2. Imagen histológica de la dermis. Se observan nidos de células tumorales sin compromiso epidérmico (A.). A mayor acercamiento, se reconocen algunas zonas de diferenciación escamosa con células pleomórficas, hiper cromáticas, con nucleolos prominentes, algunos focos de queratinización y presencia de mitosis (B y C).*



*Figura 3. Se muestra tinción positiva a nivel de las células tumorales para CK5/6 que confirma el origen escamoso de la lesión (A). Tinción negativa para P63 (B), y Expresión positiva para Receptores de Estrógenos(C-D).*

Tras la resolución de la falla renal, es valorada por el Servicio de oncología clínica en agosto de 2020, quienes inician terapia sistémica de primera línea con carboplatino y paclitaxel con intención paliativa. Tras 3 ciclos de tratamiento, se observa una estabilidad de la placa tumoral cutánea (Figura 4) pero se documenta progresión a nivel pulmonar y del compromiso ganglionar inicial, por lo que se cambia a un tratamiento sistémico de segunda línea con gemcitabina, que inicia en diciembre de 2020. Posteriormente a 2 ciclos del tratamiento, en enero

de 2021 se documenta progresión clínica dada por un incremento en el tamaño de la masa supraclavicular y del dolor, razón por la cual se considera beneficio de reirradiación con técnica 3D-CRT en fraccionamiento de 3 Gy hasta una dosis total de 30 Gy, a nivel de la masa supraclavicular izquierda, que finaliza en febrero de 2021. Al último seguimiento, la paciente ha completado 3 ciclos de terapia sistémica con gemcitabina y presenta enfermedad estable sin deterioro del estado general.



*Figura 4. Seguimiento posterior al tratamiento sistémico, con persistencia de la placa tumoral con descamación en su superficie.*

## Discusión

La incidencia de metástasis cutáneas por carcinomas viscerales es inferior al 10% (4), siendo las metástasis cutáneas secundarias al cáncer de cuello uterino altamente infrecuentes. En un análisis retrospectivo de 1.190 pacientes, con diagnóstico de carcinoma de cuello uterino, se evidenció compromiso metastásico cutáneo del 1.3%, observándose con mayor frecuencia en los adenocarcinomas con una incidencia de hasta el 5%, a diferencia de los carcinomas escamocelulares que presentaron una incidencia de alrededor del

0.93%. El riesgo de metástasis cutáneas varía según el estadio del tumor, con una probabilidad del 0.8% para el estadio I, 1,2% para los estadios II y III y 4.8% para el estadio IV (12).

La presentación de las metástasis cutáneas suele presentarse de forma metacrónica en casos de recaída tumoral; sin embargo, se han reportado otros dos casos con presentación sincrónica a la enfermedad primaria, similares al caso del presente reporte (14). Usualmente, el compromiso cutáneo

del carcinoma de cuello uterino suele comprometer la pared abdominal y la vulva; seguido de la pared torácica anterior (9); sin embargo, se han reportado casos de presentación inusual, como en el cuero cabelludo (15), las extremidades (16), el ombligo (17) y la cara (18), sin evidenciar casos similares con compromiso a nivel del cuello como en este caso.

Algunos estudios sugieren que la ruta usual de propagación metastásica es a través de la vía linfática, con una probable diseminación retrógrada del tumor secundaria a una obstrucción linfática. También se ha informado en la literatura un patrón hematógeno de diseminación, particularmente para metástasis a distancia (5) (12) (14) (19).

Entre los estudios imagenológicos que se deben realizar para valorar el compromiso a distancia en un carcinoma de cuello uterino está el PET-TC (tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada) con FDG (F18-fluorodesoxiglucosa), siendo la modalidad de imagen ideal para detectar un compromiso a nivel de los ganglios linfáticos, considerados como el principal factor pronóstico de mortalidad en esta patología (20), así como el compromiso de otros órganos a distancia como son el hígado o el pulmón. Si esta tecnología no está disponible o se tiene limitación por su alto costo, la evaluación del compromiso a nivel pulmonar se puede realizar mediante una tomografía o radiografía de tórax y a nivel abdominal con tomografía abdominopélvica con contraste endovenoso. La resonancia magnética (RM) pélvica con contraste representa otra alternativa de segunda línea, ya que es comparable a la tomografía en el rendimiento diagnóstico.

