

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“COMORBILIDAD: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE MORTALIDAD  
EN PACIENTES ONCOLÓGICOS”**

Estudio cuantitativo, descriptivo y retrospectivo realizado en el Instituto de Cancerología y Hospital “Bernardo del Valle S.” –INCAN-, 2009-2013

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva  
de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Julio José Chávez Constanza  
René Daniel Villatoro Martínez  
Diego Alfredo Bran Monsanto  
Raúl Alejandro Sánchez Cordova  
Jorge Eduardo Isaacs Vargas**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, octubre de 2018

El infrascrito Decano y el Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

1. Julio José Chávez Constanza	201119348	2194211290101
2. René Daniel Villatoro Martínez	201210084	2441081290101
3. Diego Alfredo Bran Monsanto	201210450	2512533760101
4. Raúl Alejandro Sánchez Córdova	201210467	2683605020101
5. Jorge Eduardo Isaacs Vargas	201210491	2222384370101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**"COMORBILIDAD: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ONCOLÓGICOS"**

Estudio cuantitativo, descriptivo y retrospectivo realizado en el Instituto de Cancerología y Hospital "Bernardo del Valle S."-INCAN-, 2009-2013

Trabajo asesorado por el Dr. Roilán Gómez Aceytuno, co-asesorado por el Dr. Oliver Adrián Valiente Hernández y revisado por el Dr. José Pablo de León Linares, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el ocho de octubre del dos mil dieciocho



  
DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS  
DECANO

  
DR. C. CÉSAR OSWALDO GARCÍA GARCÍA  
COORDINADOR



César O. García G.  
Doctor en Salud Pública  
Colegiado 5,950

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. Julio José Chávez Constanza	201119348	2194211290101
2. René Daniel Villatoro Martínez	201210084	2441081290101
3. Diego Alfredo Bran Monsanto	201210450	2512533760101
4. Raúl Alejandro Sánchez Córdova	201210467	2683605020101
5. Jorge Eduardo Isaacs Vargas	201210491	2222384370101

Presentaron trabajo de graduación titulado:

**"COMORBILIDAD: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ONCOLÓGICOS"**

Estudio cuantitativo, descriptivo y retrospectivo realizado en el Instituto de Cancerología y Hospital "Bernardo del Valle S."-INCAN-, 2009-2013

El cual ha sido revisado por el Dr. Luis Gustavo de la Roca Montenegro, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, a los ocho días de octubre del año dos mil dieciocho.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

*César O. García G.  
Doctor en Salud Pública  
Colegiado 5,950*

Dr. C. César Oswaldo García García  
Coordinador



Guatemala, 8 de octubre del 2018

Doctor  
César Oswaldo García García  
Coordinador de la COTRAG  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. Julio José Chávez Constanza
2. René Daniel Villatoro Martínez
3. Diego Alfredo Bran Monsanto
4. Raúl Alejandro Sánchez Córdova
5. Jorge Eduardo Isaacs Vargas



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**“COMORBILIDAD: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE MORTALIDAD  
EN PACIENTES ONCOLÓGICOS”**

Estudio cuantitativo, descriptivo y retrospectivo realizado en el Instituto de Cancerología y Hospital "Bernardo del Valle S."-INCAN-, 2009-2013

Del cual el asesor, co-asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES:

Revisor: Dr. José Pablo de León Linares  
Reg. de personal 20151539

Asesor: Dr. Raúl Gómez Aceytuno

Co-asesor: Dr. Oliver Adrián Valiente Hernández



## Acto que dedico

**A Dios**, por haber puesto en mi la vocación de servicio y permitirme estar hoy aquí ya que, sin él, nada de esto sería posible.

**A mis padres**, Sofía y Mauricio, por mostrarme su apoyo incondicional en todo momento, por haberme enseñado que, aunque las cosas parezcan difíciles, si se trabaja con esfuerzo, no hay nada imposible de lograr y por creer en mí, aún en los momentos más difíciles, sin duda, son la mejor guía que Dios me pudo dar, los amo.

**A mis abuelos**, cuatro increíbles personas que me han brindado sus conocimientos, cariño y apoyo, gracias por creer en mí y en mis sueños en todo momento; gracias por las enseñanzas y también por los regaños.

**A mis hermanos**, por ser mis compañeros de vida, por siempre estar allí para darme consejos y palabras de aliento cuando más las he necesitado.

**A mi compañeros**, Daniel, Julio, Raúl y Jorge por enseñarme el valor del trabajo en equipo, por las risas y los momentos compartidos, son grandes personas y no cabe duda que serán excelentes profesionales y colegas.

**A mis amigos**, porque han hecho este camino mucho más agradable, gracias por los momentos de felicidad, por la confianza y el apoyo que me han brindado.

**A la Universidad de San Carlos de Guatemala**, por darme la oportunidad de formarme como profesional.

**Diego Alfredo Bran Monsanto.**

## Acto que dedico

**A Dios**, por darme la oportunidad de tener un nuevo día de vida, y darme la bendición de ejercer en esta profesión para poder ayudar a las personas a lo largo de mi vida, al igual que de alcanzar esta meta y por acompañarme en cada situación de la vida que se presentó.

**A mis padres**, Julio Cesar Chávez Estrada y Samantha Judith Constanza Marroquín, por ser mi apoyo y soporte principal en todo momento de mi vida, por enseñarme que la vida se trata de esforzarse cada día y que lo importante al final de todo, es ser una persona buena y humilde. Gracias por todo y a Dios por habérmelos dado, son lo mejor, los amo a los dos.

**A mis hermanos**, Kevin Isaac Chávez Constanza y Ricardo Moisés Chávez Constanza, por ser parte de este recorrido y haber crecido conmigo, por haberme enseñado el mensaje de la hermandad y el apoyo entre hermanos, gracias a los dos por existir en mi vida, los quiero hermanos.

**A mi abuela**, Margarita Marroquín, gracias por creer siempre en mí y por siempre animarme aun en momento difíciles de mi vida, gracias abuelita por haber llegado hasta aquí con vida, eres una bendición por darme palabras de aliento y apoyo en este tiempo y por estar pendiente de mí.

**A mis amigos**, Diego, Daniel, Raúl y Jorge, por haber compartido esta experiencia juntos, por enseñarme lo que una verdadera amistad es, por los buenos y malos momentos en los que estuvimos juntos y por la confianza que hay en la amistad.

**A la Universidad San Carlos de Guatemala**, por darme la oportunidad de estudiar esta carrera dedicada a las personas y por formarme como profesional de la salud.

**Julio José Chávez Constanza**

## Acto que dedico

A **Dios** que, de Él, para Él y por Él son todas las cosas. Que ha sido luz y guía en las encrucijadas de mi vida, que con misericordia me ha regalado el privilegio de hoy poder estar aquí cumpliendo una meta más. Que me ha bendecido tanto y a quien estoy eternamente agradecido por todo.

**A mis padres**, Gloria y Jorge, que han sido mi sustento, mi bastión, mi refugio, mi motivación a ser mejor cada día, mi todo. Que desde pequeño me han inculcado principios y valores que han sido cruciales en el desarrollo de mi vida y que ha dado sus frutos en el hombre que soy. Que con sus palabras sabias llenas de amor siempre estuvieron en el momento justo, para darme ánimo a pesar de las vicisitudes de la carrera y de la propia vida, que con su ejemplo siempre trazaron el camino correcto por el que debía de andar, que con su tenacidad, esfuerzo, lucha constante e instinto de superación lograron moldear mi carácter, mi forma de ser y mi forma de vivir la vida.

**A mis hermanos**, por siempre darme su amor y apoyo incondicional. Por creer en mí y estar siempre unidos para afrontar los problemas de la vida.

**A mi familia**, por ser mi inspiración y ser esa energía interna que impulsa a salir adelante, a ser mejor cada día. Por enseñarme sobre las cosas importantes de la vida, a disfrutarla y vivirla al máximo.

**A mis compañeros** de carrera, por estar siempre impulsando el instinto de superación, de ser los mejores y hacer las cosas de la mejor manera posible.

**A mis amigos**, que me han apoyado desde el inicio de este proyecto de vida, que siempre han sabido la mejor forma de subir el ánimo y dar palabras de aliento.

**A todos**, los que de alguna forma me han apoyado en el transcurso de mi vida porque han hecho posible el resultado de hoy estar aquí culminando una meta más.

**Jorge Eduardo Isaacs Vargas**

## Acto que dedico

**A Dios** por darme un logro más, un paso más en esta hermosa aventura, que es la vida, que es el mejor regalo que puedo darme y que sin Él nada sería posible.

**A mis padres**, Any y Raúl, por su infinito amor, su apoyo incondicional, su confianza, su paciencia y por regalarme un poco de su sabiduría, dedicación e inteligencia para realizar todas las metas que me he propuesto y las futuras que vendrán en el camino.

**A mis hermanos**, Juan Pablo y Gabriela, porque sé que a pesar de las diferencias siempre estarán para mí cuando los necesite, al igual que yo con ellos.

**A mi bisabuela**, María Magdalena, Mamita, por sus consejos y regaños, porque ella fue una de las inspiraciones a concluir esta meta y que a pesar de no estar conmigo en este momento, puedo decirle hasta el cielo... ¡Lo logramos!

**A mis abuelas**, Patty y Gigi, por estar conmigo y apoyarme cuando lo necesite, por sus consejos y su inmenso amor de abuelita.

**A mis tías**, Jenny y Mayra, por apoyarme y estar conmigo en todo momento. A mi demás familia, por confiar y creer en mí.

**A mi grupo de tesis**, Diego, Daniel, Jorge y Julio, por enseñarme el trabajo en equipo y que, a pesar de ser compañeros desde hace varios años, sé que conseguí grandes amigos y desde este día excelentes y grandes colegas.

**A todos mis amigos**, compañeros y demás personas que conocí a lo largo de estos 7 años, ya que hicieron de ellos los mejores años de mi vida hasta ahora.

**A la Universidad de San Carlos de Guatemala**, mi alma mater, que fue mi segunda casa por muchos años, así como a todos los catedráticos y doctores, que me proporcionaron los conocimientos necesarios para poder llegar a ser un gran profesional y la persona que soy ahora.

**Infinitas gracias a todos.**

**Raúl Alejandro Sánchez Córdova**



## Acto que dedico

**A Dios**, por jamás abandonarme y ser siempre mi principal apoyo a pesar de las adversidades, por ser siempre mi amigo y demostrarme su infinito amor y misericordia, al darme la bendición de poder culminar el día de hoy la primera de mis metas de las cuales espero poder cumplir muchas más de su mano. Todo lo puedo en Cristo que me fortalece.

**A la virgen maría**, por cubrirme bajo su manto de amor y protección a lo largo de mi vida de interceder por mí ante su hijo.

**A mis abuelos**, ángeles que me cuidan desde el cielo y les estaré eternamente agradecidos por que, aunque quizás nadie en mi familia lo sepa fueron la parte determinante y el principal motor que me llevó a elegir ésta noble carrera.

**A mi padre**, Denis Villatoro, hace años que soñaba con decirte esto y desde que comencé se miraba muy lejano el día, pero hoy como si nada nos encontramos aquí y no me queda nada más que darte infinitas gracias por mostrarme el buen camino, por ser siempre el mejor de los ejemplos en mi vida, ser mi modelo a seguir y una de mis principales inspiraciones para estar aquí el día de hoy, por ese ejemplo de vida y esa enseñanza de nunca dejarnos vencer, por enseñarme que la fortaleza reside en la paciencia y en la fé, gracias por ser el mejor papá del mundo, mi querido viejito lo logramos.

**A mi madre**, Judith Martínez, por tu excelente ejemplo de perseverancia y por mostrarme que siempre hay que luchar por las cosas que valen la pena tener, gracias por levantarte junto con mi papá todas las mañanas durante todos estos años para prepararme mis alimentos antes de irme a la universidad, gracias por no dejarme ir de la casa sin recibir un beso, un abrazo y una bendición de tu parte, gracias por ser firme ejemplo de lucha y esfuerzo, por iluminar mi camino, por presionarme a ser mejor cada día y por ser la mejor mamá del mundo, lo hemos logrado y te prometo que no vamos a parar aquí, vamos por más.

**A mis hermanos**, Denis, Rocío, Mildred y Hugo, por haber estado para apoyarme siempre en los momentos de tensión y haberme escuchado cuando necesitaba desahogarme, gracias por ser dignos ejemplos de profesionales y siempre tener un buen

consejo para darme, su guía ha sido muy importante en mi camino, gracias por la motivación.

**A mis compañeros de tesis**, siempre se los he dicho y siempre lo voy a decir, ustedes son las personas más aguerridos que tuve el privilegio de tener como amigos y ahora como colegas, gracias por su amistad y por estos años que llevamos de estar hombro con hombro luchando por esta meta, son parte importante de este logro, gracias por el compromiso mostrado en este trabajo de tesis, vamos por más logros mis queridos colegas.

**A mis amigos/as**, gracias por estar siempre para mí, a todos ustedes los valoro mucho y han marcado diferentes etapas en mi vida, gracias por darme su amistad y por haberme mostrado su apoyo durante mucho tiempo, los aprecio muchísimo.

**A mis profesores**, excelentes personas con alta calidad humana, seres llenos de la luz del conocimiento y dispuestos a compartirla para mantenerla siempre viva, gracias por cada enseñanza y por cada regaño, fueron necesarios para poder estar aquí parado el día de hoy, desde mi etapa en el colegio y mi paso por la universidad siempre estaré agradecido por el tiempo dedicado a mi formación académica y profesional.

**A mis pacientes**, por ser indispensables en mi formación como profesional y por enseñarme todos los días a crecer como persona con una mejor calidez humana, son un motivo más por el cual reafirmo mi amor por esta noble profesión.

**A mi universidad**, por darme la oportunidad de formarme dentro de sus salones como profesional y poder culminar el día de hoy con esta meta para servirle a la población de Guatemala.

**René Daniel Villatoro Martínez**

*De la responsabilidad del trabajo de graduación:*

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Describir las comorbilidades que categorizan el riesgo de mortalidad a corto plazo en los pacientes oncológicos atendidos en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S” (INCAN), en el periodo comprendido entre los años 2009 al 2013.

**POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Estudio cuantitativo, descriptivo, retrospectivo de una revisión de 5,105 expedientes de pacientes a estudio, a los cuales se les aplicó el índice de comorbilidad de Charlson. **RESULTADOS:** De los pacientes oncológicos a estudio, los datos encontrados fueron el rango de edad 40 a 54 años con 37.59% (1,919), sexo

femenino con 92.03% (4,698) dado que dentro de los tipos de cáncer estudiados, el cáncer de cérvix y cáncer de mama se presentan predominantemente en el sexo femenino, ocupación ama de casa con 86.52% (4,417), procedencia de la región metropolitana con 32.03% (1,635) y sobrepeso con 33.34% (1,702); de las comorbilidades reportadas se encuentra la enfermedad vascular periférica con 34.10% (1,583) que corresponde principalmente a hipertensión arterial con 63.04% (998); se estableció que el riesgo intermedio de mortalidad a corto plazo fue el principal con 34.01% (1,736).

**CONCLUSIONES:** Los hallazgos sociodemográficos de mayor frecuencia fueron: edad de 45 a 54 años, con predominio de sexo femenino, con ocupación de ama de casa, de la región metropolitana y con un índice de masa corporal clasificado en sobrepeso, la enfermedad vascular periférica como la principal comorbilidad siendo la hipertensión arterial la más frecuente y el riesgo intermedio el de mayor frecuencia de mortalidad a corto plazo en los pacientes estudiados.

**Palabras clave:** comorbilidad, oncológico, paciente, mortalidad, cáncer.

# ÍNDICE

1.	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
2.	<b>MARCO DE REFERENCIA</b> .....	3
2.1	Marco de antecedentes .....	3
2.2	Marco referencial.....	11
2.3	Marco teórico.....	92
2.4	Marco conceptual .....	95
2.5	Marco geográfico .....	96
2.6	Marco institucional .....	97
2.7	Marco legal.....	97
3.	<b>OBJETIVOS</b> .....	99
4.	<b>POBLACIÓN Y MÉTODOS</b> .....	101
4.1	Enfoque y diseño de investigación.....	101
4.2	Unidad de análisis y de información .....	101
4.3	Población y muestra .....	102
4.4	Selección de los sujetos a estudio .....	102
4.5	Definición y operacionalización de las variables .....	104
4.6	Recolección de datos .....	108
4.7	Procesamiento y análisis de datos.....	110
4.8	Alcances y límites de la investigación .....	112
4.9	Aspectos éticos de la investigación .....	112
5.	<b>RESULTADOS</b> .....	115
6.	<b>DISCUSIÓN</b> .....	123
7.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	129
8.	<b>RECOMENDACIONES</b> .....	131

9. APORTES .....	133
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	135
11. ANEXOS .....	149

# 1. INTRODUCCIÓN

Según datos obtenidos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo; en los países latinoamericanos, el cáncer es la segunda causa de muerte y se estima que cada año aproximadamente 1.1 millones de personas fallecen por esta enfermedad, sin embargo 30 a 40% de las defunciones pueden ser prevenidas.<sup>1</sup>

El Instituto de Cancerología y Hospital “Bernardo del Valle S.” (INCAN), registró en el año 2011 un incremento del 1.3% de pacientes atendidos en comparación con el año 2010, evidenciando un aumento de la incidencia del cáncer. Entre los sitios de aparición más frecuentes, están los grupos de tumores de órganos femeninos con 30%, mama con 12.5% y órganos digestivos con 17% de los casos atendidos en el año 2011.<sup>2</sup>

Comorbilidad es la existencia de múltiples enfermedades en un mismo individuo las cuales generalmente se encuentran relacionadas entre sí, la importancia de identificar la presencia de comorbilidades radica en obtener información completa acerca de la gravedad del cuadro; esta es la razón de valorar la presencia de comorbilidades por medio del Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC), el cual consta de 19 enfermedades las cuales ejercen una influencia específica en la esperanza de vida de los sujetos. Se desarrolló adjudicando un valor a cada comorbilidad en función de la magnitud de riesgo relativo asociado a cada proceso. El ICC puede ser ajustado para la edad basándose en las mismas comorbilidades valoradas donde se incluye la edad, que a partir de 50 años en adelante se agrega un punto por cada década de vida. Los valores obtenidos se clasifican en 4 categorías, según sea la sumatoria total de resultados, podemos encontrar puntuaciones de 0 (riesgo bajo), 1-2 (riesgo intermedio), 3-4 (riesgo alto) y >4 (riesgo muy alto).<sup>3,4</sup>

En un estudio realizado en 2011 en la Universidad Nacional de la Plata de Argentina, se determinó cómo las diferentes comorbilidades tienen un impacto negativo en la evolución de los pacientes oncológicos.<sup>5</sup> En Guatemala se cuenta únicamente con datos epidemiológicos y estadísticos estimados por parte de la “Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence” (GLOBOCAN) donde se encuentran contenidos en el reporte anual, el cual indica que para el año 2012 se esperaba un total de 14.1 millones de casos nuevos de cáncer a nivel mundial, de las cuales se dieron 8.2 millones de muertes por

cualquier tipo de cáncer; la tasa de incidencia de cáncer estandarizada por edad general es casi un 25% más alta para los hombres en comparación a la de las mujeres.<sup>6</sup>

El INCAN para el año 2015, en su registro hospitalario, reportó un total de 5,182 casos que fueron atendidas por primera vez en el INCAN, de las cuales 2,964 personas fueron diagnosticadas con alguna neoplasia maligna observando una clara tendencia a un aumento en la demanda de atención durante los 3 años previos a la misma. De acuerdo con el capítulo II de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima edición (CIE-10), las neoplasias malignas están distribuidas en grandes grupos de tumores donde predominan los de órganos genitales femeninos (cérvix) y masculinos (próstata), órganos digestivos y los de glándula mamaria.<sup>7</sup>

El "Journal Of Clinical Epidemiology" en 2003, revisó sistemáticamente los métodos disponibles para la medición de las comorbilidades, determinando que el ICC junto con otros, son métodos válidos y confiables para medir la comorbilidad, pudiendo estos utilizarse en investigación clínica.<sup>8</sup>

En Guatemala se cuenta con información limitada con respecto a la relación entre las comorbilidades y la influencia ejercida por las mismas en la evolución de los pacientes oncológicos. El cáncer es la segunda causa de mortalidad en el país, dado que la gran mayoría de casos no se identifican en un estadio temprano por lo que presenta una alta tasa de letalidad. Así mismo, los pacientes oncológicos que sobrellevan alguna comorbilidad como diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, cardiopatías, obesidad, enfermedades pulmonares crónicas, entre otras presentan un mayor deterioro de la calidad de vida, lo cual muchas veces lleva a mortalidad de forma temprana.

El presente estudio se realizó con el propósito de responder a la interrogante sobre las comorbilidades que determinan el riesgo de mortalidad en los pacientes oncológicos. El objetivo general fue describir las comorbilidades que categorizan el riesgo de mortalidad a corto plazo de los pacientes oncológicos. Por lo que se realizó un estudio de enfoque cuantitativo, descriptivo, retrospectivo en los expedientes de pacientes atendidos en el INCAN durante el tiempo comprendido entre los años 2009 a 2013, tomando en cuenta 7,430 expedientes, de los cuales, según criterios de inclusión y exclusión, se utilizaron 5,105 expedientes para fines de la investigación.



## **2. MARCO DE REFERENCIA**

### **2.1 Marco de antecedentes**

#### **2.1.1 Comorbilidades en cáncer de mama**

Un estudio llevado a cabo por la Universidad de la plata en Buenos Aires, Argentina en el año 2011, evidenció que dentro de las comorbilidades que se presentan con mayor frecuencia son en pacientes con cáncer de mama son:

- Hipertensión arterial
- Hipotiroidismo
- Diabetes
- Obesidad

Dentro de este cuadro de comorbilidades se logra evidenciar que las alteraciones endocrinológicas juegan un papel importante acompañando al cáncer de mama y guardan estrecha relación con el papel de los estrógenos, tejido adiposo abundante en áreas específicas en la mujer sensible a hormonas de crecimiento y resistencia a insulina.<sup>5</sup>

La Universidad del Rosario en Bogotá, Colombia, reporta en un estudio realizado en el 2011 en donde el 66% de los pacientes con cáncer que asisten a un instituto prestador de salud (IPS) en Bogotá para manejo ambulatorio son mujeres y dentro de este 66% de mujeres el cáncer más común es el cáncer de mama que representa el 39% de los tumores presentes en las mujeres. Para todos los pacientes con cáncer que acuden a un instituto prestador de salud en Bogotá se encuentra que el 45% reporta tener una comorbilidad asociada al cáncer siendo entre 1 y 6 comorbilidades reportadas por cada paciente, dentro de las comorbilidades más frecuentes destaca hipertensión arterial, hipotiroidismo, diabetes mellitus, artrosis e insuficiencia venosa.<sup>9</sup>

Muchas mujeres con cáncer a nivel mundial sufren alguna comorbilidad específica cuando se diagnostican con cáncer, esta condición de comorbilidad asociada al cáncer afecta el pronóstico de las pacientes que puede llegar a marcar un momento determinante sobre el riesgo de mortalidad. La Universidad de Murcia en España en el año 2012 realizó un estudio sobre poblaciones españolas con registros de cáncer poblacional en el cual se incluyen los cánceres de mama diagnosticados entre 2004-2005 que fueron el primer tumor primario maligno que se le diagnosticaba a cada pacientes, en el estudio se incluyen a 3,482 mujeres, se excluyeron 12 casos conocidos únicamente por el certificado de defunción y

109 casos por no ser el primer tumor primario, las prevalencias de comorbilidades fueron de 9.5% para enfermedad de las arterias del corazón, 9.4% para diabetes mellitus, 2.7% para demencia, y 1% para enfermedades hepáticas, el estudio logra concluir que las comorbilidades estudiadas están asociadas con un descenso en la supervivencia de las pacientes y logra remarcar la importancia de tenerlas en cuenta para un tratamiento multidisciplinario del paciente oncológico.<sup>10</sup>

La comorbilidad cobra importancia en la oncología debido a la carga que significa para el paciente además de aumentar su tasa de mortalidad, riesgo de toxicidad a algunos fármacos por terapias combinadas o por terapias hormonales y la restricción de la toma de decisiones en tratamientos quirúrgicos. Un estudio que llevó a cabo el Instituto de Cáncer y Supervivencia de la Universidad de Alabama en Estados Unidos, muestra el resultado de un total de 703 pacientes inscritos entre 2009-2014 en el Hospital de Cáncer de Carolina del Norte, el cáncer que mostró tener predominio fue el cáncer de mama representado con el 47% (253 casos) de los cánceres analizados, tomando en cuenta que el 72% (388 mujeres) de los sujetos en estudio eran mujeres, la mediana de la edad para los pacientes fue de 72 años, la mayoría de todos los tumores reportados se encontraban en una etapa temprana (60% de los casos en estadio entre 0-II), dentro del total de los pacientes analizados un 92% de los participantes informaron tener al menos una condición de comorbilidad asociada a su enfermedad de base, la mediana para el número de comorbilidades fue de 2 siendo la artritis e hipertensión arterial las principales con 52% y 50 % de los casos respectivamente. Al examinar la comorbilidad como una variable continua se encontró que el aumento de la comorbilidad se asocia con un aumento significativo del riesgo de mortalidad.<sup>11</sup>

Estudios realizados en pacientes con cáncer de mama apuntan a que dentro de las comorbilidades que se presentan asociadas a este tipo de cáncer se encuentra la depresión como la comorbilidad psiquiátrica más común, la Universidad Médica de Kaohsiung en Taiwán sostuvo un estudio transversal en 2017 donde se obtuvieron datos clínicos de una clínica de cáncer de mama de un hospital general ubicado en el centro de Taiwán, el estudio se llevó a cabo con pacientes que asistieron al hospital general entre octubre de 2011 y septiembre de 2012 con primer diagnóstico de cáncer de mama, aquellas personas que no pudieron firmar consentimiento informado, personas con discapacidad intelectual o demencia fueron excluidas del estudio, los métodos de evaluación psiquiátrica fue el la Mini Entrevista Internacional Neuropsiquiátrica la cual es una herramienta de diagnóstico estructural para trastornos psiquiátricos para determinar si los pacientes padecen de

trastorno depresivo, asociado a esta entrevista se implementaron otros aspectos personales de cada paciente para evaluar la red de apoyo familiar con la que cada paciente cuenta, estos aspectos incluyen adaptabilidad familiar, asociación familiar, puntaje de afecto, crecimiento y resolución (APGAR), otros datos recabados para correlacionar el bienestar psiquiátrico de cada paciente incluían datos demográficos como estado civil, lugar de residencia y procedencia, tiempo desde el diagnóstico de cáncer de mama, historia psiquiátrica familiar. Los resultados de este estudio presentan que la prevalencia de trastorno depresivo es del 8.33% y esto se asoció positivamente con el insomnio, la historia familiar psiquiátrica, el periodo de tiempo que cada paciente lleva desde que fue diagnosticado. El trastorno depresivo es una comorbilidad común entre las pacientes con cáncer de mama, el apoyo familiar que experimenta la paciente es un factor asociado de suma importancia para el apareamiento de síntomas iniciales de trastorno depresivo.<sup>12</sup>

### **2.1.2 Comorbilidades en cáncer gástrico**

Un estudio prospectivo de casos y controles, realizado en Francia en 2012, donde los casos eran pacientes con adenocarcinoma gástrico confirmado por histopatología y los controles pacientes sin anormalidades de la mucosa visibles, se determinaron por método de ELISA niveles de anticuerpo para VIH y *Helicobacter pylori*, virulencia del factor “CagA” y pepsinógeno tipo 1 y 2 séricos. Se estudiaron un total de 38 casos y 76 controles, donde no hubo asociación entre cáncer gástrico y la infección por VIH.<sup>13</sup>

En Taiwán en el año 2012, se determinó que el uso de insulina exógena y sulfonilureas por parte de pacientes diabéticos incrementa el riesgo de varios tipos de cáncer en comparación con aquellos que únicamente utilizan metformina; especialmente se ha visto en el cáncer hepático, colorrectal, de mama y pancreático (OR: 1.583; 95% CI: 1.389-1.805,  $P < 0.001$  y OR: 1.7484; 95% CI: 1.406-2.262,  $P < 0.001$ ). Otro estudio realizado en Taiwán en el año 2012, en pacientes con diabetes y que utilizan insulina demostró que tienen un riesgo significativamente alto, lo que se sugiere un deterioro metabólico seguido de la infección por *Helicobacter pylori*.<sup>14</sup>

En un estudio realizado en Valencia en el año 2013, se tomaron todos los casos diagnosticados con cáncer gástrico desde marzo de 2003 a junio de 2011 obteniendo así 166 casos en total de los cuales 109 casos fueron intervenidos quirúrgicamente con intención curativa que se dividieron en mayores de 75 y menores de 75 años. Se determinaron las comorbilidades asociadas al cáncer gástrico en ambos grupos de

pacientes evidenciando que la única diferencia al comparar ambos grupos era el mayor porcentaje de cardiopatías de los pacientes mayores o igual a 75 años.<sup>15</sup>

Un estudio realizado en 2014 en los Estados Unidos se identificó desde el año 2000 al 2007 un total de 12,612 pacientes con cáncer gástrico. Se seleccionó una cohorte de 12,612 pacientes los cuales no padecían de cáncer y se compararon ambos grupos para conocer las tasas de prevalencia de comorbilidades presentadas un año antes de una fecha índice y las tasas de incidencia a los 3 y 12 meses luego de la fecha índice de 42 comorbilidades comunes. Tanto las tasas de prevalencia como de incidencia fueron mucho mayores en los pacientes con cáncer gástrico que los pacientes que no padecían de cáncer, entre las comorbilidades más frecuentes observada son anemias, desorden hidroelectrolítico, infecciones, hipertensión arterial y neumonía.<sup>16</sup>

En 2016 se realizó un estudio analizando la base de datos del HIV/AIDS Cáncer Match Study, con datos recolectados desde 1980 a 2007 de 16 bases de datos estadounidense de Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y cáncer, en donde compararon riesgo de malignidad de estómago y esófago en personas con SIDA. Se incluyó una cohorte de 596,955 pacientes con SIDA. Se evidenció que la incidencia de carcinoma gástrico fue mayor en pacientes con SIDA que en la población general (SIR, 1.44; 95% CI, 1.17-1.76). Todos los tipos de adenocarcinoma se encontraron elevados, incluidos el de tipo difuso (SIR, 1.65; 95% CI, 1.08-2.41) y de tipo intestinal (SIR, 1.96; 95% CI, 0.94-3.61). De igual manera se encontró riesgo elevado de carcinoma gástrico no cardial y cardial, sin embargo, solo el SIR del carcinoma no cardial fue significativo (SIR, 1.53; 95% CI, 1.12-2.05).<sup>17</sup>

En un estudio realizado en Chile en el año 2017, en donde se analizó a todos los pacientes de 80 años o más, sometidos a gastrectomía por cáncer gástrico entre los años de 1988 y 2016, una de las variables a estudiar fueron las comorbilidades que presentaban dichos pacientes oncológicos, con un total de 70 pacientes estudiados evidenciando que un 66% contaba con comorbilidades asociadas al cáncer gástrico siendo la hipertensión arterial la más comúnmente presentada con un 59% seguido de cardiopatías con un 47% y diabetes con un 12% de los pacientes.<sup>18</sup>

### **2.1.3 Comorbilidades en cáncer hepático**

En el año 2010 se llevó a cabo un estudio en Australia en el cual se identificó que en una década incrementó exponencialmente el número de casos de carcinoma hepatocelular asociados a esteatohepatitis no alcohólica confiriéndole así el segundo lugar como factor causal de carcinogénesis hepática.<sup>19</sup>

En estudios realizados en Dinamarca, Italia y Estados Unidos en el año 2014, se ha concluido que el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular es 2 veces mayor en sujetos con un índice de masa corporal de 30 a 34.9 y 4.5 veces mayor en sujetos con un índice de masa corporal mayor a 35.<sup>20</sup>

En un estudio llevado a cabo en el departamento de medicina oncológica del hospital central de Yishui en China en el año 2015, se evaluó la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con carcinoma hepático y se encontró que, de hecho, la diabetes mellitus es un factor importante en la carcinogénesis hepática y es un fenómeno que afecta a pacientes masculinos en su mayoría.<sup>21</sup>

Margini y Dufour realizaron un estudio descriptivo en el año 2016 en el cual se llevó a cabo la comparación de datos obtenido en Corea, Estados Unidos, Noruega, Austria y Suecia en donde se han llevado a cabo análisis en los que se compara y estratifica a los individuos con forme al índice de masa corporal que presentan, determinando que el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular es de 4.52 para los sujetos con sobrepeso grado II y de 1.92 para sobrepeso grado I, en Noruega, Austria y Suecia se encontró un índice de riesgo de 1.52 en sujetos obesos de los cuales se ajustó el índice de riesgo al consumo de alcohol de cada individuo con el fin de evitar factores que pudiesen alterar el estudio.<sup>22</sup>

### **2.1.4 Comorbilidades en cáncer colorrectal**

Un estudio publicado en Europa, en el año 2013, destacó la importancia de la obesidad y el síndrome metabólico en casos de pacientes con cáncer colorrectal. El término síndrome metabólico describe un estado de desregulación caracterizado por resistencia a la insulina y aumento de glucosa en ayunas, hiperinsulinemia, cambios proinflamatorios y procoagulantes y una predisposición a diabetes tipo 2, dislipidemia, aterosclerosis prematura y entre otros desórdenes.<sup>23</sup>

Se sugieren que el síndrome metabólico y específicamente la circunferencia abdominal, parece ser un factor de riesgo independiente para cáncer colorrectal, además de la resistencia a la insulina que también parece ser un factor determinante en la carcinogénesis.

Hay evidencia suficiente de estudios en animales y humanos que el desarrollo del cáncer es promovido por las altas concentraciones de insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) que se encuentran asociados a un aumento en el número de criptas aberrantes y aumento de la proliferación de células intestinales epiteliales. Por lo que la obesidad incrementa la prevalencia de cáncer colorrectal e influencia su resultado y las posibles opciones de tratamiento. La pérdida de peso sugiere un impacto benéfico e importante en el curso del cáncer colorrectal.<sup>23</sup>

En el año 2016 se llevó a cabo un estudio en Japón, encontrando en estudios previos que el polimorfismo de un solo nucleótido en 8q24 se encuentra más fuertemente asociado a cáncer colorrectal. El cáncer colorrectal se desarrolla debido a múltiples factores tales como ambientales y genéticos que afectan el epitelio intestinal. Interesantemente existe evidencia epidemiológica significativa entre la historia de diabetes mellitus y el polimorfismo de un solo nucleótido en 8q24, con 1.66 mayor riesgo de cáncer colorrectal de los que no padecen diabetes mellitus.<sup>23</sup>

Se encontraron 5 genes correlacionados significativamente relacionados con la expresión de MYC; la apolipoproteína A4 se evidenció como un oncogén potencial en cáncer colorrectal debido a que tiene un sitio de unión de MYC en su región promotora. La apolipoproteína A4 se encuentra incrementada cuando ocurre un cambio en el polimorfismo de un solo nucleótido en 8q24. Las personas con incremento en la expresión de apolipoproteína A4 tienen una sobrevida más pobre que los pacientes con menor expresión de esta.

Lo anterior denota la asociación entre el daño del metabolismo de lípidos y la expresión aberrante de la Apolipoproteína A4 con la subsecuente carcinogénesis del tejido epitelial colorrectal, que tiene importancia en la síntesis de colesterol y metabolismo de lípidos.<sup>24</sup>

Un estudio publicado en Croacia en el año 2016 propone la asociación entre síndrome metabólico y el incremento del riesgo para cáncer colorrectal, la resistencia a la insulina es el mecanismo en común detrás de la obesidad y en consecuencia el aumento de riesgo

para diabetes mellitus tipo 2 cuyas manifestaciones están asociadas con un aumento de riesgo para pólipos adenomatosos colorrectales y cáncer colorrectal.<sup>25</sup>

La causa más común de enfermedad hepática crónica es la enfermedad de hígado graso no alcohólico, su incidencia se encuentra en aumento en paralelo con el aumento de la prevalencia de síndrome metabólico y obesidad debido a la dieta y estilos de vida no sanos.

Los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de hígado graso no alcohólico incluyen hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia y obesidad. Siendo un síndrome, consiste en varias enfermedades hepáticas incluyendo esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis, esteatosis simple, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.

Dentro de las teorías que sugieren dicha asociación se encuentra la teoría de los “dos golpes” por Day y James, propone que la resistencia a la insulina contribuye a la esteatosis, primer golpe, que consecuentemente sensibiliza al hígado al estrés oxidativo que sería el segundo golpe, causando inflamación, fibrosis y necrosis. Posteriormente se presentó la teoría de “golpes múltiples”, una vez más la resistencia a la insulina es el método básico que se relaciona a desregulaciones metabólicas. Como resultado final el hígado es sujeto de múltiples golpes que destruyen la protección hepática y subsecuentemente guían a inflamación y fibrosis.

