



# MEDICINA

Avances en la prevención y diagnóstico temprano del cáncer

Volumen 47 | Número 1  
Edición 148. Enero - marzo 2025



**Academia Nacional de Medicina de Colombia**

[www.revistamedicina.net](http://www.revistamedicina.net)

Publicado con  **index**

# MEDICINA

**Editor Emérito** Alfredo Jácome Roca, MD  
**Editor** Juan Manuel Anaya Cabrera, MD, PhD  
**Editora Asociada** Patricia Savino Lloreda, ND, MBA

**Comité Editorial** Alberto Gómez Gutiérrez, PhD  
Universidad Javeriana, Bogotá  
Diego Andrés Roselli Cock, MD, EdM, MSc  
Universidad Javeriana, Bogotá  
Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD, MBA  
Centro de Tratamiento e Investigación sobre el  
Cáncer (CTIC), Bogotá

**Coordinación Editorial** Sandra Milena Urrego Cárdenas

La revista **Medicina** es la publicación oficial de la **Academia Nacional de Medicina en Colombia** en presentación impresa, electrónica o virtual. Arbitrada por pares académicos. Se publica periódicamente, al menos dos veces por año. Su distribución se hace entre académicos y bibliotecas universitarias, y tiene un portal de internet exclusivo con plataforma de acceso abierto: <https://revistamedicina.net/> que edita suplementos y separatas de artículos. La revista se rige por un reglamento de publicaciones.

Recibe artículos de investigación, reflexión, revisión, editoriales, casos clínicos, revisiones de tema, novedades bibliográficas, guías y consensos, obituarios, simposios y artículos para una sección "De la Academia" y todo aquello que se considere pertinente y no contravenga el Reglamento de la Academia. Los artículos pueden ser escritos por académicos o por otros investigadores nacionales y extranjeros, en español o inglés. La Junta Directiva crea y apoya otras publicaciones de la Academia o de los académicos, cuando las considera convenientes o necesarias.

El material científico publicado en Medicina está protegido por derechos de autor. La revista Medicina no se hace responsable de la información ni de las opiniones de los autores.

Este trabajo —salvo que se indique lo contrario en el texto, fotografías u otras ilustraciones— está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0). Véase: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>. El público en general está autorizado a reproducir y distribuir la obra, siempre que se otorgue el reconocimiento adecuado a los autores y a la entidad editora, sin fines comerciales y sin realizar obras derivadas.

## JUNTA DIRECTIVA 2023-2025

**Presidente:** Gabriel Carrasquilla Gutiérrez  
**Vicepresidente:** David Vásquez Awad  
**Canciller:** Zoilo Cuéllar Montoya  
**Secretario General:** Gustavo Adolfo Landazábal Bernal  
**Tesorero:** Michel Faizal Geagea

## JUNTA DIRECTIVA 2025-2027

**Presidente:** Gabriel Carrasquilla Gutiérrez  
**Vicepresidente:** Gustavo Adolfo Landazábal Bernal  
**Canciller:** Zoilo Cuéllar Montoya  
**Secretario General:** Oswaldo Borraez Gaona  
**Tesorero:** Alejandro Niño Murcia

## Indexada en:

En Colombia.com (Colombia), BVS-LILACS (Brasil), Imbiomed (México) Latindex (México), Google Scholar (Estados Unidos), National Library of Medicine (Estados Unidos), World Cat OCLC (Estados Unidos), REDIB (España), Journal TOCs (Reino Unido), Hellenic Academic Libraries (Grecia), Hinary (Suiza), DOAJ (Suecia) y Sprint knowledge (Rumania).

## Biblioteca Jorge E Cavelier:

[biblioteca@anmdecolombia.org.co](mailto:biblioteca@anmdecolombia.org.co)

## Museo Historia de la Medicina Ricardo Rueda González:

[museo@anmdecolombia.org.co](mailto:museo@anmdecolombia.org.co)

## Impresión:

Xpress Estudio Gráfico y Digital S.A.S  
PBX: (601) 794 2107

«La Sociedad de Medicina y Ciencias Naturales está llamada a representar los derechos del cuerpo médico; a mantenerle a la altura que le pertenece, tanto por la respetabilidad, como por el número de sus miembros; a afianzar el cumplimiento de sus deberes para con la comunidad, ilustrándose y moralizando el ejercicio de su sagrado ministerio. 'Un periódico es el complemento necesario del pensamiento que ha precedido a su fundación, y ella ha creado por esta razón, la Revista Médica'».

Pío Rengifo, Redactor  
Revista Médica, Serie I, número 1.  
Bogotá, 2 de julio de 1873



Revista científica arbitrada de la Academia Nacional de Medicina de Colombia  
Fundada como Revista Médica en 1873  
[www.revistamedicina.net](http://www.revistamedicina.net)  
[revistamedicina@anmdecolombia.org.co](mailto:revistamedicina@anmdecolombia.org.co)  
ISSN: 0120- 5498  
e-ISSN 2389- 8356

## ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE COLOMBIA

Carrera 7 No. 69-11  
Bogotá, Colombia  
Teléfono: (57) 5550555

Publicado con:



# ÍNDICE / CONTENTS

---

## EDITORIAL / EDITORIAL

- 3 **Pandemia cáncer: la realidad global en números**  
*Cancer pandemic: the global reality in numbers*  
Andrés F. Cardona, Leonardo Rojas, Jairo Zuluaga, Sandra Franco, Liliana Gutiérrez-Babativa, Briegel de las Salas, Natalia Sánchez, Oscar Arrieta
- 9 **Optimización de los procesos regulatorios para la evaluación y aprobación de estudios clínicos en cáncer**  
*Streamlining regulatory processes for the evaluation and approval of cancer clinical trials*  
Pahola Pulgarín, Anacaona Martínez

## ARTÍCULOS ESPECIALES / SPECIAL ARTICLES

- 12 **Biología del cáncer temprano: aplicación en la práctica clínica**  
*Biology of early-stage cancer: Clinical Application*  
Alejandro Ruiz-Patiño
- 19 **Inteligencia artificial como herramienta transformadora en la prevención y diagnóstico temprano del cáncer**  
*Artificial Intelligence as a transformative tool in cancer prevention and early diagnosis*  
Natalia Sánchez, Carlos A. Trujillo, Edwin Pulido, Heidy Trujillo, Adriana Aya, Andrés F. Cardona

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES

- 30 **Estado actual de las guías de práctica clínica para la tamización de cáncer**  
*Current status of clinical practice guidelines for cancer screening*  
Diego Felipe Ballen-Lozano, Maylin Johanna Peñaloza-Parra, Sergio Enrique Ramos Ariza, Daniela Patiño-Hernández, Raúl Murillo-Moreno
- 48 **El rol de la hematopoyesis clonal en enfermedades neoplásicas y no neoplásicas: Implicaciones diagnósticas y manejo en la era de la medicina de precisión**  
*The role of clonal hematopoiesis in neoplastic and non-neoplastic diseases: Diagnostic implications and management in the era of precision medicine*  
Paola Omaña-Orduz, Virginia Abello, Jorge A. Daza-Buitrago, Carlos Gómez-Calcetero, Maira Alejandra Murcia-Linares
- 55 **Tamizaje en el cáncer de próstata: evolución y perspectivas actuales**  
*Prostate Cancer Screening: Current Evolution and Perspectives*  
Julián Chavarriaga, Diego Camacho, Sandra Leguizamón, Leonardo Rojas, Jairo Zuluaga, Marino Cabrera
- 67 **Una mirada al cáncer gástrico y colorrectal: estrategias clave en la prevención para mejorar la supervivencia**  
*A look at gastric and colorectal cancer: Key prevention strategies to improve survival*  
Juliana Rendón-Hernández, María Eugenia Manrique-Acevedo, Julieth Montañano-Angarita, Paola Jiménez, Carlos Eduardo Bonilla
- 76 **Tamizaje en cáncer de pulmón: estrategias de detección en pacientes fumadores y en no fumadores: una revisión exploratoria**  
*Lung Cancer Screening: Detection Strategies in Smokers and Non-Smokers – A scoping Review*  
Lucía Viola, Eduardo Tuta-Quintero, Ivy Riaño, Luis Seijo-Maceiras, Yohana Mantilla-Morales, Nicole Bonilla, Iris D. Boyeras-Navarro, Francisco Suárez V, Marisol Arroyo-Hernández, Leonardo Rojas, Jairo Zuluaga, Stella Martínez, Carlos Carvajal, Natalia Sánchez, Andrés F. Cardona
- 95 **Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH): prevención eficaz del cáncer ginecológico y su impacto en la salud pública**  
*Human papillomavirus (HPV) vaccine: Effective prevention of gynecological cancer and its impact on public health*  
David Viveros-Carreño, Marc Pierre, Claudia Cruz, María Alejandra Bravo, Francisco Sabogal, René Pareja

# ÍNDICE / CONTENTS

---

- 105 **Virus del papiloma humano y cáncer de orofaringe: ¿estamos cerca de una estrategia de prevención efectiva?**  
*Human papillomavirus and oropharyngeal cancer: Are we close to an effective prevention strategy?*  
Juan de Francisco Zambrano, Juan Carlos Forero Turca, Juan Fernando Calvo Castellanos, Diego Alejandro Ardila Torres,  
Rogers Leonardo Baquero, Marc Pierre
- 113 **El papel del ejercicio en la enfermedad oncológica: ¿puede tener beneficios para el paciente?**  
*The role of exercise in cancer: can it benefit patients?*  
Henry Barrera Romero, Diego Martínez, Liliana Gutiérrez-Babativa, Carlos Rodríguez

## CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

- 123 **Meningioma intraóseo primario esfenoidal bilateral con mutación de TRAF7**  
*Primary intraosseous bilateral sphenoid meningioma with TRAF7 mutation*  
Vaneza Avila, Juanita León, Javier Jacobo, Diego Pineda, Alejandro González, Jorge Aristizabal, Iván Bobadilla, Natalia Sánchez,  
Carolina Mantilla, Ricardo Oliveros, Antonio Becerra, Andrés F. Cardona

## HISTORIA DE LOS MEDICAMENTOS / HISTORY OF MEDICINES

- 130 **Edward Jenner, naturalista brillante, investigador riguroso y médico rural**  
*Edward Jenner, a brilliant naturalist, rigorous researcher, and rural physician*  
Luis Carlos Villamil Jiménez, Hugo Sotomayor Tribín
- 136 **El grabado en madera en la medicina del renacimiento**  
*Wood engraving in renaissance medicine*  
Rodolfo Rodríguez-Gómez

## OBITUARIOS / OBITUARIES

- 144 **Académico Manuel Elkin Patarroyo Murillo**
- 146 **Académico Dr. Tito Tulio Roa**
- 
- 147 **Miembros de la Academia Nacional de Medicina de Colombia**
- 149 **Capítulos de la Academia Nacional de Medicina**
- 151 **Academias Regionales**
- 153 **Asociaciones y sociedades científicas afiliadas a la Academia**
- 154 **Indicaciones para los autores**

## Pandemia cáncer: la realidad global en números

### Cancer pandemic: the global reality in numbers

Andrés F. Cardona<sup>1,\*</sup>, Leonardo Rojas<sup>2</sup>, Jairo Zuluaga<sup>2</sup>, Sandra Franco<sup>3</sup>, Liliana Gutiérrez-Babativa<sup>1</sup>, Briegel de las Salas<sup>1</sup>, Natalia Sánchez<sup>1</sup>, Oscar Arrieta<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Unidad Funcional Oncología Torácica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Dirección Clínica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Dirección General, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, Ciudad de México, México

Recibido: 02/03/2025

Aceptado: 12/01/2025

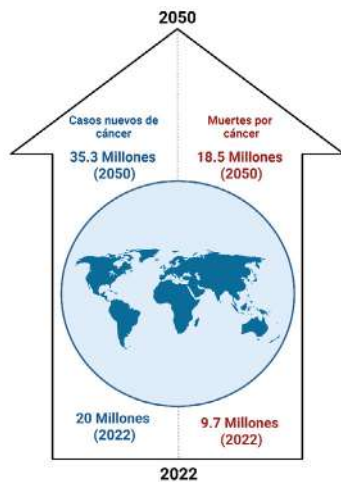
\*Correspondencia: Andrés F. Cardona. [acardona@fctic.org](mailto:acardona@fctic.org)

El cáncer representa uno de los principales problemas de salud pública derivados de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). En la actualidad, es responsable de una de cada seis muertes (16,8%) y de una de cada cuatro muertes por ECNT (22,8%) a nivel global<sup>1</sup>. De igual modo, el cáncer causa tres de cada diez muertes prematuras por ECNT (30% en las personas entre 30 y 69 años) y se encuentra entre las tres principales causas de muerte en el 96% de los países<sup>2</sup>. Además de ser una de las barreras más importantes para aumentar la esperanza de vida, el cáncer se asocia con elevados costos sociales y macroeconómicos que varían en grado según el tipo de enfermedad, la geografía y el género<sup>3</sup>. El impacto en la mortalidad es tan profundo que un millón de niños quedan huérfanos de madre anualmente por esta causa, en particular por cáncer de mama y de cérvix<sup>4</sup>.

El envejecimiento de la población en combinación con la evolución de estilos de vida poco saludables y diversos cambios ambientales, han contribuido con el aumento progresivo de la incidencia anual, que en la actualidad alcanza los 20 millones de casos (19,9 millones incluyendo el cáncer de piel no melanoma y 18,7 millones sin este segmento de entidades nosológicas)<sup>5</sup>. Además, el cáncer representa el 9% del total de años de vida ajustados por

discapacidad (AVAD) en ambos sexos a nivel mundial. Para 2022, la incidencia (*Age-Standardized Incidence Rates*; ASIR) y mortalidad (*Age-Standardized Mortality Rates*; ASMR) estandarizadas por edad fueron de 790 y 116 casos por cada 100.000 personas, respectivamente; la primera, resultó mayor entre las mujeres (145 frente a 93 para los hombres), y casi la mitad de los casos (49%) y la mayoría de las muertes (56%) por cáncer globalmente ocurrieron en Asia, continente donde reside el 59,2% de la población<sup>5</sup>. Este hallazgo refleja por qué la carga de la mortalidad por cáncer en África y Asia es superior, favoreciendo una elevada relación incidencia/mortalidad (RIM). En contraste, Europa presenta la quinta parte de los casos nuevos (22,4%) y las muertes por cáncer (20,4%) aunque esta representa menos del 10% de la población mundial<sup>5</sup>. La **Figura 1** muestra la proyección temporal global de los casos nuevos y de las muertes por cáncer para 2022 y 2050.

Los diez principales tipos de cáncer en ambos sexos representan más del 60% de los casos incidentes y de la mortalidad<sup>6</sup>. Globalmente, el cáncer de pulmón es el primer diagnóstico (12% del total de casos), seguido por el cáncer de mama (11,6%), el cáncer colorrectal (9,6%), el de próstata (7,3%) y el cáncer gástrico (5%). De forma similar, el cáncer de pulmón también es la



**Figura 1.** Proyección temporal de los casos incidentes y de las muertes por cáncer para 2022 y 2050 según GLOBOCAN.

principal causa de muerte por la enfermedad (18,7%), seguido por los cánceres colorrectales (9,3%), de hígado (7,8%), mama (7%) y, finalmente, el cáncer gástrico (6,8%)<sup>6</sup>.

En 2021, la Comisión Económica Europea (CEU) estimó que el impacto económico global del cáncer supera los 100.000 millones de euros al año<sup>7</sup>. En la misma dirección, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) estima que el gasto sanitario per cápita por la enfermedad aumentará un 67% entre 2023 y 2025<sup>7</sup>. Considerando que en los países de la OCDE se diagnostican once personas con cáncer por minuto, el costo anual de la patología para los países incluidos en esta organización es de 449.000 millones de euros al año (considerando la paridad del poder adquisitivo [PPA] del euro), lo que implica un aumento del 6% en el gasto sanitario anual a partir de 2020<sup>8</sup>.

A nivel social, el cáncer reduce el rendimiento laboral por afectación de la productividad, lo que impacta la rentabilidad de la fuerza laboral en 163.000 millones de euros al año, cifra equivalente al producto interno bruto (PIB) anual de Hungría<sup>8</sup>.

En el futuro cercano, cinco neoplasias soportarán los principales costos por la enfermedad globalmente, el cáncer de pulmón (15,4%), el cáncer de colon y recto (11%), el cáncer de mama (7,7%), el cáncer de hígado (6,5%) y las leucemias (6,3%)<sup>8</sup>. China y los Estados Unidos enfrentarán los mayores costos por la enfermedad en términos absolutos, representando el 24% y el 20,8% de la carga mundial, respectivamente<sup>8</sup>. Aunque el 75% de las muertes por cáncer ocurren en los países con ingresos bajos y medios, su participación en el costo global de la enfermedad es menor (49%). La contribución relativa de los costos por el tratamiento

al gasto económico total de los cánceres es mayor en los países de ingresos altos que en la contraparte de ingresos medios y bajos.

Dado que alrededor del 40% de los casos de cáncer pueden prevenirse con estilos de vida más saludables, intensificar las medidas para combatir el consumo de tabaco y alcohol, las dietas poco saludables, la falta de actividad física y la contaminación atmosférica constituyen una prioridad. Los objetivos de la política internacional sobre los factores de riesgo asociados con el cáncer promovidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Plan de Acción Mundial para las Enfermedades No Transmisibles muestran que la prevención podría reducir la incidencia global de la enfermedad en un 8%, de las muertes prematuras en un 12% y del gasto sanitario en un 9% entre el 2023 y 2050<sup>9</sup>. El control del tabaquismo sigue siendo el factor de riesgo modificable más importante para la prevención del cáncer a nivel global, representando entre el 40% y 60% del impacto total de la prevención sobre la generación de múltiples neoplasias. Si se alcanzaran los objetivos de las políticas internacionales sobre el tabaquismo, se evitarían 56.000 muertes prematuras al año en los países de la OCDE (una muerte cada diez minutos) y se ahorrarían 13.300 millones de euros al año<sup>7</sup>. Otras estimaciones de la OCDE sugieren que si todos los países mejoraran la capacidad para la detección temprana de la enfermedad, el diagnóstico precoz y el acceso a un tratamiento oportuno y eficaz se podrían evitar una cuarta parte de las muertes prematuras por cáncer. Por ejemplo, la tasa de supervivencia por cáncer de pulmón varía más de siete veces entre los países con ingresos altos y aquellos con limitaciones económicas significativas. En el caso del cáncer colorrectal, la variación es más del doble<sup>7</sup>.

La prevalencia mundial de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en mujeres sin anomalías cervicales es del 12%, con tasas más altas en África subsahariana (24%), Europa del Este (21%) y América Latina (16%). Los dos subtipos más prevalentes son el VPH-16 (3,2%) y el VPH-18 (1,4%), y la prevalencia aumenta en mujeres con patología cervical en proporción a la gravedad de la lesión, alcanzando alrededor del 90% en aquellas con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado y en el cáncer de cérvix<sup>10</sup>. La infección por VPH se ha identificado como un carcinógeno humano para seis tipos de tumores sólidos, incluyendo el cáncer de cuello uterino, el de pene, vulva, vagina, ano y orofaringe.

De los casos incidentes a nivel global, más de 600.000 (Fracción Atribuible Poblacional [FAP] del 4,8%) pueden atribuirse a la infección por VPH. La

FAP varía considerablemente según la región geográfica y el nivel de desarrollo, aumentando al 7% en las regiones menos desarrolladas, 14% en África subsahariana y al 15% en la India, en comparación con el 2% en los países con mayor desarrollo económico (1,6% en América del Norte y el 1,2% en Australia y Nueva Zelanda)<sup>10</sup>. El cáncer de cuello uterino, para el cual se estima una FAP del 100%, representa el 87% de los casos atribuibles al VPH, mientras que los otros cinco tipos de cáncer incluyen poco más de los 80.000 cánceres restantes<sup>11</sup>. La vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) es una estrategia altamente efectiva para reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix y otras neoplasias asociadas.

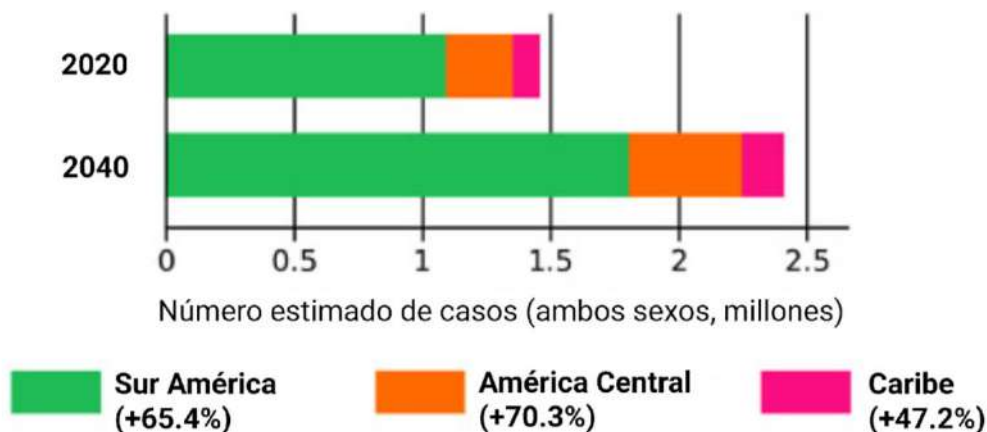
Sin embargo, si bien casi todos los países de la OCDE han introducido la vacunación contra el VPH, la cobertura continúa siendo baja, dado que solo el 69% de las niñas recibieron una dosis en 2022, cifra inferior al objetivo del 90%<sup>7</sup>. Si se logrará una tasa de vacunación óptima podría prevenirse más del 90% de los casos incidentes y de las muertes prematuras por cáncer de cérvix, reduciendo la carga total de la enfermedad en un 1,3% en los países de la OCDE<sup>7</sup>. Considerar un esquema de dosis única, implementar la vacunación de recuperación donde sea necesario (por ejemplo, después de una interrupción temporal del programa) y realizar promoción a través de la educación podría ayudar a aumentar la adopción y cobertura de la vacunación contra el VPH.

En 2022, la ASIR y la ASMR variaron según el Índice de Desarrollo Humano (IDH); la ASIR fue más del doble en los países con un IDH muy alto (285 casos por cada 100.000 personas) en comparación con los países que tienen un IDH bajo (110 casos por cada 100.000

personas)<sup>12</sup>. La ASMR osciló entre 73 muertes por cada 100.000 personas en países con IDH medio y 96 muertes por cada 100.000 personas en los países con IDH muy alto. Para 2050, se proyecta un aumento de tres veces en los casos de cáncer en los países con IDH bajo (incremento del 142%), en comparación con un aumento proyectado del 41% para los países con IDH muy alto. Asimismo, se espera que las muertes por cáncer en los países con IDH bajo aumenten un 146% versus un aumento del 56,8% en los países con IDH muy alto<sup>12</sup>.

En 2022, la ASIR y la ASMR globales por cada 100.000 personas fueron de 196 casos y 91 muertes, respectivamente, con cierta variabilidad entre las diferentes regiones geográficas. Las ASIR más altas y más baja se observaron en Oceanía (409 casos por cada 100.000 personas) y África (132,3 casos por cada 100.000 personas), respectivamente. Además, la ASMR global osciló entre 106 muertes por cada 100.000 personas en Europa y 84 muertes por cada 100.000 personas en Norteamérica. Para 2050, el aumento en África será cinco veces mayor que en Europa (la región con el menor aumento), 139% versus 24,6% de casos, y 146% frente al 36,4% de muertes (9,12). La prevalencia de cáncer en 2022 osciló entre 18 casos en Níger y 711 casos en Australia por cada 100.000 personas.