La superioridad de la PET-TC con FDG frente a otras modalidades de imágenes se ilustró en un metanálisis de 72 estudios con 5.042 mujeres con cáncer de cuello uterino, reportando, para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos, sensibilidades de 75%, 56%, 58% y especificidades de 98%, 93% y 92% para PET-TC, RM y TC respectivamente (20). El valor añadido de la PET-TC, en comparación con la TC, radica en una mejor sensibilidad para enfermedad metastásica a nivel de los ganglios linfáticos abdominales, que repercute en la planeación de los campos en caso de considerar tratamiento con radioterapia y para las estimaciones del pronóstico del paciente.

El tratamiento de las metástasis cutáneas en pacientes con cáncer de cuello uterino depende del modo de presentación clínica y consiste en usar radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas (16) (21). Dado que la extensión a nivel cutáneo representa un compromiso sistémico, también se recomienda descartar a través de los estudios de extensión un compromiso de órganos sólidos, tales como el pulmón, el hígado o el peritoneo. La quimioterapia sistémica de primera línea se basa en el uso de taxanos y platinos, que reportan un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión en comparación con otros esquemas (22). Así mismo, la adición de un medicamento inhibidor de la angiogénesis, como el bevacizumab, ha mostrado tener un impacto en la global y la supervivencia libre de progresión (23); sin embargo, se debe hacer un análisis de costo-beneficio para su uso. Cuando se ha descartado un compromiso de órgano sólido y el componente metastásico se limita a nivel ganglionar (pélvico, paraaórtico, supraclavicular o inguinal), se debe discutir en un grupo multidisciplinario la posibilidad de dar tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante, el cual, en estudios retrospectivos, ha mostrado tener impacto en la supervivencia global de las pacientes (23) versus la realización de quimioterapia inicial, reservando el manejo con radioterapia para control sintomático de dolor o sangrado genital.

Una de las fortalezas del presente reporte es la baja frecuencia de presentación de esta entidad, siendo el primer caso reportado en Colombia para el subtipo histológico escamocelular (9), sumado a una revisión actualizada en cuanto al diagnóstico y manejo de esta patología. En cuanto a las debilidades, por tratarse de una presentación infrecuente, no se cuenta con casos similares en la experiencia institucional que permitan obtener mayor información sobre el mejor tratamiento y supervivencia.

Las pacientes con carcinoma de cuello uterino, con compromiso metastásico cutáneo, tienen un pronóstico muy pobre, con una supervivencia reportada entre 1 a 37 meses, observándose en un 20% de los casos superior a 1 año (11). A pesar de que esta entidad es extremadamente rara, se debe realizar una valoración completa de la piel en pacientes con carcinoma de cuello uterino, en busca de lesiones sospechosas y en caso de encontrarlas, deben documentarse histológicamente mediante

toma de biopsia, ya que pueden ser el único signo de enfermedad a distancia. Finalmente, es importante fortalecer las políticas en salud pública para la promoción y prevención de entidades oncológicas prevalentes, buscando su reconocimiento, detección y tratamiento oportuno.

### Conflicto de interés

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses.

### Financiación

Ninguno de los autores recibió financiación para este artículo.