Se ha evidenciado que el incremento de insulina y citocinas proinflamatorias promueven el crecimiento neoplásico de la mucosa colónica en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico, se asume que dicha enfermedad es la manifestación hepática de síndrome metabólico y la resistencia a la insulina es la clave para la función patogénica de esta enfermedad. El ambiente es propicio para el desarrollo del cáncer debido a la estimulación de IGF1 por la hiperinsulinemia, de esta manera se inhibe la apoptosis y permite la progresión en el ciclo celular promoviendo así lesiones tipo pólipos adenomatosos y en consecuencia cáncer colorrectal.<sup>25</sup>

### **2.1.5 Comorbilidades en cáncer de cérvix**

En un estudio realizado en el año 2009, en el Hospital Universitario de Gran Canaria, Las Palmas, España, se hace referencia a como la edad, es una variable pronostica importante de la mortalidad preoperatoria y de la supervivencia a largo plazo. En el estudio se utilizan pacientes con infarto agudo al miocardio y como se utiliza el índice de

comorbilidad de Charlson para evaluarlos y categorizarlos, por lo que se recomienda el uso del índice para mejorar la selección de que pacientes pueden ser sometidos a procedimientos quirúrgicos.<sup>3</sup>

El Instituto Nacional de Cancerología del Distrito Federal de México, publicó en el año 2013 un estudio en el cuál se habla sobre la relación de la hipertensión, diabetes, obesidad y sobrepeso. El estudio se realizó con 282 pacientes, de las cuales algunas tenían diabetes mellitus, otras obesidad y otras hipertensión; en el momento del diagnóstico del cáncer cervicouterino, un 48% estaba en etapa clínica I, un 13% en etapa II, un 20% en etapa III y un 16.5% en etapa IV, por lo que se explica cómo fisiopatológicamente la hipertensión, diabetes y obesidad desarrollan y promueven el avance del cáncer cervicouterino.<sup>26</sup>

En un artículo publicado en una revista de medicina de Chile, del año 2014, habla sobre la relación de la obesidad y el cáncer, dado que la obesidad es un factor de riesgo que puede promover varias enfermedades, entre ellas cardíacas o metabólicas, englobadas en el índice de Charlson. Estas pueden dar un puntaje mayor al índice, aumentando así el riesgo de mortalidad de pacientes. En el estudio mencionado se habla de cómo la obesidad influye en el desarrollo y progresión del cáncer, mencionando los diferentes mecanismos que utiliza la obesidad para lograr esto; se menciona también que las mujeres obesas tienen mayor mortalidad con cáncer cervicouterino.<sup>27</sup>

En un estudio taiwanés publicado en el año 2016, sobre el uso del índice de comorbilidad de Charlson para la evaluación de mortalidad preoperatoria en pacientes con cáncer analizó la base de datos de una aseguradora nacional de Taiwán, en donde se utilizan pacientes con 10 diferentes tipos de cáncer, que serían sometidos a cirugía. Se llegó a la conclusión que el riesgo de mortalidad variaba en cada diferente tipo de cáncer, pero este siempre iba a ser alto con pacientes mayores de 80 años, y acompañados de otras comorbilidades, así como hipertensión o diabetes mellitus. Por lo tanto, el índice de Charlson y su uso para evaluar el riesgo preoperatorio, es útil para evaluar si es necesario que los pacientes sean sometidos a tratamiento quirúrgico o no.<sup>28</sup>



## 2.2 Marco referencial

### 2.2.1 Generalidades del cáncer

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo, en 2015 se atribuyeron a esta enfermedad 8.8 millones de defunciones a nivel mundial según datos de la OMS, 1 de cada 5 países con ingresos bajos o medios dispone de los datos necesarios para impulsar políticas de lucha contra el cáncer. Cerca del 70% de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos medios o bajos, alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se deben a factores conductuales y dietéticos, como el índice de masa corporal elevado, una reducida ingesta de frutas y verduras, falta de actividad física y consumo de tabaco y alcohol.<sup>1</sup> Los 5 tipos de cáncer que causan mayor número de fallecimientos son los siguientes:

- Pulmonar (1.69 millones de defunciones).
- Hepático (788,000 defunciones).
- Colorrectal (774,000 defunciones).
- Gástrico (754,000 defunciones).
- Mamario (571,000 defunciones).<sup>1</sup>

Hoy en día el cáncer es una de las causas de mortalidad más frecuentes a nivel mundial ya que la mayoría de diagnósticos se realizan cuando su estadio es avanzado o el cáncer primario ya hizo metástasis hacia otros órganos. El cáncer es un crecimiento tisular anormal, producido por la división continua de células anormales; este puede originarse de cualquier tipo de célula, por lo que se clasifica en función del tejido y célula de origen. Existen tres diferentes subtipos, los sarcomas que provienen de tejido conectivo, los carcinomas que proceden de tejidos epiteliales, y las leucemias y linfomas que incluyen a los tejidos formadores de células sanguíneas.<sup>29</sup>

En Guatemala, el INCAN realizó en el año 2011 un estudio en el cual se registraron las personas nuevas atendidas y referidas provenientes de distintos centros asistenciales. En dicho estudio se evidenciaron 6,378 casos nuevos, de los cuales el 50% correspondía a neoplasias malignas y el 50% restante a neoplasias benignas.<sup>2</sup>

## 2.2.2 Cáncer de mama

### 2.2.2.1 Epidemiología del cáncer de mama

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuentemente encontrado en las mujeres (por encima del cáncer de ovario y de cérvix), es un tipo de cáncer que se puede presentar en mujeres de los países desarrollados, así como los países en vías de desarrollo.<sup>29</sup>

Aunque a nivel mundial se cuentan con estrategias de prevención en los países con ingresos bajos y medios, estas estrategias no pueden eliminar la mayoría de los casos de cáncer de mama que son diagnosticados, ya que en su mayoría el diagnóstico del cáncer se realiza en fases muy avanzadas, por lo que se insta a que la piedra angular en el control del cáncer de mama debe ser la detección precoz, promoviendo así el diagnóstico oportuno y de esta forma aumentar la supervivencia de los pacientes.<sup>29</sup>

Las tasas de supervivencia del cáncer de mama varían mucho en todo el mundo, se estima que en Norte América, Suecia y Japón la supervivencia es de 80% o más, pasando por 60% aproximado en los países con ingresos medios, en países de ingresos bajos se presenta un 40% de supervivencia. Las tasas bajas de supervivencia en los países poco desarrollados pueden explicarse debido a la falta de programas que apoyen la detección temprana y oportuna y la falta de servicios adecuados de diagnóstico y tratamiento.<sup>29</sup>

En Estados Unidos se diagnostican a más mujeres con cáncer de mama que en ningún otro tipo de cáncer, para el año 2017 se tenía estimado que se diagnosticarían con cáncer de mama invasivo a 252,710 mujeres y con cáncer de mama in situ a 63,410 mujeres, mientras que a los hombres se tiene un estimado de 2,470 casos de cáncer de mama.

La tasa de supervivencia a 5 años indica el porcentaje de personas que sobrevive al menos 5 años, después de que se ha detectado el cáncer, la tasa de supervivencia promedio a 5 años de las personas con cáncer de mama es del 90% y la tasa de supervivencia promedio a 10 años es del 83% para Estados Unidos. Dentro de estos datos estadísticos es importante señalar que el riesgo de cada persona de padecer cáncer de mama o de fallecer a causa del mismo depende de muchos factores asociados, como el tamaño del tumor, la cantidad de ganglios linfáticos con metástasis, la rapidez con la que el tumor crece y la eficacia del tratamiento. En Estados Unidos la mortalidad por cáncer de

mama ha disminuido en los últimos años, debido a fuertes esfuerzos en campañas de detección temprana y mejoras en el tratamiento.<sup>30</sup>

El cáncer de mama es el más común diagnosticado entre las mujeres latinoamericanas, en el año 2015 se esperaban 19,800 casos de mujeres latinoamericanas con esta enfermedad. De 2003 a 2012 las tasas de incidencia de cáncer de mama fueron relativamente estables tanto en un grupo de mujeres blancas hispanas como en mujeres blancas no hispanas, presentando una incidencia aumentada para las mujeres blancas no hispanas. La tasa de prevalencia de cáncer de seno es un 28% menor en las mujeres blancas hispanas que en las mujeres blancas no hispanas, estas diferencias se atribuyen a la variación que presentan los factores de riesgo que van a predisponer a padecer cáncer de mama, como por ejemplo las mujeres hispanas tienen más probabilidad de tener uno o más hijos en una edad más joven con relación a las mujeres blancas no hispanas que por lo regular tienen a su primer hijo en una edad más avanzada, siendo esto un factor protector contra el cáncer de mama.<sup>31</sup>

Otra causa que se le puede atribuir a estas variantes estadísticas es que las mujeres latinoamericanas presentan un menor uso de terapia hormonal durante la menopausia, deficiencia en el diagnóstico oportuno debido al menor uso de mamografías. La población de mujeres latinoamericanas también se ve afectada a padecer cáncer de mama por factores modificables como el consumo de alcohol, inactividad física y aumento de peso. El cáncer de mama es la causa principal de muerte entre las mujeres latinoamericanas, en 2015 se estimaba 2,800 casos de pacientes fallecidas por cáncer de mama, aunque de 2003 a 2012 las tasas de mortalidad por cáncer se vieron disminuidas para las mujeres hispanas en 1.3% al año, y 1.9% al año para las no hispanas.<sup>31</sup>

En Guatemala según datos aportados por el Centro Nacional de Epidemiología, el número de casos de prevalencia de cáncer de mama a partir de 2008 hasta 2013 ha sido fluctuante, pero permanece como uno de los tipos de cáncer más frecuentes en el país, tomando como referencia la población de mujeres comprendidas entre las edades de 25 - 69 años.<sup>32</sup>

El cáncer de mama representa una de las enfermedades que más preocupa en el país según datos del Instituto Nacional de Estadística se encuentra dentro de los 6 tipos de cáncer más letales que aquejan a la población guatemalteca, se evidencia las tasas de mortalidad por cada 100,000 habitantes para el cáncer de mama desde 2008 hasta 2013, tomando en cuenta las mujeres en las edades comprendidas de 25 - 69 años, dividiéndolas

por rangos de edades cada 5 años, la tasa de mortalidad para el año 2008 fue de 8 casos de cáncer de mama por cada 100,000 habitantes, para 2009 fue de 7 casos por cada 100,000 habitantes, para 2010 fue de 8 casos por cada 100,000 habitantes, para 2011 fue de 8 casos por cada 100,000 habitantes, para el año 2012 la tasa de mortalidad de cáncer de mama fue de 10 casos por cada 100,000 habitantes y para el año 2013 fue de 10 casos por cada 100,000 habitantes.<sup>32</sup>

#### 2.2.2.2 Etiología del cáncer de mama

A lo largo de la vida de las mujeres, las mamas van a sufrir diferentes tipos de cambios en cuanto al aspecto o textura que dependen del desarrollo hormonal y sexual que la misma experimenta en las diferentes etapas de su vida, otro aspecto que se puede evidenciar en las mamas es la variación del momento en ciclo menstrual en el cual se encuentre, produciendo cambios que pueden ser sintomáticos o asintomáticos en función del nivel de susceptibilidad que cada una presenta a las hormonas.<sup>33</sup>

El cambio de una célula normal a una célula con capacidades cancerígenas ocurre por múltiples alteraciones que se catalogan como mutaciones en los genes encargados de regular los mecanismos de control de la replicación celular, también se pueden presentar ciertos tipos de tumores los cuales pueden ser de origen benigno constituidos por células que se dividen en exceso, pero que no pueden crear invasión en los tejidos o dañar otras partes del organismo, a diferencia de los tumores malignos que estos se encuentran compuestos por células que se reproducen fuera de control que tienen la capacidad de destruir tejidos cercanos, dañar órganos (infiltración) y también trasladarse hacia otras partes del cuerpo para proliferar (metástasis). Aunque no se conocen exactamente los mecanismos por los cuales se desarrolla el cáncer de mama, si existen varios factores de riesgo que mantienen una estrecha relación con la aparición de la enfermedad dentro de los cuales se pueden mencionar: <sup>33</sup>

- Edad: el cáncer de mama puede afectar a la mujer a lo largo de cualquier etapa de la vida, el riesgo de padecerlo aumenta considerablemente con la edad y entre más grande sea la mujer tiene mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama. La mayor incidencia se concentra en las edades comprendidas entre el rango de 50 a los 65 años.<sup>33</sup>

- Antecedentes familiares de cáncer de mama: las mujeres que presentan antecedentes familiares con parentesco directo como lo son madre, hermana o hija con cáncer de mama, poseen un aumento en el riesgo de padecer la enfermedad, el riesgo puede llegar a elevarse cuando hay antecedentes de cáncer de mama en 3 o más familiares con parentesco directo y en especial si lo han padecido a edades tempranas; en este tipo de casos es de suma importancia realizar estudios genéticos para observar mutación en los genes BRCA1 y BRCA2, ya que se podría tratar de un tipo de cáncer de mama hereditario el cual se presenta entre el 5% al 10% de los casos.<sup>33</sup>
- Obesidad o sobrepeso: esta característica con respecto a la condición del peso se ve asociada al cáncer de mama, tomando en cuenta la condición nutricional comprometida de las pacientes, se ha observado que pueden presentar cáncer de mama a una edad más temprana en comparación con las pacientes que su estado nutricional se acerca al normal o ideal. Se cree que los estrógenos circulantes se presentan de forma más elevada en las pacientes que padecen sobrepeso u obesidad, y que los estrógenos (sobre todo el estradiol) poseen un potencial efecto carcinógeno a través del constante crecimiento del tejido tisular mamario. Una dieta balanceada y ejercicio físico son factores protectores contra diversas enfermedades y en particular contra el cáncer de mama.<sup>34</sup>
- Factores asociados a hormonas: dentro de los que se han observado que guardan relación con el desarrollo de cáncer de mama se pueden mencionar la menarquia precoz y la menopausia tardía, debido a que se mantiene una exposición más prolongada de hormonas a lo largo de la vida; otro factor hormonal condicionante es la ausencia de embarazo o tener el primer embarazo a una edad avanzada que se considerada después de los 30 años. La administración de anticonceptivos orales controlados ha demostrado ser otro condicionante hormonal para el desarrollo de cáncer de mama, pese a que su uso por breves periodos de tiempos puede tener un efecto protector, sin embargo, el uso prolongado (más de 8 años) de anticonceptivos puede tener un efecto perjudicial sobre la probabilidad del desarrollo de cáncer de mama por la exposición prolongada a hormonas.<sup>33</sup>
- Consumo de alcohol: existe poca información sobre el mecanismo por el cual el alcohol contribuye a la aparición del cáncer de mama, una de las propuestas apoya que el consumo de bebidas alcohólicas puede estimular la liberación de estrógeno y otras hormonas asociadas a este tipo de cáncer que estimulan la proliferación de

tejido glandular mamario, y como consecuencia la probable aparición del cáncer; otra de las razones por las cuales el alcohol promueve la aparición del cáncer es debido a que el alcohol daña el código genético de las células y de esta forma con el daño repetitivo se alteran los mecanismos reguladores de la replicación celular. Se estima que las mujeres que beben 3 bebidas alcohólicas por semana tienen un riesgo del 15% más alto de padecer cáncer de mama, cuanto más temprano se inicia el consumo de alcohol mayor riesgo existe de desarrollar el cáncer.<sup>35</sup>

- Consumo de tabaco: se ve fuertemente ligado al desarrollo de cáncer de mama como factor desencadenante, algunas sustancias como benzopireno, aminas aromáticas y las nitrosaminas están implicadas dentro de la carcinogénesis de la mama y son sustancias que se encuentran dentro del tabaco del cigarrillo, algunos estudios no han demostrado que exista relación alguna entre el tabaquismo y el cáncer de mama pero esto no descarta la posibilidad de que sea un factor influyente en la aparición de esta patología; existen estudios que demuestran una relación directa entre las mujeres que fuman y la aparición de tumores malignos de mama y se cree podría deberse a que las mujeres fumadoras experimentan mutaciones en el gen p53 en el tejido mamario; así también el fumar aumenta el riesgo de otras enfermedades como la menopausia a una edad más temprana debido a que los fumadores empedernidos pueden presentar niveles circulantes más altos de estrógenos y andrógenos.<sup>36</sup>

### 2.2.2.3 Patogenia del cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad que se caracteriza por el crecimiento anormal y descontrolado de las células pertenecientes al epitelio de los conductos mamaros o de los lobulillos mamaros, estas células forman un tumor que a menudo se puede observar mediante una mamografía o se puede palpar como una protuberancia mediante la exploración física, dicho cúmulo anormal de células en replicación descontrolada tienen la capacidad de diseminarse a otros tejidos adyacentes o lejanos. Los tipos histológicos de mayor frecuencia son el carcinoma ductal y el carcinoma lobulillar haciendo énfasis en el lugar de la mama en donde tiene origen el crecimiento celular descontrolado, con menor frecuencia podemos encontrar cáncer en los tejidos estromales que incluyen a los tejidos conjuntivos grasos y fibrosos propios de la mama. Aproximadamente el 5-10% son por causas hereditarias y el otro 90% son por causas esporádicas, el cáncer de mama ocurre

casi exclusivamente en las mujeres pero también los hombres lo pueden padecer, representa un porcentaje bajo (menos de 1% de los casos son reportados en hombres) y ocurre con mayor frecuencia entre los pacientes de 60 y 70 años de edad.<sup>37</sup>

Existe una hipótesis sobre una “célula madre del cáncer” la cual propone que los cambios malignos ocurren en una población de células madre con propiedades que son únicas y distintas en comparación con las células más diferenciadas. El tipo más probable de célula de origen para la mayoría de los carcinomas es la célula luminal que expresa receptor de estrógeno dado que la mayor parte de los cánceres son positivos para receptor de estrógeno y las lesiones precursoras como las hiperplasias atípicas son más similares a este tipo de células. El paso final de la carcinogénesis consiste en la transición del carcinoma in situ hasta lograr ser un carcinoma invasivo.<sup>38</sup>

La remodelación de la mama conlleva una serie de reacciones tisulares inflamatorias que son similares a las de la cicatrización de una herida, estos cambios pueden facilitar que un carcinoma in situ cobre poder invasivo. Más del 95% de las neoplasias malignas mamarias son adenocarcinomas, divididos en carcinomas in situ y carcinomas invasivos. A pesar de que existen pruebas de que todos los carcinomas de mama se originan en células en la unidad lobulillar de conductos terminales, persiste el uso de 2 términos que son lobulillar y ductal para hacer la descripción de los carcinomas in situ y los carcinomas invasivos. Por conveniencia en la actualidad se utiliza el término “lobulillar” para carcinomas de un tipo en específico y “ductal” se utiliza en sentido más general para los adenocarcinomas que no tienen otra designación.<sup>38</sup>

#### 2.2.2.4 Clasificación de los carcinomas mamarios

##### 2.2.2.4.1 Carcinoma in situ

- Carcinoma ductal in situ

Representa un tumor que con la ayuda de la nueva tecnología en mamografías su diagnóstico aumentó considerablemente desde un 5% hasta 15 - 30% de los carcinomas, este tipo de cáncer es detectado como causa de micro-calcificaciones; con menor frecuencia la fibrosis periductal alrededor del cáncer ductal in situ forma una densidad mamográfica que se puede apreciar como una masa levemente palpable, se detecta como

un hallazgo incidental en la biopsia realizada por otra lesión. El carcinoma ductal in situ consiste en un cúmulo de células malignas limitadas a los conductos y los lobulillos por la membrana basal, las células mioepiteliales se encuentran conservadas, aunque pueden presentarse disminuidas en número, puede extenderse pasando a través de los conductos y lobulillos, producir lesiones extensas que afecten un sector más amplio en la mama. Cuando el carcinoma ductal in situ afecta los lobulillos, los ácinos suelen aparecer un poco distorsionados y desplegados y adoptan un aspecto de conductos pequeños. El carcinoma ductal in situ ha sido dividido en 5 subtipos arquitecturales por sus diferencias en aspectos morfológicos: comedocarcinoma, sólido, cribiforme, papilar y micropapilar.<sup>38</sup>

El carcinoma ductal in situ puede acompañarse de manifestaciones en el pezón que son denominadas enfermedad de Paget la cual se presenta en el 1 - 4% de los casos de cáncer de mama, se presenta como una erupción con tono eritematoso que presenta una costra escamosa, la cual frecuentemente se acompaña de prurito. Existe otro tipo de carcinoma ductal in situ y es un tipo que presenta microinvasión el cual se diagnostica cuando existe un área de invasión a través de la membrana basal en el estroma que no llega a medir más 0.1 cm, este tipo de microinvasión se observa con más frecuencia con el comedocarcinoma, si sólo existen uno o pocos focos de microinvasión el pronóstico es muy similar al del carcinoma ductal in situ.<sup>38</sup>

- Carcinoma lobulillar in situ

El carcinoma lobulillar in situ es un hallazgo incidental puesto que no se asocia a presencia de calcificaciones o reacciones del tejido estromal que produzcan algún tipo de cambio en la densidad mamográfica, como consecuencia la incidencia se reporta en 1-6% de los casos de carcinoma en mama y no se ha visto afectada por la introducción de la tecnología en la mamografía. Este tipo de carcinoma es más frecuente en pacientes en edades jóvenes y cerca del 80 - 90% de los casos ocurren antes de la menopausia. El carcinoma lobulillar in situ rara vez distorsiona la arquitectura subyacente y los ácinos afectados permanecen reconocibles preservándose como lobulillos. Las pacientes que presentan carcinoma lobulillar in situ desarrollan carcinomas invasivos con una frecuencia similar a la de las pacientes que sufren carcinoma ductal in situ que no han llevado tratamiento.<sup>38</sup>



#### 2.2.2.4.2 Carcinoma invasivo

- Carcinoma ductal invasivo

Este tipo de carcinoma comprende el 70 - 80% de los carcinomas de mama, al examen macroscópico la mayoría de estos tumores son de consistencia firme y dura con un borde irregular, cuando este tumor es evaluado al corte o al momento de rasparlo produce un sonido arenoso, esto por la presencia de pequeños focos centrales puntiformes o hileras de estroma con elastosis de color blanco con aspecto de yeso y focos pequeños ocasionales con calcificación, es en casos aislados que este tipo de carcinoma presente bordes regulares y consistencia blanda. Los carcinomas bien diferenciados muestran formación de túbulos prominentes, núcleos redondos pequeños y raras figuras mitóticas. Los carcinomas moderadamente diferenciados pueden contener túbulos, pero también contienen grupos celulares sólidos o células infiltrantes aisladas, poseen un grado mayor de pleomorfismo nuclear y contienen figuras mitóticas. Los carcinomas que están poco diferenciados invaden muchas veces como nidos irregulares o láminas sólidas de células con núcleos irregulares agrandados, con una elevada tasa de proliferación y áreas de necrosis tumoral. Este tipo de carcinoma puede clasificarse con relación a su perfil de expresión genética que se puede medir en las cantidades relativas de ARNm de prácticamente cada gen, se han identificado 5 patrones principales de expresión genética en el grupo de carcinoma invasivo sin tipo especial o carcinoma ductal invasivo, los cuales son:

- Luminal A
- Luminal B
- Similar a la mama normal
- Similar al basal
- HER2 positivo <sup>38</sup>

El patrón con expresión Luminal A representa alrededor del 40-55% de los carcinomas sin tipo especial el cual es el grupo más amplio, su código genético está dominado por las decenas de genes de bajo control, es positivos para receptor de estrógeno con un proceso de transcripción aumentada. La mayoría de estos tumores son bien o moderadamente diferenciados y suelen afectar principalmente a mujeres posmenopáusicas, este cáncer es por lo general de crecimiento lento y responden bien a los tratamientos con hormonas

mientras que sólo una pequeña cantidad de estos tumores responden bien al tratamiento con quimioterapia.<sup>38</sup>

Con expresión Luminal B representa el 15 - 20% de los carcinomas sin tipo especial, son positivos para el receptor de estrógeno, en general son de grado más alto y su tasa de proliferación es más elevada y se presentan con una característica de sobreexpresar HER2/neu, tienen más probabilidad de hacer metástasis en los ganglios linfáticos y pueden no responder adecuadamente a la quimioterapia.<sup>38</sup>

Similar a la mama normal corresponden al 6 - 10% de los carcinomas sin tipo especial, representa un grupo pequeño de los tipos de carcinomas ductales invasivos con la cualidad de ser positivos para receptor de estrógenos y HER2/neu negativos, usualmente son bien diferenciados y poseen una semejanza en su patrón de expresión genética con el del tejido normal.<sup>38</sup>

Similar al basal corresponde al 13 - 25% de los carcinomas sin tipo especial y son notables por la ausencia de receptor de estrógeno, ausencia de receptor de progesterona y HER2/neu negativos, tienen expresión de marcadores típicos de las células mioepiteliales (queratinas basales, laminina, P-cadherina), las células progenitoras o posibles células madre, se les denomina como "basal" porque el término cubre todos estos tipos de células, son por lo general de alto grado y tienen una tasa de proliferación elevada que se asocia con un curso agresivo y metástasis frecuentes a vísceras y al encéfalo con un pronóstico desfavorable, alrededor del 15 - 20% presentan respuesta anatomopatológica completa a la quimioterapia, la curación es posible en este grupo de tumores quimiosensibles.<sup>38</sup>

HER2 positivo representa al 7 - 12% de los carcinomas sin tipo especial, este grupo comprende carcinomas negativos para receptor de estrógenos que sobreexpresan a la proteína HER2/neu, estos tumores suelen ser poco diferenciados con una tasa de proliferación elevada que se asocia a una alta frecuencia de metástasis encefálicas.<sup>38</sup>

- Carcinoma lobulillar invasivo

Se suelen presentar como una masa palpable o una densidad mamográfica con bordes irregulares, en algunos casos el tumor infiltra el tejido de forma difusa y causa poca desmoplasia, se ha dicho que los carcinomas de tipo lobulillar se presentan con más frecuencia bilateralmente, aunque hay estudios que no avalan esa teoría debido a posibles sesgos, la fracción real de carcinoma invasivo en la mama contralateral es de alrededor del

5 - 10%. Los datos morfológicos se caracterizan por la presencia de células tumorales infiltrantes no cohesivas (este es el dato característico histológico), dispuestas con frecuencia en fila india o en grupos más sueltos dispuestos en láminas, no se reconoce formación de túbulos y su aspecto citológico es igual al de las células de la hiperplasia lobulillar atípica y el carcinoma lobulillar in situ, en este tipo de tumor es frecuente encontrar células en anillo de sello que contienen un gota de mucina dentro de su citoplasma, la desmoplasia puede ser mínima o incluso estar ausente. Los carcinomas lobulillares invasivos bien y moderadamente diferenciados suelen ser diploides, positivos para receptor de estrógenos y asociados a carcinoma lobulillar in situ, rara vez presentan sobre expresión de HER2/neu, estos tumores tienen un perfil de expresión genética similar al de los tumores de tipo luminales A.<sup>38</sup>

#### 2.2.2.5 Cuadro clínico del cáncer de mama

Parte de la salud de la mama consiste en conocer cuáles son las características consideradas como normales desde cómo se ven hasta cómo se sienten, conocer con exactitud el cuadro clínico del cáncer de mama no supera ni reemplaza a los diagnósticos por imagen como la mamografía u otras pruebas de detección que pueden ayudar a detectar el cáncer de mama en etapas tempranas. El signo más común es una masa o protuberancia, por lo regular no presenta dolor, es de consistencia dura con bordes irregulares poco definidos, en algunos casos el seno también puede presentar como la sensibilidad a la palpación en la mama, masa de consistencia blanda y con bordes redondeados. Otros posibles síntomas del cáncer incluyen inflamación de toda la mama o a veces la inflamación se presenta en una misma área circunscrita y cuando se presenta inflamación no se siempre va a existir una masa palpable, irritación de la piel o formación de hoyuelos descrita como “piel de naranja”, dolor generalizado en la mama o en el pezón y en ocasiones se acompaña de retracción del pezón, enrojecimiento, descamación o engrosamiento de la piel de la mama o del pezón, secreción a través del pezón que no sea leche materna.<sup>39, 40</sup>

### 2.2.2.6 Diagnóstico del cáncer de mama

El diagnóstico precoz del cáncer de mama es un paso sumamente fundamental para conseguir un pronóstico favorable en la enfermedad, como primer paso se debe llevar a cabo la exploración clínica de las mamas junto con el examen ginecológico, el examen clínico debe realizarse anual a partir de los 25 años de edad por personal médico, el examen de mamas tiene como objetivo identificar alteraciones en la consistencia de la mama, también el autoexamen de mama el cual lo realiza la misma paciente y lo puede efectuar en su casa y debe realizarse mensual a partir de los 18 años de edad y a los 7 días después de que finaliza la menstruación, además la mamografía la cual se sugiere que se lleve a cabo anualmente como tamizaje en mujeres asintomáticas a partir de los 40 años de edad.<sup>41</sup>

#### 2.2.2.6.1 Examen físico

El examen clínico de la mama debe realizarse despacio y sin prisa prestando suma atención a cualquier alteración que se pueda presentar como cambios en el color de la piel, cambios en la turgencia de la piel, bultos o protuberancias en la mama, irregularidades o áreas de endurecimiento, cualquier secreción a través del pezón y evaluar áreas adyacentes de la mama.<sup>42</sup>

- Inspección: la paciente debe ser evaluada en un lugar donde se encuentre sentada con un respaldo de forma cómoda sin necesidad de tensar la espalda para mantenerse erguida y de frente al examinador o frente al espejo con los brazos en aducción, posteriormente con los brazos en abducción y finalmente con los brazos en posición de “jarra” realizando fuerza en posición de aducción, los aspectos a evaluar deben ser la asimetría, retracción, edema, aspectos de la piel de la mama como “piel de naranja” y eritema.<sup>42</sup>
- Palpación: con la paciente aún sentada de forma erguida se explorarán ambas mamas con el pulpejo de los dedos comprimiendo la mama hacia la pared torácica primero de forma suave y a continuación de forma más firme con la finalidad de lograr una palpación más profunda, posterior a esto se debe evaluar por palpación la cola Spencer y las fosas axilares, así como las fosas supraclaviculares, luego se coloca a la paciente en posición de decúbito supino y con los brazos en abducción

se realizará palpación superficial y profunda de todos los cuadrantes de la mama. Se llevará a cabo la finalización de la exploración con la expresión de los pezones con el objetivo de detectar secreciones, al evaluar el pezón también se debe describir localización, tamaño, consistencia, forma, movilidad y sensibilidad al tacto.<sup>42</sup>

#### 2.2.2.6.2 Mamografía

El diagnóstico por imagen en las patologías mamarias ha experimentado numerosos y muy importantes avances durante los últimos años, conservando su característica como imprescindible en el manejo clínico de las enfermedades que presentan las mamas. La mamografía es el mejor método para la detección de cáncer de mama, con sensibilidad del 80 - 95% y ha demostrado su eficacia como método de detección precoz en mujeres asintomáticas, sin embargo, el 10 - 15% de los tumores pueden pasar desapercibidos sobre todo en mujeres que presentan la densidad mamaria aumentada. Dentro de la mamografía la sistemática mejor aceptada es la realización de 2 proyecciones para cada mama, craneocaudal y oblicua a 45°, existen otras proyecciones que se pueden realizar como complemento de la evaluación que son la proyección latero-medial, medio-lateral, craneocaudal exagerada (o proyección de Cleopatra), craneocaudal rotada, intermamaria, compresión focalizada, axilar y proyecciones con magnificación.<sup>42, 43</sup>

Dentro de los hallazgos o signos mamográficos que se pueden relacionar con malignidad son nódulos que se asocian en su mayoría a tumores benignos o carcinomas que generalmente son de tipo infiltrante, las micro-calcificaciones agrupadas que pueden ser por motivo de carcinomas in situ y que están presentes en el 20 - 40% de los casos o lesiones benignas con diferentes grados de hiperplasia epitelial, las distorsiones que se presentan en el tejido fibroglandular, retracción cutánea o retracción del pezón, engrosamiento de tejido subcutáneo o trabecular, adenopatías en región axilar, pérdida en la arquitectura normal de la mama o presencia de calcificaciones.<sup>42</sup>

#### 2.2.2.6.3 Ecografía

Este método diagnóstico no ha demostrado mucha utilidad para ser usado como cribado en el cáncer de mama, aunque si presenta relevancia cuando es utilizado como complemento en el diagnóstico radiológico de pacientes con sintomatología o que presentan resultado de mamografía dudoso. La ecografía es de elección para realizarse en pacientes menores de 30 años es la que se realiza con transductores de alta frecuencia mayores de 7.5 MHz. Los aspectos a evaluar dentro de la ecografía abarcan los nódulos, calcificaciones, casos especiales como microquistes agrupados, quistes complicados, un nódulo cutáneo, cuerpos extraños, ganglios intramamarios o ganglios axilares y vascularización de la lesión que se evalúa, además debe incluir también las regiones axilares para la búsqueda de cualquier indicio de adenopatía, las regiones supraclaviculares, cervicales, y de los territorios de la cadena mamaria interna.<sup>42</sup>

#### 2.2.2.6.4 Resonancia magnética

El método de resonancia magnética ya sea que se implemente de manera aislada o asociada a la mamografía ha sido recomendada como técnica de cribado en mujeres que presentan riesgo elevado debido al hallazgo de mutaciones genéticas en algunos genes implicados en la carcinogénesis de la mama como el gen BRCA, pacientes con antecedentes personales o familiares de cáncer de mama o el diagnóstico histológico con características atípicas. La resonancia magnética basa su eficacia de detección de lesiones mamarias en la angiogénesis tumoral por lo que es necesario administrar un contraste paramagnético, así mismo permite estudios tridimensionales y con reconstrucciones en múltiples planos de cortes como lo son axiales, coronales, sagitales y oblicuos. Es importante que los datos recabados durante la resonancia sean correlacionados con los datos que aportan la mamografía y la ecografía a fin de llegar a conclusiones integrales sobre las lesiones encontradas.<sup>42</sup>

#### 2.2.2.6.5 Métodos de punción diagnóstica

Estos métodos tienen como objetivo fundamental la confirmación diagnóstica de las lesiones mamarias que son detectadas a través de las técnicas de imágenes, un paso que ha reducido el número de cirugías en mama para llevar a cabo diagnósticos y ha permitido realizar una mejor planificación para el tratamiento del cáncer en la mama.

- Punción aspiración con aguja fina (PAAF)

Técnica ampliamente utilizada desde hace décadas como método diagnóstico para lesiones en la mama la cual permite obtener una porción de células para llevar a cabo el respectivo análisis citológico, la PAAF se puede realizar utilizando la ayuda de guía ecográfica para una punción eficaz sin importar si la lesión es palpable o no, se realizan maniobras de entrada y salida en la misma manteniendo la aguja en aspiración en todos los planos para recoger una cantidad significativa de células que puedan ser analizadas. La sensibilidad de la técnica es muy variable entre 70 - 90% por que los falsos negativos no son infrecuentes, ante cualquier resultado atípico o sospechoso siempre se debe llevar a cabo el diagnóstico histológico mediante biopsia percutánea quirúrgica, otras indicaciones que se pueden mencionar para la PAAF es la diferenciación entre lesiones sólidas o quísticas, estudio citológico de áreas palpables en la mama y punción de adenopatías axilares. <sup>42</sup>

- Punción biopsia con aguja gruesa (BAG)

Método diagnóstico que se ha impuesto como la técnica de elección en el diagnóstico histológico de las lesiones en mama, tanto en las lesiones palpables como en las no palpables, la BAG es una técnica que presenta un alto rendimiento diagnóstico debido a que aporta mayor seguridad, rapidez, ausencia de complicaciones y un costo bajo. Por lo general se extraen de 3 a 5 muestras por punción, la principal ventaja es que se obtiene un diagnóstico histológico de todo tipo de lesiones con una probabilidad de obtener muestras insuficientes muy inferior a la citología, su seguridad diagnóstica con guía ecográfica es muy alta y supera el 95%, dentro de los inconvenientes se encuentra el error en la técnica de toma de la muestra, infravaloración histológica. La BAG está indicada en las lesiones palpables y no palpables con sospecha intermedia o alta como las categorías de BI-RADS

4 y 5, presenta algunas complicaciones como la formación de hematomas debido al mayor diámetro de la aguja para realizar la punción, aunque estos son de pequeño tamaño y con resolución espontánea.<sup>42</sup>

- Biopsia asistida por vacío (BAV)

Una técnica que se utiliza desde los años de 1990 y funciona mejor como alternativa a la biopsia quirúrgica. La BAV se basa en la combinación de un dispositivo de vacío junto con una aguja que contiene un recámara donde se introduce la muestra del tejido que se punciona y un bisturí giratorio que la secciona, los calibres de agujas más utilizados son 7G y 11G, una de las ventajas que presenta este método es que permite la obtención de muestras de forma continua y contigua por lo que el volumen de tejido que se extrae es alto redondeando los 3 cm y el rendimiento diagnóstico supera a la BAG aunque por el sistema que implementa representa con costo más elevado. Las complicaciones que presentan son similares a las de la BAG y si se realizan los cuidados adecuados después de la toma de biopsia no representan mayor riesgo las complicaciones de sangrado, formación de hematoma y cicatrización. Una limitación que puede presentar la BAV es que la lesión se obtiene fragmentada esto debido al sistema de corte que la BAV implementa para extracción de la muestra, por lo que en algunos casos se puede dificultar el estudio de la arquitectura y los márgenes de la lesión. Se considera más como una alternativa en comparación con la biopsia quirúrgica por lo que dentro de sus indicaciones serían aquellas en las que sea necesaria la obtención de un mayor volumen de muestra, las indicaciones se clasifican en función de la intención del procedimiento y el momento en que se realiza la punción.<sup>42</sup>

- BLES (Breast Lesion Excision Sample)

Es una técnica de reciente introducción en la que se puede realizar la escisión de la lesión en una única pieza mediante la implementación de radiofrecuencia, es una técnica que se reserva casi exclusivamente para extirpación de lesiones de alto riesgo con buenos resultados ya que permite el análisis de la arquitectura de la lesión y sus márgenes. Los inconvenientes que puede presentar esta técnica es la limitación en el tamaño de las lesiones, las morbilidades que acompañan a estas lesiones, la morbilidad añadida por la utilización de radiofrecuencia y el tamaño de la agresión cutánea que ésta representa.<sup>42</sup>



#### 2.2.2.6.6 Biopsia quirúrgica

- Marcaje con arpón en lesiones no palpables: si la lesión no es palpable en la mama es necesario implementar una guía metálica a modo de un fino alambre que se conoce como “arpón”, esta guía metálica es introducida en la lesión de la mama a través de una aguja con la ayuda de ecografía o mamografía para guiar adecuadamente la punción, el arpón es introducido con anestesia local en la mama y su finalidad es orientar al cirujano durante el procedimiento quirúrgico para asegurarse de que la lesión ha sido extraída correctamente, la implementación de este método le permite al cirujano extraer la lesión completamente además de extraer también parte del tejido circundante a la lesión.<sup>44, 45</sup>
- Biopsia incisional: en este tipo de biopsia quirúrgica se extrae una parte del área que causa sospecha de lesión tumoral en la cual se obtiene suficiente tejido para poder llevar a cabo un diagnóstico.
- Biopsia por escisión de la lesión: en este otro tipo de biopsia se extrae la totalidad del tumor o del área anormal con sospecha de tumoración, tomando en cuenta que se puede o no hacer el intento de extraer un borde del tejido mamario normal.
- Biopsia de ganglio centinela: en este tipo de biopsia el cirujano identifica el primer ganglio linfático a donde probablemente se propagó el proceso tumoral, a este primer ganglio que sufre propagación maligna se le conoce como ganglio centinela. Para efectuar este procedimiento el cirujano debe inyectar una sustancia radioactiva y/o un colorante azul en el tumor, el área alrededor del tumor o en el área alrededor del pezón, los vasos linfáticos serán los encargados de llevar estas sustancias por la misma vía en la que el proceso maligno se va a diseminar hacia el ganglio linfático más cercano (ganglio centinela). Después de que se inyecta la sustancia marcadora el ganglio centinela se puede localizar mediante el uso de un dispositivo especial que detecta la radioactividad en el ganglio marcado, o mediante la identificación del ganglio linfático que se haya tornado azul, una vez localizado el ganglio el cirujano debe realizar una incisión en la piel para poder extirpar el ganglio o los ganglios que hayan sido marcados.<sup>44</sup>

## 2.2.2.7 Estadificación del cáncer de mama

### 2.2.2.7.1 TNM

La clasificación TNM por el significado de sus siglas (T: tumor, N: nódulos linfáticos, M: metástasis) se encarga de evaluar estas características en las mamas para poder determinar el grado de complejidad que tendrá en su abordaje de tratamiento. La última modificación de esta clasificación se realizó en el año 2010, en esta última actualización se hace importante énfasis en el uso de los métodos diagnósticos por imágenes como la mamografía, ecografía y la resonancia magnética, además que la medición microscópica sea utilizada para carcinomas invasivos pequeños que pueden ser incluidos en un solo bloque de parafina. Otra característica que resalta es la recomendación de estimar el tamaño de las neoplasias in situ ya sean ductales o lobulillares dado que influye en la decisión terapéutica a tomar.<sup>41</sup>

## 2.2.2.8 Comorbilidades del cáncer de mama

La mayoría de los pacientes oncológicos presentan el padecimiento de múltiples enfermedades asociadas a su enfermedad de base que en este caso es el cáncer, dichas enfermedades representan un grado mayor de complejidad con respecto al tratamiento y riesgo de mortalidad que presentan los pacientes. La comorbilidad adquiere importancia en función de la edad del paciente ya que presenta una elevada incidencia en pacientes de la tercera edad. Se entiende como comorbilidad a la presencia de una o más enfermedades entre pacientes que presentan una enfermedad índice, y se suele medir por la suma con respecto al número de enfermedades presentes en un mismo paciente, existen escalas para la medición combinada del número de enfermedades y la gravedad representada para cada paciente siendo una de las escalas más utilizadas el índice de Comorbilidad de Charlson, que basa su categorización en un puntaje dado para cada una de las comorbilidades y de esa manera categorizar al paciente con riesgo muy alto, alto, medio o bajo de mortalidad en un periodo corto de tiempo. Se ha observado que dentro de las comorbilidades que más acompañan a los pacientes oncológicos se encuentran la

hipertensión arterial, cardiopatías, insuficiencia renal, obesidad, neumopatías, diabetes, alteraciones hematológicas, entre otras.<sup>5</sup>

#### 2.2.2.9 Tratamiento del cáncer de mama

##### 2.2.2.9.1 Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama

Se deben de considerar dos aspectos importantes en este tratamiento, la cirugía de la propia glándula mamaria y la cirugía de su drenaje linfático, se utilizan tratamientos sistémicos para disminuir el tamaño de la lesión y valorar que tan buena respuesta tienen al mismo. Otro aspecto fundamental que evaluar es el momento óptimo para llevar a cabo la cirugía y obtener el mayor beneficio. Las nuevas técnicas en cirugía oncológica desde un enfoque con mayor estética han hecho posible aumentar el número de tratamientos conservadores consiguiendo de esta forma mejores resultados tanto en estética como en beneficio oncológico para la paciente. El tipo de tratamiento quirúrgico sobre la mama depende fundamentalmente de su estadificación la cual guarda relación con el tamaño del tumor y el tamaño de la mama y la existencia de lesiones en ganglios linfáticos cercanos o lejanos.<sup>42</sup>

- Cirugía conservadora

Es una elección de tratamiento quirúrgico que se lleva a cabo con mutilación mínima de la mama con buen resultado estético, obteniendo el máximo control posible sobre la enfermedad local, para este tipo de tratamiento son candidatas las pacientes que se encuentren con lesiones T1-3 con N0-1 y M0 de la clasificación de TNM, sin embargo, se deben considerar la relación que existe entre el tamaño del tumor y el tamaño de la mama ya que se realizará cirugía conservadora siempre y cuando esta relación lo permita. Dentro de las condiciones que conlleva este tratamiento quirúrgico es el tratamiento obligatorio con radioterapia y la aceptación de las complicaciones de esta por parte de la paciente.