La RIM global en 2022 fue del 46%, con cifras superiores para el cáncer de páncreas (89%) y más bajas para el de tiroides (5,8%). Además, la RIM fue 10% mayor entre los hombres (51% versus 41% para las mujeres) y particularmente alta (>50%) para el cáncer de esófago, el mesotelioma y los tumores cerebrales de estirpe glial. De igual forma, la RIM resultó mayor en los grupos de edad extremos, oscilando entre el 38% para las personas menores de 20 años



**Figura 2.** Incremento de los casos estimados de cáncer para América Latina y el Caribe (diferencia entre 2020 y la proyección para 2024 según GLOBOCAN).

y el 64% para las que tuvieron más de 75 años. También se observó una relación inversa entre la RIM y el IDH, dado que los países con un índice bajo tuvieron una RIM dos veces superior frente a la de aquellos con uno alto (70% versus 33% para los países con IDH alto). En este sentido, África registró la RIM más alta (67%), mientras que Oceanía tuvo la más baja (22,8%)<sup>12</sup>. Sorprendentemente, el 66% de los países tiene una RIM >50%, siendo particularmente baja en Australia (18%) y alta en la República de Gambia (79%). Otros países con una RIM alta fueron Níger, Somalia, Burkina Faso y la República Centroafricana. Además, casi tres cuartas partes de los países y territorios presentaron una RIM superior a la media global y una cuarta parte de los países tuvo valores entre 1,5 y 1,7 veces el valor global. Los 54 países y territorios de África presentaron una RIM superior a la estimación global, mientras que 30 de los 40 países y territorios europeos (75%) tuvieron un valor inferior a la RIM global<sup>12</sup>.

América Latina y el Caribe (ALC) ha duplicado su población en los últimos 50 años, alcanzando los 685 millones de habitantes en 2020<sup>13</sup>. Simultáneamente, la esperanza de vida ha aumentado en los 32 países que la componen, alcanzando los 76 años a nivel regional, aunque los promedios nacionales varían notablemente, entre los 65 y 83 años (en Guyana y Martinica, respectivamente)<sup>13</sup>. Dado que el cáncer ya es la principal causa de muerte prematura en casi la mitad de los países de ALC, y se prevé que la carga de esta enfermedad aumente en las próximas décadas<sup>14,15</sup>, existen importantes desafíos relacionados con la planificación de la atención racional del cáncer y la prevención en una región donde una de cada tres personas vive en la pobreza. Las estimaciones para ALC en 2022 indicaron la presencia de 1.551.060 casos nuevos y 749.242 muertes por cáncer, con una prevalencia superior a los 4 millones de casos en cinco años<sup>16</sup>. La incidencia regional representó el 7,6% de la totalidad de los casos nuevos a nivel global y el número de casos nuevos en niños hasta 14 años constituyó el 1,5% de la totalidad mundial. Las tasas de incidencia y mortalidad para ALC fueron de 186 y 86 por 100.000 personas/año, respectivamente. Comparando las tres subregiones de ALC, Sur América mostró las tasas de incidencia más altas para todos los cánceres y ambos sexos combinados. A este respecto, las tasas de incidencia a nivel de país más altas se observaron en Uruguay (269 en ambos sexos) y Martinica (248 casos por 100.000 personas/año), más del doble de las tasas más bajas encontradas en Guatemala (123 casos por 100.000 personas/año) y Belice (120 casos por 100.000 personas/año). En términos de mortalidad por cáncer, Uruguay y Barbados exhibieron las tasas más altas, mientras que Belice y México las más

bajas. Las RIM fueron más altas en el Caribe, donde Haití y Barbados tuvieron las razones más altas (0,5 y 0,65, respectivamente). En la mayoría de los países, las tasas de incidencia de todos los cánceres fueron más altas entre los hombres que entre las mujeres, excepto en Bolivia, Ecuador, Guyana, Perú, Belice, El Salvador y México<sup>16</sup>. De manera similar, las tasas de mortalidad fueron sistemáticamente más altas entre los hombres, excepto en Bolivia, Guyana y Perú.

En general, los estadísticos para ALC mostraron que en 2022 los cinco cánceres más comunes constituyeron entre el 47% y 55% de todos los casos<sup>16</sup>. Similar al perfil mundial descrito previamente para la enfermedad, las neoplasias diagnosticadas con mayor frecuencia tanto en América del Sur como en el Caribe fueron el cáncer de próstata (15% de todos los cánceres), el cáncer de mama (14%), el colorrectal (9%), el de pulmón (7% y el gástrico (5%), mientras que el cáncer de pulmón continuó siendo la principal causa de muerte por cáncer para ambos sexos (12%)<sup>16,17</sup>. Este patrón fue ligeramente diferente para América Central, donde el cáncer de pulmón fue reemplazado por el de cuello uterino (en términos de incidencia) y el cáncer de hígado (en mortalidad).

Para 2040, la incidencia aumentará a más de 2,4 millones de casos nuevos a nivel regional, lo que implica un incremento del 66%, siendo el aumento más evidente en América Central (70%) y el menor en el Caribe (47%).

Colombia se encuentra entre los países con un alto IDH y se proyecta un incremento de casos del 60% (188.239 casos nuevos/año) y un aumento del 70,4% en el número de muertes por cáncer para 2040 (96.664 muertes/año)<sup>16</sup>. Los costos sociales y macroeconómicos varían según la región, el tipo de cáncer y el sexo. En países como Colombia, Bolivia y Perú, se estima que el cáncer de estómago aporta el mayor costo económico, mientras que en Paraguay, Venezuela y Guyana predomina el cáncer de cuello uterino. En Brasil, por la transición epidemiológica, el impacto más corresponde al cáncer de mama<sup>16</sup>. En este sentido, la carga de enfermedad a nivel local y regional ha disminuido para el cáncer gástrico, de pulmón y de cuello uterino<sup>16</sup>.

Colombia cuenta con siete registros poblacionales en áreas geográficas pequeñas (ciudades). La estimación de las cifras de incidencia de cáncer por parte del Instituto Nacional de Cancerología (INC) se realiza con los datos de cuatro registros (Cali, Bucaramanga, Manizales y Pasto), la información de mortalidad (la cual tiene una calidad del 96%) y la adaptación del método de estimación empleado por la International Agency for Research on Cancer (IARC)<sup>17</sup>. Para 2022, se estimaron 101.483 casos nuevos de cáncer por año,

en hombres 47.393 (46,7 %) y en mujeres 54.090 (53,3 %) <sup>17</sup>. En hombres, la tasa ajustada por edad (TAE) de incidencia por cada 100.000 años/persona, para todos los cánceres (excepto piel no melanoma), fue de 176,6 y en mujeres de 177,4. Los cinco principales tumores en ambos sexos representaron 48.016 casos incidentes (el 47,3% del total), siendo el cáncer de mama (12.236 casos; 12,1%), el de próstata (12.090 casos; 11,9%), el colorrectal (8.679 casos; 8,6%), el cáncer gástrico (7.679 casos; 7,6%), y el cáncer de tiroides (7.332 casos; 7,2%) <sup>17</sup>. Los departamentos con tasas de incidencia más altas en los hombres fueron La Guajira (TAE 211,6), Risaralda (TAE 210,5), Norte de Santander (TAE 200,7), Huila (TAE 198,2) y Antioquia (TAE 194,9). En las mujeres, las tasas más altas se presentaron en La Guajira (TAE 295,2), Risaralda (TAE 205,9), Huila (TAE 195,4), Norte de Santander (TAE 193,6) y El Valle del Cauca (TAE 193,2) <sup>17</sup>. La TAE de mortalidad por cada 100.000 años/persona fue de 79,1 en hombres y de 71,1 en mujeres. Los cinco principales tumores en ambos sexos representaron 20.967 muertes (47,2%); particularmente, el cáncer gástrico (5.306 muertes; 12,0%), el de pulmón (4.598 muertes; 10,4%), el cáncer colorrectal (4.175 muertes; 9,4%), el de mama (3.557 muertes; 8,0%) y el de próstata (3.329 muertes; 7,5%) <sup>17</sup>. Los departamentos con las tasas de mortalidad más altas en los hombres, para todos los tumores fueron Risaralda (634 muertes; TAE 98,5), Antioquia (TAE 95,4), Quindío (TAE 91,0), Bogotá (TAE 89,7) y Huila (TAE 89,0). En las mujeres, las mayores tasas de mortalidad departamental se vieron en Risaralda (TAE 85,3), Huila (TAE 80,8), Antioquia (TAE 80,4), Valle del Cauca (TAE 78,6) y Atlántico (TAE 77,9) <sup>17</sup>.

Según la Cuenta de Alto Costo (CAC) para el marco del aseguramiento local en 2024 se reportaron 651.589 casos prevalentes de cáncer. Respecto a los casos nuevos, en el periodo comprendido de enero de 2023 a enero de 2024, se informó un incremento del 5,41%. De estos, el 94% corresponden a lesiones tumorales de carácter invasivo <sup>18</sup>. Para estos datos, el 56,4% de los cánceres se presenta en mujeres y el 43,6% en hombres. Para 2024, en mujeres, el cáncer más común fue el de mama (26,3%), seguido del colorrectal (6,8%) y el de cuello uterino (6,5%). En hombres, el más frecuente fue el de próstata (25,9%) seguido por el colorrectal (7,7%) y el gástrico (5,3%) <sup>18</sup>. Para las cifras de 2023, el 97,4% de los casos nuevos de cáncer que recibieron atención en Colombia fueron mayores de 18 años; la mayoría de las personas estaban ubicadas en las regiones Central (36,8%) y Caribe (22,5%), y el 65,9% estaban afiliados al régimen contributivo <sup>19</sup>. Al desglosar los datos por el tipo de tumor, se observó que, en los últimos cinco periodos, la proporción de los casos nuevos que requirieron atención paliativa fue superior

en las neoplasias hematolinfoides (28,8%) frente a los tumores sólidos (21,6%). De igual manera, en los once tipos de cáncer priorizados por el Ministerio de Salud y Protección Social, el de pulmón registró el porcentaje más alto de los casos nuevos expuestos al soporte oncológico con intención paliativa (45,8%), seguido por el cáncer gástrico (40,2%) y la leucemia linfocítica aguda (LLA) (32,1%) (19).

Algunos tipos de cáncer pueden detectarse y tratarse antes de que produzcan síntomas. La detección precoz o temprana de cáncer permite diagnosticar lesiones tumorales en etapas iniciales de la enfermedad, aumentando las posibilidades de curación. Como ejemplo, se estima que se podrían curarse más del 90% de los casos de cáncer colorrectal si se detectan precozmente. Además, la detección temprana reduce entre el 25% y 31% la mortalidad por cáncer de mama (20). Es por esto que la OMS declaró tres medidas para mejorar el diagnóstico temprano del cáncer, incluyendo:

- sensibilizar al público acerca de los síntomas del cáncer y alentarlos a recurrir a la asistencia médica cuando los detecte;
- invertir en el fortalecimiento y el equipamiento de los servicios de salud y la formación del personal sanitario para que se realicen diagnósticos exactos y oportunos;
- velar por que las personas con cáncer tengan acceso a un tratamiento seguro y eficaz, con inclusión del alivio del dolor, sin que ello les suponga un esfuerzo personal o financiero prohibitivo.

Para mejorar el diagnóstico temprano de la enfermedad, diversos investigadores se han reunido para explorar los avances más significativos en este ámbito para diversas neoplasias. Ellos agradecen el estímulo y la contribución del Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC) para la construcción documental y la difusión de la información.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Contribución de autoría

Andrés F. Cardona: Planeación y coordinación, Análisis de datos e información, Escritura del manuscrito, Revisión de la última versión.

Leonardo Rojas: Análisis de datos e información, Escritura del manuscrito, Revisión de la última versión.

Jairo Zuluaga: Análisis de datos e información, Escritura del manuscrito, Revisión de la última versión.

Sandra Franco: Análisis de datos e información, Escritura del manuscrito, Revisión de la última versión.

Liliana Gutiérrez-Babativa: Análisis de datos e información, Escritura del manuscrito, Revisión de la última versión.

Briegel de las Salas: Análisis de datos e información, Escritura del manuscrito, Revisión de la última versión.

Natalia Sánchez: Análisis de datos e información, Escritura del manuscrito, Revisión de la última versión.

Oscar Arrieta: Análisis de datos e información, Escritura del manuscrito, Revisión de la última versión.

## Referencias

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
2. Wu Z, Xia F, Lin R. Global burden of cancer and associated risk factors in 204 countries and territories, 1980-2021: a systematic analysis for the GBD 2021. *J Hematol Oncol.* 2024 Nov 29;17(1):119. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01640-8>.
3. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer.* 2021 Aug 15;127(16):3029-3030. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.33587>.
4. Guida F, Kidman R, Ferlay J, Schüz J, Soerjomataram I, Kithaka B, et al. Global and regional estimates of orphans attributed to maternal cancer mortality in 2020. *Nat Med.* 2022 Dec;28(12):2563-2572. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02109-2>.
5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. eds, Global Cancer Observatory: Cancer Today (Version 1.0). International Agency for Research on Cancer; 2024. [Citado: 1 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today>
6. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin.* 2025 Jan-Feb; 75(1):10-45. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21871>.
7. OECD. Tackling the Impact of Cancer on Health, the Economy and Society. OECD Health Policy Studies; 2024. [Citado: 15 de marzo de 2025]. Disponible en: [https://www.oecd.org/en/publications/tackling-the-impact-of-cancer-on-health-the-economy-and-society\\_85e7c3ba-en.html](https://www.oecd.org/en/publications/tackling-the-impact-of-cancer-on-health-the-economy-and-society_85e7c3ba-en.html)
8. Chen S, Cao Z, Prettner K, Kuhn M, Yang J, Jiao L, et al. Estimates and Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in 204 Countries and Territories From 2020 to 2050. *JAMA Oncol.* 2023 Apr 1;9(4):465-472. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7826>.
9. Chen S, Kuhn M, Prettner K, Bloom DE. Noncommunicable diseases attributable to tobacco use in China: macroeconomic burden and tobacco control policies. *Health Aff (Millwood).* 2019;38(11):1832-1839. Disponible en: <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2019.00291>
10. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F12-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.055>.
11. Borda H, Bloem P, Akaba H, Guillaume D, Willens V, Jurgensmeyer M, et al. Status of HPV disease and vaccination programmes in LMICs: Introduction to special issue. *Vaccine.* 2024 Jul 11;42 Suppl 2:S1-S8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.10.062>.
12. Bizuayehu HM, Ahmed KY, Kibret GD, Dadi AF, Belachew SA, Bagade T, et al. Global Disparities of Cancer and Its Projected Burden in 2050. *JAMA Netw Open.* 2024 Nov 4;7(11):e2443198. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.43198>.
13. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) Anuario Estadístico de América Latina y el Caribe 2020. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/46739-anuario-estadistico-america-latina-caribe-2020-statistical-yearbook-latin>
14. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer.* 2021 Aug 15;127(16):3029-3030. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.33587>.
15. Piñeros M, Laversanne M, Barrios E, Cancela MC, de Vries E, Pardo C, et al. An updated profile of the cancer burden, patterns and trends in Latin America and the Caribbean. *Lancet Reg Health Am.* 2022 Sep;13(100294). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100294>.
16. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Citado: 15 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today>.
17. Pardo-Ramos C, Cendales-Duarte R. Estimaciones de incidencia y mortalidad para los cinco principales tipos de cáncer en Colombia, 2017-2021. *Rev Col Cancerol.* 2024;28(4):162-76.
18. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2024 [Internet]; 2024. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/cancer/dia-mundial-del-cancer-2025-unidos-por-lo-unico-el-cancer-es-una-de-las-principales-causas-de-morbilidad-y-mortalidad-en-el-mundo/>
19. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2023 [Internet]. 2023. Disponible en: <https://cuenta.dealtocosto.org/general/dia-mundial-de-los-cuidados-paliativos/>

## Optimización de los procesos regulatorios para la evaluación y aprobación de estudios clínicos en cáncer

### Streamlining regulatory processes for the evaluation and approval of cancer clinical trials

Pahola Pulgarín Madrigal<sup>1\*</sup>, Anacaona Martínez Del Valle<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gerente regional de investigación clínica - AUNA

<sup>2</sup>Dirección Regional Unidad Académica - Auna

Recibido: 07/01/2025

Aceptado: 15/02/2025

\*Correspondencia: Pahola Pulgarín. [sindy.pulgarin@auna.org](mailto:sindy.pulgarin@auna.org)

Colombia cuenta con un marco normativo que establece los principales lineamientos para el desarrollo de estudios clínicos en el país; este marco normativo no solo se enfoca en el desarrollo de estos, sino que fija los requisitos para la certificación en Buenas Prácticas Clínicas<sup>1</sup> para los centros de investigación que desean adelantar estudios clínicos en seres humanos en el territorio nacional. Esta certificación es única en la región, con un alcance en materia de inspección, vigilancia y control previo y posterior al inicio de las actividades de investigación.

Contar con un marco normativo sólido, una agencia sanitaria certificada como agencia de referencia regional por la Organización Panamericana de la Salud y un equipo de centros de investigación con talento humano altamente capacitado deben convertirse en la herramienta perfecta para que Colombia sea líder en investigación a nivel regional. Sin embargo, la investigación clínica tanto a nivel local como en América Latina, se ve inmersa en una serie de situaciones que no permiten avanzar y convertirse en referente en la materia, especialmente en áreas críticas como el cáncer. La referenciación con otras agencias regulatorias, las iniciativas de armonización y las conclusiones de los encuentros de investigadores en Colombia han permitido establecer algunas prácticas y estrategias que podrían generar un impacto positivo en los

procesos regulatorios relacionados con la evaluación de protocolos de ensayos clínicos:

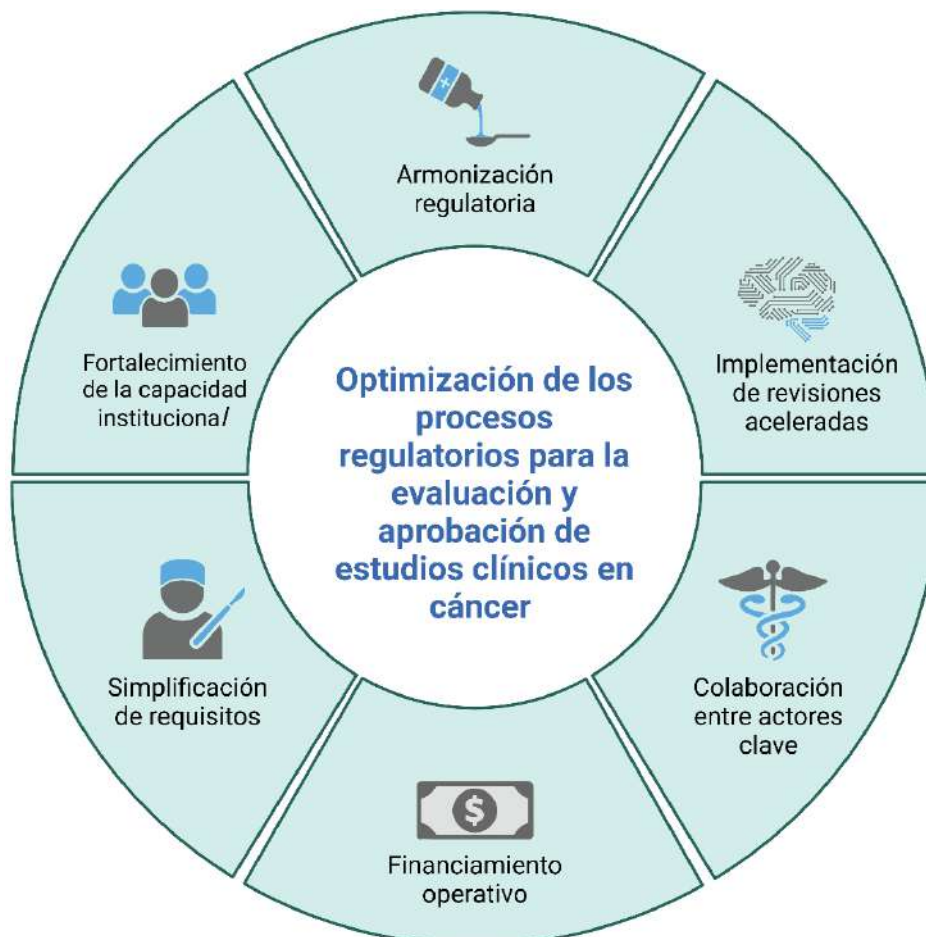
- *Fortalecimiento de la capacidad institucional:* La capacidad actual de las agencias regulatorias en investigación clínica de tecnologías en salud está supeditada a la asignación de recursos para capacitación y contratación de talento humano, lo que da como resultados equipos de trabajo reducidos que limitan la eficiencia en la respuesta ante un eventual aumento en el número de estudios asignados en la región. Además, existen limitaciones adicionales en el acceso a tecnologías innovadoras que permitan implementar el uso de plataformas digitales seguras para clasificar los estudios por riesgo y su impacto en la salud pública, permitiendo así generar herramientas de priorización para la revisión, análisis y seguimiento a los estudios clínicos (**Figura 1**)<sup>2</sup>.
- *Armonización regulatoria:* Una de las ventajas de la recolección y análisis de los datos durante el desarrollo de los estudios clínicos a nivel mundial es la estandarización de los procesos y procedimientos siguiendo estrictamente los lineamientos establecidos en los protocolos; esto se traduce en las mismas actividades ejecutadas por cada uno de los investigadores en todos los

países en donde se llevan a cabo los estudios. Esta experiencia debería llevarnos a adoptar estrategias de *reliance* y reconocimiento mutuo entre agencias regulatorias de la región para unir esfuerzos y capacidades en la evaluación y fiscalización de estudios clínicos, ampliando las capacidades de respuesta e intercambio de buenas prácticas regulatorias alineadas a los procesos y estándares reconocidos internacionalmente (por ejemplo, la ICH - Conferencia Internacional de Armonización)<sup>3</sup>.

- **Implementación de revisiones aceleradas:** Establecer un mecanismo de vías rápidas para estudios prioritarios que aborden enfermedades de interés en salud pública, en colaboración con los ministerios y los institutos de salud de cada país. Esto permite la actualización en la información epidemiológica local, abarcando patologías como el cáncer y enfermedades transmisibles, así como aquellas necesidades médicas no cubiertas o que utilicen terapias innovadoras, generando estrategias de trabajo entre las agencias sanitarias, los investigadores y los promotores de los estudios, en beneficio de los participantes. Asimismo, debe adoptarse un modelo de revisión

continua, donde los datos se evalúan en tiempo real a medida que se desarrollan los estudios, en lugar de esperar a la presentación completa; esta labor debe ir acompañada por un trabajo articulado y riguroso entre los comités de ética y las agencias regulatorias<sup>4</sup>.