### Bibliografía

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- GLOBOCAN 2018. The Global Cancer Observatory - May, 2019.
- Berek JS, Hacker NF. *Practical Gynecologic Oncology.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2000.
- Fulcher AS, O'Sullivan SG, Segreti EM, Kavanagh BD. Recurrent cervical carcinoma: typical and atypical manifestations. *Radiographics.* 1999;19 Spec No: S103. <https://doi.org/10.1148/radiographics.19.suppl.1.g99oc19s103>.
- Alrefaie SI, Alshamrani HM, Abduljabbar MH, Hariri JO. Skin metastasis from squamous cell carcinoma of the cervix to the lower extremities: Case report and review of the literature. *J Family Med Prim Care.* 2019 Oct; 8(10): 3443-3446. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_541\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_541_19)
- Brady LW, O'Neill EA, Farber SH. Unusual sites of metastases. *Semin Oncol.* 1977 Mar;4(1):59-64.
- Rosen T. Cutaneous Metastases. *Med Clin North Am [Internet].* 1980;64(5):885-900. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)31572-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7125(16)31572-3)
- Hayes AG, Berry AD 3rd. Cutaneous metastasis from squamous cell carcinoma of the cervix. *J Am Acad Dermatol.* 1992 May;26(5 Pt 2):846-50. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70119-z](https://doi.org/10.1016/0190-9622(92)70119-z)
- Burbano J, Salazar-González A, Echeverri C, Rendón G, Monica Gaviria M, Pareja R. Cutaneous lymphangitic carcinomatosis: A rare metastasis from cervical cancer. *Gynecologic Oncology Reports* 26 (2018) 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2018.07.006>.
- Brownstein MH, Helwig EB. Metastatic tumors of the skin. *Cancer.* 1972;29(5):1298-307. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197205\)29:5<1298::aid-cnrc2820290526>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197205)29:5<1298::aid-cnrc2820290526>3.0.co;2-6)
- Imachi M, Tsukamoto N, Kinoshita S, Nakano H. Skin metastasis from carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1993 Mar;48(3):349-54. <https://doi.org/10.1006/gyno.1993.1061>
- Tharakaram S, Rajendran SS, Premalatha S, Yesudian P, Zahara A. Cutaneous metastasis from carcinoma cervix. *Int J Dermatol* 1985;24:598-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1985.tb05860.x>.
- Malfetano JH. Skin metastases from cervical cancer: a fatal event. *Gynecol Oncol.* 1986 Jun;24(2):177-82. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(86\)90025-9](https://doi.org/10.1016/0090-8258(86)90025-9)
- Pertzborn S, Buekers TE, Sood AK. Case Report. Hematogenous Skin Metastases from Cervical Cancer at Primary Presentation. 2000;417:416-7. <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5704>
- Park JY, Lee HS, Cho KH. Cutaneous metastasis to the scalp from squamous cell carcinoma of the cervix. *Clin Exp Dermatol.* 2003 Jan;28(1):28-30. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2003.01128.x>.
- Chen CH, Chao KC WP. Advanced cervical squamous cell carcinoma with skin metastasis. *Taiwan J Obs Gynecol.* 2007;46:264-6. [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(08\)60031-5](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(08)60031-5)
- Behtash N, Mehrdad N, Shamshirsaz A, Hashemi R AH. Umbilical metastasis in cervical cancer. *Arch Gynecol Obs.* 2008;278:489-91. <https://doi.org/10.1007/s00404-008-0617-4>
- Hsin-I Y. Cellulitis-like cutaneous metastasis of uterine cervical carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:s26-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.03.028>
- Palaia, I. et al. Skin relapse from cervical Cancer. *Gynecol Oncol.* 2002;87(1):155-6. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6808>.
- Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178(7):855. <https://doi.org/10.1503/cmaj.071124>.
- Deka D, Gupta N, Bahadur A. Umbilical surgical scar and vulval metastasis secondary to advanced cervical squamous cell carcinoma : a report of two cases. 2010;761-4. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1235-5>
- Krishnansu ST, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta HL, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao M, Michael HE, Bradley, Monk J. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(8):734. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309748>
- Yuefeng W, Farmer M, Izaguirre EW, Schawartz D, Somer B, Tillmanns T, Ballo MT. Association of Definitive Pelvic Radiation Therapy With Survival Among Patients With Newly Diagnosed Metastatic Cervical Cancer. *JAMA Oncol.* 2018 Sep 1;4(9):1288-1291. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2677>