Existen varios tipos de cirugía conservadora, las cuales son:

- Tumorectomía: no abarca la resección quirúrgica de la piel, se basa exclusivamente en la extirpación de la lesión con un margen de seguridad alrededor.

- Segmentectomía: extirpación amplia de un segmento completo de la mama afectada, no incluye la resección de la piel.
- Cuadrantectomía: consiste en la extirpación de un cuadrante de la mama afectada incluyendo la piel del cuadrante completo.
- Disección ganglionar: en este procedimiento se extirpan generalmente 20 o menos ganglios linfáticos del área debajo del brazo (axila) y se examinan para determinar si existe propagación de la lesión maligna, por lo general la disección ganglionar axilar se puede realizar al mismo tiempo que la mastectomía o la cirugía conservadora. Para encontrar la localización de los ganglios que serán sometidos a disección ganglionar se implementa el método diagnóstico de ganglio centinela y se deben extirpar los ganglios que hayan sido marcados con la sustancia radioactiva o con el colorante azul, otros casos en los que se puede realizar la disección ganglionar axilar y sin necesidad de realizar el ganglio centinela es cuando se tiene el resultado de una biopsia previa que muestra la afectación de uno o más de los ganglios linfáticos axilares con células cancerosas.<sup>46, 47</sup>

La cirugía conservadora está contraindicada de forma absoluta en pacientes gestantes en las que sería preciso realizar radioterapia adyuvante antes de finalizar el embarazo, pacientes que presenten microcalcificaciones extensas, lesiones multicéntricas y en casos de márgenes positivos en los que se ha realizado una re-escisión.<sup>42</sup>

- Mastectomía

Como su nombre lo indica, significa la resección quirúrgica de la glándula mamaria que abarca piel, el complejo areola-pezones y todo el tejido glandular mamario, la mastectomía se puede realizar en sus dos variantes más comunes que es la mastectomía simple o total y la mastectomía radical modificada, en el caso de mastectomía radical debe incluirse en la resección la fascia del músculo pectoral mayor ya que esta fascia representa el límite posterior del tejido glandular de la mama. Otras técnicas de mastectomía son la ahorradora de piel también llamada skin-sparing y la ahorradora de complejo areola-pezones también llamada nipple-sparing.<sup>42</sup>

- Mastectomía simple: es también conocida como mastectomía total, este tipo de procedimiento quirúrgico tiene como único propósito la extirpación del tejido mamario afectado incluido el complejo areola-pezones, y puede considerarse extirpar

alguna porción de piel de la mama dependiendo si se pretende realizar el cierre directo de la herida operatoria o si se pretende llevar a cabo una cirugía de reconstrucción estética de forma inmediata a la mastectomía, esta es la cirugía de elección en casos de carcinoma ductal in situ extenso y en casos de que vaya a ser utilizada como cirugía profiláctica.<sup>46</sup>

- Mastectomía radical modificada: es un procedimiento quirúrgico en el cual se extirpa el tejido mamario afectado incluyendo el complejo areola-pezón junto con la grasa axilar de los niveles I y II de Berg (nivel I: ganglios presentes entre la piel de la base de la axila hasta el borde lateral o externo del músculo pectoral menor, nivel II: ganglios situados por detrás del músculo pectoral menor, entre su borde medial y lateral, nivel III: ganglios localizados medialmente al borde medial o interno del pectoral menor), en su variante de mastectomía radical modificada tipo Patey se debe extirpar el músculo pectoral menor para poder acceder con mayor facilidad al vértice axilar, en la variante de mastectomía radical modificada tipo Madden se conservan ambos músculos pectorales.<sup>46</sup>

#### 2.2.2.9.2 Radioterapia en cáncer de mama

La radioterapia supone un complemento en el tratamiento del cáncer de mama indicado como adyuvante al tratamiento quirúrgico, logrando reducir la recidiva en dos tercios lo que se asocia a una mejora significativa en la tasa de supervivencia para las pacientes con cáncer de mama.<sup>42</sup>

Las indicaciones para iniciar el tratamiento con radioterapia son:

- Mama: después de realizada una cirugía conservadora ya sea en carcinomas infiltrantes como en carcinomas intraductales, también en tumores localmente avanzados que al completar tratamiento con quimioterapia como neoadyuvante no han tenido buena respuesta y aún no son quirúrgicos
- Tumor: cuando no puede llevarse a cabo el procedimiento quirúrgico por reacción negativa de la paciente, por imposibilidad o contraindicación médica.
- Fosa supraclavicular homolateral: la irradiación está indicada en todas las pacientes que presentan afección ganglionar, antecedente de linfadenectomía insuficiente (menos de 10 ganglios), afección supraclavicular o tumores en etapas avanzadas.

- Nivel I y II axilar: a este nivel está indicada la radioterapia si se presenta enfermedad axilar con gran volumen o persistente, antecedente de linfadenectomía insuficiente o ausencia de antecedente de linfadenectomía, el tratamiento deberá abarcar los ganglios a este nivel.
- Cadena mamaria interna: casi siempre su irradiación es infrecuente ya que es una técnica compleja con alto riesgo de toxicidad cardíaca y pulmonar.
- Pared torácica: la irradiación está indicada en paciente que presenten recidiva local que con anterioridad no haya sido irradiada o que haya experimentado cirugía radical en casos de lesiones localmente avanzadas como en la clasificación T3 o T4 del TNM.
- Cuadrante parcial de la mama: se utiliza en pacientes con bajo riesgo de recaída local, se logra administrar una dosis suficiente al lecho tumoral en una única sesión transoperatoria o en varias sesiones administradas en una semana con braquiterapia o radioterapia externa conformada sin incluir toda la mama como es habitual.<sup>42</sup>

#### 2.2.2.9.3 Quimioterapia en cáncer de mama

De manera tradicional el estado de los ganglios linfáticos ha constituido el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, lo cual permite definir 2 grandes grupos de pacientes aquellas con y sin afectación de ganglios axilares. En el primer caso siempre existía indicación de tratamiento con quimioterapia, mientras que para el segundo caso las pacientes que no presentan afección axilar el uso de la quimioterapia se decide en base a factores histológicos adversos. En la actualidad se sabe que la clasificación basada en la afectación axilar no justifica “per se” la indicación de la quimioterapia y engloba en un mismo grupo a pacientes con características biológicas y pronosticas diversas, y que el cáncer de mama se subdivide en 4 grandes subtipos moleculares (luminal A, luminal B, HER2 positivo y basal) con un comportamiento clínico diferente entre cada uno, siendo los tumores luminales A los de mejor pronóstico y los menos quimiosensibles, los tumores luminales B constituye un grupo más agresivo con peor pronóstico, y poseen mayor quimiosensibilidad que los luminales A, los tumores HER2 son biológicamente de mayor agresividad constituyendo los tumores de peor pronóstico.<sup>42</sup>

### 2.2.3 Cáncer gástrico

El estómago es la porción dilatada del tubo digestivo, comprendida entre el esófago y el intestino delgado. Es una víscera hueca que funciona como reservorio de alimentos y el responsable del procesamiento físico y químico de los mismos.<sup>48</sup>

#### 2.2.3.1 Epidemiología del cáncer gástrico

En 2015 el cáncer gástrico es el cuarto de los cinco tipos de cáncer que causan el mayor número de muertes con un total de 754,000, según la Organización Mundial de la Salud.<sup>1</sup> En las últimas décadas se ha observado una disminución global en la incidencia sin embargo sigue ubicándose entre los cinco tipos de cáncer más frecuentes en el mundo, con una incidencia global de 952,000 casos nuevos al año, los índices más altos se encuentran en el Extremo Oriente siendo el Estado de Japón el país con mayor incidencia de cáncer gástrico de todo el mundo seguido por los países de Corea, Costa Rica, Chile, Ecuador, Bielorrusia y Rusia. Las regiones de menor incidencia son Norteamérica, el norte de África, el sur de Asia y Australia.<sup>49</sup>

Según la Organización Panamericana de la Salud cada año se producen aproximadamente más de 85,000 casos nuevos de cáncer gástrico y 65,000 muertes por este mismo cáncer en las Américas. Se evidenció que en América Latina y el Caribe las tasas de mortalidad e incidencia por cáncer gástrico son mayores que en Norteamérica, siendo 18% y 11% respectivamente, en comparación con el Norteamérica con tasas de incidencia del 3% y de mortalidad del 4%. De igual forma se estima que estas tasas se duplicaran en América Latina y el Caribe, para el año 2030.<sup>50</sup>

En Guatemala se cuenta con poca información sobre la carga que representa el cáncer gástrico. Existe un registro de datos realizado por el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” en el año 2015 donde el cáncer gástrico se encuentra entre los tumores más frecuentes reportados con un total de 156 casos de los pacientes oncológicos atendidos en esta institución, específicamente siendo el adenocarcinoma gástrico el más frecuente.<sup>7</sup>

### 2.2.3.2 Etiología del cáncer gástrico

Actualmente se considera que el desarrollo del cáncer gástrico de tipo intestinal corresponde a un proceso multifactorial, una característica común en el inicio y progresión de este tipo de cáncer es la inflamación. La infección por *Helicobacter pylori* constituye la principal causa de inflamación gástrica y el principal agente etiológico de este tipo de cáncer, sin embargo, existen otros factores que pueden influir sobre el desarrollo del cáncer como la dieta, específicamente, la ingesta elevada de sal.<sup>49</sup>

#### 2.2.3.2.1 Factores ambientales

- *Helicobacter pylori*

Es una bacteria gramnegativa, microaerófila, coloniza selectivamente el epitelio gástrico ácido. A nivel de la mucosa gástrica provoca una inflamación crónica, la mayoría de los pacientes que poseen la infección permanecen asintomáticos a lo largo de su vida y solo aproximadamente el 15% de esta población presentan manifestaciones clínicas las cuales van desde ulcera péptica y la gastritis atrófica hasta cáncer gástrico. El riesgo de desarrollar cáncer gástrico como consecuencia de la infección crónica por *H. pylori* depende de diferentes factores, como la cepa bacteriana, la duración de la infección y la presencia o ausencia de otros factores de riesgo.<sup>49</sup>

Existe relación directa de causalidad de cáncer gástrico con la infección por *Helicobacter pylori* y se encuentra modulada por la interacción de tres grupos de fuerzas etiológicas antes mencionadas. Algunos investigadores proponen que el mecanismo de carcinogénesis está basado en la inactivación epigenética de genes represivos en las células epiteliales gástricas, una segunda hipótesis propuesta refiere que la infección por *Helicobacter pylori* induce daño al ADN por enzimas oncogénicas como la sintetasa inducible de óxido nítrico y la espermino-oxidasa. La virulencia de la cepa infecciosa está determinada por dos genes que inducen la secreción de dos toxinas, una citotóxica definida por el gen “CagA” y una enzima vacuolizadora definida por el gen “VacA”.<sup>53</sup> Un estudio realizado en la Universidad de Osaka en Japón informó que la proteína “CagA” puede producir a través de hipermetilación e inactivación de let-7, la activación de ERK y RAS, los cuales inducen directamente en la proliferación celular.<sup>52</sup>



Un estudio realizado en Rumania, con 1,218 casos de cáncer gástrico, evidenciaron que el 57.4% de los pacientes resultaron positivos para el test de ureasa, por lo que se determinó que la triada de gastritis crónica, infección por *Helicobacter pylori* y el tabaquismo está asociado con el aumento de la incidencia de cáncer gástrico. De igual manera se realizó un estudio en Nigeria donde se estudiaron 1,036 casos con lesiones precancerosas gástricas, revelando que el 80% de los pacientes poseían infección activa por *Helicobacter pylori* y gastritis crónica en todos los casos.<sup>53</sup>

- Cáncer gástrico y virus de Epstein-Barr

Se ha demostrado que polimorfismos genéticos y la infección por el virus de Epstein-Barr tienen un papel importante en el cáncer gástrico. Desde hace décadas se ha evaluado la presencia del VEB en pacientes con cáncer gástrico, la primera vez en 1990 por Burke y colaboradores en donde evidenciaron el VEB por medio de PCR en pacientes con cáncer gástrico linfopitelial. Truong y colaboradores detectaron de igual manera VEB en 83% de pacientes con cáncer gástrico y se evidencio ausencia de la proteína LMP-1, concluyeron que el virus no está presente en el estado maligno del tumor, pero podría participar en la fase temprana de la enfermedad. Se han propuesto dos mecanismos por los cuales el VEB puede ser factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico: 1) por acción independiente y 2) por sinergia con *Helicobacter pylori*.<sup>54</sup>

En cuanto al primer mecanismo se ha demostrado que EBNA-1 es esencial para mantener el estado de latencia del virus del Epstein Barr en el cáncer gástrico y éste es el único antígeno del virus expresado en todas las neoplasias asociadas al mismo. Los EBER están sobreexpresados en el cáncer gástrico de tipo intestinal y estos microARN están involucrados en los siguientes fenómenos: oncogénesis, adhesión celular, señales de transducción, regulación de la apoptosis, expresión y secreción del factor de crecimiento similar a la insulina y del factor de crecimiento autocrino de las células gástricas cancerígenas.<sup>54</sup>

Con respecto al segundo mecanismo se han planteado algunas hipótesis sobre como interaccionan los dos patógenos favoreciendo así el desarrollo del cáncer gástrico: a) un efecto aditivo de la inflamación producida por los dos agentes incrementaría el daño tisular con mayor riesgo de desarrollar lesiones precancerosas b) interacción entre moléculas del virus del Epstein Barr y de *Helicobacter pylori* medida por la proteína cinasa C y c) producción de monocloroamina oxidante por parte de *Helicobacter pylori*, compuesto que

favorece la replicación del virus del Epstein Barr latente en el epitelio gástrico induciendo así cambios morfológicos y la expresión del antígeno temprano del virus en células cancerígenas.<sup>54</sup>

- Dieta

Existe relación entre numerosos factores dietéticos y el riesgo de cáncer gástrico, como una dieta con alto contenido de sal, alimentos ahumados, nitratos, alimentación baja en frutas y verduras frescas, ingesta elevada de grasas, alimentos fritos, aflatoxinas y las carnes rojas.<sup>49</sup>

Los posibles mecanismos para determinar que el consumo de sal y comidas preservadas aumenten el riesgo de aparición de cáncer gástrico son: a) potenciación de colonización y virulencia del *Helicobacter pylori*; b) alteración de la mucosa que conlleva a una mayor exposición de componentes nitrosos y c) causa una respuesta inflamatoria del epitelio gástrico aumentando la proliferación celular y la probabilidad de mutación.<sup>55</sup>

El alto consumo de sal fue reconocido como un importante factor de riesgo de cáncer gástrico, estudios recientes en humanos mostraron un efecto sinérgico entre el consumo de sal y la infección por *Helicobacter pylori*, que probablemente se deba a una sobre regularización en la síntesis de “CagA” en la bacteria.<sup>14</sup>

En 1965, Joossens y colaboradores plantean la teoría de sal, derivada del análisis de la mortalidad por cáncer gástrico y enfermedad cerebro vascular. Este autor analiza retrospectivamente la mortalidad por ambas enfermedades en diferentes países, encontrando una importante asociación entre ellas. Existe evidencia que relaciona el consumo de sal con la hipertensión arterial y también con el desarrollo de lesiones degenerativas de la mucosa gástrica. Joossens propone la participación del consumo de sal como factor común en la historia natural de ambas enfermedades.<sup>56</sup>

- Tabaco y alcohol

En múltiples estudios epidemiológicos realizados se ha llegado a la conclusión que el tabaco es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico. En un estudio realizado por Otzoy H, Torres L, Orosco P (2013), de serie de casos del total de pacientes operados de cáncer gástrico en el Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguia Lima de la provincia de Cienfuegos, de enero de 2009 a diciembre de 2011, se evidenció que el

tabaquismo fue el principal factor de riesgo, presentándose en un 92.98% de los pacientes, seguido del alcoholismo con un 52.63%.<sup>53</sup>

- Nivel socioeconómico

Se ha observado la correlación del nivel socioeconómico bajo con una mayor incidencia de cáncer gástrico, debido a factores como la falta de higiene, la infección por *Helicobacter pylori*, mayor exposición a carcinógenos ambientales en los trabajos diarios y la falta de refrigeración de los alimentos. En un estudio de casos y controles donde se entrevistaron a 96 pacientes con cáncer gástrico se observó que el 37.1% de los casos y el 82.6% de los controles contaban con refrigeradora para la conservación de alimentos en sus viviendas, encontrando un factor de riesgo para la incidencia de cáncer gástrico no tener refrigeradora.<sup>57</sup>

#### 2.2.3.2.2 Factores genéticos

Una persona con un familiar de primer grado con cáncer gástrico tiene un riesgo relativo de 2 o 3 veces mayor de desarrollar la enfermedad que la población en general.<sup>49</sup>

La expresión más típica es el cáncer gástrico hereditario, síndrome autosómico dominante consecuencia de una mutación germinal en el gen CDH1, el cual codifica a la proteína de adhesión E-cadherina. Los pacientes con esta mutación desarrollan adenocarcinoma gástrico de tipo difuso y constituye un 0.5 a 1% de los casos de cáncer gástrico, sin embargo, existe de igual manera el cáncer familiar de tipo intestinal.<sup>49, 52, 58, 59</sup>

De igual manera el cáncer gástrico también pertenece al espectro de tumores en otros tipos de síndromes predisponentes de cáncer, como en el cáncer hereditario colorrectal no polipoide, síndrome de Li-Fraumeni, poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Peutz-Jeghers.<sup>59</sup>

### 2.2.3.2.3 Procesos premalignos

También existen condiciones médicas predisponentes para el desarrollo del cáncer gástrico como el esófago de Barrett, gastritis crónica atrófica, anemia perniciosa, metaplasia o displasia intestinal. Otros factores son los pólipos gástricos, los adenomas gástricos, antecedentes de gastrectomía subtotal y la enfermedad de Menetrier.<sup>60</sup>

Un estudio realizado en Suecia, en donde se estudiaron 405,000 pacientes con endoscopia digestiva alta que mostraba tanto una mucosa normal o alterada evidenció que después de 20 años de seguimiento que 1 de cada 256 pacientes con mucosa normal, 1 de cada 85 pacientes con gastritis trófica; 1 de cada 39 pacientes con metaplasia intestinal y 1 de cada 19 pacientes con displasia desarrollaron en un momento determinado cáncer gástrico.<sup>55</sup>

La atrofia del área oxíntica es una condición de riesgo para el cáncer gástrico. De igual manera la gastritis autoinmune del fondo gástrico o tipo 1 está directamente relacionada con la anemia perniciosa, condición clínica que presenta cáncer gástrico en el 10 al 30% de los casos, sin embargo, es causa de menos del 1% de los casos de cáncer gástrico.<sup>55</sup>

### 2.2.3.3 Patogenia del cáncer gástrico

El cáncer gástrico es un grupo heterogéneo de tumores de diferente histopatología, mecanismos, asociaciones patogénicas y comportamiento clínico. Una de las clasificaciones más utilizadas para la caracterización del cáncer gástrico es, la clasificación de Lauren.<sup>58</sup>

La clasificación de Lauren divide al cáncer gástrico en dos tipos: el de tipo difuso y el intestinal. El tipo intestinal corresponde a los carcinomas gástricos bien o moderadamente diferenciados, se caracteriza por la presencia de formaciones glandulares y células epiteliales, las cuales tienen morfología parecida a las células intestinales, las cuales crecen formando nódulos con amplios frentes cohesivos, se encuentra habitualmente en el antro pilórico y en zonas donde precedía la metaplasia intestinal, macroscópicamente poseen forma polipoide o ulcerada con bordes elevados. Existe una clasificación la cual ayuda a categorizar las lesiones macroscópicas y así ayudar por medio de exámenes diagnósticos y complementarios el estadio de la enfermedad. El tipo difuso es infiltrativo, son mal

diferenciados con células dispersas que invaden en forma individual o en pequeños grupos, por lo que es posible observar células en anillo de sello y mucina dispersa por el estroma, su crecimiento es infiltrativo a los fascículos y al tejido conjuntivo y se localiza comúnmente en el fundus gástrico.<sup>61</sup>

#### 2.2.3.4 Cuadro clínico del cáncer gástrico

El adenocarcinoma gástrico en etapas tempranas es superficial y no produce síntomas, por lo que esta enfermedad no presenta manifestaciones patognomónicas que orienten a un diagnóstico clínico precoz, sin embargo, presentan signos o síntomas que pueden llegar a indicar cierta sospecha de la enfermedad como lo que es comúnmente la enfermedad péptica, la anemia crónica hipocrómica, pérdida de peso sin una explicación clara se debe hacer sospechar esta patología.<sup>58</sup>

Los síntomas suelen aparecer cuando la enfermedad suele estar localmente avanzada. Los síntomas más frecuentes al realizar el diagnóstico son la pérdida de peso y dolor abdominal, pueden o no ir acompañado de náuseas, vómitos, disfagia, anorexia, hemorragia digestiva alta, saciedad precoz o síntomas de enfermedad péptica. Se pueden evidenciar síntomas de síndromes paraneoplásicos como tromboflebitis, acantosis nigricans, dermatosis seborreica súbita o prurito. Cuando se realiza el diagnóstico en etapa avanzada comúnmente presenta metástasis en el 33% de los casos, siendo los principales órganos diana el hígado, peritoneo y ganglios linfáticos, con síntomas específicos como masa abdominal palpable en hipocondrio derecho o hepatomegalia neoplásica y ascitis. Se conocen casos de metástasis gástricas a pulmón, médula ósea, riñón, vejiga, cerebro, corazón, tiroides, glándulas suprarrenales y piel.<sup>49, 60</sup>

#### 2.2.3.5 Diagnóstico del cáncer gástrico

La prueba diagnóstica de elección ante la sospecha de cáncer gástrico es la endoscopia digestiva alta combinada con la biopsia.<sup>49</sup> Existen otros estudios complementarios para la ayuda de la estadificación y así mismo conocer el pronóstico de la enfermedad.

La endoscopia ayuda a determinar su forma macroscópica, tamaño, localización y profundidad de la lesión, de esa forma clasificando al cáncer gástrico en lesiones incipientes y avanzadas. La endoscopia digestiva alta posee una sensibilidad mayor al 95%, sin embargo, para la detección de tumores gástricos precoces no suele sobrepasar el 50 al 60%. Según la American Gastroenterological Association recomienda la realización de la endoscopia digestiva alta en pacientes mayores de 55 años con dispepsia súbita y a pacientes menores de 55 años que presenten síntomas de alarma.<sup>49</sup>

Un estudio de la Universidad Católica de Chile señaló que la hipermetilación del gen supresor “Reprimo” puede detectarse en plasma y permite el diagnóstico de cáncer gástrico con una sensibilidad y especificidad de 89% y 67%, respectivamente.<sup>49</sup>

El cáncer gástrico con *Helicobacter pylori* por medio de pruebas bioquímicas, como los niveles de gastrina sérica, E-cadherina y actividad de COX-2, donde se tomaron 20 pacientes con cáncer gástrico, 20 pacientes con infección activa con *Helicobacter pylori* asociada a cáncer gástrico y 20 pacientes como grupo control; evidenciando que la prueba de E-cadherina era la más sensible, con un 100% de sensibilidad para el diagnóstico de cáncer gástrico, por lo que se determinó que se realice control y evaluación estricta y endoscopia frecuente a todo paciente con infección persistente con *Helicobacter pylori* y E-cadherina sérica mayor a 5 microgramos por mililitro.<sup>18, 53</sup>

#### 2.2.3.6 Estadificación del cáncer gástrico

La severidad del cáncer está determinada por los resultados obtenidos de la biopsia, detallados en el reporte de patología y los estudios de extensión. Por lo que evidenciar la etapa de este es importante para considerar el tratamiento apropiado.

La clasificación por estadiaje del adenocarcinoma gástrico se realiza en base a las guías propuestas por la Sociedad Japonesa de Investigación para el Cáncer Gástrico, la cual distingue entre cáncer precoz o incipiente o cáncer avanzado, por lo que permite conocer acerca del pronóstico.<sup>61</sup> La supervivencia global del cáncer gástrico es de 27% para 5 años, por lo que se ha generalizado en el mundo la clasificación TNM y el sistema propuesto por la American Joint Commission on Cancer, para así conocer la estadificación clínica del cáncer y así predecir un pronóstico de los pacientes de forma exacta y con homogeneidad, al igual que determinar el tratamiento adecuado para cada paciente.<sup>49</sup>

Donde, “T” es la extensión del tumor primario, “N” es la presencia de nódulos linfáticos y “M” es la presencia o ausencia de metástasis a órganos distantes.

Significando así las siglas:

- T1: Carcinoma en la mucosa y submucosa.
- T2: Carcinoma que se extiende a la muscular propia o subserosa.
- T3: Carcinoma que invade la subserosa.
- T4: Carcinoma que compromete estructuras adyacentes.
- N0: No compromiso de nódulos linfáticos.
- N1: Compromiso de nódulos perigástricos a lo largo de curvatura mayor y menor.
- N2: Compromiso de nódulos de arterias gástrica izquierda, hepática, esplénica y del tronco celíaco.
- N3: Compromiso de otros nódulos linfáticos intraabdominales incluidos paraaórticos.
- N4: Compromiso de ganglios linfáticos extraabdominales.
- M0: Sin metástasis a distancia.
- M1: Presencia de metástasis a distancia.<sup>49, 58, 61</sup>

#### 2.2.3.7 Comorbilidades asociadas al cáncer gástrico

La importancia de la comorbilidad se debe a su alta prevalencia, especialmente en pacientes de la tercera edad, sumado a la presencia de neoplasias y su relación con el impacto.<sup>5</sup> La edad es uno de los factores que añade comorbilidades e incrementa la mortalidad en pacientes luego de tratamientos quirúrgicos, característica de especial preocupación para el manejo de los pacientes ancianos con cáncer gástrico.<sup>62</sup> Sin embargo, se cuenta con poca información de comorbilidades asociadas al cáncer gástrico, únicamente se evidenciaron estudios de casos y controles y descriptivos en donde exponen únicamente la prevalencia de comorbilidades en los pacientes oncológicos.<sup>16, 62</sup>

##### 2.2.3.7.1 Cáncer gástrico e hipertensión arterial

Se realizó un estudio retrospectivo en Estados Unidos con el fin de determinar las tasas de incidencia de hipertensión arterial en adultos con cáncer identificados en la base de

datos de EMR Varian Medical Oncology. El estudio tomó en cuenta a todo paciente mayor o igual a 18 años, con 11 de los tipos de cáncer de interés (de mama, pulmonar, colorrectal, de cabeza y cuello, gástrico, ovárico, cervical, renal, melanoma, prostático y de tejido conjuntivo) diagnosticados entre el 1 de enero del año 2000 al 30 de abril del 2008. Se clasificó la hipertensión de nueva aparición con el fin de determinar la severidad de esta en 3 categorías: moderada, severa y crítica.<sup>63</sup>

El cáncer más común en la población fue el cáncer de mama con un 36.1%, la hipertensión de nueva aparición, independientemente del grado de severidad, se evidencia en un tercio de todos los pacientes oncológicos estudiados. Se evidenció que los pacientes con cáncer de mama y melanomas fueron los pacientes con las tasas más bajas de incidencia de hipertensión arterial en todos los niveles de severidad, por el contrario, se evidencio que los pacientes con cáncer de ovario y gástrico poseían las tasas de incidencia más altas en las categorías de hipertensión severa y crítico.<sup>63</sup>

#### 2.2.3.7.2 Cáncer gástrico y diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad crónico-degenerativa la cual está asociada con el padecimiento de cáncer de mama, hígado, páncreas, colorrectal, endometrio, riñón, linfoma No Hodgkin y de vejiga, por mecanismos como la resistencia a la insulina, mal control de la glicemia, estrés oxidativo y un estado proinflamatorio.<sup>14</sup>

Se han realizado diversos meta-análisis en donde ponen en duda la posible relación de cáncer gástrico con diabetes mellitus, sin embargo, en dichos estudios se observó que no fueron incluidos factores dietéticos los cuales son muy importantes.

Por el contrario, existen mecanismos los cuales pueden explicar la relación entre el cáncer gástrico y la diabetes mellitus, como: a) factores de riesgo compartidos; b) hiperglicemia; c) infección por *Helicobacter pylori*; d) consumo de sal; e) medicamentos y f) comorbilidades.<sup>14</sup>

- Factores de riesgo compartidos: tanto el cáncer como la diabetes mellitus son enfermedades muy comunes que comparten factores de riesgo tanto de tipo no modificables como modificables. La hiperinsulinemia es el principal factor de riesgo ya sea a través de la resistencia a la insulina o por medio del sistema del factor de



crecimiento tipo 1 similar a la insulina que promueve la mitosis y el efecto antiapoptótico, lo que media el inicio y progresión del cáncer.<sup>64</sup>

- Hiperglicemia: estudios en Japón demuestran la asociación entre la hiperglicemia incluso antes del diagnóstico de diabetes con un alto riesgo de cáncer gástrico. Pacientes con diabetes tienen incrementos de expresión de citocinas proinflamatorias, como interleucina 1, 6 y el factor de necrosis tumoral alfa. También la hiperglicemia promueve la carcinogénesis por medio de radicales libres, resultado de daño al ADN o incremento en la expresión de factor de crecimiento endovascular. El efecto Warburg indica que las células tumorales necesitan 200 veces más glucosa que las células normales promoviendo así un ambiente adecuado para el crecimiento de las células tumorales.<sup>14</sup>
- Infección por *Helicobacter pylori*: el rol de la diabetes con relación a esta infección aún está en estudio, sin embargo, los pacientes con diabetes pueden ser más susceptibles a la infección por una función inmunitaria deficiente asociada a hiperglicemia. Por la inflamación crónica activa se puede afectar la secreción y función normal de la insulina llevando a glicemia mal controlada, también podría afectar la secreción de hormonas gastrointestinales, como los niveles basales y estimulados de gastrina sérica y los niveles de somatostatina causando hiperinsulinemia secundaria.<sup>14, 64</sup>
- Consumo de sal: ya se sabe que el consumo es un factor de riesgo para cáncer gástrico, debido a la sobreproducción de la proteína “CagA” en respuesta al incrementado consumo de sal, que es una oncoproteína bacteriana asociada a cáncer gástrico inducido por la infección por *Helicobacter pylori*.<sup>14</sup>
- Medicamentos: en varios estudios realizados en Taiwán, determinaron que el uso de insulina exógena y sulfonilureas por parte de pacientes diabéticos incrementa el riesgo de varios tipos de cáncer en comparación con aquellos que únicamente utilizan metformina, y de igual manera pacientes con diabetes y que utilizan insulina, tienen un riesgo significativamente alto, lo que se sugiere un deterioro metabólico seguido de la infección por *Helicobacter pylori*.<sup>14</sup>
- Comorbilidades: la obesidad, la hipertensión y la dislipidemia son comorbilidades comunes observadas en pacientes con diabetes. Todas están asociadas a resistencia a la insulina, sin embargo, no se han estudiado a fondo las comorbilidades asociadas al cáncer gástrico.<sup>14</sup>

### 2.2.3.7.3 Cáncer gástrico e infección por VIH

Estudios realizados en Estados Unidos, sobre la relación de la infección de VIH y cáncer, determinaron que la incidencia de cáncer gástrico es alta en pacientes con SIDA que en comparación con la población general.<sup>14</sup>

### 2.2.3.8 Tratamiento del cáncer gástrico

En el año 2014 se publicó la cuarta versión de las Guías Japonesas para el Tratamiento del Cáncer Gástrico, en donde recomiendan un logaritmo de tratamiento estándar en la práctica clínica.<sup>65</sup>

Existen tratamientos los cuales son de confianza, pero no están incluidos en los tratamientos estándar. Estos deben de ser apropiadamente evaluados con estudios clínicos. Entre los tratamientos en “investigación” están:

- Disección endoscópica de la submucosa bajo criterios ampliados
- Cirugía laparoscópica para cáncer avanzado y aquellos que necesitan gastrectomía total
- Resección local del tumor
- Quimioradioterapia neoadyuvante
- Quimioradioterapia adyuvante.<sup>65</sup>

#### 2.2.3.8.1 Cirugía

- Cirugía curativa
  - Gastrectomía estándar: es la principal cirugía realizada con intención curativa; la misma involucra la resección de al menos dos tercios del estómago con una disección de nódulos linfáticos D2.
  - Gastrectomía no estándar: la extensión de la resección y/o linfadenectomía depende de estadio del tumor.
  - Cirugía modificada: la extensión de la resección gástrica y/o linfadenectomía es reducida comparada con la cirugía estándar.

- Cirugía extensa: es gastrectomía con resección combinada de órganos adyacentes involucrados, como por ejemplo el colon transverso, bazo y cola de páncreas.<sup>65</sup>
- Cirugía no curativa
  - Cirugía paliativa: síntomas de alarma como hemorragia u obstrucción se observan normalmente en pacientes con cáncer gástrico avanzado o con metástasis. La realización de cirugía es una opción para aliviar los síntomas como gastrectomía o gastroyeyunostomía paliativa. Se utiliza dependiendo de la resecabilidad del tumor primario y/o el riesgo quirúrgico.<sup>65</sup>
  - Cirugía reductiva: el rol de la gastrectomía no está clara en pacientes con cáncer gástrico metastásico en ausencia de síntomas de alarma como hemorragia u obstrucción.<sup>65</sup>

- Linfadenectomía

La linfadenectomía D2 reduce el riesgo de recidiva regional a largo plazo, la linfadenectomía D0 es inaceptable, dado que requiere la extirpación de al menos 15 ganglios linfáticos (D1) para una correcta estadificación postoperatoria. En conclusión, la linfadenectomía D2 con preservación esplénica es el tratamiento de elección en centros con volumen de actividad alto. Sin embargo, no se ha demostrado diferencia en supervivencia, comparado con la linfadenectomía D1, por lo que es controversial y motivo de discusión, siendo el riesgo de morbilidad, pero en casos seleccionados se puede efectuar una linfadenectomía D2.<sup>65</sup>

- Gastrectomía extensa

La cirugía del cáncer gástrico se define en orden del volumen de estómago el cual será extirpado.

- Gastrectomía total: resección total del estómago, incluido el cardias y el píloro.
- Gastrectomía distal: la resección del píloro gástrico, en esta se preserva el cardias. En la gastrectomía estándar son resecados dos tercios del estómago.
- Gastrectomía con preservación del píloro: resección gástrica preservando el tercio proximal del estómago y el píloro con una porción del antro pilórico.
- Gastrectomía proximal: resección gástrica del cardias (unión gastroesofágica).

- Gastrectomía segmentaria: resección gástrica circunferencial, preservando el cardias y el píloro.
- Cirugía derivativa: cirugía de bypass, gastrostomía, yeyunostomía, entre otras.<sup>65</sup>

- Determinación para la resección gástrica

Margen para resección: un margen de resección ideal debe de ser asegurado al determinar la línea de resección en la gastrectomía con intención curativa, un margen proximal de por lo menos 3 centímetros es recomendado para tumores T2 o tumores profundos con un patrón de crecimiento exponencial y 5 centímetros a aquellos con un patrón de crecimiento infiltrativo. Para tumores que han invadido el esófago, un margen de 5 centímetros no es necesariamente requerido, pero el estudio transoperatoria por congelación de los márgenes sirve para asegurar una resección R0. Para tumores T1, el grosor del margen de resección es de 2 centímetros.<sup>65</sup>

- Selección de la gastrectomía

La cirugía estándar para tumores T2- T2a o con nódulos clínicos positivos es la gastrectomía total o la distal. La invasión de la cola pancreática necesita de una pancreatectomía de cola de páncreas más esplenectomía, de igual manera se realiza una gastrectomía total independientemente de la ubicación del tumor. Gastrectomía total con esplenectomía se debe de considerar en tumores con localización en la curvatura mayor con metástasis o no. Para el adenocarcinoma localizado en la parte proximal en la unión gastroesofágica, se debe de realizar una gastrectomía proximal y una esofagectomía distal con reconstrucción del tubo gástrico. Para tumores T1N0, los siguientes tipos de gastrectomías pueden considerarse dependiendo de la localización del tumor:

- Gastrectomía con preservación del píloro: tumores en la porción media del estómago con los bordes de un tumor distal, por lo menos 4 centímetros proximal al píloro.
- Gastrectomía proximal: para tumores proximales donde más de la mitad distal del estómago se puede preservar.
- Gastrectomía segmentaria y resección local bajo navegación centinela, aún están clasificadas como tratamientos “investigativos”.<sup>65</sup>

#### 2.2.3.8.2 Quimioterapia

A pesar de que últimos avances recientes en la quimioterapia han ayudado a la regresión tumoral en muchos casos de cáncer gástrico irresecable o recurrente, no logran conducir a la cura completa. La media de supervivencia alcanzada en ensayos clínicos es de 6 a 13 meses en el mejor de los casos. El objetivo actual de la quimioterapia es retrasar las manifestaciones relacionadas con la enfermedad o prolongar la supervivencia. La quimioterapia es el tratamiento de elección para pacientes con cáncer gástrico irresecable o recurrente, o aquellos después de la resección R2 no curativa cuya condición general y funciones principales de órganos son preservados.<sup>66</sup>

#### 2.2.3.8.3 Radioquimioterapia adyuvante

Según estudio clínicos clásicos han demostrado que con una dosis de 45-50 Gy se puede controlar el 90% de la enfermedad subclínica y aumenta al combinar quimioterapia radiosensibilizante.