- **Colaboración entre actores clave:** Colombia está viviendo un hito que lleva a la transformación del ecosistema de investigación clínica. La articulación y el trabajo colaborativo, especialmente entre los centros de investigación y la agencia sanitaria, en la consolidación de mesas de trabajo de estudios clínicos ponen sobre la mesa las principales temáticas a tratar conjuntamente para mejorar la calidad, la fijación y transversalización de indicadores de eficiencia que se materialicen en mejores prácticas y faciliten el acceso y análisis de la información por parte de los equipos regulatorios, así como la conformación de comités de expertos en oncología, ética y metodología para revisar estudios clínicos de manera integral y eficiente.
- **Simplificación de requisitos:** Contar con actores comprometidos y sincronizados en grupos de trabajo colaborativos debe permitir documentar



**Figura 1.** Estudios clínicos en cáncer en Colombia.

consensos y trazar una hoja de ruta para evaluaciones con enfoque de riesgos, desarrollar metodologías ágiles e implementar mecanismos de reconocimiento mutuo que favorezcan el intercambio de buenas prácticas tanto entre agencias sanitarias como en comités de ética.

Finalmente es necesario resaltar la importancia crítica de fomentar la investigación local y la recopilación de datos del mundo real, especialmente en patologías de interés como el cáncer. Al priorizar la participación activa de los actores clave del ecosistema de investigación, como pacientes, médicos, investigadores y comunidades, podemos garantizar que los ensayos clínicos y las intervenciones reflejen mejor la diversidad de la población y aborden las necesidades específicas de cada contexto. Este enfoque colaborativo no solo acelera el descubrimiento de tratamientos más efectivos y personalizados, sino que también promueve la equidad en el acceso a la atención oncológica, asegurando que los avances científicos beneficien a todos los pacientes, independientemente de su origen o ubicación geográfica.

### Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### Contribución de autoría

Los autores declaran que todos los autores listados contribuyeron de manera equitativa a la planificación, redacción y revisión del presente manuscrito. Confirmamos que no existen otros autores que deban ser reconocidos en este trabajo.

### Referencias

1. Tinto H, Noor RA, Wanga CL, Valea I, Mbaye MN, D'Alessandro U, et al. Good clinical practice in resource-limited settings: translating theory into practice. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 Apr;88(4):608-13. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.12-0330>.
2. Henley P, Elango V, Horstick O, Ahmad RA, Maure C, Launois P, et al. Development of the Good Health Research Practice course: ensuring quality across all health research in humans. *Health Res Policy Syst.* 2017 Mar 31;15(1):28. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12961-017-0193-9>.
3. Mahendradhata Y, Nabieva J, Ahmad RA, Henley P, Launois P, Merle C, et al. Promoting good health research practice in low- and middle-income countries. *Glob Health Action.* 2016 Aug 5;9:32474. Disponible en: <https://doi.org/10.3402/gha.v9.32474>.
4. Lang T, Cheah PY, White NJ. Clinical research: time for sensible global guidelines. *Lancet.* 2011;377:1553-5. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62052-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62052-1)

## Biología del cáncer temprano: aplicación en la práctica clínica

### Biology of early-stage cancer: Clinical Application

Alejandro Ruiz-Patiño<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Genética médica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC, Bogotá, Colombia

Recibido: 12/02/2025

Aceptado: 28/03/2025

\*Correspondencia: Alejandro Ruiz-Patiño. Alejandro.ruiz.pat@gmail.com

#### Resumen

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por la desregulación genómica y la evolución clonal a lo largo de su desarrollo. A medida que avanza, las células neoplásicas pueden adquirir características como la transición epitelio-mesénquima, la evasión inmune y la capacidad metastásica. Esto impacta en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, especialmente cuando se detecta en estadios avanzados. Actualmente, el cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial, con un 50% de los casos diagnosticados en etapas tardías, lo que limita las opciones terapéuticas y reduce la posibilidad de curación. Las estrategias de detección temprana han demostrado mejorar significativamente la supervivencia en algunos tipos de cáncer, como el colorrectal y de mama; sin embargo, existen neoplasias para las cuales no hay métodos de tamización suficientemente sensibles. Una alternativa prometedora es el uso de pruebas basadas en la identificación de biomarcadores comunes en diversos tipos tumorales. Dentro de estos, se destacan las mutaciones conductoras (*drivers*), las alteraciones epigenéticas, la fragmentación del ADN libre de células (cfDNA), el perfil transcriptómico de plaquetas educadas por el tumor y las vesículas extracelulares. Estas estrategias, determinadas por métodos no invasivos como la biopsia líquida, han mostrado potencial en la detección de cáncer en fases iniciales, abriendo la posibilidad de un diagnóstico temprano con una mayor sensibilidad que los métodos actuales.

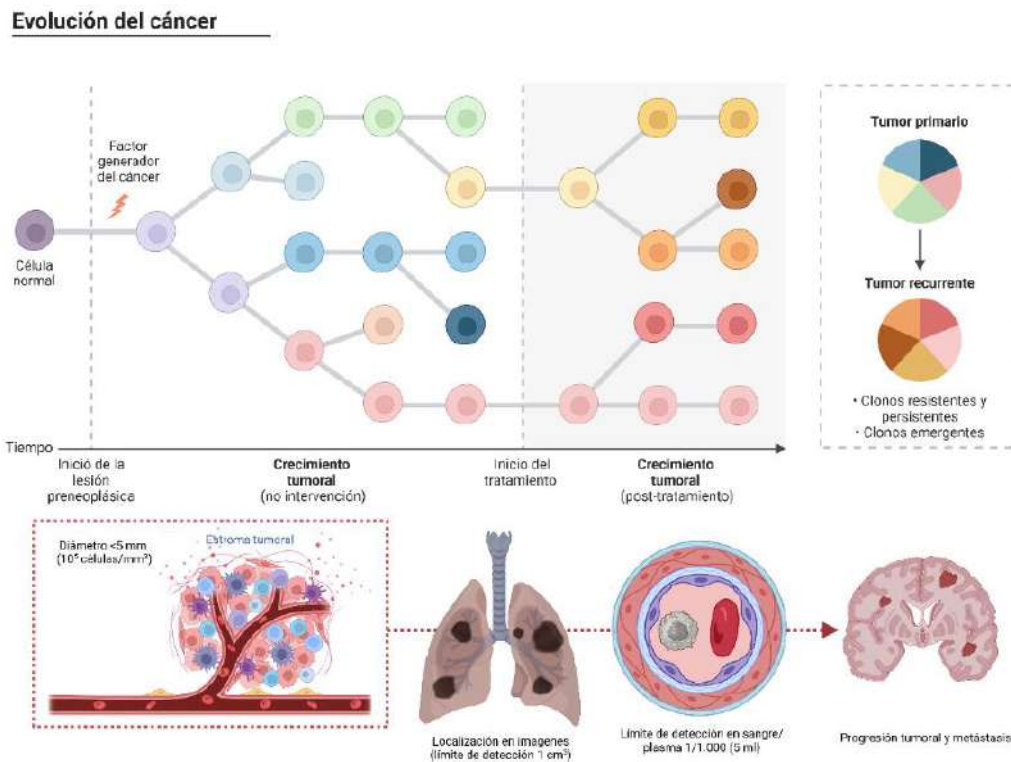
**Palabras clave:** Detección temprana. Biopsia líquida. Biomarcadores del cáncer. ADN libre de células. Evolución tumoral.

#### Abstract

Cancer is a group of diseases characterized by genomic deregulation and clonal evolution throughout its development. As it progresses, neoplastic cells may acquire epithelial-mesenchymal transition, immune evasion, and metastatic capability. This impacts disease diagnosis and prognosis, especially when detected at advanced stages. Currently, cancer is the second leading cause of death worldwide, with 50% of cases diagnosed in late stages, limiting therapeutic options and reducing the chances of cure. Early detection strategies have significantly improved survival rates in specific cancer types, such as colorectal and breast cancer. However, for some malignancies, no sufficiently sensitive screening methods are available. A promising alternative is using tests based on identifying common biomarkers across different tumor types. These include driver mutations, epigenetic alterations, cell-free DNA (cfDNA) fragmentation, the transcriptomic profile of tumor-educated platelets, and extracellular vesicles. These strategies, assessed through non-invasive methods like liquid biopsy, have shown potential in detecting cancer at early stages, offering the possibility of earlier diagnosis with greater sensitivity than current methods.

**Keywords:** Early detection. Liquid biopsy. Cancer biomarkers. Cell-free DNA. Tumor evolution.

## Resumen gráfico



### Puntos clave

- Las células tumorales pueden evolucionar mediante diversos mecanismos, incluyendo la selección natural y evolución neutral. Aunque la evolución clonal se consideró inicialmente como un proceso continuo y gradual, recientemente se ha demostrado que también pueden ocurrir por ráfagas a través de la estasis, el gradualismo o la puntuación, con diferentes dinámicas moleculares que pueden proceder por evolución lineal o ramificada.
- Aunque el modelo de evolución clonal se centra tradicionalmente en la progresión de las alteraciones de las células tumorales pluripotenciales como unidad básica de selección, esta puede ocurrir en niveles superiores, incluyendo grupos de células en lugar de elementos individuales. Existe un debate sobre la evolución por selección natural entre las metástasis, contando cada lesión como una entidad reproductiva individual capaz de generar metástasis secundarias. La selección de nivel superior también podría ser entre colonias de células pluripotenciales y su progenie. La selección en el cáncer también puede ocurrir en niveles inferiores a la célula, a través de elementos transponibles, DNA extra cromosómico y micronúcleos.
- El modelo de evolución clonal predice que diferentes entornos modificarán la capacidad de expansión de los clones mutados. En el sistema hematopoyético, por ejemplo, los clones mutados surgen con el envejecimiento, un proceso conocido como hematopoyesis clonal. Diferentes cambios ambientales, como el envejecimiento, la quimioterapia, las infecciones y el tabaquismo, pueden conducir a hematopoyesis clonal. Esto también permite explicar la aparición tardía del cáncer, ya que la disminución de la aptitud física de las células sanas con el envejecimiento genera competidores más débiles para la selección de los clones mutados.

## Introducción

El cáncer constituye un conjunto de enfermedades que comparten la desregulación genómica como mecanismo fisiopatológico común. A lo largo de su desarrollo en un paciente, tiende a tener una evolución clonal, en la que las vías moleculares implicadas pueden cambiar y comenzar a manifestar fenómenos como transición epitelio-mesénquima, ganancia de facultades para la evasión del sistema

inmunitario, e incluso, la adquisición de la capacidad de desarrollo de metástasis<sup>1</sup>. Esto resulta en dos fenómenos: Primero, si se analizan los perfiles genómicos de la enfermedad a través de los diferentes estadios, estos no serán iguales<sup>2</sup> y segundo, a un diagnóstico tardío, el pronóstico derivado no solamente de la extensión anatómica y diseminación hematolinfóide, que de la adquisición de funciones genómicas que aumentan su capacidad de resistir a los tratamientos sistémicos convencionales<sup>3</sup>.

Frente al impacto del cáncer sobre la salud pública, se estima que actualmente es la segunda causa de muerte a nivel mundial, ya que el 50% de los casos de cáncer son diagnosticados en estadios avanzados donde la posibilidad de curación se reduce. De esta forma, se han desarrollado una serie de estrategias para, en determinados escenarios, prevenir casos de cáncer, así como potenciar la detección temprana de los no prevenibles, elevando sustancialmente la posibilidad de remisión, reduciendo morbilidad y costos del tratamiento<sup>4</sup>. Estas estrategias, tales como la vacunación contra el virus de papiloma humano (VPH) y la tamización para cáncer colorrectal, mama y otros, han demostrado positivamente impactar la mortalidad de estas condiciones<sup>5-8</sup>. Por otro lado, existen otras patologías tales como el cáncer de pulmón en no fumadores, cáncer de ovario, páncreas y otros, donde no existen herramientas lo suficientemente sensibles para ser utilizadas como medidas de tamización general que impacten en su supervivencia<sup>9-11</sup>. Esto plantea la necesidad de la utilización de novedosas estrategias que puedan ser implementadas como medidas de tamización general al igual que sean aceptadas, costo efectivas y lo suficientemente sensibles. Una propuesta interesante sería la utilización de una prueba que permitiera detectar los casos de cáncer, independientemente del tumor primario. Para su implementación, se debería buscar mecanismos comunes y extrapolables; de esta manera, entendiendo la biología de los tumores tempranos, se pueden desarrollar estrategias que permitan la identificación de los procesos oncogénicos a nivel molecular y orienten a la presencia de un tumor. Con base en esta hipótesis se plantea como objetivo de esta revisión entender los procesos involucrados en la evolución del cáncer temprano y cómo estos pueden ser utilizados en la clínica.

## Fenómenos mutacionales

Considerando que debe existir una instrucción genómica, ya sea por mecanismos mutacionales tales como la adquisición de variantes de ganancia de función en protooncogenes o por mecanismos epigenéticos consistentes en metilación de promotores de genes supresores tumorales, por ejemplo, se plantea la posibilidad de la búsqueda y la detección de estas mutaciones como medidas indirectas para la identificación del cáncer.

Este fenómeno se conoce como la adquisición de mutaciones conductoras o "driver" en el que las células sufren un proceso de ganancia de función en una vía de señalización responsable de la división celular, la desdiferenciación, proliferación y otros procesos similares. Es importante mencionar que, como estos genes son considerados iniciadores y promotores de

la enfermedad, se manifestarían desde el inicio de esta y, a menos que exista una presión clonal, continuarían a lo largo de la evolución.

El compendio de *drivers* de genes del cáncer recopila información de alrededor de 22.000 muestras de 66 tipos diferentes de cáncer, donde logra identificar 568 genes, los cuales contribuyen al proceso de tumorigénesis. Este estudio revela incluso que existe una heterogeneidad en el tipo y el número de genes responsables de la oncogénesis dependiendo de la histología del tumor en cuestión.

En el caso del cáncer de mama, se identificaron en el momento del estudio alrededor de 99 genes *driver*, siendo la enfermedad con mayor número de los mismos. En un punto medio aparece el adenocarcinoma de pulmón con 42 y no menos importante el neuroblastoma con 20. De forma interesante, cerca del 80% de estos genes son comunes para varias patologías. De los genes más frecuentemente alterados se encuentran TP53 (52%), PIK3CA (36%), KMT2C (32%), KRAS (29%), PTEN (28%), RB1(24%) entre otros.

Lo que es llamativo es que, a su vez, se estima que 360 genes son considerados *drivers* únicamente en uno o dos tumores, mientras que menos de 20 se encuentran presentes en más de 20 tipos distintos de cáncer. Esto abre la posibilidad de que, si se quiere identificar las mutaciones *drivers* como una medida de detección temprana del cáncer, las pruebas que se diseñen pueden ser paneles de unos cientos de genes en comparación con el exoma o genoma.

Por otro lado, existen patrones específicos mutacionales, en donde protooncogenes tienden a agrupar las mutaciones en un tipo y en dominios específicos de la proteína. Es el caso de EGFR y otros receptores de tirosina cinasa, conocidos como *drivers* en el adenocarcinoma de pulmón, cuyas mutaciones de ganancia de función se localizan en el dominio intracelular de la proteína, debido a que son las responsables de la activación independiente de ligando que da origen a esta enfermedad. De esta manera, se podría considerar que para la detección de ciertos tipos de *drivers*, analizar una región específica del gen podría ser suficiente<sup>12</sup>. Si adicionalmente entendemos que todas las células del organismo liberan contenido genómico al intersticio dentro de los procesos normales de apoptosis y tránsito de vesículas extracelulares, tanto de origen neoplásico como no neoplásico<sup>13</sup>, podemos plantear que es posible detectar estos *drivers* en ausencia de evidencia de una masa como tal. Esta metodología se conoce como biopsia líquida y se basa en la identificación de este material genético, en este caso ADN, conocido como ADN libre de

células o cfDNA por sus siglas en inglés. En el caso específico del cfDNA asociado a cáncer, se le conoce como ADN tumoral circulante o ctDNA. Éste la tiene la particularidad de que puede ser detectado en sangre o saliva, convirtiéndose un vehículo aceptable para la detección de mutaciones *driver*. Por otro lado, es pertinente mencionar que, al concentrarse el ctDNA en un fluido, no permite identificar la localización anatómica del primario, aunque por el tipo de alteraciones, si pertenecen a uno de estos conductores tumorales específicos, podrían orientar al tipo de primario<sup>14</sup>.

En el caso de las mutaciones comunes de los *drivers* compartidos, la identificación de variantes tipo BRAF V600E o KRAS G12/13X, las cuales son relativamente frecuentes en varios tipos de tumores tales como carcinoma colorrectal o melanoma, las técnicas como la PCR permiten llegar a una identificación de hasta una copia dentro de 12.000 equivalentes genómicos, lo que supone un límite de detección de  $-8,3\log^{15}$ . Considerando que se trata de variantes comunes a varios tumores, la identificación de estas nos ofrece una visión específica únicamente de ciertos tumores. Si se quiere ir a una metodología la cual se aplique para otros tipos tumorales, conocida como tumor-agnóstica, de cierta forma incluyendo *drivers* adicionales, se necesita implementar otras técnicas moleculares como la secuenciación de próxima generación o NGS por sus siglas en inglés. Este procedimiento tiene la limitación de que el umbral de detección obtenida por la PCR podría ser más complicada de equiparar. Por un lado, se estima que se necesita una profundidad de lectura de más de 60.000X (es decir cada base candidata del estudio debe secuenciarse ese número de veces) para poder detectar alrededor de 30 moléculas mutantes derivadas del tumor, si la concentración de ctDNA es de 0,1% en sangre. Esto eleva sustancialmente los costos de su conducción. Por otra parte, se estima que la tasa de mutaciones somáticas en el genoma tumoral puede oscilar entre 0,1 a 100 mutaciones por megapar de bases, por lo que la posibilidad de fallar al atribuir significancia clínica a una variante encontrada en un *driver* podría ser una posibilidad. Frente a falsos positivos, considerando que el cfDNA representa también material genómico proveniente de otros tejidos, podrían existir variantes somáticas sin impacto clínico, las cuales sean falsamente atribuibles a una neoplasia<sup>12</sup>. Considerando estas limitaciones técnicas se ha planteado el uso de otros fenómenos de enfermedad temprana como herramientas para su detección.

### Epigenotipo y metilación

Como se mencionaba previamente, existen otros mecanismos responsables de la conducción del

desarrollo de las neoplasias, dentro de los cuales se encuentra la desregulación epigenética. Este fenómeno se ha descrito incluso antes de la aparición de mutaciones *driver* y se caracteriza de forma similar a los *drivers*, por la expresión de protooncogenes y el silenciamiento de genes supresores tumorales<sup>16</sup>. Se ha descrito casos en donde incluso se pudo detectar cambios en la metilación cuatro años antes de un diagnóstico patológico de cáncer<sup>17</sup>. Estos sitios de metilación se conocen como islas CpG y tienen la particularidad que su extensión es menor a la de un gen completo. Se encuentran distribuidos a lo largo del genoma, pero concentrándose en aproximadamente 30.000 sitios, teniendo la ventaja que muchos procesos de diferenciación celular están mediados por sus patrones de metilación. Esto a su vez nos indica que el cáncer tiene unos patrones de metilación aberrantes que se distancian de las células sanas y, de la misma manera, podría ayudar a orientar al origen neoplásico<sup>16,18</sup>. Bajo este supuesto, se han desarrollado ensayos que capturan únicamente sitios de metilación asociados con cáncer; sin embargo, requieren conversión con bisulfitos y una alta concentración de ADN, la cual a veces en muestras de cfDNA es difícil de obtener, aunque ofrecen una alta especificidad como contrapartida<sup>19</sup>. Nuevas metodologías como la inmunoprecipitación seguida de secuenciación de alto rendimiento enriquece la captura del ADN metilado empleando un tampón de ADN metilado y no metilado que favorece la precipitación del metiloma, permitiendo reducir la cantidad de ADN necesaria para la secuenciación e incrementar la especificidad el ensayo, en una prueba libre de bisulfitos<sup>20</sup>.

### Fragmentómica

Otra diferencia fundamental del cáncer temprano con los tejidos de donde se origina radica en la actividad nucleosomal. Esta corresponde a la organización cromosómica donde el enrollamiento en estas estructuras depende de las regiones relacionadas con las histonas y, de la misma forma, depende de los patrones epigenotípicos mencionados previamente. Al igual que la metilación, el enrollamiento nucleosomal es dependiente del tejido de origen<sup>21</sup>. Una vez las células experimentan apoptosis, estas estructuras son fragmentadas, lo que lleva a que estos segmentos sean liberados y se vean representados en el cfDNA. Considerando que la organización depende de la regulación, o en el caso del cáncer, la desregulación epigenotípica, los fragmentos producto de la tensión nucleosomal, como se esperaría, son diferentes entre los tejidos sanos y las células tumorales. Frente a la longitud de estos elementos se estima que el pico se obtiene para ctDNA en 143 pares de bases (pb) vs 167 pb para fragmentos de células sanas<sup>22</sup>. Tomando en cuenta que el ADN tumoral no se encuentra tan

correctamente empaquetado, ciertas regiones, especialmente un enlace internucleosómico, son objeto de actividad de ADNasa inducidas por caspasas<sup>23</sup>. La identificación de estos fragmentos ha permitido conocer que las zonas de clivaje también corresponden a un patrón específico que orientan al tumor de origen del fragmento. Al igual que los estudios pivota-les de metilación, esta metodología requiere de altas concentraciones de ADN para ser informativo, por lo que su uso en la clínica no ha alcanzado su cenit<sup>21</sup>.

Es importante mencionar que, como todos estos métodos emplean cfDNA para la detección, existen algunas condiciones que pueden reducir el rendimiento de estas técnicas. En el caso de las enfermedades autoinmunes, autoinflamatorias, así como fenómenos de inflamación crónica, se ha visto un incremento significativo en los niveles de esta molécula en sangre. Esto, a su vez, provoca que la liberación de otras fuentes de cfDNA diluya las moléculas de interés, reduciendo la sensibilidad. Esto es particularmente llamativo en los estudios clínicos que buscaron evaluar estas pruebas debido a que un gran número de ensayos excluyó estos pacientes mientras que unos pocos mantuvieron pacientes con enfermedad hepática o neoplasias asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal<sup>24,25</sup>.

### Plaquetas entrenadas por el tumor

Hasta este punto se han presentado cambios intrínsecos de los diferentes tumores, sin embargo, es importante mencionar que las enfermedades neoplásicas se componen también de células acompañantes tales como plaquetas, fibroblastos, células inflamatorias infiltrantes, entre otras. La interacción que se genera entre estas y los tumores recibe el nombre de microambiente tumoral y fomenta ambientes adaptativos que responden a presiones de hipoxia, promoción de angiogénesis y otros. Asimismo, se ha visto que estas células favorecen incluso respuestas protumorales así como fomentan metástasis y desarrollo de resistencia a terapias<sup>26</sup>.

Se ha descrito que la composición y el funcionamiento del microambiente tumoral es dinámico y va evolucionando con el paso de la proliferación del tumor. En el caso de la enfermedad temprana, existe un influjo de células inflamatorias, las cuales van perdiendo capacidad citotóxica debido a un cambio en la relación celular favoreciendo células supresoras, así como regulación al alza de moléculas de puntos de control como CTLA4 o PD-L1 y pérdida de diversidad de clonotipos de receptores de células T. De la misma manera se da un fenómeno de influjo celular compuesto por células mieloides, las cuales fomentan la respuesta inmunosupresora<sup>27</sup>. Para que se den

estos fenómenos, las células tumorales ganan la capacidad de modular las respuestas de las otras células por medio de inducción de señales, expresión de ciertas proteínas de matriz extracelular, producción de moléculas de comunicación, entre otras. De esta manera y considerando que estos fenómenos se empiezan a presentar de forma temprana dentro del proceso oncogénico, se podría pensar en detectar estas células como marcadores indirectos del cáncer. Las principales células identificadas en este proceso son las plaquetas, que reciben el nombre de plaquetas entrenadas o educadas por el tumor.

La célula neoplásica gana tempranamente en su evolución la expresión de ligandos específicos de receptores de plaquetas tales como factor de von Willebrandt tumoral, integrina  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ , integrina tumoral  $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ , entre otras<sup>28,29</sup>. La unión de estos elementos a su vez fomenta la desgranulación de plaquetas, su agregación sobre las células tumorales, promoviendo su protección contra el sistema inmunitario y fomentando la angiogénesis por vías paracrinias, en los cuales se incluye VEGF y otras citoquinas<sup>30,31</sup>. Debido a que estos cuerpos celulares son altamente específicos, se ha visto que su presencia permite diferenciar pacientes con cáncer vs sanos con hasta un 96% de confianza<sup>32</sup>.

Frente a su detección es importante mencionar que en estos elementos se han identificado de 6.000 a 9.000 tipos diferentes de mRNA, los cuales hasta el 20% corresponden con transcritos productos de *splicing* o empalme alternativo, y no se identifican en tejidos sanos. Las plaquetas, al ser anucleadas, heredan de sus progenitores megacariocitos una gran cantidad de pre-mRNA, los cuales, posterior a la activación de las plaquetas, causan empalme alternativo y la creación de este amplio repertorio de isoformas. Se estima que incluso esos perfiles transcriptómicos tienen la capacidad de orientar al tipo de tumor primario<sup>33</sup>. Teniendo en cuenta que estos cuerpos celulares se desprenden y viajan en el torrente sanguíneo, su detección por medio de una muestra de sangre total es posible. Estudios con pacientes que incluyeron 18 tipos de cáncer identificaron una sensibilidad cercana al 50%. Lo interesante es que en el grupo control reclutaron pacientes con enfermedad coronaria, trastornos inflamatorios y tumores benignos, los cuales pudieron ser identificados contra un fondo de pacientes sanos, abriendo la posibilidad que esta metodología podría tener aplicabilidad fuera de la oncología<sup>34</sup>.

### Vesículas extracelulares

Estos elementos celulares están conformados por membrana celular la cual se organiza para formar

esferas que son liberadas al microambiente tumoral y al torrente sanguíneo. Los exosomas son estas vesículas con un tamaño entre 30 y 150 nm, que empaquetan componentes de la proteómica tumoral. Se ha visto que estos contienen elementos como Neuropilina 1 y TIMP-1, promotores de la desdiferenciación de los tumores, la promoción de la angiogénesis y el desarrollo de metástasis<sup>35,36</sup>. La ventaja de estos elementos es que son liberados desde el inicio de la enfermedad y, debido a que se necesita integridad celular para formarlos, no requieren de apoptosis; además, tumores con mayores índices de proliferación tienden a liberar mayor cantidad de vesículas<sup>37,38</sup>.

Como se preserva la integridad de la membrana, los exosomas pueden transportar en ellos ADN protegido de nucleasas. Esto a su vez favorece que la detección de ctDNA pueda ser superior en vesículas a su contraparte de cfDNA<sup>39</sup>. Asimismo, estudios en adenocarcinoma de páncreas han logrado alcanzar una sensibilidad cercana al 95% para estadio I, y 96% para II. Curiosamente, en otras histologías como el cáncer de ovario, su sensibilidad para los mismos estadios alcanza 68 y 73%, respectivamente.

Para su captura, los marcadores de cada vesícula extracelular tienen que ser determinados antes de su búsqueda. En el caso de cáncer de páncreas, el CA19-9 es un marcador que se encuentra elevado en la mayoría de los casos, siendo altamente específico del mismo. En cáncer de ovario y otros tumores, aún no se han identificado marcadores equivalentes. Una vez se ha seleccionado uno o varios marcadores, se pueden capturar por medio de atracción por cargas electrostáticas, citometría de flujo, ELISA u otros<sup>40,41</sup>.

## Conclusiones

El cáncer en estadio temprano tiene fenómenos moleculares que marcan su origen y determinan su evolución hacia una patología con capacidad de desdiferenciación, proliferación, invasión y potencial metastático, sumado a la promoción de angiogénesis, inducción resistencia a la hipoxia, entre otros. Entender estos procesos nos ha llevado al desarrollo de pruebas para buscar alteraciones *drivers*, fragmentos de ADN, metilaciones diferenciales y efectos sobre células estromales o productos de excreción celular. El análisis de estas moléculas, presentes a lo largo de todos los estadios de la enfermedad, constituye una potente herramienta para la detección temprana del cáncer y, en algunos casos, incluso para determinar el tejido de origen.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de interés.

## Contribución de autoría

El autor certifica haber concebido la idea del estudio, así como haber contribuido con el material científico e intelectual y la redacción del manuscrito, haciéndose responsable de su contenido.

## Referencias

1. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022 Jan;12(1):31–46.
2. Cheng Z, Mirza H, Ennis DP, Smith P, Morrill Gavarró L, Sokota C, et al. The Genomic Landscape of Early-Stage Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2022 Jul 1;28(13):2911–22.
3. Zhong L, Zhao Z, Zhang X. Genetic differences between primary and metastatic cancer: a pan-cancer whole-genome comparison study. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Sep 29;8(1):363.
4. Schwartzberg L, Broder MS, Ailawadhi S, Beltran H, Blakely LJ, Budd GT, et al. Impact of early detection on cancer curability: A modified Delphi panel study. *PLoS One.* 2022;17(12):e0279227.
5. Ellingson MK, Sheikh H, Nyhan K, Oliveira CR, Niccolai LM. Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at vaccination: A systematic review. *Hum Vaccines Immunother.* 2023 Aug 1;19(2):2239085.
6. Christiansen SR, Autier P, Støvring H. Change in effectiveness of mammography screening with decreasing breast cancer mortality: a population-based study. *Eur J Public Health.* 2022 Aug 1;32(4):630–5.
7. Shaukat A, Levin TR. Current and future colorectal cancer screening strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Aug;19(8):521–31.
8. Adams SJ, Stone E, Baldwin DR, Vliegenthart R, Lee P, Fintelmann FJ. Lung cancer screening. *Lancet Lond Engl.* 2023 Feb 4;401(10374):390–408.
9. Sideris M, Menon U, Manchanda R. Screening and prevention of ovarian cancer. *Med J Aust.* 2024 Mar 18;220(5):264–74.
10. Maurer E, Lehman B, Matthäi E, Denzer U, Figiel J, Jesinghaus M, et al. Pancreatic cancer screening is effective in individuals at risk with predisposing germline gene variants, but not in gene variant-negative familial pancreatic cancer families. *United Eur Gastroenterol J.* 2024 Nov;12(9):1211–21.
11. Kerpel-Fronius A, Tammemägi M, Cavic M, Henschke C, Jiang L, Kazerooni E, et al. Screening for Lung Cancer in Individuals Who Never Smoked: An International Association for the Study of Lung Cancer Early Detection and Screening Committee Report. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2022 Jan;17(1):56–66.

12. Martínez-Jiménez F, Muiños F, Sentís I, Deu-Pons J, Reyes-Salazar I, Arnedo-Pac C, et al. A compendium of mutational cancer driver genes. *Nat Rev Cancer*. 2020 Oct;20(10):555–72.
13. Grabuschnig S, Soh J, Heidinger P, Bachler T, Hirschböck E, Rosales Rodriguez I, et al. Circulating cell-free DNA is predominantly composed of retrotransposable elements and non-telomeric satellite DNA. *J Biotechnol*. 2020 Apr 10;313:48–56.
14. Medina JE, Dracopoli NC, Bach PB, Lau A, Scharpf RB, Meijer GA, et al. Cell-free DNA approaches for cancer early detection and interception. *J Immunother Cancer*. 2023 Sep;11(9):e006013.
15. Ruiz C, Huang J, Giardina SF, Feinberg PB, Mirza AH, Bacolod MD, et al. Single-molecule detection of cancer mutations using a novel PCR-LDR-qPCR assay. *Hum Mutat*. 2020 May;41(5):1051–68.
16. Dor Y, Cedar H. Principles of DNA methylation and their implications for biology and medicine. *Lancet Lond Engl*. 2018 Sep 1;392(10149):777–86.
17. Chen X, Gole J, Gore A, He Q, Lu M, Min J, et al. Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test. *Nat Commun*. 2020 Jul 21;11(1):3475.
18. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001 Feb 15;409(6822):860–921.
19. Liu MC, Oxnard GR, Klein EA, Swanton C, Seiden MV, CCGA Consortium. Sensitive and specific multi-cancer detection and localization using methylation signatures in cell-free DNA. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020 Jun;31(6):745–59.
20. Shen SY, Burgener JM, Bratman SV, De Carvalho DD. Preparation of cfMeDIP-seq libraries for methylome profiling of plasma cell-free DNA. *Nat Protoc*. 2019 Oct;14(10):2749–80.
21. Snyder MW, Kircher M, Hill AJ, Daza RM, Shendure J. Cell-free DNA Comprises an In Vivo Nucleosome Footprint that Informs Its Tissues-Of-Origin. *Cell*. 2016 Jan 14;164(1–2):57–68.
22. Jiang P, Lo YMD. The Long and Short of Circulating Cell-Free DNA and the Ins and Outs of Molecular Diagnostics. *Trends Genet TIG*. 2016 Jun;32(6):360–71.
23. Nagata S. Apoptotic DNA fragmentation. *Exp Cell Res*. 2000 Apr 10;256(1):12–8.
24. Mondelo-Macia P, Castro-Santos P, Castillo-García A, Muinelo-Romay L, Diaz-Peña R. Circulating Free DNA and Its Emerging Role in Autoimmune Diseases. *J Pers Med*. 2021 Feb 20;11(2):151.
25. Marchio A, Amougou Atsama M, Béré A, Komas NP, Noah Noah D, Atangana PJA, et al. Droplet digital PCR detects high rate of TP53 R249S mutants in cell-free DNA of middle African patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Exp Med*. 2018 Aug;18(3):421–31.
26. Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. *Curr Biol CB*. 2020 Aug 17;30(16):R921–5.
27. Güç E, Pollard JW. Redefining macrophage and neutrophil biology in the metastatic cascade. *Immunity*. 2021 May 11;54(5):885–902.
28. Desgrosellier JS, Cheresh DA. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2010 Jan;10(1):9–22.
29. Qi Y, Chen W, Liang X, Xu K, Gu X, Wu F, et al. Novel antibodies against GPIIb/IIIa inhibit pulmonary metastasis by affecting vWF-GPIIb/IIIa interaction. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 2018 Sep 17;11(1):117.
30. Eelen G, Treps L, Li X, Carmeliet P. Basic and Therapeutic Aspects of Angiogenesis Updated. *Circ Res*. 2020 Jul 3;127(2):310–29.
31. Ding S, Dong X, Song X. Tumor educated platelet: the novel BioSource for cancer detection. *Cancer Cell Int*. 2023 May 11;23(1):91.
32. Haemmerle M, Stone RL, Menter DG, Afshar-Kharghan V, Sood AK. The Platelet Lifeline to Cancer: Challenges and Opportunities. *Cancer Cell*. 2018 Jun 11;33(6):965–83.
33. Best MG, Sol N, Kooi I, Tannous J, Westerman BA, Rustenburg F, et al. RNA-Seq of Tumor-Educated Platelets Enables Blood-Based Pan-Cancer, Multiclass, and Molecular Pathway Cancer Diagnostics. *Cancer Cell*. 2015 Nov 9;28(5):666–76.
34. In 't Veld SGJG, Arkani M, Post E, Antunes-Ferreira M, D'Ambrosi S, Vessies DCL, et al. Detection and localization of early- and late-stage cancers using platelet RNA. *Cancer Cell*. 2022 Sep 12;40(9):999-1009.e6.
35. Niland S, Eble JA. Neuropilins in the Context of Tumor Vasculature. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 1;20(3):639.
36. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):926–30.
37. Wang J, Bonacquisti EE, Brown AD, Nguyen J. Boosting the Biogenesis and Secretion of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes. *Cells*. 2020 Mar 9;9(3):660.
38. Bebelman MP, Janssen E, Pegtel DM, Crudden C. The forces driving cancer extracellular vesicle secretion. *Neoplasia N Y N*. 2021 Jan;23(1):149–57.
39. Wan Y, Liu B, Lei H, Zhang B, Wang Y, Huang H, et al. Nanoscale extracellular vesicle-derived DNA is superior to circulating cell-free DNA for mutation detection in early-stage non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018 Dec 1;29(12):2379–83.
40. Ferguson S, Yang KS, Weissleder R. Single extracellular vesicle analysis for early cancer detection. *Trends Mol Med*. 2022 Aug;28(8):681–92.
41. Hinestrosa JP, Kurzrock R, Lewis JM, Schork NJ, Schroeder G, Kamat AM, et al. Early-stage multi-cancer detection using an extracellular vesicle protein-based blood test. *Commun Med*. 2022;2:29.

## Inteligencia artificial como herramienta transformadora en la prevención y diagnóstico temprano del cáncer

### Artificial Intelligence as a transformative tool in cancer prevention and early diagnosis

Natalia Sánchez<sup>1,2\*</sup>, Carlos A. Trujillo<sup>3</sup>, Edwin Pulido<sup>1,2</sup>, Heidy Trujillo<sup>1,2</sup>, Adriana Aya<sup>1,2</sup>, Andrés F. Cardona<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de investigación y educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup>Grupo de Investigación GIGA, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC) / Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup>Maestría de Inteligencia artificial, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 10/01/2025

Aceptado: 15/03/2025

\*Correspondencia: Natalia Sánchez. nsanchez@fctic.org

#### Resumen

La inteligencia artificial (IA) está revolucionando la oncología al optimizar la prevención y el diagnóstico temprano del cáncer. Mediante algoritmos avanzados de aprendizaje automático, la IA analiza grandes volúmenes de datos médicos, como imágenes, historias clínicas y biomarcadores, para detectar patrones que podrían indicar la presencia de cáncer en etapas iniciales. Uno de sus mayores beneficios es la alta precisión en la identificación de anomalías en estudios de imagen como mamografías, tomografías computarizadas y resonancias magnéticas. Además, la IA facilita la personalización de tratamientos y estrategias preventivas mediante modelos predictivos que analizan factores genéticos y ambientales, permitiendo intervenciones médicas tempranas y reduciendo la mortalidad. Sin embargo, la implementación de la IA en oncología enfrenta desafíos significativos. La calidad y disponibilidad de los datos médicos pueden afectar la precisión de los modelos, y los sesgos en los conjuntos de datos pueden generar diagnósticos erróneos. Asimismo, la falta de estandarización dificulta su integración en los sistemas de salud. Otro desafío importante es la interpretabilidad de los resultados, ya que algunos modelos funcionan como "cajas negras" sin una explicación clara de sus conclusiones. Este manuscrito tiene como objetivo analizar la evidencia científica disponible sobre el uso de la IA en la prevención y diagnóstico del cáncer, explorando sus aplicaciones, ventajas y limitaciones en la identificación de factores de riesgo, cribado poblacional y detección temprana de neoplasias. Además, se examinarán los desafíos éticos, técnicos y regulatorios que surgen con su implementación en la práctica oncológica, destacando su impacto en la toma de decisiones clínicas y en la mejora de los resultados en salud.

**Palabras clave:** Inteligencia artificial. Prevención de cáncer. Diagnóstico temprano. Cribaje. Modelos predictivos.

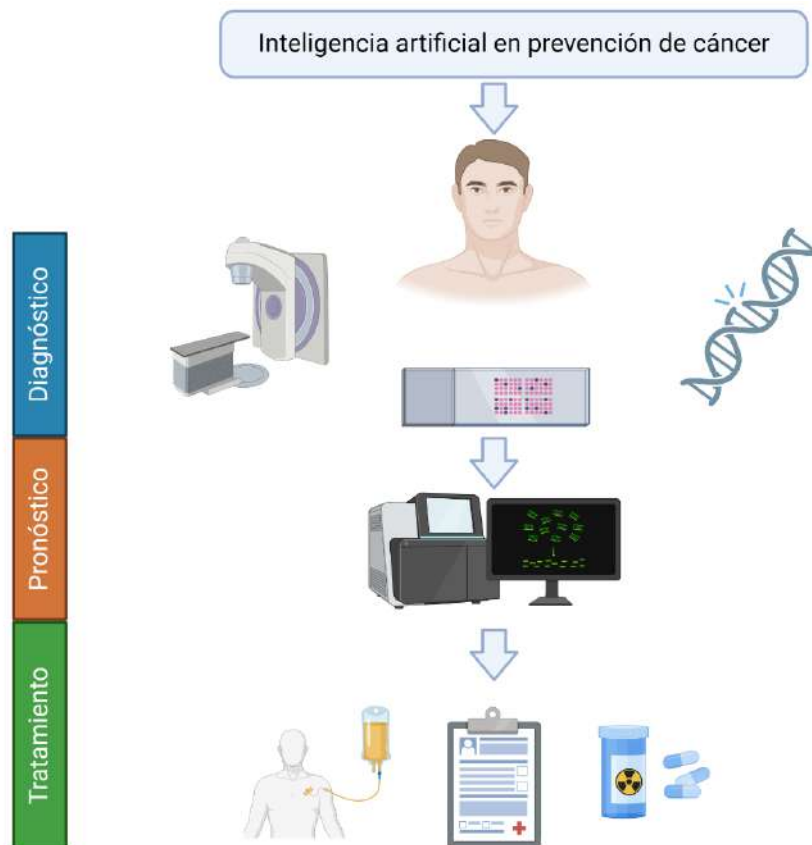
#### Abstract

Artificial intelligence (AI) revolutionizes oncology by optimizing cancer prevention and early diagnosis. Through advanced machine learning algorithms, AI analyzes large volumes of medical data, including images, clinical histories, and biomarkers, to identify patterns that may indicate the presence of cancer in its early stages. One of its most significant advantages is its high accuracy in detecting anomalies in imaging studies such as mammograms, CT scans, and MRIs. Additionally, AI enables personalized treatments and preventive strategies through predictive models that assess genetic and environmental factors, facilitating early medical interventions and reducing mortality. However, the implementation of AI in oncology faces significant challenges. The quality and availability of

medical data can affect model accuracy, and dataset biases may lead to incorrect diagnoses. Furthermore, the lack of standardization hinders its integration into healthcare systems. Another critical challenge results from the interpretability, as some models operate as “black boxes” without clearly explaining their conclusions. This manuscript aims to analyze the available scientific evidence on AI applications in cancer prevention and diagnosis, exploring its benefits and limitations in risk factor identification, population screening, and early neoplasm detection. Additionally, the ethical, technical, and regulatory challenges associated with its implementation in oncological practice will be examined, emphasizing its impact on clinical decision-making and health outcomes.

**Keywords:** Artificial intelligence. Cancer prevention. Early diagnosis. screening. Predictive models.

## Resumen gráfico



### Puntos clave

- La inteligencia artificial (IA) ha demostrado una precisión superior en la detección temprana de cáncer, permitiendo intervenciones médicas más oportunas y mejora los resultados en salud.
- Los modelos predictivos basados en IA integran datos genómicos, ambientales y de estilo de vida para personalizar estrategias de prevención y tratamiento.
- La implementación de la IA en oncología enfrenta retos significativos, como la calidad de los datos, la interpretabilidad de los algoritmos (problema de la “caja negra”) y la posibilidad de sesgos en los conjuntos de datos.
- La IA tiene el potencial de reducir las desigualdades en el acceso a la atención médica al llevar herramientas de diagnóstico y prevención a poblaciones desatendidas.

## Introducción

La inteligencia artificial (IA) se ha convertido en una de las tecnologías más transformadoras del siglo XXI. En términos generales, la IA hace referencia a la capacidad de las máquinas para realizar tareas que normalmente requieren inteligencia humana, como el aprendizaje, la toma de decisiones, el reconocimiento de patrones y la resolución de problemas. Mediante algoritmos avanzados y grandes volúmenes de datos, los sistemas de IA pueden analizar, predecir y automatizar procesos con una precisión y eficiencia crecientes<sup>1</sup>.

En el campo de la salud, la IA ha marcado hitos significativos que han revolucionado tanto la práctica clínica como la salud pública. Uno de los primeros avances notables fue el desarrollo de sistemas expertos en la década de 1970, como MYCIN, diseñado para diagnosticar infecciones bacterianas y recomendar tratamientos<sup>2</sup>. Sin embargo, fue en las últimas dos décadas, con el auge del aprendizaje automático (*machine learning*) y el aprendizaje profundo (*deep learning*), cuando la IA alcanzó un impacto sin precedentes. Por ejemplo, en 2016, el sistema Watson de IBM demostró su capacidad para analizar grandes cantidades de literatura médica y ayudar en la toma de decisiones clínicas<sup>3</sup>. Más recientemente, los algoritmos de IA han ayudado a los radiólogos en la detección temprana de enfermedades como el cáncer de mama a partir de imágenes médicas<sup>4</sup>.

Además de su aplicación en el diagnóstico, la IA ha desempeñado un papel importante en la promoción y prevención de la salud. Desde la predicción de brotes epidemiológicos hasta la personalización de programas de prevención basados en datos genómicos y de estilo de vida, la IA está transformando la manera en que abordamos la salud pública<sup>5</sup>. Este artículo revisa los avances más relevantes de la IA en este ámbito, destacando su potencial para mejorar la calidad de vida y reducir la carga de las enfermedades oncológicas a nivel global.

## Fundamentos de la inteligencia artificial en oncología

La inteligencia artificial (IA) ha emergido como una herramienta poderosa en el campo de la oncología<sup>6</sup>, ofreciendo nuevas formas de abordar la promoción, prevención y diagnóstico temprano del cáncer. Para comprender su impacto, es esencial definir los conceptos clave y las tecnologías que sustentan estas aplicaciones.

El aprendizaje automático (*machine learning*) es el subcampo de la IA que permite a los sistemas aprender patrones a partir de datos sin ser programados

explícitamente. Su uso ha crecido tras la mayor disponibilidad de datos de pacientes debido a avances tecnológicos como los registros en la historia clínica electrónica y la extracción de información de gran volumen de imágenes médicas. En oncología, por ejemplo, se han empleado para la evaluación del riesgo oncológico, la segmentación automatizada, la detección de lesiones, la caracterización, la clasificación y estadificación, la predicción del pronóstico y la respuesta a la terapia<sup>7</sup>.

Por otro lado, el aprendizaje profundo (*deep learning* - DL), es una técnica avanzada de aprendizaje automático que utiliza redes neuronales artificiales con múltiples capas. Es especialmente útil y se ha publicado una cantidad significativa de estudios que evalúan el rendimiento de las técnicas de DL en oncología radioterápica. Estos estudios demuestran cómo los sistemas basados en DL pueden ayudar a los médicos en su trabajo diario, ya sea reduciendo el tiempo necesario para la segmentación o la variabilidad en la misma, o ayudando a predecir los resultados y las toxicidades del tratamiento<sup>8</sup>.