En un estudio llevado a cabo en Chile en 2014, se revisó retrospectivamente historias clínicas de pacientes con cáncer gástrico locorregionalmente avanzados completamente resecados los cuales cumplían con la necesidad de recibir tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia concomitante en base a 5FU en el Instituto Nacional del Cáncer de Santiago desde agosto de 2004 a diciembre de 2011. Donde determinaron la mediana de sobrevida en 41 meses, la sobrevida global a 1, 2, 3, 4 y 5 años fue de 88%, 64%, 53%, 47% y 41%, respectivamente. Determinando que este tratamiento adyuvante ha sido efectivo y seguro, así mismo reportando baja toxicidad.<sup>15</sup>

#### 2.2.3.8.4 Tratamiento paliativo

Ensayos clínicos certifican que en el cáncer gástrico metastásico o irresecable, la quimioterapia paliativa aumenta la supervivencia global y libre de progresión, así como la calidad de vida de los pacientes por lo que es el mejor tratamiento, siempre que su situación

clínica lo permita. Existe un protocolo para el tratamiento con quimioterapia paliativa propuesto por el Comité de tumores gastro-esofágicos, en San Sebastián, España.<sup>66</sup>

## **2.2.4 Cáncer hepático**

### 2.2.4.1 Epidemiología del cáncer hepático

Según la Organización Mundial de la Salud, a nivel mundial los tumores hepáticos son la segunda causa de muerte debido a cáncer, el 70 a 85% de los casos reportados se deben a *carcinoma hepatocelular* (CHC) que se clasifica como el tumor hepático maligno con mayor incidencia seguido por el colangiocarcinoma con una tasa de incidencia de 10 a 15%. Anualmente se diagnostica más de medio millón de personas con carcinoma hepatocelular y actualmente se estima una incidencia de 748,300 casos y una mortalidad de 695,900 cada año.<sup>67</sup>

Según datos de la Organización Mundial de la Salud para el año 2015 se contabilizaron un total de 788,000 defunciones otorgándole así el segundo lugar en defunciones causadas por cáncer únicamente superado por el cáncer pulmonar.<sup>1</sup>

En Europa, se diagnosticaron 60,200 casos en el año 2008, se cataloga como el quinto tipo de cáncer con mayor incidencia en la población masculina y el séptimo en la población femenina. El 85% de los casos ocurre en países en vías de desarrollo, especialmente aquellos en los que se observa el virus de la hepatitis B y C como infecciones endémicas. El carcinoma hepatocelular raramente se desarrolla antes de los 40 años siendo más común en pacientes de la tercera edad.<sup>67</sup>

En el año 2016 se determinó al carcinoma hepatocelular como la sexta neoplasia con mayor incidencia a nivel mundial y constituye la tercera causa más frecuente de mortalidad por cáncer. El área geográfica con mayor afección se encuentra en el sudeste asiático y África mostrando una incidencia anual de 15 casos por cada mil habitantes mientras que el área sur de Europa muestra una incidencia de 5 a 10 casos por cada mil habitantes y América tiene la menor tasa de incidencia anual con aproximadamente 5 casos por cada mil habitantes. El riesgo de carcinoma hepatocelular varía según el grado de afectación hepática haciéndose más notorio al establecerse la cirrosis hepática, cualquier entidad que pudiese dar lugar al desarrollo de cirrosis hepática como lo son la diabetes mellitus,

síndrome metabólico y tabaquismo se deben considerar como un posible factor de riesgo para el posterior desarrollo de carcinoma hepatocelular.<sup>68</sup>

En Estados Unidos se observó que para el año 2014 la incidencia de cáncer hepático era de 8.3 casos por cada 100,000 habitantes por año y la mortalidad de 6.3 defunciones por cada 100,000 habitantes. Así mismo la prevalencia del mismo para el año 2014 es de aproximadamente 67,000 sujetos siendo la población masculina la más perjudicada por este tipo de cáncer.<sup>69</sup>

En el caso de Latinoamérica, México tuvo un aumento en la incidencia de esta patología según datos obtenidos por medio de reportes de autopsias, evidenciando al contrario de otros estudios, que la población femenina ha sido más vulnerable a presentar dicho tipo de cáncer con un 15% comparado con el 12.5% que presenta la población masculina. También ha sido reportado que el grupo etario más afectado son los mayores de 55 años.<sup>70</sup>

En Centroamérica, especialmente en Guatemala, El Salvador y Honduras se ha reportado la mayor tasa de incidencia de Latinoamérica, esto se debe a que se encuentran en una región endémica de hepatitis B y C, elevado consumo de alcohol por parte de la población y consumo de alimentos contaminados con aflatoxinas.<sup>71</sup> Según los datos reportados por el INCAN para el año 2014 – 2015 se registraron un total de 87 casos de cáncer hepático, situándolo así como el séptimo tipo de cáncer más frecuente en el país.<sup>2</sup>

#### 2.2.4.2 Etiología del cáncer hepático

El carcinoma hepatocelular es el tumor hepático con mayor incidencia, presenta una enfermedad crónico-degenerativa de base. El principal factor etiológico es la infección por el virus de la hepatitis B el cual representa aproximadamente el 52% de los casos reportados, además la infección por el virus de la hepatitis C, el consumo de alcohol, exposición a aflatoxinas y esteatosis hepática no alcohólica.<sup>72</sup> Algunas causas menos comunes incluyen deficiencia de alfa-1- antitripsina, hemocromatosis y algunos tipos de porfirias. La mayoría de los factores mencionados anteriormente conllevan el desarrollo de cirrosis que se encuentra presente en el 80 a 90% de los casos.<sup>67</sup>

Entre los diferentes factores de riesgo para el desarrollo del carcinoma hepatocelular se menciona en primer lugar la obesidad ya que se encuentra asociada con el desarrollo de síndrome metabólico, que involucra múltiples factores como lo son la resistencia a la

insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad cardiovascular y esteatosis hepática no alcohólica.<sup>20</sup>

#### 2.2.4.2.1 Alcoholismo

El abuso crónico de alcohol causa daño hepático provocando cambios cirróticos que predisponen al desarrollo del carcinoma hepatocelular. El alcohol también actúa de forma sinérgica con otros factores que provocan injuria hepática como lo son las infecciones virales por virus de hepatitis B y C, tabaquismo, obesidad, diabetes mellitus y factores metabólicos.<sup>19</sup>

#### 2.2.4.2.2 Tabaquismo

Según el centro internacional de investigaciones sobre el cáncer, el consumo de tabaco es altamente carcinógeno y tiene un rol específico en la carcinogénesis hepática, sin embargo, evaluar el daño que provoca este agente por separado es complicado ya que la mayoría de la población que consume tabaco también consume alcohol.<sup>19</sup>

#### 2.2.4.2.3 Exposición a aflatoxinas

Las aflatoxinas son metabolitos fúngicos producidos por *Aspergillus flavus* o *Aspergillus parasiticus*, son capaces de contaminar y colonizar distintos tipos de alimento como por ejemplo maíz, nueces y algunas especias en países en vías de desarrollo. La exposición crónica es un factor de riesgo para la carcinogénesis hepática ya que produce sinergismo con el virus de hepatitis B logrando incrementar hasta 60 veces el riesgo potencial de desarrollo de carcinoma hepatocelular.<sup>19</sup>



#### 2.2.4.3 Patogenia del cáncer hepático

El 85 a 90% de casos es consecuencia de infecciones virales por el virus de la hepatitis B, se conocen tres mecanismos por los cuales la infección puede desarrollar este tipo de cáncer. El primer mecanismo involucra la integración del genoma viral del hospedador lo cual induce inestabilidad a nivel de cromosoma, el segundo mecanismo involucra múltiples mutaciones genéticas lo que provoca la integración del genoma viral en sitios específicos en los que activa genes endógenos y el tercer mecanismo involucra la modulación de la proliferación celular por expresión de proteínas virales especialmente la proteína VHB X la cual ha sido asociada con la transformación maligna ocurrida en el carcinoma hepatocelular ya que es capaz de co-activar la transcripción genética tanto celular como viral coordinando así la proliferación y apoptosis celular.<sup>67</sup>

La proteína VHB X también es capaz de unirse al gen p53 para formar complejos proteína-proteína inactivando las funciones de este gen como por ejemplo la apoptosis mediada por p53 y la transcripción de TP53, propiciando la transformación maligna de las células. Otro mecanismo por el cual la proteína VHB X es por medio de la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular en situaciones en los cuales se cuenta con un entorno hipóxico.<sup>67</sup>

En cuanto a los pacientes que no presentan una infección por el virus de la hepatitis B y C, pero presentan otras patologías como sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial se han realizado estudios en los que se ha visto que los pacientes con un índice de masa corporal mayor a 35 tienen mayor riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer, en especial carcinoma hepatocelular. La diabetes mellitus se asocia con la cirrosis hepática y el desarrollo de este tipo de malignidad. La esteatosis hepática es un factor importante ya que al haber un desbalance entre adiponectina y leptina se da acumulación de lípidos en los hepatocitos lo cual contribuye al desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica y consecuentemente a la patogénesis del carcinoma hepatocelular.<sup>73</sup>

La patogénesis de la esteatosis hepática y la patogénesis de la malignidad hepática están relacionadas a múltiples factores como lo son inflamación crónica, estrés oxidativo, resistencia a la insulina, lipotoxicidad y sobre todo la obesidad debido al incremento de la adiposidad visceral.<sup>76</sup> La obesidad y el almacenamiento de lípidos en el hepatocito también están implicados en el desarrollo de la resistencia a la insulina por parte del hígado lo cual

resulta en hiperinsulinemia compensatoria que promueven el desarrollo de cáncer hepático primario.<sup>22</sup>

#### 2.2.4.3.1 Esteatosis hepática no alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica

Existe una cierta asociación entre la esteatosis hepática no alcohólica y la esteatohepatitis no alcohólica y el desarrollo de carcinoma hepatocelular, se reporta que la progresión desde estas patologías hacia carcinoma hepatocelular es aproximadamente 2.6% de todos los casos reportados anualmente.<sup>19</sup>

#### 2.2.4.3.2 Cirrosis hepática

La cirrosis hepática se trata de una entidad crónica en la cual se desarrollan septos fibrosos como respuesta a injuria persistente la cual es causada por múltiples factores entre los que se puede mencionar el abuso de alcohol, hepatitis vírica, esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica ente las más comunes. La evolución natural de esta patología se divide en un periodo asintomático en el cual la enfermedad puede pasar desapercibida por años y ser detectada incidentalmente y el segundo periodo está caracterizado por la rápida progresión clínica en la cual es posible observar las primeras complicaciones. La cirrosis hepática se puede dividir en cuatro estadios o fases, las cuales son:

- Estadio 1: hay ausencia de varices esofágicas y de ascitis.
- Estadio 2: se identifican varices esofágicas sin antecedente de hemorragias, no se observa ascitis.
- Estadio 3: presencia de ascitis con o sin presencia de várices esofágicas.
- Estadio 4: hemorragia gastrointestinal debido a hipertensión portal con o sin ascitis.<sup>74</sup>

Debido a la naturaleza de esta patología se han descrito numerosas complicaciones entre las cuales se pueden mencionar la presencia de várices esofágicas, ascitis, hidrotórax hepático, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal, miocardiopatía cirrótica, síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar. Aproximadamente el 80% de los casos reportados de carcinoma hepatocelular se encuentran precedidos por cirrosis hepática, sus síntomas son los siguientes:

- Pérdida progresiva de peso.
- Fiebre de origen desconocido.
- Disnea paroxística.
- Dolores óseos generalizados.
- Diarrea crónica.
- Dolor constante y progresivo en hipocondrio derecho.<sup>75</sup>

Con el fin de clasificar la gravedad de la enfermedad se desarrolló la escala de Child-Pugh que evalúa el funcionamiento hepático a través de la medición de algunos parámetros como albúmina, tiempos de coagulación, bilirrubina, ascitis y presencia o no de encefalopatía hepática.<sup>74</sup>

#### 2.2.4.4 Variantes del carcinoma hepatocelular

El pronóstico de los sujetos que presentan carcinoma hepatocelular generalmente no es favorable y puede variar desde algunas semanas hasta incluso un año dependiendo de la extensión tumoral, este tipo de cáncer puede presentarse de cinco formas diferentes, las cuales son:

- Colangiocarcinoma.
- Carcinoma hepatocelular escirrotico.
- Carcinoma fibrolamelar.
- Hepatocolangiocarcinoma.<sup>67</sup>
- Colangiocarcinoma (CC)  
Segundo cáncer hepático más frecuente, aunque presenta una tasa de incidencia baja; la mayoría de los casos observados aparecen de novo; sin embargo, se ha logrado identificar algunos factores predisponentes como lo son los siguientes:
  - Colangitis esclerosante primaria.
  - Colecistitis litiásica crónica.
  - Enfermedades parasitarias.<sup>75</sup>

Generalmente se detecta por medio de estudios de imagen en los que también es posible evaluar su extensión y la probabilidad de realizar una resección quirúrgica del mismo.

Entre las alternativas de tratamiento quirúrgico se encuentra la resección radical la cual, a pesar de contar con alta tasa de reincidencia es el tratamiento de elección. En el caso de la resección curativa (opción terapéutica con mejores resultados) se evalúa la extensión tumoral y en base a la misma se realiza hepatectomía parcial o radical con la finalidad de obtener márgenes de tejido libres de malignidad.<sup>75</sup>

- Carcinoma hepatocelular escirrotico

Variante del carcinoma hepatocelular en la cual al realizar un examen citológico es posible la identificación de abundante estroma de colágeno, se observa también un aspecto fibroso el cual es comparable con sarcomas, colangiocarcinoma o un adenocarcinoma metastásico.<sup>77</sup>

- Carcinoma fibrolamelar

Esta variante se observa con mayor frecuencia en pacientes adolescentes y adultos jóvenes, no presenta una asociación a alguna hepatopatía crónica, cirrosis u otro factor de riesgo asociado, generalmente es de crecimiento lento y tiene un pronóstico positivo de 50 a 70% de supervivencia a 5 años en comparación con las otras variantes de carcinoma hepatocelular. La característica principal de esta variante es la disposición del colágeno en las células ya que es abundante y forma laminas paralelas entre los nidos de células hepáticas tumorales.<sup>76</sup>

- Hepatocolangiocarcinoma

Esta variante infrecuente de hepatocarcinoma represente menos del 1% de todos los casos de cáncer hepático primario, presenta características tanto de Carcinoma hepatocelular como de colangiocarcinoma. Existen 3 categorías posibles en las que este tipo de cáncer puede desarrollarse, las cuales son:

- El carcinoma hepatocelular y el colangiocarcinoma son claramente distinguibles.
- Ambos tumores están unidos por ciertas áreas de transición.
- Células indiferenciadas e imposible distinguir entre CHC y CC ya que muestran características compartidas de ambos tumores.<sup>77</sup>

El tratamiento de elección para esta inusual variante de carcinoma hepático es la resección quirúrgica; sin embargo, la supervivencia del paciente a 5 años es variable, aunque claramente muestra una supervivencia menor a la del CHC y el CC.<sup>77</sup>

#### 2.2.4.5 Cuadro clínico del cáncer hepático

Los pacientes con carcinoma hepatocelular pueden no experimentar síntomas en especial cuando el tumor es detectado de forma precoz mediante un programa de cribado, sin embargo, cuando presentan sintomatología se pueden identificar los siguientes aspectos:

- Pérdida de peso súbita sin razón aparente.
- Debilidad o fatiga.
- Dolor en hipocondrio derecho.
- Endurecimiento nodular por debajo de la región costal derecha.
- Hepatomegalia.

En cuanto a los pacientes que previamente han sido diagnosticados con cirrosis hepática, los síntomas pueden incluir el apareamiento de ascitis, encefalopatía hepática y sangrado esofagogástrico.<sup>78</sup>

#### 2.2.4.6 Diagnóstico del cáncer hepático

El diagnóstico precoz se debe llevar a cabo mediante cribados periódicos en los que según la asociación europea para el estudio del hígado y la asociación americana para el estudio de enfermedades hepáticas se deben incluir pacientes que cumplan con ciertas características como lo son las siguientes:

- Diagnóstico previo de cirrosis hepática.
- Infección viral por el virus de la hepatitis B.
- Infección viral por el virus de la hepatitis C.

- Pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico.
- Historia familiar de carcinoma hepatocelular.<sup>72</sup>

El cribado consiste en realizar una ecografía abdominal cada 6 meses, luego de la detección de un nódulo mediante el proceso de cribado es necesario confirmar el diagnóstico, ya sea mediante métodos no invasivos como pruebas de imagenología o métodos invasivos como por ejemplo la realización de biopsia hepática. Mediante la resonancia magnética y la tomografía computarizada es posible observar la presencia de una cápsula que rodee al nódulo o acumulo de grasa teniendo en cuenta que si no es posible confirmar estos criterios y si el paciente no es cirrótico es necesaria la confirmación por métodos invasivos.<sup>22, 72</sup>

#### 2.2.4.6.1 Diagnóstico no invasivo

Las guías diagnósticas sugieren que los pacientes cirróticos en los que por medio de imagenología se detecten masas no deben ser sometidos a métodos invasivos para lograr la confirmación diagnóstica ya que al momento de realizar la biopsia hepática se incrementa el riesgo de sangrado hepático, diseminación de células tumorales y la posible obtención de resultados falsos negativos.<sup>67</sup>

- Utilizando el ultrasonido se presenta una alta vascularización arterial por lo que se diferencia del patrón que normalmente se encuentra en el parénquima hepático, de naturaleza mixta, este patrón arterial permite que se produzca una intensa captación del medio de contraste en la fase arterial y un rápido lavado en la fase venosa. El diagnóstico por medio de patrones vasculares ha sido validado en Europa, Asia y América y únicamente son aplicables en pacientes que presenten hepatopatía crónica.<sup>68</sup>
- La alfafetoproteína es una proteína oncofetal normalmente reprimida en la vida adulta excepto en ciertas patologías como el CHC, carcinoma gástrico, testicular, pulmonar y pancreático y hepatitis crónica. Alfafetoproteína es el marcador tumoral más frecuentemente utilizado para establecer el diagnóstico de CHC, se ha establecido que una concentración > 400 ng/ml es generalmente un punto de corte confiable para poder inferir un diagnóstico certero de HCC.<sup>82, 83</sup>

- En Japón se llevó a cabo un estudio comparativo en el año 2015 en el cual se deseaba evidenciar las diferencias existentes en las guías de tratamiento vigentes en América, Europa y Japón, se determinó que las guías europeas y americanas son muy parecidas entre sí y a la vez difieren de las guías asiáticas en que dividen a los pacientes en dos grupos: *extremadamente alto riesgo* (pacientes con hepatitis B, C o cirrosis hepática) y *grupo de alto riesgo* (sujetos con hepatitis B crónica, hepatitis C crónica y cirrosis de origen no viral); se recomienda al grupo de extremadamente alto riesgo realizar un ultrasonido y pruebas de los marcadores tumorales (*AFP*) *proteínas inducidas por ausencia de vitamina k (PIVKA – II)* y *AFP-L3* cada 3 a 4 meses, también como la realización opcional de una resonancia magnética y una tomografía axial computarizada cada 6 a 12 meses debido a la posibilidad de que los nódulos pasen desapercibidos clasificando los nódulos en tres grupos basándose en las siguientes características:
  - Nódulos hipervascularizados que presentan un lavado venoso tardío.
  - Nódulos hipervascularizados con lavado venoso precoz.
  - Nódulos hipovascularizados.<sup>79</sup>
  
- El colegio americano de radiología ha desarrollado un sistema de estandarización para la interpretación de los datos obtenidos por medio de tomografía axial computarizada y resonancia magnética realizadas en pacientes con riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. Este sistema de estandarización llamado “*Liver Imaging Reporting and Data System*” (Li-RADS) clasifica las imágenes observadas en 6 categorías, las cuales son:
  - LR-1: definitivamente benigno.
  - LR-2: probablemente benigno.
  - LR-3: probabilidad intermedia para carcinoma hepatocelular.
  - LR-4: probablemente carcinoma hepatocelular.
  - LR-5: definitivamente carcinoma hepatocelular.
  - LR-6: otras malignidades (lesiones con alta probabilidad de ser neoplasias malignas diferentes a carcinoma hepatocelular).<sup>68</sup>

#### 2.2.4.6.2 Diagnóstico invasivo

En algunos casos es necesario llevar a cabo una biopsia para poder brindar un diagnóstico concluyente, no obstante, el llevar a cabo dicho procedimiento en un paciente cirrótico no siempre es posible debido a complicaciones como lo son las alteraciones en la coagulación y la ascitis los cuales son factores que contraindican el procedimiento además de la localización del nódulo si no es favorable para la realización de este. Otro factor que tomar en cuenta es que existe una tasa de falsos negativos aproximadamente de 30% en estos procedimientos debido a que la muestra obtenida puede ser muy escasa dificultando la diferenciación entre nódulos displásicos y lesiones por carcinoma hepatocelular.<sup>68</sup>

#### 2.2.4.7 Estadificación del cáncer hepático

El pronóstico del carcinoma hepatocelular y el tratamiento a seguir han sido clasificados basados en el tamaño del tumor, número de lesiones tumorales, compromiso de cadenas ganglionares y la presencia o ausencia de metástasis a distancia con escalas de clasificación como TNM, Okuda y CLIP. Debido a la estrecha relación que se observa entre el carcinoma hepatocelular y cirrosis hepática resulta necesario tomar en cuenta la función hepática basal, la capacidad funcional del paciente y factores tumorales por lo que se desarrolló la clasificación “Barcelona Clinic Liver Cancer” (BCLC), misma que actualmente es la clasificación utilizada con mayor frecuencia.<sup>82</sup>

La clasificación BCLC fue creada tomando en cuenta los factores previamente descritos y se ha actualizado conforme se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas. EN la actualidad la clasificación BCLC consta de 5 etapas, las cuales son: <sup>82</sup>

- La etapa muy precoz (BCLC 0): paciente que muestran una única lesión de diámetro menor o igual a 2cm, se encuentran asintomáticos y son clasificados como Child-Pugh A; estos pacientes se benefician de tratamiento curativo y presentan una baja probabilidad de diseminación microscópica.<sup>82</sup>
- Etapa precoz (BCLC A): paciente con una o hasta 3 lesiones tumorales de diámetro menor o igual a 3cm, son pacientes asintomáticos y que se encuentran clasificados como Child-Pugh A o B.<sup>82</sup>



- Etapa Intermedia (BCLC B): en esta categoría se encasillan a los pacientes que presentan lesiones grandes las cuales pueden ser únicas o múltiples que no muestran invasión vascular ni metástasis a distancia, estos pacientes también se encuentran clasificados como Child-Pugh A o B que se encuentren asintomáticos y en los que se haya descartado la posibilidad de realizar cirugía o trasplante hepático.<sup>82</sup>
- Etapa avanzada (BCLC C): se incluyen pacientes Child-Pugh A o B que presentan algún tipo de sintomatología, también se toman en cuenta pacientes que presentan invasión vascular y metástasis.<sup>82, 83</sup>
- Etapa terminal (BCLC D): se incluyen pacientes que presentan sintomatología altamente evidente y se encuentran clasificados como Child- Pugh C. En estos pacientes no se ha demostrado benéfica la utilización de tratamiento complementario sobre la sobrevida de los pacientes.<sup>82</sup>

La sobrevida que presentan los individuos categorizados en cada una de las etapas de la clasificación BCLC depende precisamente de la etapa en la que hayan sido evaluados, así como del tratamiento que decidan obtener. En la etapa muy precoz los pacientes tienen una sobrevida a 5 años de 80 a 90% si son sometidos a resección quirúrgica o trasplante hepático mientras que para el grupo que únicamente reciba ablación por radiofrecuencia este porcentaje será del 70%. Para los sujetos en etapa precoz se obtiene un porcentaje de sobrevida de aproximadamente 50 a 70% sin importar a cuál de los 3 tratamientos sea sometido, en la etapa intermedia la sobrevida es del 49% para 2 años para pacientes que han sido sometidos a quimioembolización arterial y en las etapas tardía y terminal se ha determinado una sobrevida a 1 año de 25 y 11% respectivamente en pacientes en quienes no se ha otorgado algún tipo de tratamiento.<sup>82</sup>

#### 2.2.4.8 Comorbilidades del cáncer hepático

##### 2.2.4.8.1 Diabetes mellitus, obesidad y síndrome metabólico

Los mecanismos por los cuales condiciones clínicas como obesidad, resistencia a la insulina, esteatosis hepática y diabetes mellitus pueden desencadenar el desarrollo de carcinoma hepatocelular son complejos ya que es complicado definir cada uno por

separado debido a que a menudo se dan simultáneamente y contribuyen a la aceleración en la progresión de tejido cirrótico que favorece la carcinogénesis hepática.<sup>19</sup>

Al interpretar el efecto que ejerce la diabetes mellitus en cuanto al riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular se debe ser cauteloso ya que debido al estado cirrótico en el cual se encuentra el hígado se da la resistencia a la insulina por lo que es posible pensar que esto es únicamente debido a la cirrosis hepática, se ha llevado a cabo análisis en los cuales se demuestra que los pacientes que han sido diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 previo al diagnóstico de carcinoma hepatocelular muestran un riesgo inherente de 2 a 3 veces mayor para el desarrollo de este tipo de cáncer. El padecimiento de diabetes mellitus no solo predispone a la carcinogénesis sino brinda un peor pronóstico para los pacientes.<sup>19</sup>

La obesidad actúa de forma independiente sobre el riesgo de la aparición de carcinoma hepatocelular, ha sido demostrado mediante numerosos análisis que independientemente del control sobre la diabetes mellitus el riesgo relativo que confiere la obesidad sobre la carcinogénesis hepática primaria es de 1.77 en sujetos cuyo IMC es mayor de 30.<sup>19</sup>

En cuanto al síndrome metabólico que se define por dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y aumento de la circunferencia abdominal, confiere el doble de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular.<sup>19</sup>

#### 2.2.4.8.2 Insuficiencia cardiaca congestiva

La insuficiencia cardiaca representa una alta gravedad en cuanto a su impacto sobre la salud ya que supone tanto múltiples admisiones hospitalarias como una influencia negativa en la calidad de vida de los sujetos y disminución de la esperanza de sobrevivida; en cuanto esta patología progresa es común la afección de otros órganos como por ejemplo los riñones y el hígado. La hepatopatía pudiese ser una manifestación de comorbilidad en dichos pacientes debido a su alta sensibilidad a cambios hemodinámicos ya que llega a recibir hasta una cuarta parte del gasto cardiaco.<sup>84</sup>

Los pacientes que presentan insuficiencia cardiaca congestiva en etapas avanzadas a menudo manifiestan síntomas y signos que regularmente se asocian a hepatopatías como por ejemplo distensión abdominal, anorexia, náuseas y dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho. Por otro lado, es posible observar alteración de las pruebas hepáticas

séricas, lo cual podría ser secundario a una mala perfusión hepática o como demostrando la elevación de la presión en el corazón derecho sobre el hígado teniendo en cuenta que el drenaje venoso se establece por medio de la vena cava inferior y las venas hepáticas, por lo que en primera instancia se pudiese llegar a pensar que únicamente se trata de un problema hepático pasando por alto la cardiopatía existente.<sup>84</sup>

Existen 2 patologías que se pueden llegar a desarrollar a nivel hepático secundarias a la cardiopatía, las cuales son:

- Hepatitis isquémica: en este cuadro, debido a la cronicidad de la congestión venosa, los hepatocitos se ven en la necesidad de compensar el desequilibrio sanguíneo por medio de la extracción de oxígeno, En los casos en los que se observa estrés hemodinámico prolongado no es posible satisfacer las necesidades metabólicas y de perfusión hepáticas, esto produce necrosis debido a hipoxia hepatocelular. Clínicamente los pacientes pueden cursar asintomáticos o presentar algunos síntomas como astenia y adinamia, anorexia, dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho e incluso una leve ictericia.
- Hepatopatía congestiva: se da como consecuencia del descenso de perfusión hepática, se produce un aumento de la presión en las venas hepáticas y pérdidas de oxígeno sanguíneo. Como consecuencia de la falla ventricular se produce una dilatación de los sinusoides hepáticos, así como edema e hipertensión de los mismos procesos que puede desencadenar la posterior atrofia de las sinusoides hepáticas y eventualmente fibrosis centrolobulillar y finalmente la aparición de hipertensión portal acompañada de ascitis.<sup>84</sup>

En cuanto al cuadro clínico de estos pacientes pueden presentar un leve dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho, ascitis, ictericia y edema de miembros inferiores, así como signos de cardiopatía derecha como regurgitación yugular y reflejo hepatoyugular.<sup>84</sup>

#### 2.2.4.9 Tratamiento del cáncer hepático

El tratamiento para el cáncer hepático es variado, sin embargo, se conoce una clasificación y estrategias terapéuticas propuestas por Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), el cual propone un logaritmo para el tratamiento del carcinoma hepatocelular dependiendo del estadio del cáncer.<sup>83</sup>

#### 2.2.4.9.1 Tratamiento quirúrgico (resección)

La resección quirúrgica del tumor es el tratamiento de elección en pacientes que no han sido diagnosticados con cirrosis hepática ya que presenta una tasa de mortalidad del 1% y la tasa de requerimiento de transfusiones sanguíneas transoperatorias es del 10%. La selección de pacientes candidatos a ser sometidos a tratamiento quirúrgico mediante la escala de Child-Pugh ocasionalmente subestima la función hepática del paciente y es precisamente por ello que se debe evaluar la presencia de hipertensión portal, este parámetro predice una peor sobrevida y por ello los mejores candidatos para este tipo de procedimientos son los sujetos clasificados como Child-Pugh A ya que la presión portal de estos es menor o igual a 10mmHg.<sup>83</sup>

La presión portal representa un factor predictor en la sobrevida de los pacientes y puede ser cuantificada mediante los siguientes métodos:

- Medición del gradiente de hipertensión portal.
- Criterios indirectos como lo son la presencia de várices esofágicas, ascitis clínica y recuento plaquetario menor de 100,000/mm<sup>3</sup> asociado a esplenomegalia.
- Elastografía hepática la cual consiste en emisión de vibraciones sobre el área de estudio para evaluar la elasticidad del tejido ya que a mayor elasticidad se infiere un mayor grado de fibrosis.<sup>83</sup>

La resección anatómica es capaz de reducir la tasa de recurrencia tumoral y mejorar la sobrevida, sin embargo, se ha observado recurrencia tumoral posterior a la resección quirúrgica en aproximadamente el 80% de pacientes. Por el momento no existe ningún tratamiento que reduzca el riesgo de recidiva. Los factores más importantes que tomar en cuenta al momento de la evaluación del riesgo de recidiva son el tamaño tumoral, la invasión vascular del mismo, multinodularidad y la elevación de marcadores tumorales, en este caso el marcador tumoral de interés es la alfafetoproteína.<sup>83</sup>

#### 2.2.4.9.2 Trasplante hepático

El trasplante hepático es el tratamiento de elección frente a sujetos diagnosticados con cáncer hepático y asociado a cirrosis hepática ya que es posible la eliminación de la

totalidad de focos tumorales intrahepáticos, así como la oncogenicidad inherente al hígado cirrótico ofreciendo una menor tasa de recidiva tumoral. Es necesario aplicar los criterios de Milán para la obtención de los mejores resultados posibles si se desea someter al paciente a trasplante hepático, los criterios son:

- Tumoración única menor o igual de 5 cm.
- Máximo de 3 nodulaciones tumorales de menor o igual tamaño a los 3 cm que no presenten invasión vascular o metástasis a distancia.

La desventaja que presenta el trasplante hepático es la escasez de donantes ya que muchas veces debido al largo tiempo de espera el carcinoma hepatocelular puede progresar y esto podría excluir a los pacientes como candidatos para ser trasplantados.<sup>83</sup>

#### 2.2.4.9.3 Ablación percutánea

Esta opción terapéutica se basa en la inyección de sustancias como etanol y ácido acético o en la inducción de cambios de temperatura llevada a cabo con apoyo de imagenología, el costo de esta opción terapéutica es sumamente elevado y se considera poco accesible para países en vías de desarrollo, el tratamiento de elección es la radiofrecuencia ya que tiene muy buenos resultados cuando es aplicada a tumoraciones de 2 centímetros o menores. La sobrevida obtenida a 5 años con la aplicación de radiofrecuencia oscila entre 40 y 80% dependiendo de factores como la extensión tumoral y la función hepática.<sup>83</sup>

Cuando se detectan pacientes en etapa precoz (BCLC 0) la tasa de éxito es aproximadamente de 90 a 100% por lo que en muchos casos es preferible la aplicación de esta y únicamente someter a resección quirúrgica a los pacientes en los que se detecte fracaso de tratamiento.<sup>83</sup>

La terapia ablativa mediante radiofrecuencia presenta un gran número de ventajas ya que estas pueden ser realizadas de forma ambulatoria, preservan el tejido hepático parenquimatoso lo cual minimiza la posibilidad del desarrollo de insuficiencia hepática, poseen una baja tasa de morbi-mortalidad y el costo de la terapia es relativamente bajo, lo

cual la lleva a ser una alternativa accesible y cómoda para los pacientes sometidos a la misma.<sup>85</sup>

#### 2.2.4.9.4 Quimioembolización transarterial

El carcinoma hepatocelular es un tumor altamente vascularizado por lo que la finalidad de esta opción terapéutica es la oclusión de las arterias que nutren a la tumoración mediante la instilación de agentes quimioterapéuticos como doxorubicina y cisplatino entre los más habituales para lograr la necrosis tumoral y con esto retrasar la progresión del mismo. Esta terapia es la de elección en pacientes categorizados como BCLC B que a su vez conserven un adecuado funcionamiento hepático.<sup>83</sup>

Es importante que los sujetos a quienes se administra esta terapia conserven una adecuada función hepática ya que la aplicación de esta en pacientes con hepatopatía descompensada o que muestran invasión vascular aumenta el riesgo de efectos adversos y disminuye también la supervivencia.<sup>83</sup>

De igual manera se tiene que tener en cuenta el elevado costo que conlleva esta terapia, ya que según la asociación americana de cáncer, el costo promedio de la misma es de 2,190 dólares, sin tomar en cuenta el precio de la estancia hospitalaria que conlleva el ser sometido a dicho procedimiento.<sup>86</sup>

#### 2.2.4.9.5 Sorafenib (Sor)

Es el único tratamiento paliativo sistémico aprobado para el carcinoma hepatocelular, el mecanismo de acción es causar la inhibición multiquinasa con efectos antiangiogénicos y antiproliferativos. Este tratamiento ha demostrado mejoría en la supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado en alrededor de 10 meses.<sup>83</sup>

Existen factores que influyen en la supervivencia de los pacientes que se encuentran bajo terapia con Sorafenib como por ejemplo el perfil de tolerancia personal al fármaco, el patrón de progresión de la enfermedad, el impacto que pudiese generar el fármaco sobre la función hepática o la influencia que pueden generar los cambios de dosis durante el tratamiento.<sup>83</sup>

## 2.2.5 Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal tiende a originarse de un pólipo adenomatoso conocido también como secuencia adenoma-carcinoma. El pólipo es una protuberancia localizada en la mucosa intestinal y se clasifica desde el punto de vista anatomopatológico en neoplásico que incluyen adenoma tubular, adenoma vellosos y adenomas túbulo-vellosos, hamartomatosos que incluyen juvenil, de Peutz-Jeghers y de Cronkite-Canadá, inflamatorios que son pseudopólipo y pólipo linfoide benigno e hiperplásicos.<sup>87</sup>

### 2.2.5.1 Epidemiología del cáncer colorrectal

A nivel mundial el cáncer colorrectal en el año 2012 fue el tercero más común en hombres con 746,000 casos y el segundo más común en mujeres con 614,000 casos. En los Estados Unidos para el 2017 se proyectó 135,430 individuos con diagnóstico de cáncer colorrectal, la mayoría de los casos nuevos (58%) ocurrieron en personas mayores de 65 años o más, 45% de los hombres y 39% de las mujeres fueron menores de 65 años al momento del diagnóstico.<sup>88, 89</sup>

Hay una variación de las tasas de incidencia de diez veces en ambos sexos a nivel mundial, las tasas más altas se observan en Australia/Nueva Zelanda de 44.8 en hombres y 32.2 en mujeres, en el Reino Unido se registran 41,700 casos nuevos al año confirmando el 12% de los diferentes tipo de cáncer por año, la incidencia es mayor entre los individuos de edades comprendidas de 85 a 89 y se espera que para el año 2,035 la tasa de incidencia baje 11%; y las más bajas en África Occidental con 4.5 en hombres y 3.8 en mujeres, por 100,000 individuos.<sup>89, 90</sup>

La mortalidad por cáncer colorrectal a nivel mundial es inferior que la morbilidad con 694,000 muertes, representando el 8.5% del total de tumores malignos. En Estados Unidos, en el 2017 se proyectó 50,260 muertes por esta enfermedad.<sup>88, 89</sup>

Las tasas de mortalidad estimadas más altas para ambos sexos fueron en Europa Central y del Este con una tasa de 20.3 por 100,000 para hombres y 11.7 por 100,000 para mujeres, las más bajas en África Occidental con 3.5 para hombres y 3 para mujeres. En el continente americano durante el 2012 se observó una amplia variación en la mortalidad por cáncer colorrectal. Hubo 112,024 muertes, de las cuales 55,002 fueron mujeres y 57,022

hombres. Uruguay tuvo la tasa de mortalidad más alta con 15.7 por 100,000 personas, mientras que Guatemala tuvo la tasa de mortalidad más baja con 2.9.<sup>88</sup>

En México, se observa una tendencia ascendente en tasas de mortalidad en las últimas 3 décadas. En 1985 hubo 1,004 muertes en ambos sexos y en el 2012 hubo 4,641 muertes. La tasa de mortalidad ajustada por edades por cada 100,000 habitantes se incrementó de 3.9 a 4.8 durante los últimos años, se observa la misma tendencia en países de América Central, Sudamérica y de Europa del Este.<sup>91</sup>

#### 2.2.5.2 Etiología del cáncer colorrectal

Un factor de riesgo es todo aquello que afecta la probabilidad de que se padezca una enfermedad, los distintos tipos de cáncer tienen diferentes factores de riesgo y algunas veces se comparten entre sí. No obstante, si se tiene uno o hasta muchos factores de riesgo, no necesariamente significa que se padecerá la enfermedad. Se han identificado varios factores de riesgo que pueden aumentar las probabilidades de que una persona presente pólipos adenomatosos o cáncer colorrectal y factores protectores que disminuyen dichas probabilidades, las cuales son:

- Consumo de granos enteros

Se ha demostrado una disminución de riesgo del 17% por cada 90 gramos de granos enteros consumidos al día y se cree que probablemente ejerza su función protectora a través de la síntesis de ácidos grasos de cadena corta por la microbiota intestinal, promueve el tránsito intestinal o previene la resistencia a la insulina. Los granos enteros también pueden proteger contra el cáncer colorrectal inhibiendo los carcinógenos y regulando la respuesta glicémica.<sup>92, 93</sup>

- Alimentos con fibra dietética

La fibra dietética se fermenta en el intestino formando ácidos grasos de cadena corta como el butirato, que muestra efectos anti proliferativos. Además, puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal optimizando el tiempo de tránsito intestinal y aumentando el volumen fecal, que disminuye la potencial interacción entre los mutágenos fecales y la mucosa del



colon, así mismo una reducción de ácido biliar secundario. Las dietas ricas en fibra pueden reducir también la resistencia a la insulina el cual es un factor de riesgo para cáncer colorrectal.<sup>92, 93</sup>

- Frutas y vegetales sin almidón

Se ha encontrado evidencia sobre la disminución del riesgo de cáncer colorrectal observado con el consumo mayor a 500 gramos al día sin embargo la evidencia es limitada. Se cree que el consumo de vegetales provee un largo número de potenciales agentes antitumorales como fibra dietética, carotenoides, vitamina C y E, selenio, ácido fólico, ditioliones, glucosinolatos e índoles, isotiocianatos, flavonoides, fenoles, inhibidores de la proteasa, entre otros; los cuales poseen propiedades antioxidantes que pueden inhibir el daño celular y la exposición a especies reactivas de oxígeno.<sup>92, 93</sup>

- Alimentos que contienen vitamina C

Existe evidencia plausible que apoya el efecto protector de la vitamina C en el desarrollo de cáncer colorrectal por el potente efecto antioxidante, reduciendo niveles de especies reactivas de oxígeno, inhibiendo la peroxidación de lípidos y reducción de nitratos. La evidencia es limitada pero generalmente consistente en relación con la dosis respuesta mostrando un resultado significativo en la disminución del riesgo por 40 miligramos al día para cáncer colorrectal.<sup>92, 93</sup>

- Carnes rojas y procesadas

Estudios han demostrado un incremento del 12% del riesgo por cada 100 gramos de carne roja o procesada al día. Al cocinar las carnes a altas temperaturas produce la formación de aminos heterocíclicos e hidrocarburos aromáticos policíclicos, ambos se han asociado al desarrollo de cáncer colorrectal. Además, la porción hemo del hierro que se encuentra presente en niveles altos en la carne roja, ha demostrado la carcinogénesis colorrectal por estimulación de la formación de compuestos nitrogenados endógenos. Así mismo la carne procesada tiene invariablemente más contenido de grasa que la carne roja por lo que puede promover la carcinogénesis a través de la síntesis de ácidos biliares secundarios.<sup>92, 93</sup>

- Alimentos que contienen hierro hemo

Hay evidencia significativa de incremento en el riesgo observado después de 0.6 miligramos de hierro hemo al día, como referencia 3 onzas de solomillo contiene 2.9 miligramos de hierro hemo. El hierro se encuentra involucrado en procesos como transporte de oxígeno, fosforilación oxidativa, síntesis de ADN y crecimiento celular. Sin embargo, el incremento en el consumo de hierro aumenta la síntesis de especies reactivas de oxígeno actuando como catalizador en la generación de radicales libres en el colon, que causan peroxidación de lípidos y daño al ADN.<sup>92, 93</sup>

- Pescado

Se ha demostrado un 11% de disminución de riesgo por cada 100 gramos al día. Estudios experimentales sugieren que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga encontrados en el pescado suprimen el desarrollo de cáncer colorrectal influenciando mecanismos inflamatorios, sin embargo, es limitado.<sup>92, 93</sup>

- Productos diarios (leche, queso y calcio dietético)

Se ha evidenciado el mecanismo del calcio ante el cáncer colorrectal en su habilidad para unir ácidos biliares no conjugados y ácidos grasos libres, disminuyendo los efectos tóxicos en el colon y recto. También se considera puede reducir la proliferación celular y promover la diferenciación celular a través de promover diferentes vías de señalización celular.<sup>92, 93</sup>

### 2.2.5.3 Factores de riesgo del paciente

- Ausencia de actividad física

Se ha establecido que la actividad física es un predictor asociado con la disminución del riesgo de cáncer colorrectal, sin embargo, dicha asociación permanece inconclusa. A pesar de la asociación bien conocida entre la actividad física con el cáncer colorrectal, la dosis de actividad requerida para disminuir el riesgo no se ha determinado. Ciertas guías recomiendan para adultos al menos 150 minutos de actividad moderada o 75 minutos de actividad vigorosa a la semana. La actividad física reduce la grasa corporal y por lo tanto tiene un efecto benéfico en el riesgo de cáncer colorrectal posiblemente por la reducción de la resistencia a la insulina y la inflamación, ambos ligados al desarrollo de cáncer colorrectal.