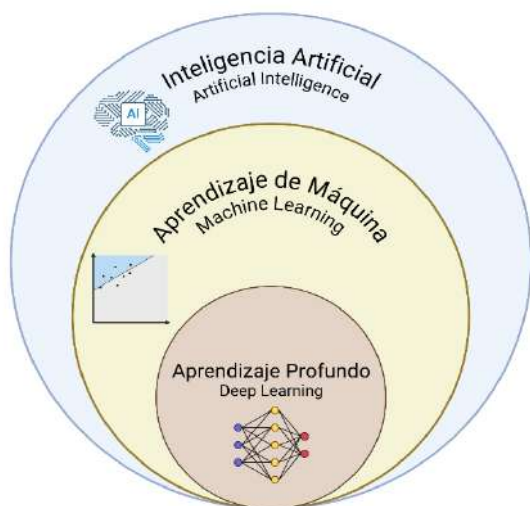
Uno de los grandes avances de la IA promete facilitar la interpretación cualitativa de las imágenes del cáncer por parte de médicos expertos, incluida la delineación volumétrica de los tumores a lo largo del tiempo, la extrapolación del genotipo del tumor y el curso biológico a partir de su fenotipo radiográfico, la predicción del resultado clínico y la evaluación del impacto de la enfermedad y el tratamiento en los órganos adyacentes<sup>9</sup>.

Adicionalmente, la integración del perfil genómico con la IA se convierte en una herramienta predictiva útil para analizar cómo la composición genética única de un individuo influye en la susceptibilidad a la enfermedad y los resultados del tratamiento, la convergencia de la IA y los datos multimodales impulsados por la genómica, ha revolucionado la oncología de precisión, cambiando el panorama de la atención al paciente descubriendo nuevas oportunidades para una mejor comprensión de la biología del cáncer<sup>10</sup>.

El procesamiento del Lenguaje Natural (NLP) tiene entre sus principales tareas transformar el texto libre en datos estructurados y vincular el texto a ontologías o terminologías. Son ejemplos de esto en el ámbito clínico la extracción de información sobre diagnósticos y estadificación, la correspondencia de pacientes candidatos para ensayos clínicos y la extracción de datos como evolución y resultados en las notas clínicas<sup>11</sup>.

## Herramientas y tecnologías de IA en oncología

Algunas de las herramientas más utilizadas son los algoritmos de clasificación; estos son utilizados para



**Figura 1.** Inteligencia artificial, aprendizaje de máquina y aprendizaje profundo.

categorizar tumores según su tipo, grado de malignidad y respuesta potencial a tratamientos. Pinochet et al., en 2021, realizaron un estudio en el que analizaron un prototipo de software de segmentación automática que utiliza CNN (*convolutional neural network*) en PET (tomografía por emisión de positrones) para distinguir focos hipermetabólicos sospechosos de cáncer de focos no sospechosos en dos cohortes distintas de pacientes<sup>12</sup>. Sus resultados evidenciaron que los volúmenes metabólicos tumorales totales determinados por PARS (*PET-Assisted Reporting System*) fueron predictivos de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de los pacientes pertenecientes a la cohorte de investigación de linfoma difuso de células B grandes, y aunque es prometedor, el prototipo en este estudio tendió a subestimar el número de focos cancerosos, lo que condujo a falsos negativos en algunos casos; por lo tanto, fue necesaria una verificación manual después de la segmentación automática.

Otras herramientas utilizadas son los modelos predictivos, con los cuales se han desarrollado herramientas de predicción estadística que brindan una estimación cuantitativa de la probabilidad de un evento específico para un paciente individual. Estos frecuentemente tienen mayor precisión que la determinación del estadio o los grupos de riesgo, y además, pueden incorporar predictores como datos genómicos y pueden usarse para tomar decisiones en el tratamiento de los pacientes con cáncer<sup>13</sup>. Actualmente, varios modelos de predicción se utilizan ampliamente en la práctica clínica, (*Gail* para la incidencia y *Adjuvant* para la recurrencia del cáncer de mama). Los sistemas de apoyo a la decisión Clínica (CDSS) son eficaces para la detección de diferentes factores de riesgo

de enfermedades y también para mejorar la práctica clínica en servicios de atención preventiva, en pruebas clínicas y en tratamientos, facilitando así la toma de decisiones sobre qué intervenciones implementar y su seguimiento. Las herramientas CDSS para las decisiones sobre el tratamiento del cáncer utilizan diferentes datos, por ejemplo, datos de imágenes médicas, datos biológicos y genómicos, pruebas diagnósticas y biomarcadores, factores de riesgo, aspectos sociales, ensayos clínicos, entre otros<sup>14</sup>.

Las plataformas de análisis de datos surgieron por la necesidad de modelar oportunamente los datos clínicos y multiómicos para encontrar patrones estadísticos en millones de características para identificar vías biológicas subyacentes, factores de riesgo modificables e información procesable que respalde la detección temprana y la prevención de trastornos complejos, y el desarrollo de nuevas terapias para una mejor atención al paciente. Estas soluciones que integran múltiples fuentes de datos (imágenes, genómica, historiales clínicos) proporcionan una visión holística del paciente y mejoran la precisión del diagnóstico<sup>15</sup>.

### Fuentes de datos en IA oncológica

Las imágenes médicas son las fuentes más importantes de datos para la IA en oncología, entre ellas se incluyen mamografías, tomografías computarizadas (CT), resonancias magnéticas (MRI) y tomografías por emisión de positrones (PET), entre otras. Otros datos relevantes son los genómicos provenientes de la secuenciación del genoma tumoral y el análisis de mutaciones específicas asociadas con el cáncer. Por su parte, los registros electrónicos de salud (EHR) contienen información sobre antecedentes médicos, resultados de pruebas diagnósticas, tratamientos previos y actuales.

Desafortunadamente, existe una gran dificultad en extraer los datos clave de las visitas del paciente, así como los resultados de la radiología, de la histopatología y las notas de procedimientos, ya que se encuentran en texto libre, y esto ha limitado tradicionalmente el análisis de los datos; actualmente, el procesamiento del lenguaje natural permite la extracción automática de estas características. En oncología, la inmunohistoquímica y la secuenciación clínica de tumores son el estándar de atención para muchos pacientes debido a su potencial para guiar la terapia; la combinación de datos del mundo real tiene un enorme potencial para ayudar en la predicción de la dinámica tumoral<sup>16</sup>.

Otra de las fuentes importantes de datos, son los extraídos de *Wearables* y Dispositivos IoT; esta información recopilada mediante dispositivos portátiles,

como monitores de actividad física, sensores de glucosa, etc., pueden contribuir a la detección temprana de cambios fisiológicos asociados con el cáncer<sup>17</sup>.

Los avances en la tecnología de sensores han hecho que los dispositivos portátiles y las arquitecturas de IoT sean más viables y asequibles que nunca, con una reducción sustancial de los costes de los microprocesadores y el almacenamiento de datos, lo que permite realizar un seguimiento de los datos de los pacientes sin que estos deban cambiar sus rutinas y estilos de vida diarios.

Por último, los datos epidemiológicos nos brindan la Información acerca de lo que sucede en grandes grupos de personas y ofrecen una imagen en tiempo real de la carga que representa el cáncer para la sociedad, información como cuántas personas son diagnosticadas con cáncer y mueren a causa de él cada año, la cantidad de personas que siguen vivas después de un diagnóstico de cáncer, la edad promedio en el momento del diagnóstico y la cantidad de personas que siguen vivas en un momento determinado después del diagnóstico, también indican las diferencias entre grupos definidos por edad, sexo, grupo racial o étnico, ubicación geográfica y otras categorías<sup>18</sup>.

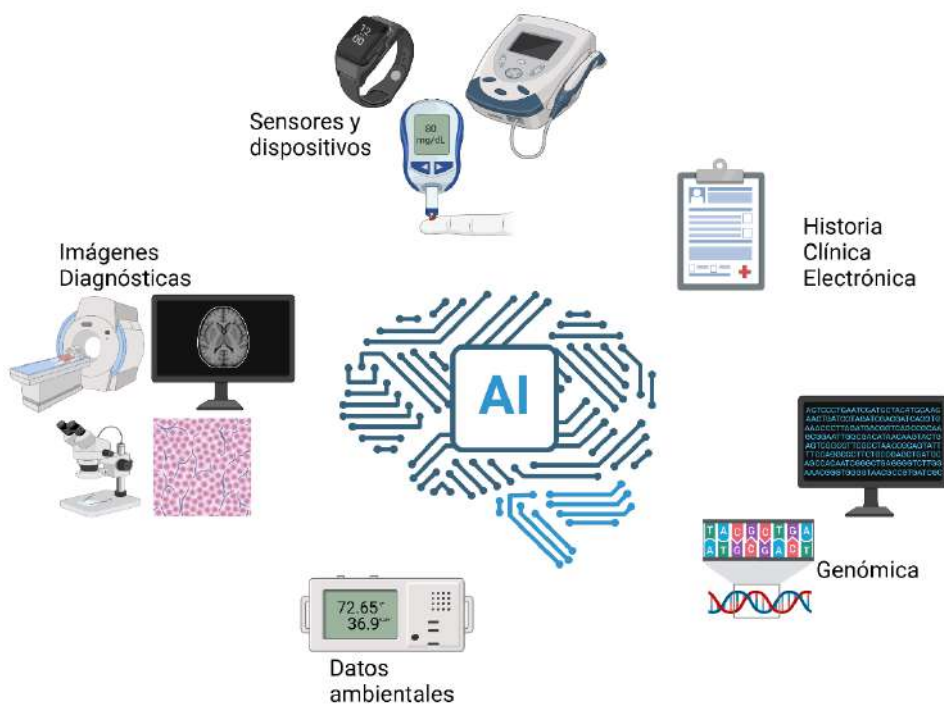
### Aplicaciones prácticas de la IA en oncología

En el ámbito del cribado y la detección temprana, la IA ha demostrado ser útil en la interpretación automatizada de mamografías donde algunos algoritmos

de IA identifican microcalcificaciones y masas sospechosas (4). En el diagnóstico del cáncer de pulmón, algunos sistemas analizan tomografías computarizadas para detectar nódulos pulmonares en etapas tempranas, incluso antes de que sean visibles para el ojo humano<sup>19</sup>. Las patologías digitales permiten ahora analizar imágenes de biopsias y muestras histológicas, identificando patrones celulares asociados con diferentes tipos de cáncer, reduciendo errores y agilizando la toma de decisiones clínicas<sup>20</sup>. Además, en la predicción de la evolución de la enfermedad, modelos basados en IA pueden estimar la respuesta al tratamiento y el riesgo de recaída, permitiendo estrategias terapéuticas más efectivas<sup>21</sup>. También, en el desarrollo de fármacos, la IA acelera el descubrimiento de nuevas moléculas y optimiza ensayos clínicos al seleccionar pacientes con mayor precisión. Así, la IA se posiciona como una herramienta que promete mejorar la eficiencia y personalización en la atención oncológica.

### Promoción del Cáncer mediante IA

La promoción de la salud es un pilar fundamental en la lucha contra el cáncer, ya que muchas de las muertes por esta enfermedad podrían prevenirse mediante la adopción de estilos de vida saludables y la detección temprana. La IA está desempeñando un papel cada vez más importante en este ámbito, ofreciendo herramientas innovadoras para educar, concienciar y empoderar a las personas en la prevención del cáncer. Es el caso de las plataformas digitales educativas,



**Figura 2.** Principales fuentes de datos utilizadas en prevención de cáncer con IA.

donde la IA se utiliza para crear plataformas interactivas que ofrecen información personalizada sobre los factores de riesgo del cáncer (tabaquismo, dieta poco saludable, sedentarismo, exposición al sol, etc.). Estas plataformas adaptan el contenido según las necesidades y el perfil del usuario, aumentando la efectividad de las campañas de concienciación<sup>22</sup>. Otro medio es la realización de campañas personalizadas: mediante el análisis de datos demográficos y de comportamiento, la IA permite diseñar campañas de promoción de la salud dirigidas a grupos específicos. Por ejemplo, campañas para dejar de fumar dirigidas a jóvenes o programas de alimentación saludable para personas con antecedentes familiares de cáncer<sup>23</sup>.

### **Chatbots y asistentes virtuales**

Un *chatbot* es un programa de software o una interfaz web que simula conversaciones humanas a través de interacciones de texto o voz. Estos operan en línea y utilizan tecnologías avanzadas de IA para conversar en un lenguaje natural, imitando los patrones de conversación humanos<sup>24</sup>. Los *chatbots* impulsados por IA pueden brindar apoyo educativo personalizado e interactivo de manera eficaz, mejorando la comprensión y la retención de información relacionada con la enfermedad por parte de los pacientes. La integración de la tecnología de *chatbots* en programas educativos puede empoderar a los pacientes y, en última instancia, promover la concienciación y la prevención del cáncer<sup>25</sup>.

Adicionalmente, algunos *chatbots* utilizan algoritmos de IA para realizar evaluaciones preliminares del riesgo de cáncer. Mediante preguntas sobre antecedentes familiares, hábitos de vida y factores ambientales, estos sistemas pueden identificar a personas que podrían beneficiarse de programas de cribado o intervenciones preventivas. Otro beneficio es que admiten texto y voz multilingües en una fracción de segundo, y son útiles especialmente en el cuidado de la salud, donde pueden apoyar cambios en el comportamiento y también pueden actuar como asistentes y ayudar con tareas y actividades rutinarias en entornos de vida<sup>26</sup>.

### **Prevención del cáncer mediante IA**

#### **Identificación de poblaciones en riesgo**

Los modelos predictivos de riesgo son aquellos en los que se analizan grandes volúmenes de datos, como historias clínicas, antecedentes familiares, datos genómicos y factores de estilo de vida, para estimar el riesgo individual de desarrollar cáncer. Estos modelos permiten identificar a personas con mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad, lo que facilita

la implementación de estrategias preventivas dirigidas. Un ejemplo de estos modelos es aquellos que predicen el riesgo de cáncer de mama basados en mutaciones genéticas (BRCA1/BRCA2) y factores de estilo de vida<sup>21,27</sup>. Medidas como la incidencia, la prevalencia y la mortalidad también se utilizan para desarrollar modelos predictivos y estrategias de prevención. Por ejemplo, existen sistemas que predicen brotes de cáncer asociados a la exposición a carcinógenos ambientales<sup>28</sup>.

#### **Estrategias de prevención personalizadas**

Una de las estrategias es el desarrollo de estudios de quimioprevención. En este caso, la IA ayuda a identificar a pacientes que podrían beneficiarse de fármacos preventivos, como por ejemplo el tamoxifeno para el cáncer de mama o la aspirina para el cáncer colorrectal, basándose en su perfil de riesgo individual. En 2024 Boucharas et al, publicaron su estudio que revela información importante sobre la quimioprevención y los ciclos de proliferación del cáncer; el cual, si se continúa, podría conducir al desarrollo de suplementos nutricionales que inhiban completamente la expansión de tumores cancerosos. Esta metodología se puede utilizar para describir otros fenómenos que progresan con el tiempo y tiene el poder de estimar resultados futuros<sup>29</sup>.

También se pueden llevar a cabo programas de cribado selectivo. En este caso, la IA permite diseñar programas de cribado más eficientes, dirigidos a poblaciones de alto riesgo, y dar recomendaciones personalizadas acerca de cuándo y con qué frecuencia realizarse mamografías o colonoscopias. Algunos ejemplos son los algoritmos que priorizan la realización de pruebas de cribado en personas con antecedentes familiares de cáncer, optimizando los recursos y reduciendo los costos al evitar la realización de pruebas innecesarias<sup>30</sup>.

#### **Evaluación de factores ambientales y ocupacionales**

Los avances en tecnologías de alto rendimiento han dado lugar a un creciente campo de plataformas multiómicas, o grandes conjuntos de datos de biomarcadores que describen las características biológicas, incluidas la genómica, la epigenómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica. En la investigación del cáncer, una forma clave de desarrollar y comprender el papel de los carcinógenos ambientales puede ser mediante la integración de las exposiciones ambientales con estas plataformas multiómicas establecidas y emergentes<sup>31</sup>.

En la prevención en entornos laborales, la IA puede ayudar a identificar riesgos ocupacionales entre los que se destaca la importancia de las localizaciones

del cáncer, como el mesotelioma, el cáncer de senos paranasales, el cáncer de pulmón, el cáncer de nasofaringe, el cáncer de mama, el cáncer de piel no melanoma, el cáncer de vejiga, el cáncer de esófago, el cáncer de tejidos blandos y el cáncer de estómago, así como de los carcinógenos, como el amianto, los aceites minerales, la radiación solar, el sílice, los gases de escape de los motores diésel, los alquitranes y breas de hulla, las dioxinas, el humo ambiental del tabaco, el radón, el tetracloroetileno, el arsénico y las nieblas inorgánicas fuertes, así como de las circunstancias laborales, como el trabajo por turnos y las profesiones de pintor o soldador, y sugerir medidas preventivas para reducir la incidencia de cáncer en trabajadores<sup>28,32</sup>.

### Optimización de programas de cribado poblacional

Seleccionar las poblaciones objetivo mediante IA permite identificar subgrupos poblacionales que se beneficiarían más de los programas de cribado, optimizando el uso de recursos y aumentando la efectividad de las intervenciones. Existen algoritmos que priorizan la realización de pruebas de cribado en comunidades con menor acceso a servicios de salud<sup>33</sup>. Además, la IA se utiliza para diseñar campañas de recordatorio personalizadas, aumentando la participación en programas de cribado como mamografías o pruebas de detección de cáncer colorrectal; por ejemplo, hay sistemas que envían mensajes personalizados a pacientes para recordarles la importancia de realizarse pruebas de cribado.

### Casos de éxito en la prevención del cáncer mediante IA

- **Google DeepMind y el cáncer de mama:** *DeepMind* ha desarrollado algoritmos que analizan mamografías para identificar signos tempranos de cáncer de mama, mejorando la precisión del cribado y reduciendo los falsos positivos, han logrado reducir los falsos positivos en un 5,7% y los falsos negativos en un 9,4%<sup>4</sup>.
- El método de secuenciación de primera generación conlleva a datos genómicos complejos a gran escala con capacidades para identificar patrones y correlaciones utilizando conjuntos de herramientas habilitados para IA. Las variantes y mutaciones genéticas se identifican aprovechando los algoritmos de aprendizaje automático, El impacto funcional de las variantes sin sentido se predice mediante algoritmos computacionales como SIFT, PolyPhen2, PROVEAN, AlignGVGD y *MutationTaster*<sup>34,35</sup>. Otras herramientas computacionales como *SpliceSiteFinder*, *MaxEntScan*, *NNSPLICE*, *GeneSplicer* y *Human Splicing Finder*

funcionan como programas de predicción de sitios de empalme para variantes intrónicas y silenciosas<sup>36</sup>.

- La incorporación de IA con patología digital mejora el flujo de trabajo y permite a los médicos ver imágenes para un análisis preciso, reduciendo la subjetividad al estandarizar los protocolos; adicionalmente, habilita la visualización de imágenes a mayor escala e información en color con variabilidad reducida facilitando la identificación de manera efectiva de marcadores únicos asociados con biomarcadores específicos de la enfermedad para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento<sup>20,37</sup>.

### Diagnóstico temprano del cáncer mediante IA

#### Análisis de imágenes médicas

Los principales avances de la IA para medicina se han aplicado ampliamente en el ámbito clínico de la radiología. La extracción de datos cuantitativos relevantes, como el tamaño, la simetría, la posición, el volumen y la forma, de las imágenes médicas es esencial para un diagnóstico y un tratamiento adecuados, pero estos datos están sujetos a errores humanos según su grado de experiencia. Por lo tanto, en el caso de tumores complicados existe un reto adicional. Los avances recientes en ML y DL abordan el bloqueo del ruido y los artefactos que pueden ser visibles con estrategias computacionales mejoradas que pueden realizar análisis para una mayor calidad y precisión de las imágenes para optimizar las decisiones clínicas<sup>38-40</sup>.

#### Biomarcadores en fluidos corporales

La IA puede analizar muestras de sangre, orina y otros fluidos corporales para identificar biomarcadores tempranos de cáncer, como proteínas específicas o fragmentos de ADN tumoral circulante (ctDNA). Cohen et al., describieron un análisis de sangre que puede detectar ocho tipos comunes de cáncer mediante la evaluación de los niveles de proteínas circulantes y mutaciones en el ADN<sup>41</sup>. Esta prueba, llamada CancerSEEK, fue aplicada a 1005 pacientes con cánceres no metastásicos, detectados clínicamente, de ovario, hígado, estómago, páncreas, esófago, colon y recto, pulmón o mama. Las pruebas dieron positivo en una mediana del 70% de los ocho tipos de cáncer. Las sensibilidades oscilaron entre el 69% y el 98% para la detección de cinco tipos de cáncer (ovario, hígado, estómago, páncreas y esófago) para los que no hay pruebas de detección disponibles para individuos con riesgo promedio. La especificidad de CancerSEEK fue superior al 99% pues 7 de 812 controles sanos dieron positivo.

**Tabla 1.** Herramientas y algoritmos de IA para la promoción y prevención del cáncer.

Herramienta/Algoritmo	Descripción
<b>IBM Watson for oncology</b>	Sistema basado en IA que analiza grandes volúmenes de datos clínicos para recomendar opciones de tratamiento personalizadas.
<b>DeepMind AlphaFold</b>	Predice estructuras de proteínas, lo que ayuda a comprender mejor la biología del cáncer y desarrollar nuevas terapias.
<b>Google DeepVariant</b>	Usa IA para identificar mutaciones genéticas en secuencias de ADN, ayudando en la detección temprana de predisposición al cáncer.
<b>PathAI</b>	Plataforma que mejora la precisión del diagnóstico de cáncer mediante el análisis automatizado de biopsias digitales.
<b>Imagen AI (Google Health)</b>	Red neuronal que ayuda a detectar el cáncer de mama en mamografías con mayor precisión que los radiólogos tradicionales.
<b>Lunit INSIGHT</b>	Herramienta de IA utilizada en radiología para la detección temprana de cáncer en imágenes de rayos X y tomografías computarizadas.
<b>Qure.ai</b>	Algoritmo que analiza imágenes médicas para detectar anomalías en tejidos, útil para cribado de cáncer en poblaciones de riesgo.
<b>PARS (PET-Assisted Reporting System)</b>	Software basado en IA que segmenta automáticamente imágenes PET para identificar focos tumorales sospechosos.
<b>CureMetrix</b>	Algoritmo de IA para mejorar la detección de cáncer de mama en mamografías, reduciendo falsos positivos y negativos.
<b>ScreenPoint Transpara</b>	Asistente de IA que ayuda a radiólogos en la detección temprana de cáncer de mama en mamografías digitales.
<b>Microsoft Project Hanover</b>	IA que ayuda a analizar datos clínicos y de investigación para encontrar patrones en diferentes tipos de cáncer.
<b>Kheiron Medical Technologies Mia</b>	Algoritmo de IA diseñado para mejorar la precisión en la detección del cáncer de mama en mamografías.

### Integración de datos multimodales

Al fusionar modelos de aprendizaje automático histopatológicos, radiológicos y clinicogenómicos, se podrá realizar una mejor estratificación del riesgo de pacientes con cáncer a través de la integración de datos multimodales. En 2022, Boehm y colaboradores reunieron un conjunto de datos multimodales de 444 pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado principalmente en etapa tardía y descubrieron características cuantitativas, como el tamaño nuclear del tumor en la tinción con hematoxilina y eosina y la textura del omento en la tomografía computarizada con contraste, asociadas con el pronóstico así demostraron que la integración de imágenes clínicas multiescala con datos genómicos aumenta la capacidad predictiva<sup>42</sup>.

### Impacto en la salud pública

La reducción de desigualdades en el acceso a la salud, proporcionando herramientas de diagnóstico y

prevención a poblaciones desatendidas, es uno de los grandes impactos en salud pública. Existen sistemas de IA que permiten realizar cribados de cáncer en áreas rurales o con limitados recursos médicos<sup>33</sup>.

### Desafíos y limitaciones de la IA en promoción, prevención y diagnóstico temprano del cáncer

Aunque la inteligencia artificial (IA) ha demostrado un gran potencial en la promoción, prevención y diagnóstico temprano del cáncer, su implementación no está exenta de desafíos. Estos incluyen barreras técnicas, preocupaciones éticas y limitaciones prácticas que deben abordarse para garantizar que la IA se utilice de manera efectiva y equitativa.

#### Barreras técnicas

La implementación de la IA en el sector de la salud aún tiene muchas barreras independientemente de sus beneficios. Con la computación automatizada,

hay un aumento en los macrodatos y los costos, debido a su dependencia de requisitos computacionales especializados para el procesamiento rápido de datos; adicionalmente, estos sistemas también requieren nuevos procesos de calidad. Para implementar sistemas basados en IA en la práctica clínica de rutina, los usuarios requieren capacitación y comprensión del sistema<sup>43</sup>. La efectividad de los algoritmos de IA depende en gran medida de la calidad y cantidad de los datos utilizados para entrenarlos, por lo tanto, los datos incompletos, sesgados o de baja calidad pueden llevar a resultados inexactos o poco confiables. Por ejemplo, si un algoritmo se entrena principalmente con datos de una población específica, puede no generalizarse bien a otras poblaciones<sup>44</sup>. La falta de estandarización en los formatos de datos y sistemas de información dificulta la integración de la IA en los flujos de trabajo clínicos existentes. Las dificultades para integrar datos de imágenes médicas, historias clínicas y datos genómicos en una única plataforma son uno de los mayores desafíos en la actualidad. Es importante tener en cuenta que los algoritmos de IA pueden perpetuar o incluso amplificar sesgos presentes en los datos de entrenamiento, lo que puede llevar a desigualdades en la atención médica, por ejemplo, algoritmos que subestiman el riesgo de cáncer en ciertos grupos étnicos debido a la falta de representación en los datos de entrenamiento<sup>45</sup>.

### Aspectos éticos y legales

El uso de IA en salud implica el manejo de grandes cantidades de datos sensibles, lo que plantea preocupaciones sobre la privacidad y la seguridad de la información. Es importante tener en cuenta los riesgos de violaciones de datos que podrían exponer información médica confidencial<sup>46</sup>. Rigby y colaboradores, en 2019 destacaron el desafío ético con la IA en la atención médica, relacionado con el uso de datos de pacientes en circunstancias injustificadas y sin consentimiento<sup>47</sup>. Además, se requieren políticas y pautas éticas para proteger la seguridad y la privacidad del paciente.

La responsabilidad en la toma de decisiones es muy relevante, cuando un sistema de IA comete un error diagnóstico o recomienda un tratamiento inadecuado, es difícil determinar quién es responsable: el desarrollador del algoritmo, el proveedor de salud o el profesional que lo utilizó. Existen casos en los que un diagnóstico erróneo basado en IA lleva a un tratamiento incorrecto<sup>48</sup>.

Por otro lado, los profesionales de la salud pueden ser reacios a adoptar tecnologías de IA debido a la falta de familiaridad, el escepticismo sobre su efectividad o la preocupación por ser reemplazados. Es frecuente

encontrar médicos que prefieren confiar en su juicio clínico en lugar de las recomendaciones de un algoritmo<sup>49</sup>. A pesar de estos temores, los científicos informáticos sostienen que los esfuerzos por crear una IA transparente deberían considerarse un complemento del aprendizaje humano, no un sustituto.

Algunos algoritmos desarrollados en países de altos ingresos no funcionan bien en países de bajos ingresos debido a diferencias en la prevalencia de enfermedades y acceso a la atención médica<sup>50</sup>; además, deben ser continuamente actualizados y reentrenados para mantenerse al día con los avances en la investigación del cáncer y los cambios en las prácticas clínicas. Fjeld et al., en 2020, compararon el contenido de treinta y seis documentos destacados de principios de la IA, realizaron un consenso en torno a ocho tendencias temáticas clave: privacidad, rendición de cuentas, seguridad, transparencia y explicabilidad, equidad y no discriminación, control humano de la tecnología, responsabilidad profesional y promoción de los valores humanos. Sus observaciones van dirigidas a los responsables de las políticas, los defensores, los académicos y otros que trabajan para maximizar los beneficios y minimizar los daños de la IA<sup>51</sup>. La prevención del cáncer con Inteligencia Artificial se beneficiaría significativamente con la superación de estos desafíos y limitaciones.

### Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de datos y redacción del manuscrito.

### Referencias

1. Stuart Russell, Peter Norvig. Artificial Intelligence: A Modern Approach. 4th ed. Prentice Hall; 2020.
2. Edward Hance Shortliffe. Computer-Based Medical Consultations: Mycin. Elsevier; 1976.
3. Shader RI. Some Reflections on IBM Watson and on Women's Health. Clin Ther. 2016 Jan;38(1):1-2.
4. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. Nature. 2020 Jan 2;577(7788):89-94.
5. Koleck TA, Dreisbach C, Bourne PE, Bakken S. Natural language processing of symptoms documented in free-text narratives of electronic health records: a systematic review.

- Journal of the American Medical Informatics Association. 2019 Apr 1;26(4):364–79.
6. Luchini C, Pea A, Scarpa A. Artificial intelligence in oncology: current applications and future perspectives. *Br J Cancer*. 2022 Jan 1;126(1):4–9.
  7. Cuocolo R, Caruso M, Perillo T, Ugga L, Petretta M. Machine Learning in oncology: A clinical appraisal. *Cancer Lett*. 2020 Jul;481:55–62.
  8. Boldrini L, Bibault JE, Masciocchi C, Shen Y, Bittner MI. Deep Learning: A Review for the Radiation Oncologist. *Front Oncol*. 2019 Oct 1;9.
  9. Bi WL, Hosny A, Schabath MB, Giger ML, Birkbak NJ, Mehrtash A, et al. Artificial intelligence in cancer imaging: Clinical challenges and applications. *CA Cancer J Clin*. 2019 Mar 5;69(2):127–57.
  10. Das S, Mazumder S, Alam N, Vernekar M, Dam A, Bhowmick AK, et al. Precision Oncology in the Era of Genomics and Artificial Intelligence. *Journal of Current Oncological Trends*. 2024 Jan;1(1):22–30.
  11. Puts S, Zegers C, Nayak S, Nobel M, Dekker A. Natural language processing in oncology. In: *Machine Learning and Artificial Intelligence in Radiation Oncology*. Elsevier; 2024. p. 137–61.
  12. Pinochet P, Eude F, Becker S, Shah V, Sibille L, Toledano MN, et al. Evaluation of an Automatic Classification Algorithm Using Convolutional Neural Networks in Oncological Positron Emission Tomography. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 26;8.
  13. Vickers AJ. Prediction models in cancer care. *CA Cancer J Clin*. 2011 Sep 23;61(5):315–26.
  14. Mazo C, Kearns C, Mooney C, Gallagher WM. Clinical Decision Support Systems in Breast Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020 Feb 6;12(2):369.
  15. Ahmed Z. Practicing precision medicine with intelligently integrative clinical and multi-omics data analysis. *Hum Genomics*. 2020 Dec 2;14(1):35.
  16. Jee J, Fong C, Pichotta K, Tran TN, Luthra A, Waters M, et al. Automated real-world data integration improves cancer outcome prediction. *Nature*. 2024 Dec 19;636(8043):728–36.
  17. Menta AK, Subbiah IM, Subbiah V. Bringing wearable devices into oncology practice: fitting smart technology in the clinic. *Discov Med*. 2018;26(145):261–70.
  18. National Cancer Institute – NIH. Understanding statistics. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>.
  19. Alexander MJ. End-to-End Lung Cancer Screening with Three-Dimensional Deep Learning on Low-Dose Chest Computed Tomography. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2020 Oct 1;202(7):1033–4.
  20. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Artificial intelligence in digital pathology – new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Nov 9;16(11):703–15.
  21. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018 Sep 13;50(9):1219–24.
  22. Acuna N, Vento I, Alzate-Duque L, Valera P. Harnessing Digital Videos to Promote Cancer Prevention and Education: a Systematic Review of the Literature from 2013–2018. *Journal of Cancer Education*. 2020 Aug 9;35(4):635–42.
  23. Gaceta Médica. La campaña 'Palabras que rompen fronteras' utiliza IA para apoyar a familiares y pacientes de LLC [Internet]. 20 septiembre 2024. Disponible en: <https://gacetamedica.com/profesion/la-campana-palabras-que-rompen-fronteras-utiliza-ia-para-apoyar-a-familiares-y-pacientes-de-llc/>.
  24. McTear M, Callejas Z, Griol D. *The Conversational Interface*. Cham: Springer International Publishing; 2016.
  25. Lin SJ, Sun CY, Chen DN, Kang YN, Hoang KD, Chen KH, et al. Chatbots for breast cancer education: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*. 2025 Jan 27;33(1):55.
  26. Badlani S, Aditya T, Dave M, Chaudhari S. Multilingual Healthcare Chatbot Using Machine Learning. En: Jain College of Engineering, ed. *Proceedings of the 2nd International Conference for Emerging Technology (INCET); 2021 May 21-23; Belagavi, India*. Piscataway (NJ): IEEE; 2021:1–6.
  27. Gentile F, Malara N. Artificial intelligence for cancer screening and surveillance. *ESMO Real World Data and Digital Oncology*. 2024;5:100046. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.esmorw.2024.100046>.
  28. Widya LK, Rezaie F, Lee J, Lee J, Park BR, Yoo J, et al. AI-Driven Geospatial Analysis of Indoor Radon Levels: A Case Study in Chungcheongbuk-do, South Korea. *Earth Syst Environ* 2025; 9(1):23.
  29. Boucharas DG, Anastasiadou C, Karkabounas S, Antonopoulou E, Manis G. Toward Cancer Chemoprevention: Mathematical Modeling of Chemically Induced Carcinogenesis and Chemoprevention. *BioMed Informatics*. 2024 Feb 2;4(1):360–84.
  30. Esserman LJ, Anton-Culver H, Borowsky A, Brain S, Cink T, Crawford B, et al. The WISDOM Study: breaking the deadlock in the breast cancer screening debate. *NPJ Breast Cancer*. 2017 Sep 13;3(1):34.
  31. Kehm RD, Lloyd SE, Burke KR, Terry MB. Advancing environmental epidemiologic methods to confront the cancer burden. *Am J Epidemiol*. 2025 Jan 8;194(1):195–207.
  32. Rushton L, Hutchings SJ, Fortunato L, Young C, Evans GS, Brown T, et al. Occupational cancer burden in Great Britain. *Br J Cancer*. 2012 Jun 19;107(S1):S3–7.
  33. Onega T, Beaber EF, Sprague BL, Barlow WE, Haas JS, Tosteson ANA, et al. Breast cancer screening in an era of personalized regimens: A conceptual model and National Cancer Institute initiative for risk-based and preference-based approaches at a population level. *Cancer*. 2014 Oct 15;120(19):2955–64.
  34. Pshennikova VG, Barashkov NA, Romanov GP, Teryutin FM, Solov'ev AV, Gotovtsev NN, et al. Comparison of Predictive In Silico Tools on Missense Variants in GJB2, GJB6, and GJB3 Genes Associated with Autosomal Recessive Deafness 1A (DFNB1A). *Sci World J* 2019;2019:1-9.
  35. Xu J, Yang P, Xue S, Sharma B, Sanchez-Martin M, Wang F, et al. Translating cancer genomics into precision medicine with artificial intelligence: applications, challenges and future perspectives. *Hum Genet*. 2019 Feb 22;138(2): 109–24.
  36. Moles-Fernández A, Duran-Lozano L, Montalban G, Bonache S, López-Perolio I, Menéndez M, et al. Computational Tools for Splicing Defect Prediction in Breast/Ovarian Cancer Genes: How Efficient Are They at Predicting RNA Alterations? *Front Genet*. 2018 Sep 5;9.
  37. Niazi MKK, Parwani A V, Gurcan MN. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncol [Internet]*. 2019 May 1;20(5):e253–61. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30154-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30154-8)

38. Gore JC. Artificial intelligence in medical imaging. *Magn Reson Imaging*. 2020 May;68:A1–4.
39. Lewis SJ, Gandomkar Z, Brennan PC. Artificial Intelligence in medical imaging practice: looking to the future. *J Med Radiat Sci*. 2019 Dec 10;66(4):292–5.
40. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *New England Journal of Medicine*. 2011 Aug 4;365(5):395–409.
41. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science (1979)*. 2018 Feb 23;359(6378):926–30.
42. Boehm KM, Aherne EA, Ellenson L, Nikolovski I, Alghamdi M, Vázquez-García I, et al. Multimodal data integration using machine learning improves risk stratification of high-grade serous ovarian cancer. *Nat Cancer*. 2022 Jun 28;3(6):723–33.
43. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol*. 2017 Dec;2(4):230–43.
44. Obermeyer Z, Powers B, Vogeli C, Mullainathan S. Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. *Science (1979)*. 2019 Oct 25;366(6464):447–53.
45. Parikh RB, Teeple S, Navathe AS. Addressing Bias in Artificial Intelligence in Health Care. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2377.
46. Price WN, Cohen IG. Privacy in the age of medical big data. *Nat Med*. 2019 Jan 7;25(1):37–43.
47. Ethical Dimensions of Using Artificial Intelligence in Health Care. *AMA J Ethics*. 2019 Feb 1;21(2):E121-124.
48. Char DS, Shah NH, Magnus D. Implementing Machine Learning in Health Care — Addressing Ethical Challenges. *New England Journal of Medicine*. 2018 Mar 15;378(11):981–3.
49. Castelvechi D. Can we open the black box of AI? *Nature*. 2016 Oct 5;538(7623):20–3.
50. Wahl B, Cossy-Gantner A, Germann S, Schwalbe NR. Artificial intelligence (AI) and global health: how can AI contribute to health in resource-poor settings? *BMJ Glob Health*. 2018 Aug 29;3(4):e000798.
51. Fjeld J, Achten N, Hilligoss H, Nagy A, Srikumar M. Principled Artificial Intelligence: Mapping Consensus in Ethical and Rights-Based Approaches to Principles for AI. *SSRN Electronic Journal*. 2020.



## Estado actual de las guías de práctica clínica para la tamización de cáncer

### Current status of clinical practice guidelines for cancer screening

Diego Felipe Ballen-Lozano<sup>1,2,3\*</sup>, Sergio Enrique Ramos Ariza<sup>4</sup>, Daniela Patiño-Hernández<sup>1,2,3</sup>, Maylin Johanna Peñalosa-Parra<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Unidad de Oncología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá DC. Colombia

Recibido: 10/01/2025

Aceptado: 15/03/2025

\*Correspondencia: Diego Felipe Ballen-Lozano. diegoballen@javeriana.edu.co

#### Resumen

La detección temprana de cáncer, o de condiciones premalignas, ha logrado disminuir la mortalidad para algunos tipos de cáncer. Su realización implica no solo emplear pruebas diagnósticas con adecuadas características operativas sino asumir el riesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento que ello conlleva. Hoy se emplean diferentes recomendaciones y guías para la tamización y detección temprana de cáncer con variaciones alrededor del mundo. En este artículo hemos recogido las recomendaciones realizadas en guías tanto por las asociaciones científicas como por los gobiernos para cinco tipos principales de cáncer: mama, cuello uterino, próstata, colorrectal y pulmón, tanto en Colombia como otros países de referencia. Esperamos que pueda realizarse una comparación indirecta entre ellas y con ello reconocer puntos en común y diferencias que lleven a mejorar la construcción e implementación de guías futuras con el propósito de lograr un mayor control del cáncer en Colombia.

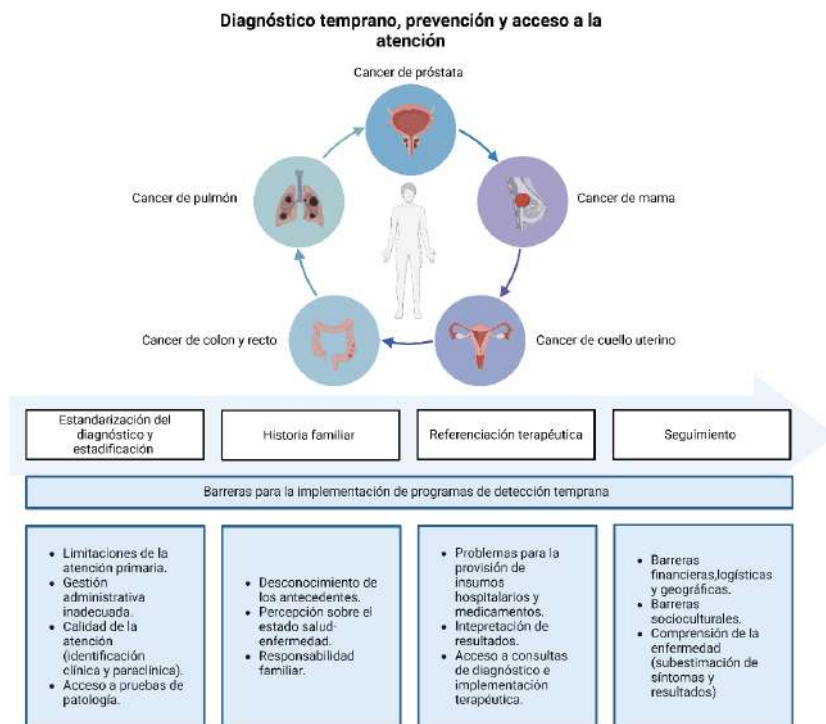
**Palabras clave:** Tamización. Detección temprana. Guías de práctica clínica. Tumores sólidos.

#### Abstract

Early detection of cancer or premalignant conditions has succeeded in reducing mortality for some cancer types. Its implementation involves not only using accurate tests but also dealing with the overdiagnosis and overtreatment that it entails. Nowadays, different guidelines are used for screening and early detection of cancer, with some variations around the world. In this article, we have compiled the recommendations made in guidelines by scientific associations and governments for five cancer types: breast, cervical, prostate, colorectal, and lung cancer, in Colombia and other reference countries. We hope that an indirect comparison can be made between them to recognize common and different points that lead to improving the construction and implementation of future guidelines to achieve better control of cancer in Colombia.

**Keywords:** Screening. Early detection. Clinical practice guidelines. Scientific associations. Solid tumors.

## Resumen gráfico



### Puntos clave

- El objetivo de las pruebas para detección temprana del cáncer es encontrar las lesiones en etapa temprana o preneoplásica en personas asintomáticas para ofrecer un diagnóstico oportuno y un tratamiento temprano, cuando este pueda conducir a mejores resultados clínicos.
- El objetivo de un programa de detección temprana del cáncer es reducir la mortalidad y la morbilidad mediante la detección y el tratamiento tempranos del cáncer o para reducir la incidencia mediante la identificación de sus precursores (como la detección temprana del cáncer de cuello uterino y colorrectal).
- Algunos programas de detección del cáncer están dirigidos a personas que tienen un mayor riesgo debido a un comportamiento o por una predisposición genética (a veces llamado detección dirigida), como ocurre con la detección del cáncer de pulmón en personas con un alto consumo de tabaco.
- Las guías de práctica clínica permiten homogenizar los procedimientos incluidos en un programa de detección que permite identificar personas elegibles para el ciclo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

## Introducción

La detección temprana de varios tipos de cáncer impacta positivamente la efectividad terapéutica e incrementa sustancialmente las tasas de supervivencia de la enfermedad<sup>1</sup>. No obstante, también incrementa el potencial de daño por intervenciones asociadas al sobrediagnóstico y sobretratamiento de condiciones indolentes o con muy baja letalidad<sup>2</sup>. Por tal motivo, la actualización de guías de práctica clínica para la detección temprana del cáncer exige el análisis de la medicina basada en evidencia en el contexto poblacional y la comprensión de la historia natural de cada tipo de cáncer.

La diversidad entre las recomendaciones actuales de tamización del cáncer está relacionada con puntos de partida a nivel metodológico diferentes. Por un

lado, algunos grupos de trabajo y mesas de consenso usan un enfoque basado en el control de variables tales como la identificación de las condiciones prevalentes prevenibles, y la búsqueda sistemática y revisión de evidencia científica<sup>3,4</sup>.

Por otro lado, grupos de trabajo como la *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) utilizan criterios del tamizaje de enfermedades, basados en los principios planteados por PS Frame y SJ Carlson en 1975, los cuales amplían el tipo de variables a analizar para la generación de la recomendación final de tamización, tales como, el rendimiento de la prueba diagnóstica, y el daño potencial de la intervención de la tamización<sup>5</sup>. Las características propias de las poblaciones, la edad de inicio y final de las pruebas de tamización, la evaluación de la eficacia, la política pública y otras consideraciones éticas aún plantean retos para la

implementación efectiva de programas de detección del cáncer a nivel global<sup>6</sup>. El continuo esfuerzo en la revisión de directrices y planteamientos promete nuevas oportunidades, en la optimización del diagnóstico oportuno, y el uso de intervenciones que impacten de forma positiva a las poblaciones<sup>7,8</sup>.

## Antecedentes

La evolución histórica de las guías de práctica clínica en detección temprana del cáncer está marcada por los avances en la sensibilidad de las pruebas diagnósticas, y más recientemente, por la inclusión de un enfoque estratificado basado en el análisis del riesgo individual del cáncer y de los recursos disponibles en el entorno/sistema de salud<sup>9</sup>. La oportunidad en la detección temprana del cáncer emerge en primer lugar a una mayor comprensión de los mecanismos inmunológicos y moleculares involucrados en el continuo del proceso salud-enfermedad y por ende en la posibilidad de desarrollo de herramientas diagnósticas que se aproximen a la identificación de las etapas más iniciales de la carcinogénesis. Sin embargo, el valor pronóstico de la identificación de tumores en etapas iniciales en términos de crecimiento, progresión e invasión permanece sobre la mesa de discusión<sup>9</sup>.

En la actualidad, los avances tecnológicos permiten contar con la disponibilidad de pruebas de tamización altamente sensibles para la identificación de tumores en etapas muy tempranas, incluyendo la identificación de lesiones y condiciones premalignas. Los grupos de trabajo de las sociedades científicas en la generación de recomendaciones de detección temprana (en población mínimamente sintomática) y de tamización (en población asintomática), han adaptado sus guías de práctica clínica con criterios que confieren con ello un incremento de la sensibilidad, incluyendo la disminución de la edad de inicio de la tamización, y el uso de pruebas diagnósticas de última generación<sup>10</sup>. A su vez, la experiencia resultante de la organización de programas de prevención del cáncer usando tales criterios, ha traído aprendizajes epidemiológicos en los que el beneficio neto no ha sido evidente, e incluso en experiencias como por ejemplo, el tamizaje de cáncer de tiroides, ha sido evidente el daño generado, en términos del pobre impacto en supervivencia y por el contrario, el incremento de la morbilidad asociada a efectos seculares de las intervenciones terapéuticas implicadas en la curación del cáncer<sup>11</sup>. Por ende, la inclusión de un enfoque estratificado basado en el riesgo ha sido planteado por algunas sociedades y grupos de trabajo nacionales, como una apuesta más segura, costo-efectiva y accesible a nivel poblacional. Su implementación, confiere un reto en términos del modelamiento que implica la generación de algoritmos de predicción, los

cuales pueden variar según el comportamiento epidemiológico del cáncer y la carga genómica según cada población<sup>11</sup>.