Por otro lado, también puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal por medio de estimular la digestión y la reducción del tiempo del tránsito a través del intestino.<sup>92, 93</sup>

- Grasa corporal

El aumento de la grasa corporal por arriba de 25kg/m<sup>2</sup> definido en el índice de masa corporal, ha sido clasificado como un predictor asociado de confirmación con incremento en el riesgo de cáncer colorrectal. Se evidenció que el riesgo aumenta a partir de 27kg/m<sup>2</sup> para cáncer colorrectal. Se asocia la mayor cantidad de grasa corporal con aumento de los niveles de insulina, lo cual puede promover el crecimiento celular e inhibir la apoptosis. La grasa corporal además estimula la respuesta inflamatoria corporal que también puede promover el desarrollo de cáncer colorrectal.<sup>92, 93</sup>

- Sedentarismo

No es un sinónimo de inactividad física, sino que representa a la cantidad de tiempo que una persona pasa sentada que se observa en las sociedades de los países desarrollados. Este comportamiento ha emergido como un factor de riesgo potencial adicional asociado con el perfil adverso cardio metabólico, mortalidad prematura y varios tipos de cáncer incluyendo el cáncer colorrectal. Se ha asociado independientemente a la actividad física donde las consecuencias a la salud por mantenerse sentado mucho tiempo persisten a pesar de los ajustes en los estilos de vida con la actividad física. Un estudio australiano evidencia que los hombres son más afines a pasar más de 8 horas al día en actividades de pasatiempo sedentario que las mujeres.<sup>92, 93</sup>

- Bebidas alcohólicas

Se evidencia un aumento del 7% en el riesgo por cada 10 gramos de etanol al día y hay asociación significativamente positiva con el consumo de 30 gramos o más al día. El mecanismo de acción parece ser muy diverso y no se encuentra bien dilucidado aún. El acetaldehído, un metabolito tóxico de la oxidación del etanol, puede ser cancerígeno para las células del colon. Así mismo el elevado consumo de etanol puede inducir estrés oxidativo a través del aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno que son genotóxicas y carcinógenos. El alcohol también puede actuar como un solvente para la

penetración celular de carcinógenos ambientales o dietéticos, puede afectar el metabolismo hormonal, interferir en el metabolismo retinoico y el mecanismo de reparación del ADN.<sup>92,93</sup>

- Tabaco

Se encuentra bien establecido que fumar aumenta el riesgo de diferentes formas de cáncer incluyendo pulmón, hígado y colorrectal. Se ha reportado que los fumadores tienen un mayor riesgo de desarrollar pólipos adenomatosos que las personas no fumadoras. De los principales efectos es la reducción o supresión de las contracciones de la pared gástrica, aumento de las secreciones ácidos del estómago, la nicotina suprime la liberación de insulina del páncreas.<sup>92, 93</sup>

- Altura alcanzada de adulto

Se ha demostrado un aumento de riesgo significativo a mayor altura. El mecanismo propuesto por el que a la mayor altura alcanzada de adulto está asociada al aumento de riesgo de cáncer colorrectal incluyendo incremento de la exposición a factores de crecimiento como hormona del crecimiento y factor de crecimiento similar a la insulina en la infancia y la adolescencia. Las personas más altas tienen más células y por lo tanto hay mayor oportunidad para que las mutaciones conduzcan al desarrollo de cáncer. Además, los adultos más altos también poseen intestinos más largos, por lo tanto, hay mayor potencial de exposición a mutágenos o agentes promotores de cáncer.<sup>92, 93</sup>

- Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa, son dos ejemplos de desórdenes inflamatorios del intestino. El riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es de 1.5 a 2 veces mayor en Norte América y ciertos países de Europa. El riesgo acumulado de cáncer colorrectal para pacientes con colitis ulcerativa fue de 76% a los 30 años y de 13.5% a los 45 años de seguimiento, se estima una incidencia entre 1.24 a 1.67 casos por cada 1,000 pacientes/año y en cuanto a la enfermedad de Crohn el riesgo en relación a la población general es de 2.5 a 3.4 veces mayor, lo que sugiere un riesgo moderado comparado con la colitis ulcerativa.<sup>94</sup>

La inflamación crónica se asume que es la causa base para cáncer asociado a colitis, con daño al ADN por estrés oxidativo resultando en la activación de genes procarcinógenos y en el silenciamiento de genes supresores tumorales. Esto sugiere que la mucosa con inflamación crónica está asociada a un mayor desarrollo de cambios precancerosos multifocales y cancerígenos, que incluyen displasia de bajo grado, displasia de alto grado y finalmente cáncer colorrectal, lo que depende de la duración, extensión y gravedad de la inflamación.<sup>94</sup>

El mejor control de la inflamación, la mejora en la implementación de la vigilancia a través de la colonoscopia, aumento de la implementación de colectomía y los posibles efectos quimiopreventivos del ASA pueden afectar positivamente y reducir la mortalidad en ciertos países.<sup>94</sup>

#### 2.2.5.4 Patogenia del cáncer colorrectal

Un sistema complejo mantiene la homeostasis e integridad de la mucosa colorrectal normal durante la división celular y la replicación, las alteraciones en estos mecanismos conducen generalmente a cambios malignos.

El cáncer colorrectal es un proceso de múltiples pasos que implican la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos durante el transcurso del tiempo.<sup>95</sup>

Han sido descritos al menos 3 vías para el desarrollo de cáncer colorrectal, las cuales son:

- Inestabilidad cromosómica: es la forma más común de inestabilidad genómica en cáncer colorrectal, contabilizando cerca del 75% de todo el cáncer colorrectal. Se refiere a una alteración en el número de copia o en la estructura cromosómica. Al perder una copia física de un segmento del cromosoma se pierde la heterogenicidad del gen, sin embargo, al perder el segundo alelo resulta en una pérdida total de la función del gen. El cáncer colorrectal que emerge de esta vía tiende a colocarse en el lado izquierdo del colon, tiene predominancia en sexo masculino y se desarrolla posteriormente en la vida. Las claves genéticas en esta vía incluyen los genes APC, KRAS y p53.<sup>95</sup>

- Inestabilidad microsatélite: resulta de un error en el sistema de reparación de apareamiento erróneo del ADN (MMR/ mismatch repair). La rutina de replicación del ADN se asocia a gran infidelidad con áreas de secuencias de ADN específicas propensas a errores conocidos como microsatélites, que son segmentos de ADN no codificantes que contienen secuencias repetitivas de 1 - 4 nucleótidos proveyendo una huella de ADN única. Cuando estos errores no son reparados, la huella cambia, lo que conlleva a acumulación de errores sin reparar que resulta en la formación de adenoma o cáncer propiamente. Mutaciones heredadas en uno de los reparadores de apareamiento erróneo del ADN resulta en el síndrome de Lynch, además se conocen como fenotipo mutador y corresponden al 15% de los cánceres colorrectales.<sup>95</sup>
- Fenotipo metilador de islotes CpG (CIMP): los mecanismos epigenéticos como la hipermetilación de regiones promotoras del ADN pueden afectar la expresión de genes y la traducción de proteína sin cambios inherentes en la secuencia del ADN. A estas regiones ricas en repeticiones de citosina-guanina se les denomina islotes CpG, por eso el nombre de esta vía. Este patrón es reproducible en aproximadamente 20% de los cánceres colorrectales y se asocia con metilación aberrante del gen reparador de apareamiento erróneo MLH1. En contraste con el cáncer colorrectal que surge a través de la vía de inestabilidad cromosómica cuya lesión precursora es el pólipo adenomatoso, la lesión precursora de los cánceres vía CIMP son los pólipos serrados.<sup>95</sup>

#### 2.2.5.4.1 Poliposis adenomatosa familiar (FAP)

Es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que ocurre aproximadamente en 1:10.000 nacidos vivos y afecta ambos géneros por igual y a todas las razas. Pueden ser asintomáticos o pueden presentar sangrado, diarrea, dolor abdominal o descargas de aspecto mucoso. El fenotipo difiere en cada paciente a pesar de ser de la misma familia. Cerca del 100% de pacientes con FAP desarrollarán cáncer colorrectal si no se trata a una edad media de 39 años. Se pueden encontrar manifestaciones extracolónicas, donde aproximadamente el 90% de pacientes con FAP desarrollan adenomas duodenales, la enfermedad desmoide afecta aproximadamente el 5% de los pacientes con FAP, cerca de la mitad de los pacientes con asociación FAP-tumores desmoides, se generan intraabdominal en el mesenterio intestinal y 40% se desarrolla en la pared abdominal. La

enfermedad desmoide se ha asociado al género femenino, a historia familiar de enfermedad desmoide y mutaciones de APC. El riesgo de cáncer de tiroides en FAP es solo del 2%, la incidencia es 17 veces mayor en mujeres que en hombres.<sup>95</sup>

#### 2.2.5.4.2 Síndrome de Lynch

También llamado cáncer colorrectal hereditario no polipósico, es un síndrome autosómico dominante con alta penetrancia y se debe a mutaciones en las proteínas de los genes de reparación de apareamiento erróneo (MMR por sus siglas en inglés, mismatch repair). Los defectos hereditarios en 1 de las 4 proteínas (MLH1, MSH2, MSH6, y PMS2), presenta incluso el 80% al 90% de los casos de cáncer colorrectal hereditario no polipósico y representa cerca del 2% a 3% de todos los cánceres colorrectales.<sup>96</sup>

De los casos reportados cerca del 80% se atribuyen a mutaciones en MLH1 y MSH2. El síndrome de Lynch tipo 1 está confinado a pacientes que presentan únicamente cáncer colorrectal, el síndrome de Lynch tipo 2 se encuentra asociado con manifestaciones extracolónicas adicionales.<sup>96</sup>

#### 2.2.5.5 Cuadro clínico del cáncer colorrectal

La presentación clínica se puede observar de tres formas comunes, las cuales son:

- Lesión asintomática detectada durante la evaluación de rutina.
- Manifestaciones vagas pero sospechosas de síntomas como cambio de hábitos intestinales, pérdida de peso y fatiga.
- De emergencia con perforación y obstrucción intestinal.<sup>95</sup>

El dolor abdominal en el cáncer colorrectal es un hallazgo muy inespecífico, pobremente localizado, los pacientes pueden describir un malestar visceral vago que paulatinamente se convierte en cólico a medida que la luz del intestino se va ocluyendo resultando en obstrucción intestinal.<sup>95</sup>

El sangrado rectal es un hallazgo frecuente y su presentación puede variar, los pacientes con lesiones distales, del lado izquierdo, presentarán frecuentemente heces rojo rutilante mientras que las lesiones proximales causarán melena o sangre oculta que resultará en anemia ferropénica.<sup>95</sup>

De forma similar los cambios en los hábitos intestinales podrán estar afectados dependiendo de la localización del tumor, reportando típicamente cambios en el calibre, frecuencia y consistencia de las heces. Las lesiones del lado izquierdo tienden a provocar estrechamiento de la luz intestinal e impide el paso de las heces sólidas. Dado que el diámetro luminal tiende a ser más ancho en el colon proximal y las heces más líquidas, se considera que las alteraciones en las heces corresponden con una lesión exofítica grande o cáncer que obstruye la válvula ileocecal.<sup>95</sup>

Aproximadamente 20 - 25% de los cánceres colorrectales se presentan con metástasis al momento del diagnóstico y pueden resultar en síntomas constitucionales como pérdida de peso sin intención, caquexia, debilidad y anorexia.<sup>95</sup>

#### 2.2.5.6 Diagnóstico del cáncer colorrectal

##### 2.2.5.6.1 Sangre oculta en heces

Las muestras se analizan para evidenciar la presencia de pequeñas cantidades de sangre. La primera generación de FOBT (por sus siglas en inglés), utilizaban ensayos basados en guayaco para detectar la sangre los cuales son menos sensibles y específicos que las pruebas basadas en inmunohistoquímica. Dado su bajo costo, es el tipo de estudio más utilizado y el que ha sido evaluado de una forma más exhaustiva, como principal característica negativa es que exhibe una baja sensibilidad, de aproximadamente un 40% para cáncer y aun inferior (24%) para la detección de adenomas avanzados y carcinoma *in situ*.<sup>97, 98</sup>



#### 2.2.5.6.2 Pruebas basadas en guayaco

Típicamente involucran 3 tomas en 3 diferentes días, se unta en el contenedor utilizando un palillo de madera. La prueba identifica la actividad parecida a la peroxidasa que es característica de hemoglobina humana y no humana, por ende, la prueba reconoce sangre de la carne ingerida, de sangrado en partes superiores como epistaxis, sangrado gastrointestinal superior y lesiones colónicas. Actualmente se encuentra en el mercado una variación con alto porcentaje de sensibilidad HSgFOBT, cuya sensibilidad varía desde 62% a 79% y especificidad varía de 87% a 96%, sin embargo, aún permanece en el mercado la versión de baja sensibilidad por el costo más accesible a la población en general.<sup>97, 99</sup>

#### 2.2.5.6.3 Pruebas basadas en inmunohistoquímica

FIT por sus siglas en inglés, fue desarrollado para detectar hemoglobina humana intacta. La ventaja sobre la prueba a base de guayaco es que no detecta hemoglobina proveniente de una fuente no humana, como por ejemplo la dieta, así mismo no detecta la hemoglobina humana parcialmente digerida que proviene del tracto gastrointestinal superior o del respiratorio. También otro factor beneficioso es la cantidad de muestra que se obtienen dado que no es múltiple, sino que se realiza utilizando solamente una muestra de heces. Los rangos de sensibilidad se encuentran entre 73% a 92% y especificidad entre 91% a 97%.<sup>97, 99</sup>

#### 2.2.5.6.4 Sigmoidoscopia

Esta fue introducida en 1969, el sigmoidoscopio flexible mide 60 cm y salió disponible en 1976. Permite una evaluación más completa de la parte distal con mayor aceptabilidad y tolerancia por parte del paciente que el sigmoidoscopio rígido. El instrumento rígido puede descubrir 25% de los pólipos y el sigmoidoscopio flexible de 60cm puede descubrir tantos como el 65% de ellos. Los efectos secundarios son menores y hay menos riesgo de perforación.<sup>97</sup>

#### 2.2.5.6.5 Colonoscopia

Es la prueba estándar de oro para el diagnóstico temprano de las estructuras del colon. Se pueden evidenciar lesiones tanto del lado izquierdo como el derecho, no se utiliza como primera elección para el diagnóstico rutinario. Se utiliza como método diagnóstico y algunas veces terapéutico para realizar biopsias, polipeptomías e incluso resecciones de adenomas. Sin embargo, tiene efectos secundarios principalmente el riesgo de perforación intestinal y propiamente de la preparación del paciente.<sup>97</sup>

#### 2.2.5.6.6 Tomografía axial computarizada

Se refiere a la examinación de imágenes producidas por computadora de las estructuras colónicas obtenidas por tomografía. Los pacientes deben tomar laxantes antes del procedimiento y el colon es insuflado con dióxido de carbono.<sup>97</sup>

#### 2.2.5.6.7 Tacto rectal

Se debe utilizar de manera rutinaria para evaluar cualquier anomalía a nivel rectal, dado la simplicidad de la prueba, bajo costo y sin complicaciones. Sin embargo, es una prueba subjetiva y debe ser valorada cuidadosamente.<sup>97</sup>

#### 2.2.5.6.8 Antígeno carcinoembrionario

Es un marcador tumoral, una glicoproteína primaria involucrada en la adhesión intercelular. Es producida por células columnares y caliciformes y se puede encontrar en la mucosa colónica normal. El aumento en la cantidad sérica se encuentra en pacientes con cáncer de colon sin embargo también en fumadores, pancreatitis y enfermedad inflamatoria intestinal. Los niveles elevados de antígeno carcinoembrionario se suelen asociar a pobre sobrevida y elevada recurrencia.<sup>97</sup>

#### 2.2.5.6.9 Detección de mutaciones en el ADN en muestras de heces

Esta combina marcadores de metilación para NDRG4 y BMP3, varias mutaciones de KRAS e inmunoensayo de hemoglobina humana. La FDA aprobó esta prueba múltiple para la detección de cáncer colorrectal en 2014.<sup>97</sup>

#### 2.2.5.7 Estadificación del cáncer colorrectal

La estadificación es de suma importancia dado que, según la clasificación del mismo, se dispondrá de diferentes tipos de tratamiento específico apropiado. La clasificación por estadio del cáncer colorrectal se realiza en base a la clasificación TNM, la cual diferencia el grado de penetración del cáncer, así como el grado de metástasis a nódulos linfáticos regionales y metástasis a órganos a distancia, para así conocer la estadificación clínica del cáncer y así predecir un pronóstico de los pacientes y determinar el tratamiento adecuado para cada paciente.<sup>100, 101</sup>

#### 2.2.5.8 Tratamiento del cáncer colorrectal

##### 2.2.5.8.1 Cirugía

- Cirugía de colon

El tratamiento estándar para pacientes con cáncer colorrectal es la resección quirúrgica abierta del tumor primario y los nódulos linfáticos regionales.<sup>95</sup>

Los principios recomendados para la resección quirúrgica del cáncer colorrectal incluyen la obtención de un adecuado margen proximal y margen distal, aproximadamente 5 centímetros y linfadenectomía.<sup>95</sup>

- Resección mesocolónica: consisten en la resección del colon y el mesenterio asociado a través de los planos de la fascia.
- Colectomía derecha: para tumores localizados desde la válvula cecal hasta la porción proximal de colon transverso. Se puede realizar por vía abierta o

laparoscópica. Así también existe la colectomía izquierda, específicamente para lesiones del lado izquierdo del colon para manipular de mejor forma estructuras de dicho lado y la colectomía subtotal que brinda ciertos beneficios en cuanto a lesiones en colon transversal propiciando mejor el abordaje a dicha porción de colon.

- Colectomía abdominal total con anastomosis ileorectal: puede estar indicada para pacientes con tumores sincrónicos o síndromes de cáncer hereditarios. Se reseca completamente la porción de colon y se realiza una anastomosis ileorectal.<sup>95</sup>

- Cirugía rectal

Existen diversas técnicas quirúrgicas dependiendo del estadio del tumor para lograr una resección completa del mismo y de los nódulos linfáticos locales para minimizar la posibilidad de recurrencia y mejorar la supervivencia del paciente. Además, la preservación del esfínter anal y la disminución en la utilización de una ostomía permanente son objetivos primordiales en el tratamiento de cáncer rectal.

- Para estadio temprano, actualmente se prefieren técnicas mínimamente invasivas, mejorando el resultado funcional dramáticamente. Microcirugía endoscópica transanal se utiliza para escisión de tumores locales bien diferenciados T-1, N-0, sin embargo, tiene un alto porcentaje de recurrencias locales por lo que no se recomienda para tumores mal diferenciados.
- La escisión mesorectal total es la técnica de elección para tumores en estadios T-1, T-2 y algunos casos T-3 sin nódulos tomados. Para los pacientes con tumores rectales poco favorables, se recomienda dicha técnica después de terapia neoadyuvante para reducir el riesgo de recurrencia local. Se puede realizar de forma abierta o laparoscópica.<sup>95</sup>

#### 2.2.5.8.2 Quimioterapia adyuvante

El valor potencial de la quimioterapia adyuvante para pacientes con estadio II es controversial. El 5 fluorouracilo cerca del año 2000 era la única quimioterapia citotóxica funcional, sin embargo, a partir de ese año en adelante se estableció la capecitabina y leucovorín. Existen combinaciones como quimioterapia neoadyuvante utilizando 5

fluorouracilo y oxaliplatino, sin embargo, no se evidencia un beneficio en la sobrevida y se considera con mayor toxicidad.<sup>102</sup>

La quimioterapia para pacientes con tumores rectales se propone para estadios T3 para arriba, los que invaden >5 mm en la grasa mesorectal y/o la cercanía a 2mm de la fascia mesorectal vista por resonancia magnética.<sup>102</sup>

Para pacientes con metástasis, existen combinaciones de quimioterapia como el 5 fluorouracilo, leucovorín y cualquiera oxaliplatino (FOLFOX) o irinotecan (FOLFIRI), el 5 fluorouracilo puede ser reemplazado por capecitabina en el esquema FOLFOX.<sup>102</sup>

Así mismo existen terapias dirigidas como por ejemplo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como cetuximab y panitumumab, factor de crecimiento endotelial (VEGF) como bevacizumab y anticuerpos monoclonales específicos como por ejemplo aflibercept o regorafenib.<sup>102</sup>

#### 2.2.5.8.3 Radioterapia adyuvante

Se han propuesto opciones terapéuticas que incluyen la utilización de quimioterapia y radioterapia previa a la cirugía y ha mostrado una disminución del riesgo de metástasis a otros órganos.

Sin embargo, los efectos secundarios de la radioterapia son preocupantes, en algunos casos resolviendo a las 4 - 6 semanas de haber terminado el tratamiento. Los pacientes tratados con radioterapia pueden tener síntomas crónicos como disfunción intestinal crónica, disfunción del esfínter anorectal y disfunción sexual.<sup>100, 101</sup>

La radioterapia neoadyuvante previa a la cirugía rectal puede minimizar la posibilidad de recurrencia local, sin embargo, es importante el tiempo entre el final de la radioterapia y la cirugía dado que se asocia a menor cantidad de complicaciones como el síndrome anterior bajo que se caracteriza por deposiciones frecuentes y urgencia, movimientos intestinales aumentados, incontinencia fecal y disfunción sexual.<sup>102</sup>

## 2.2.6 Cáncer de cérvix

### 2.2.6.1 Epidemiología del cáncer de cérvix

El cáncer de cérvix es uno de los problemas primordiales de la salud a nivel mundial, acontece en 10% de todos los cánceres, es la tercera neoplasia diagnosticada en mujeres y una de las primeras causas de muerte a nivel mundial y el segundo cáncer más frecuente en mujeres entre 15 y 44 años. Supone el 3.7% de todos los cánceres femeninos, si bien la incidencia varía según el lugar de residencia y por las diferencias socioculturales de la población. A nivel mundial las áreas de mayor incidencia y mortalidad corresponden a los países menos desarrollados: Latinoamérica, África y Sudeste Asiático.<sup>103, 104</sup>

Cada año alrededor de 500,000 casos nuevos son diagnosticados en el mundo y se estima que el 80% de muertes provocadas por este cáncer ocurren en países en vías de desarrollo. En México el cáncer de cérvix es la primera causa de muerte por neoplasias en mujeres mayores de 25 años, en Guatemala ocupa la primera causa de muerte en mujeres en edad reproductiva sin distinción de etnia o nivel socioeconómico. Este tipo de cáncer es el más frecuentemente detectado en mujeres en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granda y la mayoría son mujeres jóvenes en edad laboral, que comprende entre los 35 y 54 años.<sup>104, 105</sup>

La experiencia de países desarrollados ha permitido demostrar que la mejor manera para prevenir y disminuir la mortalidad por el cáncer de cérvix es la detección y el tratamiento oportuno por medio de programas de detección temprana. El sustrato social determinado por la pobreza, género y la falta de acceso a la información entre otros factores socioculturales, mantienen a la población femenina en condiciones de vulnerabilidad y riesgo de padecer cáncer de cérvix.<sup>105</sup>

El cáncer cervicouterino, es el resultado de múltiples factores, en la mayoría de los casos, de una infección no resuelta por el virus del papiloma humano. Las mujeres mayores de 30 años experimentan una clara disminución de la prevalencia de la infección por virus de papiloma humano, pero un porcentaje más elevado de las infecciones son persistentes lo que explica el aumento de riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad. Por tanto, las pruebas de detección del virus del papiloma humano constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones premalignas en mujeres mayores de 30 años.<sup>105, 106</sup>

Estudios de epidemiología han afirmado la existencia de la relación entre el cáncer cervicouterino y factores sociodemográficos. Se observa una incidencia del cáncer cervicouterino en mujeres latinas y blancas, haciendo énfasis en su nivel socioeconómico bajo. Hablando del nivel socioeconómico bajo, se refiere que este tiene una fuerte relación en el desarrollo del cáncer cervicouterino, ya que la pobreza se asocia a matrimonio precoz y partos juveniles, siendo esto un causante de que la mujer sea múltipara y tenga su primer coito a una temprana edad, estos factores aumentan la incidencia de cáncer del cuello uterino. Se dice la mujer adolescente es un factor de riesgo, la razón de esto es que en esa etapa de su vida se produce metaplasia activa. Ya que hay transformación celular de epitelio columnar en metaplásico y de este en escamoide, la interacción entre el carcinógeno y el cuello uterino se incrementa potencialmente.<sup>107</sup>

Por último, un factor que cabe resaltar en la actualidad es el tabaquismo como factor de riesgo del cáncer cervicouterino, ya que se encontró en un estudio que el tabaco provoca modificaciones del ADN, y dichos cambios en cantidades aumentadas incrementan la susceptibilidad de padecer cáncer cervicouterino.<sup>107</sup>

#### 2.2.6.2 Etiología del cáncer de cérvix

Entre los factores de riesgo para desarrollar cáncer de cérvix están:

- Mujeres de 25 a 64 años
- Inicio de relaciones sexuales antes de los 18 años
- Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual
- Infección cervicovaginal por virus del papiloma humano
- Múltiples parejas sexuales
- Tabaquismo
- Desnutrición
- Deficiencia de antioxidantes
- Pacientes con inmunodeficiencia.<sup>106</sup>

El virus del papiloma humano está presente en más del 99% de los casos de cáncer de cervicouterino. Este virus es una causa directa para el desarrollo del cáncer cervicouterino y es el factor de riesgo más importante. El virus del papiloma humano (VPH) se transmite durante las relaciones sexuales.<sup>106</sup>

En estudios de epidemiología se refiere que la infección con virus herpes simple tipo II, el uso de anticonceptivos orales por largo tiempo, el tabaquismo y la multiparidad incrementan el riesgo de infección persistente, carcinoma in situ y enfermedad invasiva. En la mayoría de las mujeres el periodo entre la infección, la displasia y el carcinoma invasor es de años, lo que da una gran oportunidad de detección y tratamiento temprano. En algunos casos, después del reconocimiento de la infección, la mayoría de las lesiones de bajos grados histológicos NIC 1 y NIC 2 tienden a la regresión.<sup>104</sup>

En la actualidad se han detectado más o menos 200 genotipos del VPH, de los cuales 30 tipos son causantes de infecciones anogenitales. Según su potencial de malignidad, los genotipos de VPH son clasificados como de alto y bajo riesgo. Los tipos 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67, 68, 73, 82, son considerados de alto riesgo. Los de bajo riesgo encontrados fueron el 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, 9 y 16. Estos difieren en relación a los tipos de epitelio que infectan, por ejemplo, en sitios cutáneos y otras superficies mucosas. Aproximadamente 40 tipos infectan las superficies mucosas.<sup>108</sup>

Las infecciones provocadas por el grupo de alto riesgo son las que generan infecciones persistentes y generan alteraciones citológicas que se engloban en las neoplasias cervicales de grado 1 o NIC 1, en menor proporción estas progresan a NIC2. Cuando persiste la infección por VPH de alto riesgo, la lesión ya provocada se mantiene, y algunas lesiones progresan a NIC3, que es la lesión con mayor posibilidad de llegar a cáncer invasor.<sup>109</sup>

Los tipos de bajo riesgo son asociados con condilomas acuminados. Una observación importante es que algunas mujeres infectadas con virus del papiloma humano desarrollan a veces carcinoma invasor, sugiriendo que la invasión por células neoplásicas puede ser eliminada por el sistema inmune.<sup>106</sup>

Entre los riesgos para obtener este virus se pueden referir:

- Actividad sexual de inicio temprano.
- Múltiples parejas sexuales
- Parejas sexuales que posean alto riesgo de infección de virus de papiloma humano
- Antecedentes personales de enfermedades de transmisión sexual
- Inmunosupresión.<sup>106</sup>



### 2.2.6.3 Patogenia del cáncer de cérvix

El cérvix se compone de diferentes tipos de células epiteliales. El canal cervical medio y el cérvix superior están compuestos por epitelio columnar secretor con alto potencial neoplásico para este tipo de células. La vagina y el ectocervix están compuestos de epitelio escamoso, estas células también tienen potencial neoplásico, aunque menor.<sup>104</sup>

La unión escamo-columnar es donde las células columnares y escamosas se encuentran, una zona de transición. Las células escamosas metaplásicas de esta zona de transformación son teóricamente más vulnerables a neoplasia. La mayoría de los carcinomas de células escamosas se originan en la unión escamo columnar.<sup>104</sup>

Los VPH ya sean de alto o bajo riesgo, pueden encontrarse en el cérvix en forma de episomas, la integración por lo regular causa delección o alteración del gen viral regulador E2, mientras retiene a los oncogenes E6 y E7. Los oncogenes E6 y E7 son importantes ya que, una vez el virus penetra a la célula huésped, inicia la expresión de sus genes, y estos son moléculas críticas en la replicación viral, ya que inactivan los productos funcionales de dos genes supresores de tumores, el gen p53 y Rb respectivamente. Así que por medio de esto se produce la proliferación, inmortalización y transformación maligna de las células infectadas.<sup>110</sup>

El virus infecta los queratinocitos basales primitivos, pero los niveles de expresión y ensamblaje viral ocurren solo en las capas del estrato espinoso y granuloso del epitelio escamoso. La expresión de genes ocurre exclusivamente en el queratinocito nada más. Cuando el queratinocito entra en diferenciación, inicia un aumento potencial en la expresión de los genes virales, formándose aproximadamente 1,000 copias de virus por célula, con abundante expresión de los genes E6 y E7.<sup>110</sup>

La replicación viral es dependiente de la maquinaria de síntesis del ADN celular, mencionando esto, un problema que tienen los virus es que los factores de replicación ocurren en células con mitosis activa, pero el virus resuelve esto codificando proteínas del ciclo de vida viral, que reactiva la síntesis de ADN celular, inhibe la apoptosis, y atrasa la diferenciación del queratinocito infectado. Los genes centrales de todo lo ocurrido son E6 y E7. El virus no provoca viremia por lo que el sistema inmune no lo detecta.<sup>110</sup>

Según la anatomía patológica, el estudio microscópico de la biopsia confirma el diagnóstico de malignidad y el tipo histológico del mismo. Todos los carcinomas del cérvix

uterino, se originan en la zona de transformación, desde donde se extienden al exocervix, al endocervix o bien a ambos.<sup>104, 111</sup>

El diagnóstico puede ser cualquiera de los siguientes:

- Neoplasia Intraepitelial Cervical (Lesión que puede progresar a carcinoma invasivo)
  - CIN I- Solo existen células anormales en el 1/3 inferior del epitelio.
  - CIN-II La lesión afecta también el 1/3 medio del epitelio.
  - CIN-III La lesión afecta al 1/3 superior del epitelio.
  
- Sistema Bethesda: el instituto nacional del cáncer americano realizó un consenso, en el que las lesiones se clasifican mediante el sistema de Bethesda, por lo que la clasificación NIC se utilizó hasta 1991. El sistema Bethesda incluye todas las alteraciones de características escamosas que ocurren en la zona de transición del cérvix y que son inducidas por el virus del papiloma humano, tales alteraciones son el condiloma, displasia y NIC.<sup>106</sup>

Esto se divide en dos grupos:

  - Bajo riesgo: asociados a algunos tipos del virus de papiloma humano que son de bajo riesgo para desarrollar cáncer.
  - Alto riesgo: estos están asociados a virus de papiloma humano de alto riesgo para desarrollar cáncer y tienen alta probabilidad a cáncer invasor.
  
- Adenocarcinoma in situ: también llamado carcinoma intraepitelial, carcinoma pre-invasor, se caracteriza por su limitación al epitelio estratificado sin que ocurra penetración de la membrana basal.<sup>106</sup>
- Carcinoma micro invasor: tumor cuya profundidad máxima no es mayor a 5mm y de 7mm en una extensión horizontal.<sup>106</sup>
- Carcinoma escamoso infiltrante: entre un 80-90% de carcinomas del cérvix son escamosos.<sup>106</sup>
- Adenocarcinoma infiltrante: la mayoría se originan en el endocervix. Pueden ser:
  - Puros: solo presentan adenocarcinoma
    - ✓ Mixtos con componente escamoso, estos incluyen: carcinoma de células de Glassy, carcinoma basal adenoide y carcinoma adenoide quístico.
- Carcinoma de células pequeñas

- Neoplasias raras: entre estos se incluyen los tumores Mullerianos mixtos malignos, adenosarcomas y leiomiomas. Son infrecuentes en el cérvix y lo afectan de forma secundaria.<sup>106</sup>

#### 2.2.6.4 Cuadro clínico del cáncer de cérvix

La mayoría de las mujeres no tienen signos o síntomas específicos, se pueden presentar los siguientes síntomas o signos que pueden predecir:

- Manchas de sangre o sangrado leve entre menstruaciones o después de la misma.
- Sangrado después del coito o durante el examen pélvico por parte del médico.
- Dolor durante el coito
- Sangrado después de la menopausia.
- Aumento de secreción vaginal.<sup>111</sup>

Un diagnóstico precoz mejora las posibilidades de curación, por lo que es necesario el tamizaje con evaluación citológica del exocervix. El sangrado crónico leve puede ocasionar anemia en algunas pacientes, sangrado mayor es raro, pero se puede presentar en estadios avanzados. Se puede presentar también dolor pélvico y edema de extremidades inferiores por oclusión de vasos linfáticos y trombosis venosa. Se pueden presentar síntomas relacionados con metástasis a distancia, como por ejemplo el recto o la vejiga en etapa IVA o lugares distantes como hueso, pulmones o riñones que es la etapa IVB.<sup>111</sup>

#### 2.2.6.5 Diagnóstico del cáncer de cérvix

Para el diagnóstico es necesario realizar una exploración física general y ginecológica exhaustiva, valorando tamaño y aspecto de los órganos pélvicos. Una prueba de rutina que se realiza es el Papanicolaou, que consiste en obtener una muestra de células del cérvix o cuello uterino y se examina en busca de células cancerosas.<sup>106</sup>

#### 2.2.6.5.1 Biopsia para diagnóstico histológico

La biopsia es la que establece el diagnóstico definitivo de cáncer y el tipo histológico. Se extrae tejido de las siguientes formas:

- Biopsia con sacabocados: se utiliza un instrumento afilado para obtener muestras pequeñas del tejido cervical.
- Biopsia dirigida a través de colposcopia.
- Escisión eletroquirúrgica con asa: se utiliza un aro de alambre eléctrico para cortar un trozo delgado y redondo de tejido cervical.
- Legrado: se utiliza un raspador o cureta para raspar una pequeña muestra de tejido de cérvix. En algunas ocasiones se utiliza un cepillo delgado y suave en lugar de un raspador.
- Biopsia de cono: permite que el patólogo vea el tejido bajo la superficie del cérvix para detectar células anormales. Solo en casos de dificultad diagnóstica.<sup>106</sup>

#### 2.2.6.5.2 Estudios por imágenes

La tomografía axial computarizada (TAC) se utiliza en la estadificación preoperatoria y en la planificación del tratamiento del cáncer cervical. El 50% de este tipo de cáncer clasificado en estadio IB se identifican como isodensos al parénquima normal. Cuando el tumor primario es visible, este tiene áreas de disminución en la atenuación debido a necrosis, ulceración o por una vascularidad disminuida. La tumoración generalmente es hipodensa al miometrio. Cuando el cáncer cervical se extiende dentro del parametrio, el uréter puede ser atrapado por la tumoración, el atrapamiento del uréter y las masas de tejidos blandos localizadas en el parametrio son signos específicos de una invasión parametrial. Si existe hidronefrosis, el paciente se encuentra en un estadio IIIB. La invasión perivascular y el engrosamiento de los ligamentos uterosacros pueden también ser identificados como una invasión parametrial. Los ganglios o nódulos linfáticos dentro de parametrio son el primer sitio de afección tumoral.<sup>104, 106</sup>

La resonancia magnética es considerada el estudio de imagen con mayor precisión para la evaluación del cáncer cervical debido a su resolución de tejidos blandos. La importancia radica en la evaluación preoperatoria de la extensión local del tumor, así como evidenciar

el involucramiento de los nódulos linfáticos, el monitoreo de la respuesta al tratamiento y detección de la recurrencia. El carcinoma cervical aparece hipointenso al endometrio normal e hiperintenso al miometrio y al estroma cervical, el estadio IB de la enfermedad es visible como masa hiperintensa en las imágenes potenciadas. Una interrupción de baja intensidad de señal en la vagina o la presencia de un engrosamiento hiperintenso indica invasión tumoral. La infiltración de la pared pélvica o la obstrucción de uno o ambos uréteres corresponden al estadio IIIB. La invasión de la pared pélvica se considera cuando la baja intensidad de señal del elevador del ano, el musculo piriforme o el musculo obturador interno esta interrumpida en las imágenes potenciadas en T2.<sup>106</sup>

La tomografía por emisión de positrones tiene una alta sensibilidad en la detección de ganglios linfáticos metastásicos. En un estudio que evaluó la utilidad de la tomografía por emisión de positrones en la estadificación de ganglios en cáncer cervical temprano, se encontró una sensibilidad y especificidad de 72% y 99.7% y una agudeza total de 99.3%.<sup>104,</sup>

106

#### 2.2.6.6 Estadificación del cáncer de cérvix

La estadificación del cáncer de cérvix se basa en las tablas TNM y utilizando el estadio de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), esto basándose en el límite que ha alcanzado el cáncer y la presencia de ganglios.<sup>111</sup>

#### 2.2.6.7 Comorbilidades

Con relación a las comorbilidades se puede referir que influyen de forma negativa en la evolución de las pacientes con cáncer de cérvix, ya que esto influye en la elección del tratamiento ya sea quirúrgico, radioterapia o quimioterapia.