## Estado actual de las guías

### Métodos

Se configuró un grupo de trabajo para la revisión del estado actual de las guías de práctica clínica para el diagnóstico temprano del cáncer, el cual incluyó profesionales con conocimientos en áreas de oncología clínica, medicina familiar y salud pública. Se diseñó una estrategia de búsqueda para las bases de datos de Pubmed, EMBASE, y Lilacs, hasta el 11 de febrero de 2025. Asimismo, se realizaron búsquedas adicionales en: organizaciones especializadas en el desarrollo y recopilación de guías de práctica clínica, tales como G-I-N (*Guideline International network*) y OMS (Organización mundial de la salud); en portales web de sociedades científicas y grupos de trabajo relacionados con el tema de interés, tales como, ACS (*American Cancer society*), y USPSTF; y en las páginas web de gobiernos, tales como Colombia, Brasil y Canadá.

Se realizó un proceso de selección en dos fases (por título y resumen, y por texto completo) utilizando el software Rayyan<sup>12</sup>. Los criterios de inclusión utilizados fueron: (a) guías de práctica clínica originales, (b) que incluyeran recomendaciones específicas sobre el diagnóstico temprano o tamización de cualquiera de los siguientes 5 tipos de cánceres: mama, próstata, cuello uterino, colorrectal o pulmón, (c) última versión o actualización publicada en caso de que la existencia de varias, (d) para el caso de las guías realizadas por sociedades científicas y grupos de trabajo ("*task forces*" por su denominación en inglés) se limitó a las publicadas en los últimos 10 años. Se excluyeron, guías publicadas en idiomas diferentes al inglés y español, guías cuyo propósito principal fuera la implementación de programas de tamización, y guías sin acceso al texto completo.

Se construyó una plantilla de extracción de la información que incluyó: (a) tipo de cáncer, (b) nombre de la sociedad científica/grupo de trabajo o gobierno organizador de la guía, (c) país(es), (d) año de la última publicación, (e) características de la recomendación de tamización: edad de inicio y de fin de la tamización, (g) prueba de tamizaje recomendada, (f) intervalo de tamizaje recomendado, (h) grado o calificación de la recomendación. Se realizó una síntesis de las recomendaciones según tipo de cáncer, se valoraron las diferencias de las recomendaciones, analizando por separado las diferencias entre las guías de las sociedades científicas/grupos de trabajo, y las gubernamentales.

## Síntesis de las recomendaciones de detección temprana

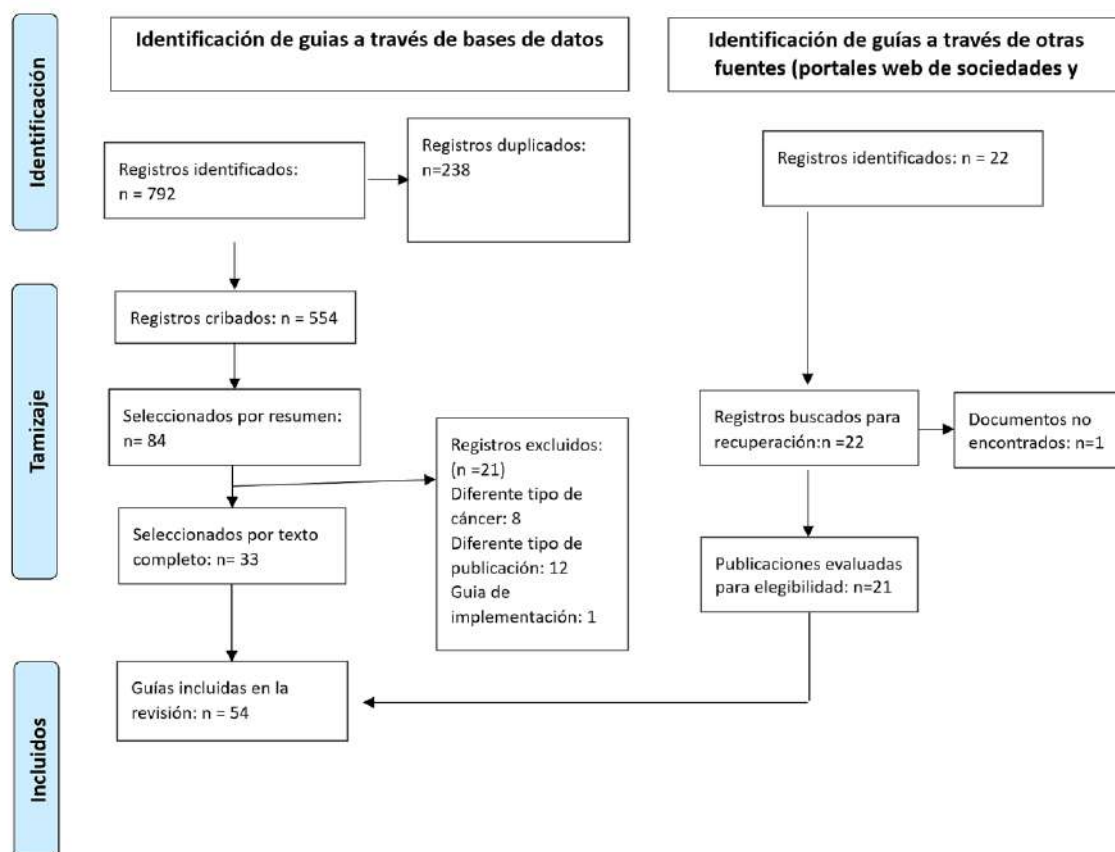
Se identificaron un total de 803 referencias. Posterior a la eliminación de duplicados, se realizó el proceso de selección para la inclusión final de 54 guías de práctica clínica para la detección temprana de los tipos de cáncer seleccionados (**Figura 1**). Un total de 33 guías fueron diseñadas por sociedades científicas/grupos de trabajo y 21 por gobiernos. Se identificaron las recomendaciones de tamización de cada tipo de cáncer, especificando la prueba diagnóstica, el intervalo y las características de la población blanco. En la **Tabla 1** se detallan las características de las recomendaciones realizadas por las sociedades científicas/grupos de trabajo identificadas, y en la **Tabla 2**, aquellas recomendaciones dadas por las guías de gobiernos.

## Cáncer de mama

Se incluyeron 6 guías de práctica clínica de sociedades científicas/grupos de trabajo, y 5 guías de gobiernos. El uso de la mamografía 2D o convencional como herramienta de tamizaje del cáncer de mama permanece con un grado de recomendación fuerte. A pesar de contar con tasas de sensibilidad entre un 80 y 87%, ha demostrado eficacia en la reducción de

la mortalidad por cáncer de mama, por lo cual la mayoría de las guías la recomiendan. Sin embargo, se ha descrito hasta un 20% de tumores no detectados, porcentajes de hasta un 12% de hallazgos no concluyentes y con consecuentes alta tasas de retoma. Adicionalmente, estudios recientes como el realizado por Philpotts<sup>13</sup> han planteado una superioridad diagnóstica de la mamografía con tomosíntesis comparada con la mamografía convencional, así como tasas de detección de cánceres en etapas más tempranas (67,3% comparado con 56,4%). Por lo cual, la NCCN en su versión 2.0 de 2024, resaltó la efectividad de la mamografía con tomosíntesis o 3D con un mejor rendimiento diagnóstico del cáncer de mama en estadios tempranos y la incluyó en su recomendación de tamización. No obstante, el incremento del riesgo de sobrediagnóstico y de diagnóstico de enfermedad indolente permanece como interrogante en estudios prospectivos a largo plazo.

El intervalo de tamización recomendado es cada dos años para todas las guías de los gobiernos incluidas y la mayoría de las guías de las sociedades/grupos de trabajo científico, a excepción de las guías de la ACS y NCCN que incluyen recomendaciones de tamización anual. Estas sociedades resaltan con ello la oportunidad de tratar tumores en etapas más



**Figura 1.** Guías de práctica clínica para la detección temprana de los tipos de cáncer seleccionados (diagrama de flujo PRISMA). Obtenido de Page et al<sup>31</sup>.

**Tabla 1.** Características de las recomendaciones realizadas por las sociedades científicas/grupos de trabajo identificadas.

Tipo de cáncer	Sociedades y grupos de trabajo científicos	Año de última publicación	Edad de inicio de la tamización	Edad de fin de la tamización	Prueba de tamizaje	Intervalo de tamización	Grado de recomendación
Cáncer colorrectal	ACG	2021	45 años	75 años (individualizado ≥76 años)	Colonoscopia (preferida), FIT anual, sigmoidoscopia, DNA-FIT, TC colonografía	Depende de la prueba	Fuerte para 50-75 años, condicional para 45-49 años
Cáncer colorrectal	Asoc. Colombiana Gastro	2015	50 años	No especificado	FIT, colonoscopia, sigmoidoscopia, gFOBT	No especificado	Basado en GRADE
Cáncer colorrectal	BMJ	2019	50-79 años	No especificado	FIT anual o bianual, sigmoidoscopia única, colonoscopia única	Depende del riesgo	Recomendación débil basada en riesgo ≥3% en 15 años
Cáncer colorrectal	Canadian Task Force	2016	50 años	74 años	FIT o gFOBT	Cada 2 años	Basado en GRADE, beneficio moderado
Cáncer colorrectal	NCCN	2024	45 años	No especificado	Colonoscopia (preferida), FIT, sigmoidoscopia, TC colonografía	Depende de la prueba	Basado en evidencia y consenso
Cáncer colorrectal	ACS	2018	45 años	75 años (individualizado 76-85 años)	FIT anual, gFOBT anual, multitarget DNA cada 3 años, colonoscopia cada 10 años, sigmoidoscopia cada 5 años, colonografía por TC cada 5 años	Depende de la prueba	Recomendación fuerte para ≥50 años, calificada para 45-49 años
Cáncer colorrectal	Canadian Assoc. Gastro	2018	40-50 años (si hay antecedente familiar)	No especificado	Colonoscopia preferida, FIT alternativa	Cada 5 años si hay ≥2 familiares afectados; cada 5-10 años si hay 1 familiar afectado	Recomendación fuerte para tamizaje, condicional para intervalos
Cáncer colorrectal	USPSTF	2021	45 años	75 años (seleccionado 76-85 años)	FIT anual, gFOBT anual, sigmoidoscopia cada 5 años, colonografía por TC cada 5 años, colonoscopia cada 10 años	Depende de la prueba	Grado A (50-75 años), Grado B (45-49 años), Grado C (76-85 años)
Cáncer de cuello uterino	ACS	2020	25 años	65 años	Prueba primaria de VPH (preferida); Cotest (VPH + citología) o citología sola (acceptable)	Cada 5 años (VPH); Cada 3 años (citología)	Recomendación fuerte

...continuación de la tabla 1.

Tipo de cáncer	Sociedades y grupos de trabajo científicos	Año de última publicación	Edad de inicio de la tamización	Edad de fin de la tamización	Prueba de tamizaje	Intervalo de tamización	Grado de recomendación
Cáncer de cuello uterino	ASCCP	2019	25 años	65 años	VPH (preferido), Cotest o citología sola	Basado en riesgo, pero generalmente cada 3-5 años	Basado en consenso de riesgo
Cáncer de cuello uterino	ASCO	2022	25 años	65 años y si han tenido al menos dos pruebas negativas consecutivas en los últimos 10 años	Estratificado según recursos: VPH (preferido en entornos con recursos mejorados y máximos), citología o inspección visual con ácido acético (en entornos de recursos limitados)	Cada 5 años (VPH); cada 3 años (si solo acceso a citología)	Basado en consenso y adaptado según niveles de recursos
Cáncer de cuello uterino	Asoc. Española de Colposcopia	2022	25 años	65 años	VPH (preferido), citología en ciertos casos	Cada 5 años (VPH), cada 3 años (citología)	Basado en sistema GRADE
Cáncer de cuello uterino	GCS	2019	20 años	No especificado	Citología (20-34 años), Cotest: VPH + citología ( $\geq 35$ años)	Cada 3 años (citología), cada 5 años (VPH)	Recomendación basada en evidencia
Cáncer de cuello uterino	Hong Kong College	2024	25 años o inicio de actividad sexual	64 años	VPH (preferida), Cotest o citología	Cada 3 años (citología), cada 5 años (VPH)	Basado en evidencia y consenso
Cáncer de cuello uterino	OPS	2023	30 años	49 años	Prueba de VPH	Cada 5 años	Recomendación basada en directrices OMS
Cáncer de cuello uterino	USPSTF	2018	21 años	65 años	Citología sola (21-29 años), VPH o Cotest (30-65 años)	Cada 3 años (citología), cada 5 años (VPH o Cotest)	Grado A
Cáncer de mama	USPSTF	2024	40 años	74 años	Mamografía	Bienal	Grado B

...continuación de la tabla 1.

Tipo de cáncer	Sociedades y grupos de trabajo científicos	Año de última publicación	Edad de inicio de la tamización	Edad de fin de la tamización	Prueba de tamizaje	Intervalo de tamización	Grado de recomendación
Cáncer de mama	NCCN	2024	40 años	Sin límite establecido, depende de la salud general y expectativa de vida	Mamografía con tomosíntesis	Anual	Categoría 1
Cáncer de mama	ACS	2015	45 años (opción de iniciar a los 40 años)	Mientras tenga buena salud y expectativa de vida $\geq 10$ años	Mamografía	Anual (45-54 años), Bienal ( $\geq 55$ años)	Recomendación fuerte para $\geq 45$ años, recomendación moderada para 40-44 y $\geq 55$ años
Cáncer de mama	GCS	2018	50 años	69 años ( $\geq 70$ años basado en perfil individual)	Mamografía	Bienal	Grado A
Cáncer de mama	JBCS	2015	40 años	No especificado	Mamografía	No especificado	Grado B
Cáncer de próstata	NCCN	2024	45 años (riesgo promedio), 40 años (alto riesgo)	75 años si PSA bajo y sin factores de riesgo	PSA, tacto rectal en casos seleccionados, mpMRI para guiar biopsias	Cada 1-2 años según riesgo	2A
Cáncer de próstata	SEOM (Clinical Guides Oncology)	2020	50 años	69 años	PSA	cada 1 o dos años	1D
Cáncer de próstata	EAU - EANM - ESTRO	2020	50 años (45 años si alto riesgo, 40 años si BRCA2)	No tamizar si expectativa de vida $< 10-15$ años	PSA, resonancia magnética multiparamétrica (mpMRI) antes de biopsia	Basado en riesgo, entre 2 y 4 años	Grado C
Cáncer de próstata	CUA	2022	50 años (hombres de riesgo promedio), 45 años (alto riesgo)	No se recomienda tamizaje si expectativa de vida $< 10$ años	PSA, evaluación del riesgo individual	Basado en riesgo: intervalos personalizados: Cada 4 años si es menor a 1 ng/ml cada 2 años si esta entre 1 - 3 ng/ml	Grado C

...continuación de la tabla 1.

Tipo de cáncer	Sociedades y grupos de trabajo científicos	Año de última publicación	Edad de inicio de la tamización	Edad de fin de la tamización	Prueba de tamizaje	Intervalo de tamización	Grado de recomendación
Cáncer de próstata	BMJ	2018	55 años	69 años	PSA	De anual a cada dos años	Basado en GRADE, beneficio moderado
Cáncer de próstata	USPSTF	2018	No recomiendan tamizaje organizado sino de oportunidad a partir de los 55 años	69 años	PSA	Cada 2 años	GRADE C
Cáncer de próstata	South African Urology Association	2024	50 años 45 en hombres africanos con historia familiar	No tamizaje en >70 años o expectativa de vida <10 años	PSA, biopsia si PSA anormal	Menor a 1 ng/ml cada dos años entre 1 y 2,5 ng/ml cada año	Basado en evidencia y consenso
Cáncer de pulmón	ACS	2023	50 años	80 años	Tomografía computarizada de baja dosis (LDCT)	Anual	Recomendación fuerte, evidencia moderada
Cáncer de pulmón	Canadian Task Force	2016	55 años	74 años	LDCT	Anual por 3 años	Recomendación débil, evidencia baja
Cáncer de pulmón	CHEST	2021	55-77 años (criterio 1); 50-80 años (criterio 2 basado en USPSTF 2021)	77-80 años	LDCT	Anual	Recomendación fuerte para criterio 1, débil para criterio 2, evidencia moderada
Cáncer de pulmón	NCCN	2025	50 años	80 años	LDCT	Anual	Categoría 1
Cáncer de pulmón	USPSTF	2021	50 años con IPA mayor o igual a 20	80 años o hasta que hayan completado más de 15 años de cesación o con pobre expectativa de vida o no candidato a cirugía de pulmón	LDCT	Anual	Grado B

**Tabla 2.** Recomendaciones dadas por las guías de práctica clínica gubernamentales.

Tipo de cáncer	País	Año de publicación vigente	Edad de inicio de la tamización	Edad de fin de la tamización	Prueba de tamizaje	Intervalo de tamización	Grado de recomendación
Cáncer colorrectal	México	2009	50 años	75 años	Colonoscopia, sigmoidoscopia, sangre oculta en heces (FOBT/FIT)	Cada 10 años (colonoscopia), cada 5 años (sigmoidoscopia), anual (FOBT/FIT)	Basado en consenso nacional
Cáncer colorrectal	Colombia	2017	50 años	75 años	FIT, colonoscopia, sigmoidoscopia	Cada 2 años (FIT), cada 10 años (colonoscopia)	Basado en GRADE
Cáncer colorrectal	Australia	2018	50 años	74 años	Sangre oculta en heces inmunoquímica (iFOBT)	Cada 2 años	Grado C (NHMRC)
Cáncer colorrectal	España	2024	50 años	69 años (puede extenderse a 74)	FIT (preferido), colonoscopia de seguimiento	Cada 2 años (FIT)	Recomendación fuerte para 50-69 años, condicional para >69
Cáncer de cuello uterino	México	2011	25 años	64 años	Citología (Papanicolaou)	Cada 3 años tras dos pruebas anuales negativas	Basado en evidencia y consenso
Cáncer de cuello uterino	Brasil	2016	25 años	64 años	Citología (Papanicolaou)	Cada 3 años tras dos pruebas anuales negativas	Basado en consenso nacional
Cáncer de cuello uterino	España	2019	25 años	65 años siempre y cuando tenga tamizaje adecuado negativo en los últimos 10 años y no haya historia de NIC o cáncer de cuello uterino en los último 20 años	Citología (25-34 años), VPH (≥35 años)	Cada 3 años (citología), cada 5 años (VPH)	Grado 1A
Cáncer de cuello uterino	Colombia	2021	25 años	65 años	VPH primario (preferido), citología (alternativa)	Cada 5 años (VPH), cada 3 años (citología)	Fuerte, evidencia moderada

...continuación de la tabla 2.

Tipo de cáncer	País	Año de publicación vigente	Edad de inicio de la tamización	Edad de fin de la tamización	Prueba de tamizaje	Intervalo de tamización	Grado de recomendación
Cáncer de cuello uterino	Uruguay	2024	30 años	64 años	VPH primario (preferido), citología en ciertos casos	Cada 5 años (VPH), cada 3 años (citología)	Basado en evidencia y directrices internacionales
Cáncer de mama	Colombia	2017	50 años	69 años	Mamografía	Cada 2 años	Basado en GRADE
Cáncer de mama	México	2017	40 años	74 años	Mamografía	Cada 2-3 años	Basado en evidencia y consenso
Cáncer de mama	Brasil	2018	50 años	69 años	Mamografía	Bienal	Recomendación débil
Cáncer de mama	Unión Europea	2020	45-49 años (opcional), 50-69 años (recomendada)	74 años	Mamografía	Cada 2 años (50-69 años), trienal (70-74 años)	Condicional (45-49 años), fuerte (50-69 años), condicional (70-74 años)
Cáncer de mama	Perú	2024	40 años	74 años	Mamografía	Cada 2 años	recomendaciones fuertes y 6 condicionales <sup>2</sup>
Cáncer de próstata	Colombia	2013	No recomiendan tamizaje organizado sino de oportunidad a partir de los 50 años (40 años en alto riesgo)	No específica	PSA ajustado por edad y tacto rectal	Frecuencia no inferior a 5 años; cada 2 años en hombres sanos; si PSA elevado y TR normal, repetir a los 6 meses	Grado D, evidencia por consenso
Cáncer de próstata	México	2018	50 años o 40 años con factores de riesgo en decisión consensuada	69 años	PSA y evaluación del porcentaje de PSA libre en ciertos casos	Cada 2 años si PSA <2.5 ng/ml, anual si PSA ≥2.5 ng/ml	Recomendación fuerte

...continuación de la tabla 2.

Tipo de cáncer	País	Año de publicación vigente	Edad de inicio de la tamización	Edad de fin de la tamización	Prueba de tamizaje	Intervalo de tamización	Grado de recomendación
Cáncer de próstata	Perú	2021	No recomiendan tamizaje organizado en población sin factores de riesgo. 45 años con al menos un factor de riesgo para cáncer de próstata (afrodescendientes o historia familiar de cáncer de próstata)	NA	NA	NA	Condicional en contra, muy baja certeza
Cáncer de próstata	Perú	2021		69 años	PSA (positivo si mayor o igual a 4 ng/ml), se puede complementar con tacto rectal a criterio del médico tratante	Anual o cada dos a cuatro años, según factores de riesgo, y preferencias del paciente.	Recomendación fuerte a favor, muy baja certeza
Cáncer de pulmón	Colombia	2014	55 años con IPA mayor o igual a 30 paquetes/año	74 años fumadores activos o hasta que completen más de 15 años de haber dejado de fumar	LDCT (Tomografía de tórax de baja dosis)	Anual (suspender al obtener resultados negativos en tres controles consecutivos)	débil a favor, evidencia moderada
Cáncer de pulmón	México	2022	50 años fumadores activos o exfumadores con IPA mayor a 20 paquetes/año y con menos de 15 años de haber suspendido el tabaquismo	80 años	LDCT	Anual	Basado en consenso de expertos

...continuación de la tabla 2.

Tipo de cáncer	País	Año de publicación vigente	Edad de inicio de la tamización	Edad de fin de la tamización	Prueba de tamizaje	Intervalo de tamización	Grado de recomendación
Cáncer de pulmón	México	2022	50 años no fumadores con alguno de los siguientes: historia familiar de cáncer de pulmón, tabaquismo de segunda y tercera mano, IEHL (índice de exposición al humo de leña) mayor o igual a 100 horas/año, humo de quema de biomasa u otros combustibles, exposiciones ocupacionales, exposición a radón, infecciones como tuberculosis o enfermedades inflamatorias crónicas como EPOC	80 años	LDCT	Anual	Basado en consenso de expertos

iniciales, lo cual es congruente con gobiernos como el de Estados Unidos donde la carga epidemiológica del cáncer de mama es alta y al mismo tiempo se cuenta con un sistema de salud con acceso amplio a mamografías.