#### 2.2.6.7.1 Obesidad

La obesidad induce un estado inflamación y estrés oxidativo crónicos caracterizados por la producción anómala de citoquinas, responsables de la activación de señales proliferativas, angiogénicas y metástasis.<sup>27</sup>

Esto se puede referir también haciendo mención que el exceso de grasa puede incrementar el riesgo de padecer cáncer cervicouterino, y ya con el cuadro, empeorarlo, esto debido a que los adipocitos incrementan factores de inflamación, promueven proliferación celular, e incrementan la producción de radicales libres que a su vez hacen daño al ADN celular, se dice que la acumulación de grasa visceral se relaciona con anormalidades hormonales e hipersinsulinemia.<sup>26</sup>

#### 2.2.6.7.2 Diabetes

En relación con la diabetes puede provocar cambios hormonales inducidos por el hiperinsulinismo que incluye la inhibición hepática de la síntesis de proteínas transportadas de estrógenos y el aumento en la producción de andrógenos ováricos y suprarrenales. También se puede concluir que la diabetes no influye de manera negativa en el cáncer de cérvix.<sup>113</sup>

En un estudio realizado en Las Palmas, España en 2009, se determinó que el Índice de Comorbilidad de Charlson es un índice muy utilizado hoy en día, se ha descrito como instrumento válido para evaluar la influencia de la comorbilidad en la mortalidad en diversas poblaciones, incluidos pacientes ingresados en el hospital y aquellos en estado crítico, pacientes que reciben quimioterapias al igual que radioterapias.<sup>3</sup>

#### 2.2.6.7.3 Vejez

En relación con las comorbilidades se han descrito como variables negativas la edad avanzada del paciente, así mismo como un factor de mal pronóstico y merece atención especial en el contexto de un paciente con comorbilidades elevadas.<sup>3</sup>

Lo anterior es de suma relevancia ya que en pacientes con cáncer de cérvix algo muy común es la edad mayor al momento del diagnóstico, sin embargo, existen diversos factores de riesgo que modifican dicha conducta independiente a la edad.

En un estudio realizado en Taiwán, se refiere que el Índice de Charlson es utilizado para clasificar el riesgo preoperatorio incluyendo la variable edad en el mismo, de forma que se tome en cuenta en la respectiva conducta ya que el tratamiento de la mayoría de casos de cáncer de cérvix es propiamente quirúrgico.<sup>28</sup>

#### 2.2.6.8 Tratamiento del cáncer de cérvix

El tratamiento del cáncer de cérvix incluye básicamente cirugía y radioquimioterapia concomitante. Dependerá del estadio clínico.<sup>106</sup>

En las etapas tempranas el tratamiento ideal es quirúrgico, en el estadio IA1 por ejemplo los tratamientos varían desde la conización cervical hasta la histerectomía tipo 1, siendo esta una curación hasta del 99%. En relación con los pacientes con estadios IA2 a IB1, a quienes se les realiza histerectomía radical tipo III, las pacientes llegan a un porcentaje de curación de 85% a 90%. El tratamiento con radioterapia tiene los mismos porcentajes que el quirúrgico, con la diferencia de que la radioterapia tiene mayor morbilidad a nivel vesical e intestinal. La histerectomía tipo III se considera el tratamiento de elección desde el estadio IA2 a algunos casos IIA seleccionados.<sup>113</sup>

##### 2.2.6.8.1 Quirúrgico

Se puede extirpar solo el tejido maligno, todo el cuello cervical o bien el útero en su totalidad preservando o no los anexos y ganglios regionales.

Entre los tipos de cirugías se pueden realizar las siguientes:

- Conización
- Histerectomía
- Cervicectomía radical o traquelectomía
- Exenteración pélvica<sup>106</sup>

En relación a la histerectomía, esta varía según el estadio del cáncer:

- Clase I: Histerectomía extrafascial- utilizada en IA1
- Clase II: Extirpación de la mitad medial de los ligamentos cardinales y uterosacros- Microcarcinoma post radioterapia, micro carcinoma invasor IA2
- Clase III: Extirpación total de los ligamentos cardinales y uterosacros - Estadios Ib y Ila1.
- Clase IV: extirpación total de los tejidos periureterales, arteria vesical superior y tres cuartas partes de la vagina.
- Clase V: Extirpación de porciones del uréter distal y la vejiga.- Cáncer recurrente central que afecta a alguna porción del uréter.<sup>113</sup>

#### 2.2.6.8.2 Radioterapia

La radioterapia es el uso de radiación de alta energía, con el fin de dañar el ADN de las células malignas, y así detener su capacidad de dividirse y crecer. Se dice que también es utilizado para aliviar el dolor producido por el cáncer. Luego de destruir la capacidad de las células malignas para reproducirse, el cuerpo se deshace naturalmente de ellas. La radiación es más efectiva cuando las mismas células están dividiéndose activamente, por esto las células cancerosas son más vulnerables debido a que se dividen más rápido que las células normales y no reparan el daño como las células normales.<sup>114</sup>

La terapia de protones es una forma de radioterapia externa que usa ciclotrones o sincrotrones para producir átomos cargados y así destruir tumores.<sup>114</sup>

El tratamiento de radioterapia externa se complementa con la braquiterapia, o radioterapia interna, que consiste en colocar fuentes radiactivas dentro del cérvix (intrauterino), con el fin de dañar el ADN de las células cancerosas, y así prevenir la capacidad de las células para dividirse. A diferencia de la radioterapia convencional, esta permite utilizar una dosis alta para tratar una pequeña área en menos tiempo. El tipo de energía que usa es radiación ionizante.<sup>115</sup>

Las dosis empleadas son de 75 y 85 Gy a punto A, ya sea solo la radioterapia externa o combinada con la braquiterapia; la pérdida de la función ovárica es el efecto secundario más importante en pacientes pre menopaúsicas.<sup>114</sup>



Por lo tanto, el tratamiento de la quimio radioterapia concomitante debe considerarse en casos de estadio clínico IB2 a IVA.<sup>114</sup>

Los efectos secundarios dependen de la dosis y el área del cuerpo sometida al tratamiento e incluyen cansancio, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, molestias urinarias y diarrea.<sup>106</sup>

#### 2.2.6.8.3 Radioquimioterapia concomitante

Algunos agentes como el cisplatino y la mitomicina C podrían tener un efecto sinérgico con las radiaciones, esto así potenciando sus efectos.<sup>113</sup>

### 2.2.7 Índice de comorbilidad de Charlson

El índice de comorbilidad de Charlson (ICC) fue creado con el objetivo de desarrollar un instrumento pronóstico de comorbilidades que individualmente o en combinación pudiera incidir en el riesgo de mortalidad a corto plazo de pacientes en estudios de investigación. La puntuación del índice se desarrolló adjudicando un valor a cada comorbilidad en función de la magnitud del riesgo relativo asociado con cada proceso; de igual manera en 1994 se validó la puntuación combinada edad-comorbilidad que asigna una puntuación adicional a la ya obtenida por las comorbilidades.<sup>4</sup>

Las puntuaciones se comprenden desde 1 hasta 6 puntos por cada comorbilidad dependiendo de la severidad que representa cada una para el paciente oncológico. Las comorbilidades se dividen en base a su puntuación de la siguiente manera: <sup>4</sup>

- Comorbilidades con valor de 1 punto: infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica (hipertensión arterial, aneurisma de la aorta, isquemia de miembros inferiores, arteriosclerosis), enfermedad cerebrovascular (excepto hemiplejía), demencia, enfermedad pulmonar crónica, patología de tejido conectivo, enfermedad ulcerosa, patología hepática leve, diabetes mellitus sin complicaciones.

- Comorbilidades con valor de 2 puntos: diabetes mellitus con lesión a órgano blanco, hemiplejía, enfermedad renal moderada o severa, tumor sólido secundario no metastásico, leucemia, linfoma, mieloma múltiple.
- Comorbilidades con valor de 3 puntos: enfermedad hepática moderada o severa.
- Comorbilidades con valor de 6 puntos: tumor sólido secundario metastásico, síndrome de inmunodeficiencia adquirida.<sup>4</sup>

La puntuación adicional dada por la edad se comprende desde 1 hasta 5 puntos por cada década que la edad del paciente sobrepase los 50 años hasta llegar a los 90 o más años de edad, los punteos son otorgados de la siguiente manera:

- 50-59 años de edad: 1 punto
- 60-69 años de edad: 2 puntos
- 70-79 años de edad: 3 puntos
- 80-89 años de edad: 4 puntos
- $\geq 90$  años de edad: 5 puntos <sup>4</sup>

La interpretación de los resultados obtenidos infiere el riesgo de mortalidad a corto plazo de los pacientes categorizándolos según el punteo total, como se explica a continuación:

- 0 puntos: riesgo bajo
- 1-2 puntos: riesgo intermedio
- 3-4 puntos: riesgo alto
- $> 4$  puntos: riesgo muy alto.<sup>4</sup>

### **2.3 Marco teórico**

Uno de los objetivos centrales de la medicina es la identificación de los factores o agentes que causan las enfermedades. La identificación de la causa es importante para establecer tratamientos y sobre todo para aplicar medidas preventivas, es importante tomar en cuenta que la causa es única o múltiple.<sup>116</sup>

Una causa se ha definido como un evento o un estado de la naturaleza que inicia o permite otra secuencia de eventos que resultan en un efecto. Forma parte de la mente humana el buscar relaciones entre acciones y sus consecuencias a modo de entender el mundo y adaptarse al mismo. En epidemiología, la causalidad se define como el estudio de la relación etiológica entre una exposición, por ejemplo, la toma de un medicamento y la aparición de un efecto secundario.<sup>116, 117</sup>

En este caso, se buscará describir las características sociodemográficas de los pacientes oncológicos a estudio junto con las comorbilidades presentadas por los mismos, categorizando así el riesgo de mortalidad de cada paciente en particular.

### **2.3.1 Teorías del cáncer**

- Teoría genética: esta teoría explica que las alteraciones que adquiere el genoma de las células somáticas, o mutaciones, dan origen al cáncer.<sup>118</sup>
- Teoría viral: se han postulado varias teorías desde 1911, donde se han aislado varios tipos de virus oncológicos de leucemias y sarcomas, como Graffi, Friend, Moloney, Ehrlich, entre otros, los cuales ayudaron a postular la teoría de que la etiología del cáncer era infecciosa a través de un virus exógeno, sin embargo, esta teoría tambaleó cuando frente al descubrimiento en 1959, en el ratón, los rayos X era también capaces de inducir una leucemia de la se aisló el virus Kaplan o RadLV (radiation leukemia virus).<sup>118</sup>
- Teoría del oncogén: luego de determinar que los oncovirus no eran exógenos su función como virus endógenos, se aclaró en 1970 cuando Temin y Baltimore demostraron que el virus de Rous (virus ARN) se copiaba a ADN mediante la transcriptasa inversa, incorporándose así al genoma celular en forma de provirus. Esta teoría se afirmó dando lugar al nacimiento de la retrovirología. En 1980, dieron la razón Bishop y Varmus que el oncogén del virus de Rous pertenecía al genoma celular y que el retrovirus no era más que el vector capaz de transportarlo de un sitio a otro del genoma. Por lo que se afirmó que la célula neoplásica era “propia” del organismo, dejando por tanto de ser considerada “contraria a la naturaleza”.<sup>118</sup>
- Teoría del anti-oncogén o genes supresores de tumores: Los oncogenes tendrían un efecto positivo o estimulador de la proliferación neoplásica, y en muchas ocasiones, también una importante participación en el ciclo celular normal. En 1984,

llamo la atención que tumores hereditarios como el retinoblastoma, el tumor de Wilms y otros, estuvieran asociados a la falta o inactivación de los alelos de un gen determinado. A estos genes ausentes o inactivados se les considero como anti-oncogénes o genes supresores de tumores, postulándose que su delección eliminaría un “freno” que mantendría la célula en el estado normal, con la consiguiente expansión clonal neoplásica.<sup>118</sup>

- Teoría de la inflamación o del micro-ambiente: la transformación neoplásica no significa el desarrollo de un tumor, estas pueden permanecer en estado de “tumor dormido”, vale decir que se hace falta una estimulación inflamatoria para despertar la neoplasia y provocar la proliferación de este. Todas estas reacciones inflamatorias conducen a la angiogénesis esencial para el desarrollo y crecimiento del tumor.<sup>118</sup>

### 2.3.2 Modelos de causalidad

- Modelo de Bradford Hill

Este propone los siguientes criterios de causalidad, en la búsqueda de relaciones causales para enfermedades no infecciosas que incluye:

- Fuerza de asociación: esto depende de la frecuencia de otras causas.
- Consistencia entre distintos observadores.
- Especificidad: una causa origina un efecto en particular.
- Temporalidad: el tiempo de latencia en que la causa genera la enfermedad.
- Gradiente biológico: esto es una relación dosis-respuesta.
- Plausibilidad biológica: explica la etiología por la cual una causa produce un efecto a la salud.
- Coherencia: explica el entendimiento entre los hallazgos de la asociación causal.
- Evidencia experimental: criterio deseable de alta validez.
- Analogía: si un factor de riesgo produce un efecto a la salud, otro con las mismas características puede producir el mismo impacto.<sup>116</sup>

- Causalidad de Rothman

Esto contempla las relaciones multicausales, es el más adaptado a los métodos estadísticos multivariantes. Define la causa como todo acontecimiento que juega un papel en producir un efecto, dentro de sus definiciones se encuentran:

- Causas componentes: causa que contribuye a formar conglomerado que constituye causa suficiente.
- Causa suficiente: si el factor está presente, el efecto siempre va a ocurrir.
- Causa necesaria: si el factor no está, el efecto no ocurre.

Con esto se puede definir cómo las diferentes causas al manifestarse juntas pueden conducir a cierto efecto determinado, que en este caso sería la mortalidad o complicación del paciente.<sup>116</sup>

## 2.4 Marco conceptual

- Comorbilidad: se define como la presencia o existencia de enfermedades adicionales al diagnóstico inicial.<sup>4</sup>
- Índice de comorbilidad de Charlson: es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto.<sup>4</sup>
- Cáncer: patología en la que se observa un proceso descontrolado en la división de las células, ignorando las ordenes de muerte celular o apoptosis.<sup>119</sup>
- Diabetes Mellitus: enfermedad crónica e irreversible del metabolismo que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina, llevando esto a un incremento de glucosa en sangre.<sup>120</sup>
- Hipertensión arterial: se define como el aumento de la fuerza de presión que ejerce la sangre sobre las arterias de forma sostenida, llevando así al daño endotelial.<sup>120</sup>
- Obesidad: se define como el aumento del tejido adiposo corporal.<sup>121</sup>
- Edad: tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.<sup>122</sup>
- Ocupación: conjunto de empleos cuyas principales tareas y cometidos se caracterizan por un alto grado de similitud.<sup>123</sup>
- Procedencia: origen, principio de donde nace o se deriva algo.<sup>122</sup>

- Sexo: condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.<sup>122</sup>
- Índice de Masa Corporal: es un indicador simple en la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos, el cual se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su altura en metros (Kg/m<sup>2</sup>).<sup>124</sup>

## 2.5 Marco geográfico

El estudio se realizó con los pacientes encontrados en Guatemala, que acudieron al Instituto de Cancerología y Hospital “Bernardo del Valle S.” (INCAN). El estudio se hizo en pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años, diagnosticados con algún tipo de cáncer antes mencionado.

En Guatemala para el año 2015, en el registro hospitalario se reportaron un total de 5,182 casos que fueron atendidas por primera vez en el INCAN, de ese total a 2,218 personas no se les encontró neoplasia maligna y a las 2,964 personas restantes se les diagnosticó alguna neoplasia maligna, la publicación revela datos comparativos desde el año 2006 hasta el año 2015 donde se marca una tendencia a un aumento en la demanda de atención durante los 3 años previos a la publicación siendo los tumores más frecuentemente documentados en ambos sexos el cáncer de cérvix, cáncer de mama, cáncer gástrico, y cáncer hepático en orden de incidencia, el comportamiento de cáncer de cérvix durante los 3 años previos a la publicación del INCAN muestra una tendencia a disminuir su incidencia, el cáncer de mama parece haber mantenido un comportamiento lineal mostrando una diferencia no mayor a 5 casos por año, el cáncer gástrico se ha visto en disminución de incidencia y el cáncer hepático ha tenido un comportamiento fluctuante con tendencia al aumento en su incidencia.<sup>7</sup>

El 36.43% de los pacientes nuevos atendidos en el año 2015, pertenecen al departamento de Guatemala siendo este el departamento que presenta mayor incidencia de cáncer. Para el año 2015 el INCAN reportó dentro de los tumores más frecuentes al cáncer de cérvix con un total del 24.6% de los casos atendidos, en segundo lugar, se encuentra el cáncer de mama con 13.8% y le continúan el cáncer de gástrico con 2.4%, cáncer hepático con 2% y cáncer colorrectal con 1.9% del total de pacientes que consultaron al INCAN desde la totalidad del territorio nacional.<sup>7</sup>

## **2.6 Marco institucional**

La liga Nacional contra el Cáncer fundada en febrero de 1952, es una asociación ajena a toda actividad política, religiosa y lucrativa, que tiene por objeto promover la organización y realización en toda la república de Guatemala, de la lucha contra el cáncer y todas sus manifestaciones, actuando por sí misma y en cooperación con los organismos oficiales y privados, cuyos fines sean análogos a ella, su duración es ilimitada y en la actualidad tiene su domicilio en la sexta avenida 6-58, zona 11 de la ciudad de Guatemala.<sup>125</sup>

Entre sus principales atribuciones se encuentra formular planes de trabajo para el desarrollo de la lucha contra el cáncer, organizar campañas dirigidas a hacer conciencia nacional con respecto al cáncer, la importancia del diagnóstico precoz de cualquier tipo de cáncer, métodos de tratamiento y sus posibilidades de éxito.<sup>125</sup>

## **2.7 Marco legal**

La Liga Nacional contra el Cáncer se rigió por las leyes en el año de 1953 mediante la aprobación de sus estatutos que se encuentra contenidos en el acuerdo presidencial con fecha del 3 de febrero de 1953 durante el gobierno del presidente Jacobo Arbenz Guzmán; la Liga Nacional contra el Cáncer, posee una estructura administrativa ordenada jerárquicamente de la siguiente manera: dirección de recursos humanos, contraloría general, dirección administrativa, dirección de informática, trabajo social, prevención, investigación y educación en salud, farmacia, relaciones públicas y recaudación, y dirección médica del Instituto de Cancerología INCAN.<sup>126</sup>

Mediante acuerdo del presidente de la república Castillo Armas con fecha siete de octubre de 1954, se concede en la Liga Nacional contra el Cáncer el uso de una extensión de terreno para la construcción de infraestructura del Instituto de Cancerología INCAN.<sup>126</sup>

Se puede concluir que el INCAN es una dependencia que pertenece a la Liga Nacional contra el Cáncer, motivo por el cuál no posee personalidad jurídica propia ni independencia institucional; se encuentra inscrita en la contraloría general de cuentas con cuentadancia número I1-32 y registrada en la Superintendencia de Administración Tributaria (SAT) con número de identificación tributaria 670389-5.<sup>126</sup>





## **3. OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo general**

Describir las comorbilidades que categorizan el riesgo de mortalidad a corto plazo de los pacientes oncológicos atendidos en el Instituto de cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S” en el periodo comprendido entre los años 2009 al 2013.

### **3.2 Objetivos específicos**

3.2.1 Caracterizar sociodemográficamente a los pacientes a estudio.

3.2.2 Identificar las comorbilidades reportadas en los expedientes clínicos de los sujetos con cáncer de mama, gástrico, hepático, colorrectal y de cérvix.

3.2.3 Categorizar el riesgo de mortalidad a corto plazo (en un lapso de cinco años) de los pacientes a estudio aplicando el índice de comorbilidad de Charlson.



## **4. POBLACIÓN Y MÉTODOS**

### **4.1 Enfoque y diseño de investigación**

#### **4.1.1 Enfoque**

Enfoque cuantitativo.

#### **4.1.2 Diseño de investigación**

Descriptivo, retrospectivo.

### **4.2 Unidad de análisis y de información**

#### **4.2.1 Unidad de análisis**

Comorbilidades y características sociodemográficas (sexo, edad, ocupación, IMC y procedencia) de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, hepático, gástrico, colorrectal y de cérvix.

#### **4.2.2 Unidad de información**

Expedientes clínicos de los pacientes atendidos en el INCAN mayores de 18 años de edad, en el tiempo comprendido de enero de 2009 a diciembre de 2013.

### **4.3 Población y muestra**

#### **4.3.1 Población**

- Población diana: pacientes oncológicos atendidos en el INCAN.
- Población de estudio: pacientes con cáncer de mama, gástrico, hepático, colorrectal y de cérvix, mayores de 18 años atendidos en el INCAN en el tiempo comprendido de enero de 2009 a diciembre de 2013.
- Muestra: no se trabajó con muestra ya que se requirió utilizar la totalidad de la población comprendida en el período de tiempo establecido anteriormente para tener mayor representatividad.

### **4.4 Selección de los sujetos a estudio**

#### **4.4.1 Criterios de inclusión**

- Expedientes clínicos de pacientes masculinos y femeninos mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama, hepático, colorrectal, gástrico y de cérvix.
- Pacientes atendidos en el INCAN en el periodo de tiempo comprendido entre 2009 y 2013.
- Pacientes con los tipos de cáncer previamente descritos con o sin comorbilidades asociadas.

#### **4.4.2 Criterios de exclusión**

- Expedientes clínicos de pacientes masculino y femenino mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer con expediente clínico incompleto o ilegible.
- Pacientes que solicitaron traslado a otra institución de salud sin haberse realizado las pruebas complementarias para completar el diagnóstico y estadificación del cáncer por el INCAN.

- Expedientes de pacientes sin certeza del diagnóstico por los tipos de cáncer a estudio, sugiriendo aún más pruebas complementarias pero que no se hayan realizado al momento de la recolección de datos.

#### 4.5 Definición y operacionalización de las variables

Macro variable	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterio de clasificación
Características socio-demográficas	Edad	Tiempo que ha vivido una persona, ciertos animales o vegetales. <sup>124</sup>	Dato obtenido del expediente clínico al momento del ingreso con respecto a la edad en años	Numérica	De razón discreta	Años
	Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. <sup>124</sup>	Dato obtenido del expediente clínico respecto al sexo registrado	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>
	Ocupación	Conjunto de empleos cuyas principales tareas y cometidos se caracterizan por un alto grado de similitud. <sup>125</sup>	Dato obtenido del expediente clínico con respecto a la ocupación de los pacientes según la clasificación CUIO8 modificada de la OIT, agregando el apartado de estudiantes, amas de casa y jubilados.	Categórica policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fuerza pública</li> <li>• Miembros del poder ejecutivo, de los cuerpos legislativos y personal directivo de la administración pública y de empresas</li> <li>• Profesionales universitarios, científicos e intelectuales</li> <li>• Técnicos, postsecundarios no universitarios y asistentes</li> <li>• Empleados de oficina</li> <li>• Trabajadores de los servicios y vendedores</li> <li>• Agricultores, trabajadores obreros agropecuarios, forestales y pesqueros</li> <li>• Oficiales, operarios, artesanos y trabajadores de la industria</li> </ul>

						<p>manufacturera, de la construcción y de la minería</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Operadores de instalaciones de máquinas y ensambladores</li> <li>• Trabajadores no calificados</li> <li>• Estudiantes</li> <li>• Amas de casa</li> <li>• Jubilados</li> </ul>
	Índice de masa corporal	<p>Índice que indica el estado nutricional de la persona considerando 2 factores elementales que son el peso en kilogramos y la altura en metros, su cálculo arroja como resultado un valor que indica si la persona se encuentra por debajo, dentro o por encima del peso establecido como normal para su tamaño físico.<sup>123</sup></p>	<p>Dato obtenido de la aplicación de la fórmula <math>IMC = \frac{\text{peso(kg)}}{\text{talla}^2 \text{ (mts)}}</math> utilizando el peso y talla reportados en los expedientes clínicos clasificado en los siguientes rangos según la OMS</p> <p>&lt;18.5 = peso bajo</p> <p>18.5 - 24.99 = peso normal</p> <p>25 – 29.99 = sobrepeso</p> <p>30 -34.99 = obesidad tipo 1</p> <p>35- 39.99 = obesidad tipo 2</p> <p>&gt;40 = obesidad tipo 3</p>	Categórica policotómica	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso bajo</li> <li>• Peso normal</li> <li>• Sobrepeso</li> <li>• Obesidad tipo 1</li> <li>• Obesidad tipo 2</li> <li>• Obesidad tipo 3</li> <li>• Sin datos</li> </ul>

	Procedencia	Origen, principio donde nace o se deriva algo. <sup>124</sup>	Dato obtenido de los expedientes clínicos sobre la procedencia según los diferentes 22 departamentos del país.	Categoría policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Petén</li> <li>• Huehuetenango</li> <li>• Quiché</li> <li>• Alta Verapaz</li> <li>• Baja Verapaz</li> <li>• San Marcos</li> <li>• Quetzaltenango</li> <li>• Totonicapán</li> <li>• Sololá</li> <li>• Retalhuleu</li> <li>• Suchitepéquez</li> <li>• Chimaltenango</li> <li>• Sacatepéquez</li> <li>• Guatemala</li> <li>• Escuintla</li> <li>• Santa Rosa</li> <li>• Jutiapa</li> <li>• Jalapa</li> <li>• Chiquimula</li> <li>• El Progreso</li> <li>• Zacapa</li> <li>• Izabal</li> </ul>
Tipos de cáncer		Enfermedad que se caracteriza por el cambio de las células, las cuales proliferan de manera anormal o incontrolada. <sup>121</sup>	Tipo de cáncer reportado en expedientes clínicos	Categoría policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de mama</li> <li>• Cáncer gástrico</li> <li>• Cáncer hepático</li> <li>• Cáncer colorrectal</li> <li>• Cáncer de cérvix</li> </ul>



Comorbilidades	Dos o más enfermedades que se encuentran en un individuo generalmente relacionadas. <sup>4</sup>	Datos obtenidos de los expedientes clínicos con respecto a comorbilidad reportada de los pacientes al momento del ingreso.	Categoría policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarto agudo de miocardio</li> <li>• Insuficiencia cardíaca congestiva</li> <li>• Enfermedad vascular periférica</li> <li>• Enfermedad cerebrovascular (excepto hemiplejía)</li> <li>• Demencia</li> <li>• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> <li>• Patología de tejido conectivo</li> <li>• Enfermedad ulcerosa</li> <li>• Patología hepática leve</li> <li>• Diabetes (sin complicaciones)</li> <li>• Diabetes con lesión a órgano blanco</li> <li>• Hemiplejía</li> <li>• Enfermedad renal moderada o severa</li> <li>• Tumor sólido secundario (no metastásico)</li> <li>• Leucemia</li> <li>• Linfoma, mieloma múltiple</li> <li>• Enfermedad hepática moderada o severa</li> <li>• Tumor sólido secundario metastásico</li> <li>• Síndrome de inmunodeficiencia adquirida</li> </ul>
----------------	--	--	------------------------	---------	--

Índice de comorbilidad de Charlson	Índice creado para desarrollar un instrumento pronóstico de comorbilidades que individualmente o en combinación pudiera incidir en el riesgo de mortalidad a corto plazo de pacientes incluidos en estudios de investigación, y así categorizar a los pacientes. <sup>4</sup>	Dato obtenido de la sumatoria de las comorbilidades reportadas en el instrumento de evaluación clasificado en: 0 = riesgo bajo 1 – 2 = riesgo intermedio 3 – 4 = riesgo alto >4 = riesgo muy alto	Categoría policotómica	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo bajo</li> <li>• Riesgo intermedio</li> <li>• Riesgo alto</li> <li>• Riesgo muy alto</li> </ul>
------------------------------------	---	--	------------------------	---------	--

## 4.6 Recolección de datos

### 4.6.1 Técnicas

- Revisión de los expedientes clínicos del Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.”.
- Cálculo del puntaje obtenido de las comorbilidades y edad según el Índice de Comorbilidad de Charlson.

### 4.6.2 Procesos

Los pasos para la recolección de datos en el estudio fueron los siguientes:

- Se presentó el tema y el protocolo al comité de investigación del Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” y con la aprobación del protocolo se obtuvo la autorización del acceso al archivo clínico de la institución y efectuar el análisis de los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con los tipos de cáncer a estudiar en los años comprendidos de enero de 2009 a diciembre de 2013.

- Se procedió a revisar en el servicio de patología los diagnósticos relacionados a: cáncer de mama, gástrico, hepático, colorrectal y cérvix para obtener el número de registro clínico.
- Fueron extraídos solos los registros que coincidieron con cualquiera de los 5 tipos de cáncer a estudio.
- Se solicitaron los expedientes clínicos en físico al departamento de archivo del instituto de cancerología con los números de registro obtenidos de cada tipo de cáncer en el departamento de patología.
- Se revisó la calidad de los datos de los expedientes clínicos diagnosticados con los tipos de cáncer a estudiar del INCAN que cumplieron así los criterios de inclusión y de exclusión para poder ser seleccionados y tomados en cuenta dentro la población a estudio.
- Se seleccionó la información pertinente de los datos obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con los tipos de cáncer a estudio del INCAN de acuerdo a las respectivas variables y se procedió al llenado de la ficha de recolección de datos.
- Se realizó la sumatoria de los datos obtenidos de los expedientes clínicos, con respecto a las comorbilidades reportadas en la ficha de recolección de datos y luego se obtuvo el total de la puntuación del índice de comorbilidad de Charlson y de esa manera se categorizaron respectivamente.
- Se elaboraron tablas de Excel versión 2013 con los datos de la información seleccionada que se obtuvo a partir de los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con los tipos de cáncer a estudio del INCAN de acuerdo a las variables previamente establecidas.

#### **4.6.3 Instrumentos**

Se utilizó una ficha de recolección de datos que está conformada en la parte superior por 3 escudos correspondientes a la Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC), Facultad de Ciencias Médicas e Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.”; consta de 3 secciones diferenciadas por un cuadro de mayor grosor, correspondiente a las características sociodemográficas de los sujetos a estudio, las 19 comorbilidades comprendidas en el índice de comorbilidad de Charlson y el total obtenido de la sumatoria

de las variables comprendidas en el mismo respectivamente. También consta del código establecido con la literal del tipo de cáncer, el año correspondiente al momento de realizado ingreso del paciente y el número de página correlativo. La ficha fue llenada, para un mejor control y minimizar costos, los datos de un paciente en una fila de la ficha, colocando en código correspondiente a cada variable y el marcado con una “X” las comorbilidades presentadas en cada paciente, según se reporte en los expedientes clínicos (anexo 11.1).

## **4.7 Procesamiento y análisis de datos**

### **4.7.1 Procesamiento de datos**

Luego de la recolección de datos se procedió a realizar su procesamiento, para lo cual se siguieron los siguientes pasos:

- Se organizó la base de datos de acuerdo con el correlativo correspondiente.
- La variable “Edad” es de tipo numérica, sin embargo, se ordenó de forma categórica en lustros según la clasificación para la edad del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) modificada así:
  - 15 – 19 años
  - 20 – 24 años
  - 25 – 29 años
  - 30 – 34 años
  - 35 – 39 años
  - 40 – 44 años
  - 45 – 49 años
  - 50 – 54 años
  - 55 – 59 años
  - 60 – 64 años
  - 65 – 69 años
  - 70 – 74 años
  - 75 – 79 años
  - 80 – 84 años
  - 85 – 89 años
  - ≥ 90 años

- La variable “Procedencia” se obtuvo en los expedientes clínicos en departamentos en los cuales se origina cada paciente, sin embargo, se presentó de manera de regiones, según el Instituto Nacional de Estadística y el organismo judicial así:
  - Región metropolitana: Guatemala.
  - Región norte: Alta Verapaz y Baja Verapaz.
  - Región nororiental: Chiquimula, El Progreso, Izabal y Zacapa.
  - Región suroriental: Jutiapa, Jalapa y Santa Rosa.
  - Región central: Chimaltenango, Sacatepéquez y Escuintla.
  - Región suroccidental: Quetzaltenango, Retalhuleu, San Marcos, Suchitepéquez, Sololá y Totonicapán.
  - Región noroccidental: Huehuetenango y Quiché.
  - Región Petén: Petén.
- Para el objetivo específico número uno se utilizaron las variables edad, sexo, ocupación, IMC y procedencia, éstos fueron ordenados por grupos para la mejor interpretación de los datos.
- Para el objetivo específico número dos, se utilizaron las comorbilidades reportadas cuyo dato se obtuvo de los expedientes clínicos y luego se presentaron de manera ordenada, categorizando las enfermedades en un grupo específico.
- Para el objetivo específico número tres, la variable Índice de Comorbilidad de Charlson se trabajó ordenando cada categoría según el puntaje asignado calculado por la sumatoria de las comorbilidades de cada paciente. (anexo 11.2)

#### **4.7.2 Análisis de datos**

El análisis de los datos se llevó a cabo de la siguiente manera:

- Para realizar la caracterización de los sujetos a estudio las variables numéricas edad e índice de masa corporal se describieron por medio de medidas de tendencia central. Las variables categóricas sexo, ocupación, procedencia y comorbilidades fueron descritas por medio de porcentajes.

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados según frecuencia y porcentaje calculado de los mismos para los tres objetivos específicos del estudio, así mismo se realizaron tablas para la presentación de cada variable por separado.

## **4.8 Alcances y límites de la investigación**

### **4.8.1 Obstáculos**

Dentro de los factores que dificultaron el desarrollo de la investigación se encontraron la limitación para identificar los números de registros de los expedientes y la obtención de la base de datos de registros clínicos más fidedigna por lo que no se utilizó el registro anual hospitalario sino que se procedió a utilizar el registro del listado de patologías procesadas en el departamento de patología del INCAN, así mismo el diagnóstico de cáncer no era legible en el registro de patología por lo que fueron excluidos 870. También se encontraron expedientes incompletos de los pacientes a estudio donde hicieron falta datos propios de las variables a estudio por lo que fueron excluidos 1,195, además algunos de los expedientes presentaron impresiones de estudios diagnósticos y hoja de evoluciones de mala calidad por lo que fueron excluidos 260 expedientes. La búsqueda de los expedientes se encontró limitada a la cantidad de personas que estuvieran disponibles en el departamento de archivo y la velocidad de las mismas para hacerlo.

### **4.8.2 Alcances**

Con esta investigación se logró obtener una descripción del riesgo de mortalidad de los pacientes oncológicos, aportando los resultados a las autoridades del Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” (INCAN), tomando en cuenta así una mejor solución terapéutica.

## **4.9 Aspectos éticos de la investigación**

### **4.9.1 Principios éticos generales**

El siguiente estudio aplicó los principios éticos de investigación cumpliendo respectivamente con el principio de justicia ya que no se realizó distinción alguna por credo, raza, sexo, lugar de procedencia o de residencia, costumbres y tradiciones, siendo incluidos todos los expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, no se realizó

una solicitud de consentimiento informado a los pacientes debido a que se trabajó únicamente con los expedientes clínicos y no directamente con los mismos, sin revelar la identidad de cada sujeto a estudio por lo que el principio ético de autonomía no fue vulnerado, el beneficio del trabajo de investigación es colectivo, desde el punto de vista institucional se generaron datos reales para la toma de decisiones en el manejo de pacientes oncológicos y desde el punto de vista para los pacientes se crea una estrategia para la futura conducta terapéutica en cuanto al manejo y tratamiento de los mismos atendidos en el INCAN, dado que no se tuvo contacto directo con los pacientes, el presente trabajo de investigación no representa un riesgo que comprometa la salud o la integridad de los sujetos a estudio.

#### **4.1.2 Categoría del riesgo**

Según la clasificación se encuentra dentro de la categoría I (sin riesgo).





## 5. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos de una población total de 7,430 expedientes revisados, que debido a los criterios de inclusión y exclusión se analizaron y documentaron los resultados de 5,105 expedientes de pacientes mayores de 18 años de edad que presentaron los tipos de cáncer a estudio y fueron atendidos en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” (INCAN), en el periodo comprendido entre los años del 2009 al 2013. Se presentan los resultados con base a:

- Características sociodemográficas.
- Comorbilidades reportadas en los expedientes clínicos de los pacientes con cáncer de mama, gástrico, hepático, colorrectal y cérvix.
- Riesgo de mortalidad a corto plazo aplicando el índice de comorbilidad de Charlson.

**Tabla 5.1** Distribución de tipo de cáncer de 5,105 pacientes oncológicos atendidos en el periodo de 2009-2013, INCAN.

Variable	f	%
n=5,105		
<b>Tipo de cáncer</b>		
Cáncer de cérvix	2,877	56.36
Cáncer de mama	1,367	26.78
Cáncer gástrico	420	8.23
Cáncer colorrectal	296	5.8
Cáncer hepático	145	2.84

## 5.1 Características sociodemográficas

**Tabla 5.2** Distribución de pacientes oncológicos por edad y sexo.

	n=5,105	
<b>Variable</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
<b>Edad</b>		
15-19	9	0.18
20-24	45	0.88
25-29	108	2.12
30-34	299	5.86
35-39	494	9.68
40-44	579	11.34
45-49	656	12.85
50-54	684	13.4
55-59	635	12.44
60-64	538	10.54
65-69	431	8.44
70-74	304	5.95
75-79	176	3.45
80-84	98	1.92
85-89	41	0.8
≥90	8	0.16
<b>Sexo</b>		
Masculino	407	7.97
Femenino	4,698	92.03

\*El 37.59% (1919) de los pacientes se encuentran comprendidos entre los 40 - 54 años de edad.

**Tabla 5.3** Distribución de pacientes oncológicos por ocupación, IMC y procedencia.

n=5,105		
<b>Variable</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
<b>Ocupación</b>		
Ama de casa	4,417	86.52
Vendedores y servicios	290	5.68
Agricultores y obreros	204	4
Jubilados	76	1.49
Fuerza pública	34	0.67
Oficinistas	33	0.65
Estudiantes	26	0.51
Trabajadores no calificados	11	0.22
Técnicos	6	0.12
Universitarios, científicos	4	0.08
Operadores maquinaria	3	0.06
Ejecutivos y legislativos	1	0.02
Oficiales y operarios	-	-
<b>IMC</b>		
Bajo peso	114	2.23
Peso normal	1,351	26.46
Sobrepeso	1,702	33.34
Obesidad tipo 1	947	18.55
Obesidad tipo2	272	5.33
Obesidad tipo 3	94	1.84
Sin datos	625	12.24
<b>Procedencia</b>		
Región metropolitana	1,635	32.03
Región suroccidental	1,033	20.24
Región central	672	13.16
Región suroriental	615	12.05
Región nororiental	506	9.91
Región noroccidental	339	6.64
Región del Petén	153	3
Región norte	152	2.98

## 5.2 Comorbilidades reportadas en los expedientes clínicos de los pacientes oncológicos.

**Tabla 5.4** Distribución de comorbilidades de 5,105 pacientes oncológicos atendidos en el periodo de 2009-2013, INCAN.

Variable	n=5,105	
	f	%
<b>Comorbilidades</b>		
Con comorbilidad	3,728	73.03
Sin comorbilidad	1,377	26.97
Total	5,105	100
Infarto agudo al miocardio	14	0.3
Insuficiencia cardiaca congestiva	15	0.32
Enfermedad vascular periférica	1,583	34.1
Enfermedad cerebrovascular	12	0.26
Demencia	5	0.11
Enfermedad pulmonar crónica	752	16.2
Patología del tejido conectivo	1	0.02
Enfermedad ulcerosa	56	1.21
Patología hepática leve	826	17.79
Diabetes (sin complicaciones)	595	12.82
Diabetes con lesión a órgano	22	0.47
Hemiplejía	1	0.02
Enfermedad renal mod o sev	189	4.07
Tumor secundario (no mets)	60	1.29
Leucemia	-	-
Linfoma, mieloma múltiple	1	0.02
Enfermedad hepática mod o sev	138	2.97
Tumor secundario mets	356	7.67
SIDA	16	0.34
<b>Total</b>	<b>4,642</b>	<b>100</b>

\*El total de las comorbilidades presentadas no es igual a la cantidad total de los pacientes oncológicos estudiados con comorbilidades, debido a que algunos pacientes presentaron más de una comorbilidad asociada.

**Tabla 5.5** Distribución de las comorbilidades más frecuentes por tipo de cáncer

<b>Variable</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
<b>Comorbilidades por tipo de cáncer</b>		
<b>Mama</b>		
Enfermedad vascular periférica	545	40.01
Enfermedad pulmonar crónica	232	17.03
<b>Gástrico</b>		
Enfermedad vascular periférica	131	26.95
Tumor secundario metastásico	83	17.08
<b>Hepático</b>		
Enfermedad vascular periférica	49	29.17
Diabetes (sin complicaciones)	28	16.67
<b>Colorrectal</b>		
Enfermedad vascular periférica	95	28.79
Patología hepática leve	71	21.52
<b>Cérvix</b>		
Enfermedad vascular periférica	763	33.23
Patología hepática leve	469	20.43

**Tabla 5.6** Distribución de patologías de 1,583 pacientes con enfermedad vascular periférica.

<b>Variable</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
n=1,583		
<b>Enfermedad vascular periférica</b>		
Hipertensión arterial sistémica	998	63.04
Trombosis venosa profunda	234	14.78
Arterioesclerosis	158	9.98
Aortoesclerosis	105	6.63
Insuficiencia venosa	88	5.56

\*La enfermedad vascular periférica incluye las patologías: hipertensión arterial sistémica, trombosis venosa profunda, arterioesclerosis, aortoesclerosis e insuficiencia venosa.

La enfermedad hepática se definió como; leve, moderada o severa dependiendo de estudios de laboratorio y en caso de no contar con los mismos se tomó como referencia el resultado de estudios de imágenes.

### 5.3 Riesgo de mortalidad a corto plazo aplicando el índice de comorbilidad de Charlson

**Tabla 5.7:** Distribución de 5,105 pacientes oncológicos según riesgo de mortalidad a corto plazo según el índice de comorbilidad de Charlson.

Variable	f	n=5,105
		%
<b>Índice de comorbilidad de Charlson</b>		
Riesgo bajo	1,377	26.97
Riesgo intermedio	1,736	34.01
Riesgo alto	1,030	20.18
Riesgo muy alto	962	18.84

**Tabla 5.8** Distribución del riesgo de mortalidad a corto plazo según el índice de comorbilidad de Charlson por tipo de cáncer.

n= 5,105		
Variable	f	%
<b>Riesgo de mortalidad por tipo de cáncer</b>		
<b>Mama</b>		
Intermedio	453	33.14
<b>Gástrico</b>		
Muy alto	140	33.33
<b>Hepático</b>		
Muy alto	49	33.79
<b>Colorrectal</b>		
Intermedio	97	32.77
<b>Cérvix</b>		
Intermedio	1,031	35.84





## 6. DISCUSIÓN

Se realizó un estudio retrospectivo en expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años de edad atendidos en el Instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S." (INCAN) en el período comprendido entre los años del 2009 al 2013, con una población total de expedientes revisados de 7,430, de los cuales según los criterios de inclusión y exclusión se analizaron 5,105 expedientes en total, debido a que el diagnóstico de cáncer no era legible en el registro de patología por lo que fueron excluidos 870 expedientes, así mismo, se encontraron expedientes incompletos de los pacientes a estudio donde hicieron falta datos propios de las variables por lo que fueron excluidos 1,195, además algunos de los expedientes presentaron impresiones de estudios diagnósticos y hoja de evoluciones de mala calidad por lo que fueron excluidos 260 expedientes.

De los expedientes revisados y analizados el tipo de cáncer predominante fue el cáncer de cérvix con 56.36% (2,877), demostrando la alta incidencia y prevalencia de este tipo de cáncer que afecta a la población femenina guatemalteca. (Tabla 5.1)

De los expedientes revisados y analizados el grupo etario predominante fue la edad comprendida de 40 a 54 años con 37.59% (1,919) (Tabla 5.2). Lo anterior no concuerda con el estudio publicado en la universidad de la Plata, Argentina<sup>5</sup> sobre la prevalencia de comorbilidades en el paciente oncológico el grupo etario predominante oscila entre los 66 y 75 años de edad y tampoco concuerda con el estudio realizado en las Palmas, España<sup>3</sup> sobre el índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad como variable, el cual pronostica en pacientes con isquemia mesentérica aguda donde incluyeron a 186 pacientes, demostró mayor frecuencia la edad media de 72.1 años y una edad mediana de 75 años.

Sin embargo, se evidencia en ambos estudios que, a mayor edad, existe un mayor riesgo de presentar factores de riesgo para el desarrollo de cáncer y el desarrollo de comorbilidades asociadas al mismo. Lo anterior se podría explicar debido a que en este estudio la frecuencia de los casos de cáncer asociados directamente con el sexo femenino fueron los que mayor cantidad presentaron, como el cáncer de mama (26.77%) y cáncer de cérvix (56.35%). Para cáncer de mama y cáncer de cérvix el grupo etario que presenta predominio es el comprendido entre 50-54 años de edad con 14.34% (196) y 13.35% (384) (ver anexo 11.4, Tabla 11.2; anexo 11.8, Tabla 11.18) para cada uno, cáncer gástrico y cáncer hepático presentan predominio en el grupo etario de 60-64 años de edad con

16.67% (70) y 19.31% (28) respectivamente (ver anexo 11.5, Tabla 11.6; anexo 11.6, tabla 11.10) y cáncer colorrectal demuestra una mayor frecuencia en las edades de 55-59 años con 14.53% (43) (ver anexo 11.7, Tabla 11.14).

Del total de expedientes hubo de sexo femenino 92.03% (4,698) y de sexo masculino 7.93% (407) (Tabla 5.2). Lo cual no concuerda con el estudio realizado en la universidad de la Plata, Argentina<sup>5</sup> dado que dentro de la población total el 73% pertenece al sexo masculino y el 27% pertenece al sexo femenino, además en el estudio realizado en las Palmas, España<sup>3</sup> del total de pacientes incluidos 57% pertenecen al sexo masculino y 43% pertenecen al sexo femenino. Lo anterior se podría explicar debido a que el presente estudio toma en cuenta dos tipos de cáncer predominantemente de sexo femenino, que así mismo denotan la mayor frecuencia de casos en el estudio. El cáncer hepático fue el único tumor que presentó predominio en el sexo masculino con 52.41% (76) (Ver anexo 11.6, Tabla 11.10).

La ocupación más frecuentemente reportada fue la de ama de casa con 86.52% (4,417), seguido de vendedores y prestadores de servicios con 5.68% (290) y agricultores con 4% (204) (Tabla 5.3). Estos resultados no pueden ser comparados con otros estudios dado que no se cuenta con información sobre la ocupación de los pacientes oncológicos. Estos resultados se pueden explicar debido a que la mayor frecuencia de pacientes fue de sexo femenino y se dedicaban únicamente a labores del hogar.

La clasificación del índice de masa corporal más frecuentemente reportada es sobrepeso con 33.34% (1,702) seguido de peso normal con 26.46% (1,351) y obesidad tipo 1 con 18.55% (947) (Tabla 5.3). Estos resultados no se pueden comparar con otros estudios ya que no relacionan el índice de masa corporal como un factor de riesgo en los pacientes oncológicos, sin embargo un estudio realizado por el Fondo Mundial de Investigación del Cáncer y el Instituto Americano para Investigación del Cáncer<sup>99</sup> demostraron que el riesgo aumenta con un índice de masa corporal por arriba de 27 kilogramos/metro cuadrado, lo que se relaciona con el presente estudio dado que más del 70% de los casos se encuentran en la clasificación de sobrepeso a obesidad tipo 3 que representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de algunas neoplasias malignas y diversas comorbilidades asociadas.

Lo anterior se podría deber a la precaria seguridad alimentaria y nutricional del país, la falta de educación sobre alimentos saludables y con alto valor nutricional, lo que se refleja en una dieta alta en carbohidratos y la falta de actividad física de cada individuo.

En cáncer de mama y cáncer de cérvix se reportó que la condición nutricional más frecuente fue el sobrepeso con 33.07% (452) y 35.07% (1,009) (ver anexo 11.4, Tabla 11.3; anexo 11.8, Tabla 11.19). En los tipos de cáncer gástrico, cáncer hepático y cáncer colorrectal tuvo predominio la condición nutricional de peso normal con 42.86% (180), 30.34% (44) y 34.46% (102) respectivamente (ver anexo 11.5, Tabla 11.7; anexo 11.6, Tabla 11.11; anexo 11.7, Tabla 11.15).

El lugar de procedencia más frecuente fue la región metropolitana con 32.03% (1635), seguido de la región suroccidental con 20.24% (1033) y la región central con 13.16% (672) (Tabla 5.3). Lo que concuerda con el registro hospitalario del Instituto de Cancerología y Hospital “Bernardo del Valle S” (INCAN) en el año 2014<sup>7</sup> donde reportan que la mayor afluencia es representada por el departamento de Guatemala con 35.6%. Lo anterior se podría explicar con base al fácil acceso a los servicios por la distancia corta comparado con otras áreas del país.

En cuanto a las comorbilidades reportadas en los expedientes, se obtuvo la mayor frecuencia para enfermedad vascular periférica con 34.10% (1583), seguido de patología hepática leve con 17.79% (826), enfermedad pulmonar crónica con 16.20% (752) y diabetes mellitus sin complicaciones con 12.82% (595) (Tabla 5.4), de la enfermedad vascular periférica, la hipertensión arterial representa el 63% (998) (Tabla 5.6), lo que concuerda con los siguientes estudios, el primero publicado en el año 2014 en Estados Unidos<sup>16</sup> y el segundo publicado en el año 2017 en Chile<sup>18</sup> que evidencian que la enfermedad vascular periférica es la comorbilidad más comúnmente reportada por los pacientes, seguida por cardiopatías y diabetes mellitus.

Así mismo estudios realizados en Australia en el 2010<sup>19</sup> y en China en el 2015<sup>21</sup>, que reportan la presencia de esteatosis hepática (patología hepática leve) y diabetes mellitus como las comorbilidades que tienen mayor impacto en los pacientes a estudio, también un estudio realizado en Croacia en el año 2016<sup>25</sup> que reportan comorbilidades incluidas en el síndrome metabólico (diabetes mellitus, obesidad y enfermedad vascular periférica), así mismo estudios realizados en México en el 2013<sup>26</sup> y Chile en el 2014<sup>27</sup> que reportaban con mayor frecuencia comorbilidades que engloban obesidad, diabetes y enfermedad vascular periférica en el momento del diagnóstico. Lo anterior podría deberse a que actualmente se están evidenciando comorbilidades similares a países industrializados que son consecuencia de malos hábitos alimenticios, alimentos de mala calidad nutricional, sedentarismo, hábitos como el consumo de alcohol y tabaco.

En cáncer de mama se reportaron como las comorbilidades más frecuentes: enfermedad vascular periférica con 40.01% (545) y enfermedad pulmonar crónica con 17.03% (232) (Tabla 5.5), en cáncer gástrico las comorbilidades que con mayor frecuencia que fueron reportadas se encuentran: enfermedad vascular periférica con 26.95% (131) y tumor secundario metastásico con 17.08% (83) (Tabla 5.5), para cáncer hepático las comorbilidades más frecuentes fueron: enfermedad vascular periférica con 29.17% (49) y diabetes mellitus sin complicaciones con 16.67% (28) (Tabla 5.5), para el cáncer colorrectal las comorbilidad que se reportaron con mayor frecuencia fueron: enfermedad vascular periférica con 28.79% (95) y patología hepática leve con 21.52% (71) (Tabla 5.5) y para el cáncer de cérvix las comorbilidad más frecuentes fueron: enfermedad vascular periférica con 33.23% (763) y patología hepática leve con 20.43% (469) (Tabla 5.5).

Otro dato que se encontró con frecuencia en los expedientes clínicos son los pacientes que no tenían comorbilidades reportadas, para el cáncer de mama fue el 20.68% (355), cáncer gástrico con 7.95% (42), cáncer hepático con 10.64% (20), cáncer colorrectal con 13.39% (51) y cáncer de cérvix con 28.36% (909). (ver Anexo 11.3, Tabla 11.4; Anexo 11.4, Tabla 11.8; Anexo 11.5, Tabla 11.12; Anexo 11.6, Tabla 11.16; Anexo 11.7, Tabla 11.20).

Del total de expedientes analizados, se logró categorizar a los pacientes según el puntaje obtenido de acuerdo a las comorbilidades que presentaban, evidenciando que la principal en riesgo intermedio con 34.01% (1736), seguido de riesgo bajo con 26.97% (1377), con riesgo alto con un 20.18% (1030) y con riesgo muy alto 18.84% (962) pacientes (Tabla 5.7), sin embargo, no se cuenta con estudios con los que se puedan cotejar los datos obtenidos en este estudio. Lo anterior evidencia que el mayor porcentaje de pacientes oncológicos presentó un riesgo intermedio de mortalidad a corto plazo, tomando en cuenta la edad, tipo de cáncer y las comorbilidades asociadas; esto siendo influenciado por el hecho de que la mayoría de los expedientes analizados tenían como diagnóstico cáncer de mama o de cérvix, sabiendo que el riesgo intermedio de mortalidad a corto plazo posee las más altas cifras en ambos tipos de cáncer.

Estudios demostraron que el Índice de Comorbilidad de Charlson, es el índice más ampliamente estudiado para poder predecir mortalidad, específicamente en pacientes sometidos a investigaciones clínicas.<sup>8</sup>

Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio no pueden someterse a alguna comparación debido a que no se cuenta con información o no se han realizado estudios de las mismas características.

El cáncer de mama y de cérvix reportan con mayor frecuencia el riesgo intermedio de mortalidad a corto plazo, con valores de 33.14% (453) y 35.84% (1031) respectivamente (Tabla 5.8). Esto probablemente debido a que el diagnóstico de cáncer de mama y cérvix se realiza en pacientes de edad temprana y con bajas tasas de prevalencia e incidencia de comorbilidades asociadas. A diferencia de los restantes tipos de cáncer, los cuales el diagnóstico se realiza en una edad avanzada y con mayores tasas de prevalencia e incidencia de comorbilidades asociadas. En el caso de cáncer gástrico y hepático se evidencian que los pacientes presentaron riesgo muy alto de mortalidad a corto plazo, presentándose en 33.33% (140) y 33.79% (49), respectivamente (Tabla 5.8). Por otra parte, el cáncer colorrectal al igual que el cáncer de mama y de cérvix presenta con mayor frecuencia el riesgo intermedio de mortalidad a corto plazo presentándose en 32.77% (97) (Tabla 5.8).



## 7. CONCLUSIONES

7.1 Los pacientes oncológicos atendidos en el INCAN con cáncer de mama, gástrico, hepático, colorrectal y de cérvix a estudio poseen el rango de edad con mayor frecuencia encontrado entre las edades de 40 a 54 años, con predominio del sexo femenino, con ocupación ama de casa, con residencia en la región metropolitana y con sobrepeso.

7.2 Dentro de las comorbilidades encontradas se documentaron de la siguiente manera:

- Para cáncer de mama las comorbilidades que se presentaron con mayor frecuencia son la enfermedad vascular periférica y enfermedad pulmonar crónica.
- En el cáncer gástrico se encontraron con mayor frecuencia las comorbilidades de enfermedad vascular periférica y tumor sólido secundario metastásico.
- Para el cáncer hepático se presentaron como principales comorbilidades a la enfermedad vascular periférica y diabetes mellitus sin complicaciones.
- El cáncer colorrectal presentó como comorbilidades más frecuentes la enfermedad vascular periférica y patología hepática leve.
- Para cáncer de cérvix se reportó principalmente con respecto a comorbilidades a la enfermedad vascular periférica y patología hepática leve.

7.3 Los pacientes oncológicos incluidos en el estudio presentaron en mayor frecuencia un riesgo intermedio de mortalidad a corto plazo.





## **8. RECOMENDACIONES**

### **Al Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.”:**

- 8.1 Se insta a dar mayor importancia a las comorbilidades asociadas al paciente oncológico dado que repercuten directamente en la evolución y riesgo de mortalidad de los pacientes; así mismo, se recomienda protocolizar el índice de comorbilidad de Charlson para la toma de decisiones en cuanto al tratamiento y seguimiento del paciente.
- 8.2 Realizar una adecuada recolección de datos en la papelería ya establecida para identificar los posibles factores de riesgo y comorbilidades asociadas al paciente oncológico al momento de su ingreso a la institución.
- 8.3 Se recomienda formar una alianza interinstitucional con el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social para extender su cobertura en las principales regiones de Guatemala a modo de que los pacientes no tengan que viajar desde sus respectivas localidades hasta la ciudad capital, sino que encuentren atención especializada a nivel regional.

### **Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social:**

- 8.4 Se recomienda hacer énfasis en la realización de programas de cribado a nivel regional en los cuales se capte a los pacientes en una etapa temprana del cáncer.
- 8.5 Optimizar el sistema de referencia y contrareferencia para lograr la atención oportuna de los pacientes, resaltando la presencia de comorbilidades para la futura toma de decisiones y la valoración del riesgo de mortalidad.



## 9. APORTES

Al no contarse con antecedentes de realización de estudios de este tipo en población guatemalteca, esta investigación generó información epidemiológica importante, la cual podrá servir como base para la realización de futuras investigaciones.

El aporte científico es importante para las autoridades del Instituto de Cancerología dado que en base a las recomendaciones realizadas deberán hacer énfasis al momento de la documentación del expediente clínico para la recolección oportuna de los diferentes datos que se pueden aplicar en el índice de comorbilidad de Charlson en cada paciente respectivamente.

Se promueve la implementación del índice de comorbilidad de Charlson, el cual agilizará la evaluación del riesgo de mortalidad a corto plazo en los pacientes oncológicos atendidos en el INCAN y otras instituciones que atienden pacientes oncológicos.

Se insta a protocolizar el Índice de Comorbilidad de Charlson para la atención integral al paciente oncológico de forma que se estandarice su uso en cada paciente atendido en el INCAN para mejorar la toma de decisiones en cuanto a conducta y de esa manera optimizar recursos.



## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [en línea]. Ginebra: OMS;2017 [citado 20 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. Waldheim C, Villeda M. Registro hospitalario del Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo Del Valle S.” Rev Med Col Med Cir Guatemala [en línea]. 2014 [citado 25 Feb 2018]; 151:8–14. Disponible en: [http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones/Revistas/Revista\\_medica\\_vol.151.pdf](http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones/Revistas/Revista_medica_vol.151.pdf)
3. Marchena Gomez J, Acosta Merida MA, Hemmersbach Miller M, Conde Martel A, Roque Castellano C, Hernandez Romero J. El índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad como variable pronóstica en pacientes con isquemia mesentérica aguda. Ann Vasc Surg [en línea]. 2009 [citado 22 Mar 2018]; 23(4):505–12. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1130254209001999>
4. Rosas Carrasco O, González Flores E, Brito Carrera AM, Vázquez Valdez OE, Peschard Sáenz E, Gutiérrez Robledo LM, et al. Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [en línea]. 2011 [citado 22 Feb 2018]; 49(2):153–62. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2011/im112j.pdf>
5. Solórzano Anaya EA. Prevalencia de comorbilidades en el paciente oncológico [tesis de Maestría]. Buenos Aires: Universidad de la Plata, Facultad de Medicina; 2011. [citado 25 Feb 2018]. Disponible en: [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/5445/Documento\\_completo\\_\\_\\_.pdf-PDFA.pdf?sequence=1](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/5445/Documento_completo___.pdf-PDFA.pdf?sequence=1)
6. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [en línea]. Francia: IARC;2012 [citado 2 Mar 2018]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
7. Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” Registro hospitalario 2014: Informe de casos nuevos y defunciones registrados en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle S.” [en línea]. Guatemala: INCAN;2017 [citado 27 Feb 2018]. Disponible en: [http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones/Revistas/Revista\\_medica\\_vol.151.pdf](http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones/Revistas/Revista_medica_vol.151.pdf)
8. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst G, Bouter L. How to measure comorbidity. J Clin

- Epidemiol [en línea]. 2003 [citado 12 Mar 2018]; 56(3):221–9. Disponible en: [http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(02\)00585-1/pdf](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(02)00585-1/pdf)
9. Sanabria Russi MF, Gonzalez Mendoza N. Perfil epidemiológico de pacientes en manejo ambulatorio del cáncer en una IPS de Bogotá [tesis de Maestría]. Bogotá: Universidad Nuestra Señora del Rosario, Facultad de Medicina; 2013. [citado 4 Mar 2018]. Disponible en: [https://nanopdf.com/download/52737898-2013\\_pdf](https://nanopdf.com/download/52737898-2013_pdf)
  10. Salmeron D, Chirlaque MD, Navarro C, Cirera L, Sánchez Cantalejo J, Vilardell ML, et al. Supervivencia asociada a comorbilidades en mujeres con cáncer de mama: un estudio multicéntrico en España [tesis de Maestría]. Murcia: Universidad de Murcia, Facultad de Medicina; 2012. [citado 5 Mar 2018]. Disponible en: [https://www.reunionanualsee.org/2012/pdf\\_posters/313.pdf](https://www.reunionanualsee.org/2012/pdf_posters/313.pdf)
  11. Williams GR, Deal AM, Lund JL, Chang Y, Muss HB, Pergolotti M, et al. Patient-reported comorbidity and survival in older adults with cancer. *Oncologist* [en línea]. 2017 [citado 25 Feb 2018]; 22:1–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29242282>
  12. Su JA, Yeh DC, Chang CC, Lin TC, Lai CH, Hu PY, et al. Depression and family support in breast cancer patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* [en línea]. 2017 [citado 15 Feb 2018]; 13(13):2389–96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28979126>
  13. Kayamba V, Asombang A, Mwanza M, Sinkala E. Gastric adenocarcinoma is not an HIV related malignancy. *Retrovirology* [en línea]. 2012 [citado 24 Abr 2018]; 9 Suppl 1:139. Disponible en: <https://retrovirology.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1742-4690-9-S1-P139?site=retrovirology.biomedcentral.com>
  14. Tseng CH, Tseng FH. Diabetes and gastric cancer: the potential links. *World J Gastroenterol* [en línea]. 2014 [citado 13 Mar 2018]; 20(7):1701–11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3930970/>
  15. Mayol Oltra A, Martí Obiol R, López Mozos F, Báguena Requena G, Ortega Serrano J. Influencia de la edad avanzada en la morbimortalidad del cáncer gástrico tras la cirugía con intención curativa. *Rev Esp Enferm Dig* [en línea]. 2013 [citado 4 Mar 2018]; 105(4):194–200. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n4/es\\_original2.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n4/es_original2.pdf)
  16. Danese M, Gleeson M, Langeberg W, Ke J, Kelsh M. Prevalence and incidence of comorbidities associated with gastric cancer. *J Clin Oncol* [en línea]. 2014 [citado 5 Mar 2018]; 32(3):39. Disponible en: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.3\\_suppl.39](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.3_suppl.39)

17. Persson E, Shiels M, Dawsey S, Bathia K, Anderson L, Engels E. Increase risk of stomach and esophageal malignancies in people with AIDS. *Gastroenterology* [en línea]. 2012 [citado 5 Mar 2018]; 143(4):943–50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4236003/>
18. Csendes A, Zamorano M, Figueroa M, Cortes S, Maluenda F, Musleh M, et al. Resultado del tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer gástrico de 80 o más años. *Rev Chil Cir* [en línea]. 2017 [citado 7 Mar 2018]; 69(4):320–4. Disponible en: [https://ac.els-cdn.com/S037938931730042X/1-s2.0-S037938931730042X-main.pdf?\\_tid=a33a0d49-ae5a-45ce-a246-3d64569106c5&acdnat=1520996408\\_94b0406702a1aa65a3e24c0d3be3e75a](https://ac.els-cdn.com/S037938931730042X/1-s2.0-S037938931730042X-main.pdf?_tid=a33a0d49-ae5a-45ce-a246-3d64569106c5&acdnat=1520996408_94b0406702a1aa65a3e24c0d3be3e75a)
19. Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, Adams LA. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: A global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2015 [citado 28 Feb 2018]; 9(6):765–79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25827821>
20. Alzahrani B, Iseli TJ, Hebbard LW. Non-viral causes of liver cancer: Does obesity led inflammation play a role? *Cancer Lett* [en línea]. 2014 [citado 24 Feb 2018]; 345(2):223–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2013.08.036>
21. Su Q, Sun F, Li J, Zhang H, Wang M, Zhou H, et al. The correlation analysis of primary liver cancer with type 2 diabetes. *Indian J Cancer* [en línea]. 2015 [citado 15 Mar 2018]; 52(7):148. Disponible en: <http://www.indianjcancer.com/text.asp?2015/52/7/148/186557>
22. Margini C, Dufour JF. The story of HCC in NAFLD: From epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int* [en línea]. 2016 [citado 20 Mar 2018]; 36(3):317–24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26601627>
23. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Postgrad Med J* [en línea]. 2013 [citado 24 Mar 2018]; 89(1055):519–33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481261>
24. Sugimachi K, Yamaguchi R, Eguchi H, Ueda M, Niida A, Sakimura S, et al. 8q24 Polymorphisms and diabetes mellitus regulate apolipoprotein A-IV in colorectal carcinogenesis. *Ann Surg Oncol* [en línea]. 2016 [citado 13 Mar 2018]; 23 Suppl 4:546–51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27387680>
25. Mikolasevic I, Orlic L, Stimac D, Hrstic I, Jakopcic I, Milic S. Non-alcoholic fatty liver disease and colorectal cancer. *Postgrad Med J* [en línea]. 2017 [citado 22 Mar 2018]; 93(1097):153–

8. Disponible en: <https://pmj.bmj.com/content/93/1097/153>
26. Saenz Chávez T, Vilar Compte D, De Nicola Delfín L, Meneses García A. Sobrepeso, obesidad, diabetes e hipertensión en cáncer de endometrio. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [en línea]. 2013 [citado 12 Mar 2018]; 51(3):326–9. Disponible en: <dhttp://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im133q.pdf>
27. Sánchez C, Ibáñez C, Klaassen J. Obesidad y cáncer: La tormenta perfecta. *Rev Med Chil* [en línea]. Chile:2014 [citado 14 Mar 2018]; 142(2):211–21. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872014000200010](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000200010)
28. Chang C-M, Yin W-Y, Wei C-K, Wu C-C, Su Y-C, Yu C-H, et al. Adjusted age-adjusted charlson comorbidity index score as a risk measure of perioperative mortality before cancer surgery. *PLoS One* [en línea]. 2016 [citado 15 Mar 2018]; 11(2):1–16. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0148076>
29. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama: prevención y control [en línea]. Ginebra: OMS:2018 [cited 2018 Mar 1]. Available from: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>
30. American Society of Clinical Oncology. Cáncer de mama: Estadísticas [en línea]. Virginia: ASCO;2017 [citado 2 Mar 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/estadisticas>
31. American Cancer Society. Datos y estadísticas sobre el cáncer entre los hispanos/latinos de 2015-2017 [en línea]. Atlanta: ACS;2018 [citado 2 Mar 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/investigacion/datos-y-estadisticas-sobre-el-cancer-entre-los-hispanos.html>
32. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Vigilancia Epidemiológica del Cáncer: Protocolo de cáncer [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2016 [citado 14 Feb 2018]. Disponible en: [http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones\\_2016/Protocolos/Protocolo de Cancer junio 2016.pdf](http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones_2016/Protocolos/Protocolo_de_Cancer_junio_2016.pdf)
33. Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de mama [en línea]. España: AECC;2014 [citado 13 Mar 2018]. Disponible en: [https://www.aecc.es/Comunicacion/publicaciones/Documents/Cancer-Mama\\_2014.pdf](https://www.aecc.es/Comunicacion/publicaciones/Documents/Cancer-Mama_2014.pdf)
34. Aguilar Cordero MJ, Jiménez González E, García López P, Ferré Alvarez J, López Padilla CA, Guisado Barrilao R, et al. Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. *Nutr Hosp* [en línea]. 2011 [citado 15 Mar 2018]; 26(4):900–2. Disponible en:



[http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v26n4/33\\_original\\_28.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v26n4/33_original_28.pdf)

35. Breastcancer.org. Consumo de alcohol [en línea]. Pensilvania: Bresatcancer.org;2018 [citado 12 Mar 2018]. Disponible en: [http://www.breastcancer.org/es/riesgo/factores/alcohol?gclid=CjwKCAjwypjVBRANEiwAJAxllq3SsiZMdZDxNDBYT064aqx2F4jkkGCO3POU57crtBnUscqhOV7b-xoC-Q8QAvD\\_BwE](http://www.breastcancer.org/es/riesgo/factores/alcohol?gclid=CjwKCAjwypjVBRANEiwAJAxllq3SsiZMdZDxNDBYT064aqx2F4jkkGCO3POU57crtBnUscqhOV7b-xoC-Q8QAvD_BwE)
36. Gaudet M, Gapstur S, Sun J, Diver R, Hannan L, Thun M. Riesgo activo de fumar y cáncer de mama: datos originales de la cohorte y metaanálisis. *J Natl Cancer Inst* [en línea]. 2013 [citado 12 Mar 2018]; 105:515–25. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article/105/8/515/912199>
37. Chile. Ministerio de Salud. Cáncer de mama [en línea]. Chile: Ministerio de Salud; 2015 [citado 12 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/0712015-GPC-CaMama-Final-Ly-P-Publicación.pdf>
38. Kumar V, Abbas A, Fausto N. *Patología estructural y funcional*. 9 ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
39. Medlineplus. Cáncer de mama [en línea]. Maryland: Medlineplus;2018 [citado 13 Mar 2018]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000913.htm>
40. American Cancer Society. Signos y síntomas del cáncer de seno [en línea]. Atlanta: ACS;2017 [citado 13 Mar 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/signos-y-sintomas-del-cancer-de-seno.html>
41. Cárdenas J, Bargalló E, Erazo A, Maafs E, Poitevin A. Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario [en línea]. 5 ed. México: Elsevier; 2013 [citado 8 Mar 2018]. Disponible en: <http://incan-mexico.org/incan/docs/docencia/cmama.pdf>
42. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria. *Manual de práctica clínica en senología* [en línea]. 3 ed. España: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria; 2015 [citado 5 Mar 2018]. Disponible en: <http://new.sespm.es/archivos/MANUAL-SESPM-2015.pdf>
43. Arce C, Bargalló E, Villaseñor Y, Gamboa C, Lara F, Pérez V, et al. *Oncoguía: Cáncer de Mama. Cancerología (México)* [en línea]. 2011 [citado 6 Mar 2018]; 6:77–86. Disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1327324685.pdf>
44. American Cancer Society. Biopsia del seno [en línea]. Atlanta: ACS;2017 [citado 17 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/pruebas-de>

deteccion-y-deteccion-temprana-del-cancer-de-seno/biopsia-del-seno.html

45. Biopsia Asistida por Vacío. Tipos de Biopsia [en línea]. Barcelona: BAV:2016 [citado 17 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.crbard.com/vab-guide/Saber-mas/tipos-de-biopsia>
46. Revelles Paniza L. Actualización del tratamiento quirúrgico en cáncer de mama [tesis de Maestría en línea]. España: Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Facultad de Medicina; 2015 [citado 13 Abr 2018]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/341002600/Clase2015-Actualizacion-Tto-Quirurgico-Cancer-Mama>
47. American Cancer Society. Cirugía de ganglios linfáticos para el cáncer de seno [en línea]. Atlanta: ACS;2017 [citado 17 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/cirurgia-del-cancer-de-seno/cirurgia-de-ganglios-linfaticos-para-el-cancer-de-seno.html>
48. Navarro A. Anatomía quirúrgica del estómago y duodeno. En: Sociedad Argentina de Cirugía. Enciclopedia de cirugía digestiva "Fernando Galindo" [en línea]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Cirugía; 2009 [citado 15 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.sacd.org.ar/dcero.pdf>
49. Cebrián A, De La Concha G, Fernández Urién I. Cáncer gástrico. Medicine [en línea]. 2016 [citado 10 Mar 2018]; 12(3):118–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.02.002>
50. Instituto de InmunoOncología "Dr. Ernesto J.V. Crescenti". Cáncer gástrico: América Latina, zona de riesgo [en línea]. España: Instituto de InmunoOncología "Dr. Ernesto J.V. Crescenti". 2015 [citado 14 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.crescenti.com.ar/cancer-gastrico-america-latina-zona-de-riesgo/>
51. Rodríguez Montero F. Cáncer gástrico: su relación con Helicobacter pylori. Rev Med Costa Rica y Centroam [en línea]. 2014 [citado 14 Mar 2018]; 71(609):5–7. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/609/art02.pdf>
52. Medina Franco H. Cáncer de estómago. Rev Gastroenterol Mex [en línea]. 2010 [citado 14 Mar 2018]; 1(75):62–4. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-cancer-gastrico-articulo-X0375090611252746>
53. Otzoy H, Torresajá L, Susan O. Cáncer gástrico: Caracterización de los casos operados en la provincia de Cienfuegos (2009-2011). Rev Finlay [en línea]. 2017 [citado 15 Mar 2018]; 3(2):110–9. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/184>

54. Medina Ortega Á, López Valencia D, Mosquera Monje S, Mora Obando D, Dueñas Cuéllar R. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. IATREIA [en línea]. 2017 [citado 15 Mar 2018]; 30(2):131–45. Disponible en: <https://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/view/25886>
55. Csendes A, Figueroa M. Situación del cáncer gástrico en el mundo y en Chile. Rev Chil Cir [en línea]. 2017 [citado 17 Mar 2018]; 69(6):502–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchic.2016.10.014>
56. Valdivia G, Bastías G. Cáncer gástrico y enfermedad cerebrovascular. ¿Una historia natural con elementos comunes? Análisis de la teoría de la sal en Chile (1955-1994). Rev Med Chil [en línea]. 1999 [citado 20 Mar 2018]; 127(9):1041–8. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98871999000900002&Ing=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98871999000900002&Ing=es).
57. Chirinos JL, Carbajal LA, Segura MD, Combe J, Akib S. Cáncer gástrico: Perfil epidemiológico 2001-2007 en Lima, Perú. Rev Gastroenterol del Perú [en línea]. 2012 [citado 22 Mar 2018]; 32(1):58–64. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292012000100008&Ing=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292012000100008&Ing=es&nrm=iso)
58. Sergio G, Norero E. Cáncer gástrico. Rev Med Clin Condes [en línea]. 2014 [citado 20 Mar 2018]; 25(1):105–13. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cancer-gastrico-S0716864014700161>
59. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. J Med Genet [en línea]. 1999 [citado 21 Mar 2018]; 36(12):873–80. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1734270&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
60. García C. Actualización del diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. Rev Med Clin Condes [en línea]. 2013 [citado 21 Mar 2018]; 24(4):627–36. Disponible en: [https://ac.els-cdn.com/S0716864013702013/1-s2.0-S0716864013702013-main.pdf?\\_tid=3bf3eda7-301c-440d-bf5e-eaab98e2172f&acdnat=1520899632\\_3523686dcf868ff60617c35014d96fcc](https://ac.els-cdn.com/S0716864013702013/1-s2.0-S0716864013702013-main.pdf?_tid=3bf3eda7-301c-440d-bf5e-eaab98e2172f&acdnat=1520899632_3523686dcf868ff60617c35014d96fcc)
61. Espejo H, Navarrete J. Clasificación de los Adenocarcinomas de estómago. Rev Gastroenterol del Perú [en línea]. 2003 [citado 15 Mar 2018]; 23(3):199–212. Disponible en:

- [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292003000300006&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292003000300006&script=sci_arttext)
62. Florat JM, Torres MV. Análisis de la mortalidad postoperatoria en la cirugía del cáncer gástrico. *Rev Española Investig Quirúrgicas* [en línea]. 2011 [citado 12 Mar 2018]; 14(4):203–7. Disponible en: <http://reiq.es/ESP/pdf/REIQ14.4.2011.pdf#page=12>
  63. Fraeman K, Nordstrom B, Luo W, Landis S, Shantakumar S. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: A retrospective cohort study. *Int J Hypertens* [en línea]. 2013 [citado 2 Abr 2018]; 2013:1–10. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2013/379252/>
  64. Marimuthu S, Vijayaragavan P, Moysich K, Jayaprakash V. Diabetes mellitus and gastric carcinoma: Is there an association?. *J Carcinog* [en línea]. 2011 [citado 29 Mar 2018]; 10(30). Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243346/#\\_ffn\\_sectitle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243346/#_ffn_sectitle)
  65. Kodera Y, Sano T. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* [en línea]. 2017 [citado 20 Mar 2018]; 20(1):1–19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5215069/>
  66. Comité de Tumores Gastro-Esofágicos. Protocolos de actuación para el manejo del cáncer gástrico. Osakidetza: Hosp Univ Donostia; 2013 [en línea]. Disponible en: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd\\_publicaciones/eu\\_hdon/adjuntos/Protocolo54\\_Cancer\\_Gastrico.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd_publicaciones/eu_hdon/adjuntos/Protocolo54_Cancer_Gastrico.pdf)
  67. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Rev Assoc Med Bras* [en línea]. 2013 [citado 18 Mar 2018]; 59(5):514–24. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255482313705113>
  68. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin* [en línea]. 2016 [citado 15 Mar 2018]; 146(11):1–22. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_550\\_Carcinoma\\_Hepatocelular\\_2016.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_550_Carcinoma_Hepatocelular_2016.pdf)
  69. National Cancer Institute. Cancer stat facts: liver and intrahepatic bile duct cancer [en línea]. Maryland: NIH;2014 [citado 5 Mar 2018]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>
  70. González Huevo MS, Sánchez Ávila JF, Aguirre García J, Bosques Padilla FJ, González JE, Castillo Barradas M, et al. Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma

- hepatocelular. *Rev Gastroenterol Mex* [en línea]. 2014[citado 10 Mar 2018]; 79(4):250–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.09.004>
71. Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá. Factores de riesgo de cáncer hepático en estudio [en línea]. Guatemala: INCAP;2015 [citado 13 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.incap.org.gt/index.php/es/noticias/1179-factores-de-riesgo-de-cancer-hepatico-en-estudio>
72. Armengol C, Sarrias MR, Sala M. Hepatocellular carcinoma: Present and future. *Med Clin* [en línea]. 2017 [citado 14 Abr 2018]; 150(10):390–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.08.010>
73. Nault JC. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma according to aetiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [en línea]. 2014 [citado 25 Mar 2018]; 28(5):937–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2014.08.006>
74. Bernal V, Bosch J. Cirrosis hepática. *Journal of Hepatology* [en línea]. 2011 [citado 17 Abr 2018]; 54(5):867–92. Disponible en: [https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/60\\_Cirrosis\\_hepatica.pdf](https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/60_Cirrosis_hepatica.pdf)
75. Mercado Díaz M, González Nolasco B. Colangiocarcinoma y hepatocarcinoma. *Rev Gastroenterol México* [en línea]. 2014 [citado 15 Abr 2018]; 79(15):83–5. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-pdf-X0375090614691427>
76. Lopez Panqueva RP. Hepatocarcinoma: papel de la biopsia hepática, estudios de inmunohistoquímica y otros aspectos importantes. *Rev Col Gastroenterol* [en línea]. 2015; 30(2):232–42. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v30n2/v30n2a14.pdf>
77. Gómez Mateo M del C, Bucio Jaime R, Cabezas Macián M, Sabater Ortí L, Ferrández Izquierdo A. Hepatocolangiocarcinoma combinado: claves para su diagnóstico anatomopatológico. *Rev Española Patol* [en línea]. 2013 [citado 24 Abr 2018]; 46(2):73–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2012.01.004>
78. American Society of Clinical Oncology. *Cancer de Hígado: síntomas y signos* [en línea]. Virginia: ASCO;2017 [citado 14 Mar 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-higado/sintomas-y-signos>
79. Hernández JC, Samada M, Roque A, Cruz Y, Howland I, Fernández I. Valor diagnóstico de la alfa-fetoproteína en el carcinoma hepatocelular. *Biotechnol Apl* [en línea]. 2011 [citado 17 Mar 2018]; 28(1):28–33. Disponible en: <http://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotechnol>

Apl/2011/28/1/BA002801OL028-033.pdf

80. Bai DS, Zhang C, Chen P, Jin SJ, Jiang GQ. The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* [en línea]. 2017 [citado 19 Abr 2018]; 7(1):1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-12834-1>
81. Kudo M. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma differ between Japan, United States and Europe. *Liver Cancer* [en línea]. 2015 [citado 23 Abr 2018]; 4(2):85–95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26020031>
82. Díaz LA, Barrera F. Clasificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) de carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Latinoamericana* [en línea]. 2015 [citado 21 Mar 2018]; 26(1):63–8. Disponible en: <http://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2015n100009.pdf>
83. Reigh M, Darnell A, Bruix J. Carcinoma Hepatocelular ( Chc ) En: Castells A, Balaguer F. *Cáncer digestivo: patogenia, diagnóstico, tratamiento y prevención*. [en línea]. 8 ed. España: Elsevier; 2015 [citado 15 Abr 2018]. p. 3172-3177. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9022-683-4/00006-8>
84. Baialardo GA. Síndrome cardio-hepático ¿Qué debemos saber como cardiólogos? *Insuf Card* [en línea]. 2015 [citado 15 Abr 2018]; 10(2):66–77. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=321941095003>
85. Mondragon Sánchez R, Murrieta González H, Martínez González M, Gómez Gómez E, Arias Arias O, Mongragón Sánchez A, et al. Ablación de neoplasias hepáticas malignas por radiofrecuencia. Una serie de casos en México. *Rev Gastroenterol Mex* [en línea]. 2009 [citado 24 Mar 2018]; 74(3):212–7. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-ablacin-neoplasias-hepticas-malignas-con-articulo-X0375090609477254>
86. Megías Vericat JE, García Marcos R, López Briz E, Gómez Muñoz F, Ramos Ruiz J, Martínez Rodrigo JJ, et al. Quimioembolización transarterial con partículas liberadoras de doxorubicina frente a quimioembolización transarterial convencional en carcinomas hepatocelulares irresecables: un estudio de eficacia, seguridad y gastos. *Radiología* [en línea]. 2015 [citado 25 Abr 2018]; 57(6):453–532. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-quimioembolicacion-transarterial-con-particulas-liberadoras-S0033833815000764>

87. Brunnicardi Charles F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. Schwartz Principios de cirugía. 9 ed. México: McGraw Hill; 2011.
88. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* [en línea]. 2015 [citado 25 Mar 2018]; 136(5):359–86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842>
89. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* [en línea]. 2017 [citado 27 Mar 2018]; 67(3):177–93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28248415>
90. Cancer Research UK. Bowel cancer incidence statistics [en línea]. Reino Unido: CRUK;2017 [citado 30 Mayo 2018]. Disponible en: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer#heading-Zero>
91. Sánchez Barriga JJ. Tendencias de mortalidad y riesgo de muerte por cáncer colorrectal en las 7 regiones socioeconómicas de México, 2000-2012. *Rev Gastroenterol Mex* [en línea]. 2017 [citado 12 Mayo 2018]; 82(3):217–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.10.005>
92. Nunez C, Nair-Shalliker V, Egger S, Sitas F, Bauman A. Physical activity, obesity and sedentary behaviour and the risks of colon and rectal cancers in the 45 and up study. *BMC Public Health* [en línea]. 2018 [citado 5 Mayo 2018]; 18(325):1–12. Disponible en: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-018-5225-z>
93. World Cancer Research Fund International. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer [en línea]. Reino Unido: WCR Fund International;2018 [citado 27 Abr 2018]. Disponible en: <http://www.aicr.org/continuous-update-project/reports/colorectal-cancer-2017-report.pdf>
94. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* [en línea]. 2015 [citado 2 Mayo 2018]; 372(15):1441–52. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1403718>
95. Steele SR, Hull TL, Read TE, Saclarides TJ, Senagore AJ, Whitlow CB. The ASCRS textbook of colon and rectal surgery [en línea]. 3 ed. Suiza: Nature Springer; 2016 [citado 12 Mayo 2018]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-25970-3>
96. Bhalla A, Zulfiqar M, Bluth MH. Molecular diagnostics in colorectal carcinoma: advances and applications for 2018. *Clin Lab Med* [en línea]. 2018 [citado 15 May 2018]; 38(2):311–42.

- Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29776633>
97. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Colorectal cancer screening [en línea]. Reino Unido: PDQ Cancer Information Summaries;2018 [citado 19 Mar 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65825/?report=classic>
  98. Díaz Tasende J, Marín Gabriel JC. Cribado del cáncer colorrectal mediante test de sangre oculta en heces. Rev Española Enferm Dig [en línea]. 2008 [citado 12 Mayo 2018]; 100(6):315–9. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v100n6/editorial.pdf>
  99. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin [en línea]. 2018 [citado 17 Mayo 2018]; 68(4):250–81. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21457>
  100. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Colon cancer treatment [en línea]. Reino Unido: PDQ Cancer Information Summaries;2018 [citado 19 Mar 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65858/?report=classic>
  101. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Rectal cancer treatment [en línea]. Reino Unido: PDQ Cancer Information Summaries;2018 [citado 19 Mar 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65965/?report=classic>
  102. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. Nat Rev Dis Prim [en línea]. 2015 [citado 22 Mar 2018]; 1:1–51. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/283981529\\_Colorectal\\_cancer](https://www.researchgate.net/publication/283981529_Colorectal_cancer)
  103. Duque Cardona E, González Pérez I, Ramos Morales E, Solares Ruiz C, Cheng Yen J. Factores de riesgo asociados a la presenciade lesiones displásicas de cérvix en mujeres en edad fértil del área rural [tesis en Maestría en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2010. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05\\_8691.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8691.pdf)
  104. Chavaro Vicuña N, Arroyo Hernández G, Alcázar L, Murichi Garrón G, Pérez Zúñiga I. Cáncer cervicouterino. An Radiol México [en línea]. 2009 [citado 22 Mayo 2018]; 1:61–79. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm091g.pdf>
  105. Alkourdi Martínez A. Actualización en el cáncer de cérvix [en línea]. España: Hospital Universitario de las Nieves, Facultad de Medicina; 2015 [citado 22 Mayo 2018]. 1-16 p. Disponible en: [http://www.hvn.es/servicios\\_asistenciales/ginecologia\\_y\\_obstetricia/ficheros/actividad\\_d](http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/actividad_d)






ocente\_e\_investigadora/clases\_residentes/2015/clase2015\_actualizacion\_cancer\_cervix.pdf

106. Bover Barceló I. Cáncer de cérvix [en línea]. España: Sociedad Española de Oncología Médica; 2017 [citado 28 Mayo 2018]. Disponible: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/cervix?format=pdf>
107. Di Saia P, Creasman W, Mannel R, Mckennin D, Mutch D. Oncología ginecológica clínica. 8 ed. España: AMOLCA; 2015.
108. Alfaro Castro A, Fournier Pérez M. Virus del papiloma humano. Rev Medica Costa Rica Y Centroam [en línea]. 2013 [citado 28 May 2018]; (606):211–7. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc132d.pdf>
109. De Sanjosé Llongueras S, García García AM. Virus del papiloma humano y cáncer: epimiología y precención [en línea]. España: Sociedad Española de Epidemiología; 2006 [citado 28 Mayo 2018]. Disponible en: <https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/4monografiaVirusPapilomaYCancer.pdf>
110. Zaldívar Lelo de Larrea G, Martín Molina F, Sosa Ferreyra CF, Ávila Morales J, Lloret Rivas M, Román Lara M, et al. Cáncer cérvicouterino y virus del papiloma humano. Rev Chil Obstet Ginecol [en línea]. 2012 [citado 15 Abr 2018]; 77(4):315–21. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262012000400014](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262012000400014)
111. Servicio Andaluz de Salud. Protocolo cáncer de cérvix: cribado, diagnóstico y tratamiento [en línea]. España: Hospital Universitario Reina Sofia; 2006 [citado 18 Mar 2018]. Disponible en: [https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user\\_upload/area\\_medica/comite\\_tumores/cancer\\_cervix.pdf](https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_medica/comite_tumores/cancer_cervix.pdf)
112. Pérez M. CH. Virus del papiloma humano. Repert Med y Cirugía [en línea]. 2016 [citado 23 Mayo 2018]; 25(1):1. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121737216000030>
113. Esquivel GM, Alberto J, Martínez C, Zermeño AA, León DFC De, Alatraste DF, et al. Cáncer cervicouterino. Cancerología (México) [en línea]. 2011 [citado 27 Abr 2018]; 6:61–9. Disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1327324533.pdf>
114. Radiologyinfo.org. Introducción a la terapia para el cáncer [en línea]. Virginia:

- Radiologyinfo.org;2016 [citado 12 Mar 2018]. Disponible en: [https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=intro\\_onco](https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=intro_onco)
115. RadiologyInfo.org. Braquiterapia [en línea]. Virginia: Radiologyinfo.org;2016 [citado 12 Mar 2018]. Disponible en: <https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=brachy>
116. Universidad Carlos III de Madrid. Introducción a la causalidad. Bioestadística [en línea]. 2012 [citado 27 Feb 2018]; 55–10536. Disponible en: <http://halweb.uc3m.es/esp/Personal/personas/amalonso/esp/bstat-tema1c.pdf>
117. Álvarez Martínez H, Pérez Campos E. Causalidad en medicina. Gac Med Mex [en línea]. 2004 [citado 27 Feb 2018]; 140(4):467–72. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864\\_2007/2004-140-4-467-472.pdf](https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/2004-140-4-467-472.pdf)
118. Dosne Pasqualini C. La etiología del cáncer: Vigencia de cinco paradigmas sucesivos. Medicina (Argentina) [en línea]. 2003 [citado 27 Feb 2018]; 63(6):757-760. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802003000600015&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802003000600015&lng=es).
119. Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el cáncer? [en línea]. Maryland: NIH;2015 [citado 24 Mar2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
120. Medlineplus. Hipertensión arterial [en línea]. Maryland: Medlineplus;2015 [citado 24 Mar 2018]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000468.htm>
121. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [en línea]. Ginebra: OMS;2017 [citado 24 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
122. Diccionario de lengua española. [en línea]. España: RAE; 2017 [citado 17 Feb 2018]. Disponible en: <http://dle.rae.es/?w=diccionario>
123. Organización Internacional del Trabajo. Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones (CIUO-08) [en línea]. Guatemala: OIT; 1990 [citado 24 Mar 2018]. p. 1–10. Disponible en: <http://www.ilo.org/public/spanish/bureau/stat/isco/index.htm>
124. Medlineplus. Índice de masa corporal [en línea]. Maryland: Medlineplus;2018 [citado 17 Feb 2018]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007196.htm>
125. Liga Nacional Contra el Cáncer. Atribuciones [en línea]. Guatemala: La Liga; 2018 [citado 30 Mayo 2018]. Disponible en: <http://www.ligacancerguate.com/about/>
126. Guatemala. Contraloría General de Cuentas. Informe de auditoría a organizaciones no gubernamentales. Guatemala: CGC; 2014.

## 11. ANEXOS

### 11.1 Instrumento de recolección de datos

	Universidad de San Carlos de Guatemala		
	Facultad de Ciencias Médicas		
	Coordinación de Trabajos de Graduación		
	Septimo año de la carrera de médico y cirujano		
	instituto de Cancerología y Hospital "Dr. Bernardo del Valle S." (INCAN)		
Comorbilidad: Evaluación del riesgo de mortalidad en pacientes oncológicos			

### Instrumento de recolección de datos

Características sociodemográficas				Comorbilidades											Puntuación total	Peso	Talla	IMC					
No.	No. Exp.	Edad		Enfermedad renal	Hemiplejía	Diabetes con lesión a órgano	Diabetes (sin complicaciones)	Patología hepática leve	Enfermedad ulcerosa	Patología del tejido	Enfermedad pulmonar	Demenia	Enfermedad vascular	Insuficiencia cardiaca					Infarto agudo al miocardio	Procedencia	Ocupación	Sexo	Edad Real
Edad				Ocupación				Procedencia															
15-19: 1	40-44: 6	65-69: 11		Fuerza pública: 1	Vendedores y servicios: 6	Estudiantes: 11							Región metropolitana: 1	Región norte: 2	Región nororiental: 3								
20-24: 2	45-49: 7	70-74: 12		Ejecutivos legislativos: 2	Agricultores y obreros: 7	Ama de casa: 12							Región suroriental: 4	Región central: 5	Región suroccidental: 6								
25-29: 3	50-54: 8	75-79: 13		Universitarios científicos: 3	Oficiales y operarios: 8	Jubilados: 13							Región noroccidental: 7	Región del Petén: 8									
30-34: 4	55-59: 9	80-84: 14		Técnicos: 4	Operadores maquinas: 9																		
35-39: 5	60-64: 10	85-89: 15		Oficinistas: 5	Trabajadores no calificados: 10																		
	>90: 16																						
Cáncer de mama: 1				Cáncer gástrico: 2				Cáncer hepático: 3				Cáncer colorrectal: 4				Cáncer de cervix: 4							

## 11.2 Ejemplo de cálculo de índice de comorbilidad de Charlson

Características sociodemográficas		Comorbilidades													Puntuación total															
Tipo de cáncer	No.	No. Exp.	Edad Real	Edad	Sexo	Ocupación	Precedencia	Infarto agudo al miocardio	Insuficiencia cardíaca congestiva	Enfermedad vascular periférica	Enfermedad cerebrovascular	Demencia	Enfermedad pulmonar crónica	Patología del tejido conectivo	Enfermedad ulcerosa	Patología hepática leve	Diabetes (sin complicaciones)	Diabetes con lesión a órgano blanco	Hemiplejía	Enfermedad renal moderada o severa	Enfermedad hepática moderada o severa	Tumor sólido secundario (no metastásico)	Leucemia	Linfoma, mieloma múltiple	Enfermedad hepática moderada o severa	Tumor sólido secundario metastásico	SIDA	Puntuación total		
1	56	254423	62	10	F	12	5			X			X		X		X													9

- Se realiza el llenado del instrumento de recolección con los datos sociodemográficos contenidos en las casillas y luego se procede a revisar el expediente clínico en busca de comorbilidades y al encontrarlas se procede a llenar cada casilla con los datos encontrados; en este caso se encontraron las patologías: enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad ulcerosa y diabetes mellitus y enfermedad hepática moderada o severa, por lo que se procede a calcular el punteo en escala del índice de comorbilidad de Charlson de la siguiente manera:
  - Enfermedad vascular periférica: 1 punto
  - Enfermedad pulmonar crónica: 1 punto
  - Enfermedad ulcerosa: 1 punto.
  - Diabetes mellitus sin complicaciones: 1 punto
  - Enfermedad hepática moderada o severa: 3 puntos

El resultado de índice de comorbilidad de Charlson en este caso es de 7 puntos en cuanto a comorbilidades observadas; sin embargo, la paciente presentó una edad comprendida entre los 60 y 64 años por lo que se suman 2 puntos por ajuste de edad, obteniendo un total de 9 puntos, lo cual indica un riesgo muy alto de mortalidad a corto plazo.

### 11.3 Cáncer de mama

**Tabla 11.2** Distribución por edad y sexo de 1,367 pacientes oncológicos con cáncer de mama atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

	n=1,367	
<b>Variable</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
<b>Edad</b>		
15-19	-	-
20-24	9	0.66
25-29	19	1.39
30-34	63	4.61
35-39	118	8.63
40-44	168	12.29
45-49	181	13.24
50-54	196	14.34
55-59	190	13.9
60-64	151	11.05
65-69	106	7.75
70-74	78	5.71
75-79	46	3.37
80-84	28	2.05
85-89	11	0.8
≥90	3	0.22
<b>Sexo</b>		
Masculino	3	99.78
Femenino	1,364	0.22

**Tabla 11.3** Distribución por ocupación, IMC y procedencia de 1,367 pacientes oncológicos con cáncer de mama atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

	n=1,367	
<b>Variable</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
<b>Ocupación</b>		
Fuerza pública	12	0.88
Ejecutivos y legislativos	-	-
Universitarios, científicos	2	0.15
Técnicos	1	0.07
Oficinistas	19	1.39
Vendedores y servicios	83	6.07
Agricultores y obreros	4	0.29
Oficiales y operarios	-	-
Operadores maquinaria	1	0.07
Trabajadores no calificados	1	0.07
Estudiantes	6	0.44
Ama de casa	1,235	90.34
Jubilados	3	0.22
<b>IMC</b>		
Bajo peso	14	1.02
Peso normal	314	22.97
Sobrepeso	452	33.07
Obesidad tipo 1	300	21.95
Obesidad tipo2	102	7.46
Obesidad tipo 3	45	3.29
Sin datos	140	10.24
<b>Procedencia</b>		
Región metropolitana	558	40.82
Región norte	33	2.41
Región nororiental	129	9.44
Región suroriental	154	11.27
Región central	151	11.05
Región suroccidental	246	18
Región noroccidental	78	5.71
Región del Petén	18	1.32

**Tabla 11.4** Distribución de comorbilidades de 1,367 pacientes oncológicos con cáncer de mama atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

n=1,367		
<b>Variable</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
<b>Comorbilidades</b>		
Con comorbilidad	1,012	74.04
Sin comorbilidad	355	25.96
<b>Total</b>	<b>1,367</b>	<b>100</b>
Infarto agudo al miocardio	9	0.66
Insuficiencia cardiaca congestiva	3	0.22
Enfermedad vascular periférica	545	40.01
Enfermedad cerebrovascular	4	0.29
Demencia	2	0.15
Enfermedad pulmonar crónica	232	17.03
Patología del tejido conectivo	-	-
Enfermedad ulcerosa	2	0.15
Patología hepática leve	189	13.88
Diabetes (sin complicaciones)	208	15.27
Diabetes con lesión a órgano	5	0.37
Hemiplejía	-	-
Enfermedad renal mod o sev	10	0.73
Tumor secundario (no mets)	10	0.73
Leucemia	-	-
Linfoma, mieloma múltiple	-	-
Enfermedad hepática mod o sev	30	2.2
Tumor secundario mets	113	8.3
SIDA	-	-
<b>Total</b>	<b>1,362</b>	<b>100</b>

\*El total de las comorbilidades presentadas no es igual a la cantidad total de los pacientes oncológicos estudiados con comorbilidades, debido a que algunos pacientes presentaron más de una comorbilidad asociada.

Enfermedad vascular periférica incluye las patologías: hipertensión arterial sistémica, trombosis venosa profunda, arterioesclerosis, aortoarteriosclerosis e insuficiencia venosa. Enfermedad hepática leve se definió como; leve, moderada o severa dependiendo de estudios de laboratorio y en caso de no contar con los mismos se tomó como referencia el resultado de estudios de imágenes.

**Tabla 11.5** Distribución del riesgo de mortalidad a corto plazo según el índice de comorbilidad de Charlson de 1,367 pacientes oncológicos con cáncer de mama atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

n=1,367		
Variable	f	%
<b>Índice de comorbilidad de Charlson</b>		
Riesgo bajo	355	25.97
Riesgo intermedio	453	33.14
Riesgo alto	278	20.34
Riesgo muy alto	281	20.56

#### 11.4 Cáncer gástrico

**Tabla 11.6** Distribución por edad y sexo de 420 pacientes oncológicos con cáncer gástrico atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

n=420		
Variable	f	%
<b>Edad</b>		
15-19	-	-
20-24	3	0.71
25-29	4	0.95
30-34	13	3.1
35-39	23	5.48
40-44	24	5.71
45-49	27	6.43
50-54	55	13.1
55-59	44	10.48
60-64	70	16.67
65-69	66	15.71
70-74	46	10.95
75-79	31	7.38
80-84	10	2.38
85-89	4	0.95
≥90	-	-
<b>Sexo</b>		
Masculino	204	48.57
Femenino	216	51.43



**Tabla 11.7** Distribución por ocupación, IMC y procedencia de 420 pacientes oncológicos con cáncer gástrico atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

Variable	n=420	
	f	%
<b>Ocupación</b>		
Fuerza pública	5	1.19
Ejecutivos y legislativos	-	-
Universitarios, científicos	1	0.24
Técnicos	-	-
Oficinistas	5	1.19
Vendedores y servicios	47	11.19
Agricultores y obreros	109	25.95
Oficiales y operarios	-	-
Operadores maquinaria	1	0.24
Trabajadores no calificados	7	1.67
Estudiantes	1	0.24
Ama de casa	206	49.05
Jubilados	38	9.05
<b>IMC</b>		
Bajo peso	24	5.71
Peso normal	180	42.86
Sobrepeso	100	23.81
Obesidad tipo 1	48	11.43
Obesidad tipo2	9	2.14
Obesidad tipo 3	-	-
Sin datos	59	14.05
<b>Procedencia</b>		
Región metropolitana	117	27.86
Región norte	20	4.76
Región nororiental	39	9.29
Región suroriental	62	14.76
Región central	55	13.1
Región suroccidental	76	18.1
Región noroccidental	39	9.29
Región del Petén	12	2.86

**Tabla 11.8** Distribución de comorbilidades de 420 pacientes oncológicos con cáncer gástrico atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

Variable	n=420	
	f	%
<b>Comorbilidades</b>		
Con comorbilidad	378	90
Sin comorbilidad	42	10
Total	420	100
Infarto agudo al miocardio	-	-
Insuficiencia cardiaca congestiva	-	-
Enfermedad vascular periférica	131	26.95
Enfermedad cerebrovascular	-	-
Demencia	-	-
Enfermedad pulmonar crónica	75	15.43
Patología del tejido conectivo	-	-
Enfermedad ulcerosa	31	6.38
Patología hepática leve	79	16.26
Diabetes (sin complicaciones)	53	10.91
Diabetes con lesión a órgano	1	0.21
Hemiplejía	-	-
Enfermedad renal mod o sev	3	0.62
Tumor secundario (no mets)	7	1.44
Leucemia	-	-
Linfoma, mieloma múltiple	1	0.21
Enfermedad hepática mod o sev	22	4.53
Tumor secundario mets	83	17.08
SIDA	-	-
<b>Total</b>	<b>486</b>	<b>100</b>

\*El total de las comorbilidades presentadas no es igual a la cantidad total de los pacientes oncológicos estudiados con comorbilidades, debido a que algunos pacientes presentaron más de una comorbilidad asociada.

Enfermedad vascular periférica incluye las patologías: hipertensión arterial sistémica, trombosis venosa profunda, arterioesclerosis, aortoarteriosclerosis e insuficiencia venosa. Enfermedad hepática leve se definió como; leve, moderada o severa dependiendo de estudios de laboratorio y en caso de no contar con los mismos se tomó como referencia el resultado de estudios de imágenes.

**Tabla 11.9** Distribución del riesgo de mortalidad a corto plazo según el índice de comorbilidad de Charlson de 420 pacientes oncológicos con cáncer gástrico atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

n=420		
Variable	f	%
<b>Índice de comorbilidad de Charlson</b>		
Riesgo bajo	42	10
Riesgo intermedio	121	28.81
Riesgo alto	117	27.86
Riesgo muy alto	140	33.33

### 11.5 Cáncer hepático

**Tabla 11.10** Distribución por edad y sexo de 145 pacientes oncológicos con cáncer hepático atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

n=145		
Variable	f	%
<b>Edad</b>		
15-19	4	2.76
20-24	6	4.14
25-29	2	1.38
30-34	4	2.76
35-39	1	0.69
40-44	3	2.07
45-49	13	8.97
50-54	13	8.97
55-59	18	12.41
60-64	28	19.31
65-69	19	13.1
70-74	19	13.1
75-79	10	6.9
80-84	4	2.76
85-89	1	0.69
≥90	-	-
<b>Sexo</b>		
Masculino	76	52.41
Femenino	69	47.59

**Tabla 11.11** Distribución por ocupación, IMC y procedencia de 145 pacientes oncológicos con cáncer hepático atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

	n=145	
Variable	f	%
<b>Ocupación</b>		
Fuerza pública	1	0.69
Ejecutivos y legislativos	1	0.69
Universitarios, científicos	1	0.69
Técnicos	-	-
Oficinistas	-	-
Vendedores y servicios	21	14.48
Agricultores y obreros	29	20
Oficiales y operarios	-	-
Operadores maquinaria	-	-
Trabajadores no calificados	-	-
Estudiantes	7	4.83
Ama de casa	67	46.21
Jubilados	18	12.41
<b>IMC</b>		
Bajo peso	2	1.38
Peso normal	44	30.34
Sobrepeso	41	28.28
Obesidad tipo 1	20	13.79
Obesidad tipo2	8	5.52
Obesidad tipo 3	1	0.69
Sin datos	29	20
<b>Procedencia</b>		
Región metropolitana	54	37.24
Región norte	9	6.21
Región nororiental	13	8.97
Región suroriental	8	5.52
Región central	18	12.41
Región suroccidental	27	18.62
Región noroccidental	11	7.59
Región del Petén	5	3.45

**Tabla 11.12** Distribución de comorbilidades de 145 pacientes oncológicos con cáncer hepático atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

	n=145	
Variable	f	%
<b>Comorbilidades</b>		
Con comorbilidad	125	86.2
Sin comorbilidad	20	13.8
<b>Total</b>	<b>145</b>	<b>100</b>
Infarto agudo al miocardio	-	-
Insuficiencia cardiaca congestiva	-	-
Enfermedad vascular periférica	49	29.17
Enfermedad cerebrovascular	-	-
Demencia	-	-
Enfermedad pulmonar crónica	24	14.29
Patología del tejido conectivo	-	-
Enfermedad ulcerosa	3	1.79
Patología hepática leve	18	10.71
Diabetes (sin complicaciones)	28	16.67
Diabetes con lesión a órgano	-	-
Hemiplejía	-	-
Enfermedad renal mod o sev	2	1.19
Tumor secundario (no mets)	6	3.57
Leucemia	-	-
Linfoma, mieloma múltiple	-	-
Enfermedad hepática mod o sev	16	9.52
Tumor secundario mets	21	12.5
SIDA	1	0.6
<b>Total</b>	<b>168</b>	<b>100</b>

\*El total de las comorbilidades presentadas no es igual a la cantidad total de los pacientes oncológicos estudiados con comorbilidades, debido a que algunos pacientes presentaron más de una comorbilidad asociada.

Enfermedad vascular periférica incluye las patologías: hipertensión arterial sistémica, trombosis venosa profunda, arterioesclerosis, aortoarteriosclerosis e insuficiencia venosa. Enfermedad hepática leve se definió como; leve, moderada o severa dependiendo de estudios de laboratorio y en caso de no contar con los mismos se tomó como referencia el resultado de estudios de imágenes.

**Tabla 11.13** Distribución del riesgo de mortalidad a corto plazo según el índice de comorbilidad de Charlson de 145 pacientes oncológicos con cáncer hepático atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

n=145		
Variable	f	%
<b>Índice de comorbilidad de Charlson</b>		
Riesgo bajo	20	13.79
Riesgo intermedio	34	23.45
Riesgo alto	42	28.97
Riesgo muy alto	49	33.79

## 11.6 Cáncer colorrectal

**Tabla 11.14** Distribución por edad y sexo de 296 pacientes oncológicos con cáncer colorrectal atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

n=296		
Variable	f	%
<b>Edad</b>		
15-19	4	1.35
20-24	3	1.01
25-29	6	2.03
30-34	23	7.77
35-39	19	6.42
40-44	22	7.43
45-49	36	12.16
50-54	36	12.16
55-59	43	14.53
60-64	24	8.11
65-69	21	7.09
70-74	25	8.45
75-79	15	5.07
80-84	14	4.73
85-89	5	1.69
≥90	-	-
<b>Sexo</b>		
Masculino	124	41.89
Femenino	172	58.11

**Tabla 11.15** Distribución por ocupación, IMC y procedencia de 296 pacientes oncológicos con cáncer colorrectal atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

Variable	F	n=296
		%
<b>Ocupación</b>		
Fuerza pública	2	0.68
Ejecutivos y legislativos	-	-
Universitarios, científicos	-	-
Técnicos	2	0.68
Oficinistas	2	0.68
Vendedores y servicios	41	13.85
Agricultores y obreros	59	19.93
Oficiales y operarios	-	-
Operadores maquinaria	1	0.34
Trabajadores no calificados	1	0.34
Estudiantes	6	2.03
Ama de casa	166	56.08
Jubilados	16	5.41
<b>IMC</b>		
Bajo peso	14	4.73
Peso normal	102	34.46
Sobrepeso	100	33.78
Obesidad tipo 1	31	10.47
Obesidad tipo2	9	3.04
Obesidad tipo 3	1	0.34
Sin datos	39	13.18
<b>Procedencia</b>		
Región metropolitana	93	31.42
Región norte	9	3.04
Región nororiental	24	8.11
Región suroriental	35	11.82
Región central	43	14.53
Región suroccidental	55	18.58
Región noroccidental	28	9.46
Región del Petén	9	3.04

**Tabla 11.16** Distribución de comorbilidades de 296 pacientes oncológicos con cáncer colorrectal atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

Variable	n=296	
	f	%
<b>Comorbilidades</b>		
Con comorbilidad	245	82.77
Sin comorbilidad	51	17.23
<b>Total</b>	296	100
Infarto agudo al miocardio	1	0.3
Insuficiencia cardiaca congestiva	1	0.3
Enfermedad vascular periférica	95	28.79
Enfermedad cerebrovascular	1	0.3
Demencia	-	-
Enfermedad pulmonar crónica	53	16.06
Patología del tejido conectivo	-	-
Enfermedad ulcerosa	6	1.82
Patología hepática leve	71	21.52
Diabetes (sin complicaciones)	34	10.3
Diabetes con lesión a órgano	-	-
Hemiplejía	-	-
Enfermedad renal mod o sev	8	2.42
Tumor secundario (no mets)	6	1.82
Leucemia	-	-
Linfoma, mieloma múltiple	-	-
Enfermedad hepática mod o sev	11	3.33
Tumor secundario mets	43	13.03
SIDA	-	-
<b>Total</b>	330	100

\*El total de las comorbilidades presentadas no es igual a la cantidad total de los pacientes oncológicos estudiados con comorbilidades, debido a que algunos pacientes presentaron más de una comorbilidad asociada.

Enfermedad vascular periférica incluye las patologías: hipertensión arterial sistémica, trombosis venosa profunda, arterioesclerosis, aortoarteriosclerosis e insuficiencia venosa. Enfermedad hepática leve se definió como; leve, moderada o severa dependiendo de estudios de laboratorio y en caso de no contar con los mismos se tomó como referencia el resultado de estudios de imágenes.



**Tabla 11.17** Distribución del riesgo de mortalidad a corto plazo según el índice de comorbilidad de Charlson de 296 pacientes oncológicos con cáncer colorrectal atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

n=296		
<b>Variable</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
<b>Índice de comorbilidad de Charlson</b>		
Riesgo bajo	51	17.23
Riesgo intermedio	97	32.77
Riesgo alto	57	19.26
Riesgo muy alto	91	30.74

### 11.7 Cáncer de cérvix

**Tabla 11.18** Distribución por edad y sexo de 2,877 pacientes oncológicos con cáncer de cérvix atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

n=2,877		
<b>Variable</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
<b>Edad</b>		
15-19	1	0.03
20-24	24	0.83
25-29	77	2.68
30-34	196	6.81
35-39	333	11.57
40-44	362	12.58
45-49	399	13.87
50-54	384	13.35
55-59	340	11.82
60-64	265	9.21
65-69	219	7.61
70-74	136	4.73
75-79	74	2.57
80-84	42	1.46
85-89	20	0.7
≥90	5	0.17
<b>Sexo</b>		
Masculino	0	0
Femenino	2,877	100

**Tabla 11.19** Distribución por ocupación, IMC y procedencia de 2,877 pacientes oncológicos con cáncer de cérvix atendidos en el periodo de 2009 - 2013 INCAN.

	n=2,877	
<b>Variable</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
<b>Ocupación</b>		
Fuerza pública	14	0.49
Ejecutivos y legislativos	-	-
Universitarios, científicos	-	-
Técnicos	3	0.1
Oficinistas	7	0.24
Vendedores y servicios	98	3.41
Agricultores y obreros	2	0.07
Oficiales y operarios	-	-
Operadores maquinaria	-	-
Trabajadores no calificados	2	0.07
Estudiantes	6	0.21
Ama de casa	2,744	95.38
Jubilados	1	0.03
<b>IMC</b>		
Bajo peso	60	2.09
Peso normal	711	24.71
Sobrepeso	1,009	35.07
Obesidad tipo 1	548	19.05
Obesidad tipo2	144	5.01
Obesidad tipo 3	47	1.63
Sin datos	358	12.44
<b>Procedencia</b>		
Región metropolitana	814	28.29
Región norte	81	2.82
Región nororiental	301	10.46
Región suroriental	356	12.37
Región central	405	14.08
Región suroccidental	629	21.86
Región noroccidental	183	6.36
Región del Petén	108	3.75

**Tabla 11.20** Distribución de comorbilidades de 2,877 pacientes oncológicos con cáncer de cérvix, atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

Variable	n=2,877	
	f	%
<b>Comorbilidades</b>		
Con comorbilidad	1,968	68.4
Sin comorbilidad	909	31.6
<b>Total</b>	<b>2,877</b>	<b>100</b>
Infarto agudo al miocardio	4	0.17
Insuficiencia cardiaca congestiva	11	0.48
Enfermedad vascular periférica	763	33.23
Enfermedad cerebrovascular	7	0.3
Demencia	3	0.13
Enfermedad pulmonar crónica	368	16.03
Patología del tejido conectivo	1	0.04
Enfermedad ulcerosa	14	0.61
Patología hepática leve	469	20.43
Diabetes (sin complicaciones)	272	11.85
Diabetes con lesión a órgano	16	0.7
Hemiplejía	1	0.04
Enfermedad renal mod o sev	166	7.23
Tumor secundario (no mets)	31	1.35
Leucemia	0	0
Linfoma, mieloma múltiple	0	0
Enfermedad hepática mod o sev	59	2.57
Tumor secundario mets	96	4.18
SIDA	15	0.65
<b>Total</b>	<b>2,296</b>	<b>100</b>

\*El total de las comorbilidades presentadas no es igual a la cantidad total de los pacientes oncológicos estudiados con comorbilidades, debido a que algunos pacientes presentaron más de una comorbilidad asociada.

Enfermedad vascular periférica incluye las patologías: hipertensión arterial sistémica, trombosis venosa profunda, arterioesclerosis, aortoesclerosis e insuficiencia venosa. Enfermedad hepática leve se definió como; leve, moderada o severa dependiendo de estudios de laboratorio y en caso de no contar con los mismos se tomó como referencia el resultado de estudios de imágenes.

**Tabla 11.21** Distribución del riesgo de mortalidad a corto plazo según el índice de comorbilidad de Charlson de 2,877 pacientes oncológicos con cáncer de cérvix atendidos en el periodo de 2009 - 2013, INCAN.

n=2,877		
Variable	f	%
<b>Índice de comorbilidad de Charlson</b>		
Riesgo bajo	909	31.6
Riesgo intermedio	1,031	35.84
Riesgo alto	536	18.63
Riesgo muy alto	401	13.94