En relación con la población blanco a tamizar, en primer lugar, las guías revisadas difieren en la edad de inicio de tamización. Sus diferencias se encuentran en relación principalmente a la epidemiología local de cada población y a las políticas de salud pública de cada gobierno. Por ejemplo, en regiones de América Latina y Japón, la incidencia en menores de 50 años es menor, por lo que las guías de estas regiones en su mayoría priorizan el inicio de la tamización a los 50 años, mientras tanto en Estados Unidos hay una incidencia significativa del cáncer en mujeres entre 40 a 49 años, además hay una mayor mortalidad en mujeres en este rango de edad que son de origen afroamericano, lo que ha llevado a que los grupos de trabajo científicos de este país, como la NCCN y USPSTF recomienden el inicio de la tamización desde los 40 años con un objetivo de reducir mortalidad global por cáncer de mama, así como reducir disparidades raciales.

También vale la pena resaltar que para algunas guías la edad de fin de tamizaje no es explícita, pues incluyen como criterio el tener una expectativa de vida y una buena condición de salud. Denotando con ello un énfasis en la capacidad de la paciente de beneficiarse de la intervención más allá de la propia utilidad de la intervención, en ese sentido adoptan un enfoque individualizado en la relación riesgo beneficio.

### **Cáncer de cuello uterino**

Se incluyeron 8 guías de práctica clínica de sociedades/grupos de trabajo científico, y 5 guías de gobiernos. La edad de inicio de tamización del cáncer de cuello uterino y el intervalo de la realización de las pruebas de tamización presentan los mayores cambios en las guías revisadas.

La tendencia más reciente tanto en guías de gobiernos como de sociedades/grupos de trabajo es incrementar la edad de inicio de la tamización, de los 21 a los 25 años. Esto está en relación con una alta tasa de sobrediagnóstico de lesiones en población joven. En coherencia, la epidemiología del cáncer de cuello uterino invasivo y de comportamiento agresivo es muy raro antes de los 25 años, ya que muchas condiciones predisponentes como la infección por VPH de alto riesgo pueden resolverse. Por otro lado, se han reportado altas tasas de pruebas innecesarias en mujeres jóvenes con infecciones transitorias de VPH.

El método preferido de tamización ha variado pasando del uso único y principal de la citología cervicouterina, hacía el co-test e incluso la eliminación de la

citología como principal prueba. De hecho, el consenso global actual se centra en el uso de la prueba de VPH sola y la adopción de un enfoque basado en el riesgo y estratificado según los recursos, como la última actualización de la guía de la ASCO 2022, en la que incluso se plantean consideraciones adicionales para la definición de la estrategia de tamización, así como de la conducta según el resultado, tales como, la carga epidemiológica por regiones y los recursos sociales y políticos del entorno.

Basados en la evidencia científica es clara la efectividad del uso de la prueba del VPH en el diagnóstico temprano del cáncer de cuello uterino, con un mejor rendimiento comparado con la citología en términos principalmente de sensibilidad en la detección de lesiones precancerosas. Sin embargo, países de la región como Colombia, Brasil y México, enfrentan barreras en la implementación asociados con un mayor costo y el requerimiento de infraestructura de laboratorios moleculares.

Algunas guías han empezado a abandonar el enfoque único (*one-fits all*-como se le conoce en inglés) y están adoptando un modelo basado en riesgo, como el propuesto en la guía de la ASCCP (*American Society of Colposcopy and Cervical Pathology*) y la GCS (*German Cancer Society*). Estas guías asignan intervalos de tamizaje más largos o cortos dependiendo de los resultados previos y el historial de cada paciente. Las pacientes con riesgo bajo pueden espaciar sus controles, mientras que las de alto riesgo (ej. con VPH persistente) requieren seguimiento más frecuente o inmediato.

### **Cáncer de próstata**

Se incluyeron un total de 11 guías de práctica clínica sobre detección temprana del cáncer de próstata. Para este tipo de cáncer, varias de las guías revisadas no recomiendan el tamizaje organizado (también conocido como sistemático) sino el tamizaje de oportunidad. El cáncer de próstata es raro antes de los 50 años, pero en poblaciones de alto riesgo se ha identificado una incidencia más temprana y agresiva. Es por ello, que dentro de las recomendaciones de las guías sobre la población a tamizar se incluye la recomendación de personalización de la tamización según el riesgo individual. En la mayoría de las guías la recomendación de inicio es a los 50 años, algunas adicionan el condicionante de decidir a iniciar a tamizar posterior a un análisis de cada caso y según decisión individual del paciente posterior a conocer los riesgos del sobrediagnóstico y de falsos positivos. En población de alto riesgo, que incluye historia familiar de cáncer de próstata en primer grado, afrodescendientes, y BRCA2 mutado, se disminuye la edad de inicio hacía los 40 a 45 años.

La principal estrategia diagnóstica recomendada es el PSA. Sin embargo, el PSA tiene baja especificidad, con un congruente riesgo de falsos positivos y la detección de cánceres de bajo riesgo o indolentes, como alternativa, algunas sociedades como la EAU (*European Association of Urology*) y la NCCN, han adicionado a su recomendación el uso de resonancia multiparamétrica de próstata antes de la realización de la biopsia para evitar procedimientos innecesarios. Por su parte, el uso del tacto rectal como prueba principal de tamización ha sido descartada debido a su pobre capacidad de detección (baja sensibilidad). Colombia en este caso es la excepción, sin embargo, se encuentra pendiente la actualización a una guía más reciente.

En cuanto al intervalo de tamización es evidente el uso del enfoque de riesgo para evitar el sobrediagnóstico y las intervenciones innecesarias. Para la tamización del cáncer de próstata, las guías más recientes sugieren una secuencia de la prueba según el resultado y acorde al riesgo, en el que se recomienda la aplicación de un enfoque de “espera vigilada”, especialmente en hombres de menor categoría del riesgo, con PSA estable en el tiempo y bajo.

### **Cáncer colorrectal**

Se incluyeron un total de 8 guías de sociedades/grupos de trabajo científico y 4 guías de gobiernos sobre detección temprana de cáncer colorrectal. Las tendencias en las recomendaciones más actualizadas para la tamización del cáncer colorrectal se centran en la reducción de la edad de inicio, mayor énfasis en pruebas menos invasivas y en la aplicación de un enfoque individualizado basado en el riesgo. En primer lugar, en correlación con un aumento de la incidencia en adultos jóvenes particularmente en regiones como Estados Unidos y Canadá, las guías más recientes (USPSTF 2021, ACG 2021, ACS 2018) han bajado la edad de inicio a los 45 años, mientras que en Colombia y México permanece en 50 años. Por otro lado, aunque el método preferido de tamización es la colonoscopia, hay un mayor impulso por usar pruebas como el FIT anual o la prueba de ADN en heces cada 3 años. Incluso, en algunos países como Canadá y Australia, el FIT se ha convertido en la opción primaria en los programas de tamización poblacional. En particular, se evidencia una diferencia del intervalo de realización de la FIT en Colombia y México, considerando cada 2 años como una alternativa viable.

Finalmente, se evidencia una tendencia en la aplicación de enfoques basados en la categorización del riesgo. Ello denota la aplicación de modelos más flexibles en comparación con modelos con recomendaciones universales que distan de ser accesibles para todas las poblaciones y conllevan riesgos del

rendimiento diagnóstico según el comportamiento epidemiológico del cáncer a nivel local. Las recomendaciones actuales para población de riesgo moderado y alto (según historia familiar y genética o la existencia de condiciones médicas previas como enfermedad inflamatoria intestinal o antecedente de pólipos), ajustan la edad de inicio, el método de tamizaje y el intervalo de tamización. Para la población de riesgo moderado, en general se recomienda el inicio de la tamización a los 40 años o 10 años antes del diagnóstico del familiar afectado y todas las guías recomiendan la realización de la colonoscopia a intervalos más frecuentes (cada 5 años). Por su parte, para la población de alto riesgo algunas guías recomiendan el inicio tan temprano como a los 20 a 25 años, con colonoscopia cada 1 a 2 años, acorde a una evaluación genética y seguimiento especializado.

### **Cáncer de pulmón**

Se incluyeron un total de 10 guías de práctica clínica sobre el diagnóstico temprano de cáncer de pulmón. En particular, comparado con los otros tipos de cáncer, se documentaron una menor cantidad de recomendaciones a partir de guías de gobierno. Incluso, guías como la de México 2022 enfatiza estrategias de diagnóstico oportuno, por encima de recomendaciones de tamización. En particular, las recomendaciones de tamización para este tipo de cáncer resaltan la importancia de la cuantificación exposicional al consumo de tabaco, medido en índice de paquetes año (IPA), para la predicción del riesgo de cáncer de pulmón y con ello la construcción de las recomendaciones de tamización. Aunque el umbral del IPA difiere entre algunas guías (20 en USPSTF/NCCN, 30 en Canadá/CHEST) esto puede estar en relación con evidencia más reciente publicada que documenta la efectividad en la reducción de la mortalidad con la disminución del umbral.

Algunas guías incorporan modelos de predicción de riesgo, mientras que otras se enfocan en tamización universal en grupos definidos. Por ejemplo, CHEST 2021 y NCCN 2025 consideran herramientas como el PLCOM2012 y otros cálculos de vida-ganada para refinar la selección de pacientes.

## **Avances recientes**

### **Cáncer de mama**

El estándar de oro en la detección temprana del cáncer de mama es la mamografía. Sin embargo, la interpretación de las imágenes mamográficas es propensa a falsos positivos y falsos negativos. Recientemente se han desarrollado mecanismos de diagnóstico asistido por inteligencia artificial (IA), con algoritmos avanzados que analizan las imágenes de mamografía

de forma precisa. Por ejemplo, el estudio llevado a cabo por McKinney et al., tomaron bases de datos de pacientes del Reino Unido y los Estados Unidos en quienes se realizó mamografía como estudio de tamización entre 2001 y 2018 y comparó la interpretación de imágenes generada por IA frente a la lectura de radiólogos británicos y americanos. Se encontró una mayor precisión diagnóstica en la lectura mediante IA, disminuyendo la tasa de falsos positivos y negativos en comparación con la interpretación de los radiólogos. Lo anterior presupone la posibilidad de reducir la carga de trabajo para los médicos radiólogos, priorizando casos de alto riesgo y sin comprometer la detección temprana del cáncer de mama<sup>14</sup>.

Por otro lado, el uso de la mamografía 3D, también conocida como tomosíntesis digital mamaria (DBT) ha demostrado superioridad con respecto a la mamografía convencional para la detección de cáncer de mama. El estudio TOSYMA, llevado a cabo en Alemania, aleatorizó mujeres entre los 50 y 69 años a tamización con mamografía de rutina vs DBT más mamografía 2D sintetizada, encontrando mayores tasas de detección de neoplasias mamarias invasivas con el uso de la DBT (detección 48% mayor OR 1,48; 95%CI 1,25-1.75;  $p < 0,001$ ), siendo esta relación más clara en pacientes con mamas densas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la detección de carcinoma ductal in situ ni tasa de llamada a revisión<sup>15</sup>.

Finalmente, se han desarrollado técnicas no invasivas de detección. Por ejemplo, el estudio de Benet y cols. estudió los compuestos orgánicos excretados en la orina mediante espectrometría y cromatografía de masa combinado con modelos de aprendizaje de máquinas. La identificación de metabolitos específicos liberados en presencia de cáncer de mama llevó a la creación de *Blue Box*, un lector de orina basado en una nariz electrónica y un sistema de calentamiento que permite detectar los metabolitos que se vuelven volátiles cuando se calienta la muestra. Lo anterior podría convertirse en un mecanismo libre de radiación para la tamización de cáncer de mama, que podría realizarse incluso en el domicilio<sup>16</sup>.

### **Cáncer de cuello uterino**

Se ha establecido el uso de algoritmos de IA en imágenes de citología cervicovaginal para el diagnóstico temprano del cáncer de cérvix. Por ejemplo, el estudio llevado a cabo por Wang et al., desarrollaron un sistema de detección de cáncer de cuello uterino basado en dos modelos de *deep-learning*, que detecta en citología cervical la presencia de células anormales y les asigna un grado histológico con una sensibilidad y especificidad altas (0,89 y 0,89 respectivamente). Se encontró además un aumento mayor al 13% en

la sensibilidad de detección de lesiones precursoras cuando se incluía la IA en la práctica de los citopatólogos. Lo anterior permitiría mejorar la precisión diagnóstica y disminuir la carga de trabajo de los laboratorios de patología<sup>17</sup>. Por otro lado, el grupo de Karamveer publicó el desarrollo de una herramienta en línea, el CarcinoHPVPred, que predice el riesgo de carcinogenicidad por el HPV a partir de información genómica. Se encontró un alto valor predictivo para la diferenciación de cepas de HPV en alto y bajo riesgo, estableciendo así también el potencial carcinogénico de cada cepa de HPV<sup>18</sup>.

### **Cáncer colorrectal**

Para la detección temprana del cáncer colorrectal, se ha propuesto recientemente la realización de colonoscopias asistidas por inteligencia artificial. Soleymajhani y cols. Llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis de la comparación entre la colonoscopia convencional y la adición de los sistemas computacionales de detección a dicho procedimiento. Se incluyeron 44 ensayos clínicos encontrando una mayor tasa de detección de adenomas (diferencia en tasa de incidencia 0,22 (95%CI 0,16-0,28). La tasa de detección de neoplasia colorrectal avanzada no reveló diferencias significativas con respecto al estándar (0,16 vs 0,15 - 95%CI 1,02 - 1,32). Sin embargo, se reportó importante heterogeneidad entre estudio en cuanto a calidad y tamaño de las biopsias<sup>19</sup>.

Por otro lado, el Cologuard, una prueba multiblanco en heces, ha demostrado una mayor sensibilidad para detectar carcinoma colorrectal y adenomas avanzados en comparación con la prueba inmunológica de materia fecal (FIT). Específicamente, Cologuard demostró una sensibilidad del 92,3 % para la detección temprana de cáncer colorrectal y del 42,4 % para los adenomas avanzados, en comparación con el 73,8 % y el 23,8 % para FIT, respectivamente. Sin embargo, la especificidad de Cologuard para carcinoma colorrectal es del 86,6%, en comparación con el 94,9% para FIT<sup>20</sup>.

### **Cáncer de pulmón**

Se ha discutido el rol de la tomografía computarizada de dosis baja como un mecanismo de detección temprana del cáncer de pulmón, con el potencial de reducir la mortalidad específica de esta neoplasia más de un 20%. El estudio de Huang et al evaluó la adición de sistemas basados en inteligencia artificial a este estándar de cuidado. Las tasas de detección de casos sospechosos de cáncer de pulmón y casos confirmados fueron del 1,06% (n = 108) y del 0,7% (n = 71), respectivamente. Este grupo realizó adicionalmente un análisis de costo efectividad con una razón de 0,09 y 0,13 para sospecha de cáncer de pulmón

y cáncer confirmado respectivamente, sugiriendo un rol en poblaciones con escaso acceso al sistema de salud<sup>21</sup>. Por otro lado, se ha propuesto el rol de la biopsia líquida en cáncer de pulmón, al tratarse de una técnica no invasiva que permite detección temprana, seguimiento y selección personalizada de terapias. Los principales análisis que componen una biopsia líquida son las células tumorales circulantes, el DNA tumoral circulante. Exosomas, microRNA y células tumorales endoteliales, entre otros<sup>22</sup>.

Finalmente, se ha propuesto el análisis de voz como un mecanismo de tamización para el cáncer de pulmón, bajo el racional de que aún tras control por estado emocional, ingesta de cafeína, tabaquismo, género, índice de masa corporal, etc. los cambios patológicos en el sistema respiratorio que se dan con la neoplasia pueden conducir a cambios detectables en la producción de la voz que, si bien pueden ser imperceptibles para el oído humano, sí se pueden detectar mediante IA<sup>23</sup>.

### **Cáncer de próstata**

En cuanto a las imágenes que pueden detectar cáncer de próstata en estadios iniciales, se encuentra la resonancia multiparamétrica. Un estudio reciente llevado a cabo por Lin y cols. demostró que la integración de IA a la resonancia multiparamétrica mediante un algoritmo de aprendizaje profundo en cascada logra una sensibilidad de detección de lesiones comparable a médicos radiólogos<sup>24</sup>. El algoritmo identificó el 96% (282 de 294; IC del 95%: 94%, 98%) de todos los participantes con cáncer de próstata, mientras que el radiólogo identificó el 98% (287 de 294; IC del 95%: 96%, 99%; P = .23). El algoritmo identificó el 84% (103 de 122), el 96% (152 de 159), el 96% (47 de 49), el 95% (38 de 40) y el 98% (45 de 46) de los participantes con lesiones ISUP GG 1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente. Lo anterior postula la adición de IA como una alternativa para la detección temprana. Finalmente, la resonancia multiparamétrica se ha combinado con ultrasonido transrectal para la toma de biopsias guiadas por imagen<sup>25</sup>.

### **Desafíos y barreras**

La desigualdad en Colombia también afecta la posibilidad de acceder a las estrategias de tamización para las poblaciones más vulnerables. Un estudio retrospectivo sobre la adherencia a las recomendaciones de tamización para cáncer de mama utilizando bases de datos administrativas, encontró que, pese a que la adherencia a estas recomendaciones se asocia con una mejor supervivencia por cáncer de mama, existe una diferencia geográfica significativa en el cumplimiento de esta estrategia siendo tan baja como 9% en la región Pacífica y Oriental frente a 37%

de la región centro o 28% en Bogotá DC<sup>26</sup>. Esto debería traducirse en que las guías nacionales contengan recomendaciones específicas sobre cómo incorporar las estrategias escogidas en todas las regiones y así garantizar el acceso a regiones que hoy tienen un nivel de adherencia extremadamente bajo. Estas estrategias deben ser multimodales y contemplar la creación de la infraestructura necesaria para la toma y procesamiento de las muestras e incluso políticas públicas de compensación por el tiempo empleado en realizar estos procedimientos para las personas que lo requieran.

Otro punto importante al comparar las guías colombianas para tamización con respecto a las de otros países del mundo, es la edad de inicio de los programas. Para el caso del cáncer colorrectal, por ejemplo, Puentes-Leal et al., publicaron en 2024 un análisis de costo utilidad para el inicio de tamización para cáncer colorrectal a partir de los 45 años desde la perspectiva del sistema de salud de Colombia<sup>27</sup>. En este estudio encontraron que a pesar de que disminuir la edad de inicio de tamización es una estrategia dominante, estos resultados asumen una cobertura universal para la tamización en estos grupos etarios, algo que en Colombia no se cumple, por lo tanto, se debe aún priorizar a la población de mayor riesgo que aún no logra una cobertura aceptable antes de disminuir la edad lo que generaría un mayor gasto de recursos para un beneficio puede ser menor.

El sobrediagnóstico y sobretratamiento es otro problema que debe abordarse en las guías de tamización. Para el cáncer de próstata, por ejemplo, las estrategias de tamización de base poblacional comparadas con las de oportunidad no han mostrado mejorar la supervivencia relacionada con la enfermedad, pero sí incrementar el número de pruebas positivas y procedimientos derivados de ellos<sup>28</sup>. Por esto algunos autores han resaltado que específicamente para esta condición en Colombia parecería que las últimas guías nacionales (2013) requieren sólo ajustes menores siendo más importante para nuestro país tratar de superar las barreras culturales, logísticas, administrativas y educativas para tomar una decisión mejor informada sobre el riesgo beneficio de estas pruebas de tamización<sup>29</sup>.

En cáncer de mama también se pueden encontrar situaciones similares. Aun asumiendo que la tamización para cáncer de mama puede reducir la mortalidad en un 15%, el sobrediagnóstico y sobretratamiento podría ser cercano a un 30%, por cada 2000 mujeres invitadas a participar por 10 años en estos programas solo una evitaría la muerte por cáncer de mama mientras diez de ellas serían diagnosticadas y tratadas posiblemente sin necesidad<sup>30</sup>.

A esto debemos sumar el estrés emocional y ansiedad que producen en las personas los resultados de una prueba anormal de tamización.

## Propuestas y oportunidades

Como se ha descrito en secciones previas, las herramientas basadas en inteligencia artificial y machine learning permiten establecer una mayor detección, precisión y tasas de detección de neoplasias tempranas. Se propone la implementación de modelos de IA en mamografías, citologías y colonoscopia para una detección más precisa. Adicionalmente, el uso de biopsias líquidas y otros métodos no invasivos mejora el acceso de poblaciones de riesgo. El incorporar nuevas tecnologías a la detección temprana de neoplasias permitirá ampliar la población blanca y mejorar la detección de neoplasias.

## Conclusión

Existen grandes diferencias entre las recomendaciones de tamización propuestas por guías gubernamentales y de sociedades/grupos de trabajo científicos, así como entre los diferentes países alrededor del mundo. Los puntos con mayor discordancia son la edad de inicio de tamización y el tipo de prueba a realizar para cada país. Existe muy poca información en las guías sobre aspectos logísticos, económicos y operativos para garantizar que se cumplan los objetivos trazados en la estrategia de tamización. El desarrollo de pruebas menos invasivas, con mayor precisión diagnóstica y empleando herramientas como la inteligencia artificial seguramente cambiarán las recomendaciones actuales de las guías, que, a pesar del tiempo, siguen siendo en su gran mayoría válidas.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como en la redacción del manuscrito, haciéndose responsables de su contenido.

## Referencias

1. Crosby D, Bhatia S, Brindle KM, Coussens LM, Dive C, Emberton M, et al. Early detection of cancer. *Science* [Internet]. 2022 Mar 18 [cited 2025 Mar 3];375(6586):eaay9040. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aay9040>
2. Welch HG, Bergmark R. Cancer Screening, Incidental Detection, and Overdiagnosis. *Clin Chem*. 2024 Jan 4;70(1):179–89.
3. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med*. 2001 Apr;20(3 Suppl):21–35.
4. Croskerry P. Clinical Decision Making. In: Barach PR, Jacobs JP, Lipshultz SE, Laussen PC, editors. *Pediatric and Congenital Cardiac Care* [Internet]. London: Springer London; 2015 [cited 2025 Mar 3]. p. 397–409. Available from: [https://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-6566-8\\_33](https://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-6566-8_33)
5. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principios y métodos del examen colectivo para identificar enfermedades [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 1969 [cited 2025 Mar 3]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/41505>
6. Wender RC, Brawley OW, Fedewa SA, Gansler T, Smith RA. A blueprint for cancer screening and early detection: Advancing screening's contribution to cancer control. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan;69(1):50–79.
7. Bretthauer M, Kalager M. Principles, effectiveness and caveats in screening for cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2025 Mar 3];100(1):55–65. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.8995>
8. Rintala S, Dahlstrom KR, Franco EL, Louvanto K. A synthesis of evidence for cancer-specific screening interventions: A *Preventive Medicine* Golden Jubilee Review. *Prev Med* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Mar 3];167:107395. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743522004601>
9. Fitzgerald RC, Antoniou AC, Fruk L, Rosenfeld N. The future of early cancer detection. *Nat Med*. 2022 Apr;28(4):666–77.
10. Pashayan N, Pharoah PDP. The challenge of early detection in cancer. *Science*. 2020 May 8;368(6491):589–90.
11. Welch HG, Kramer BS, Black WC. Epidemiologic Signatures in Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Oct 3 [cited 2025 Mar 3];381(14):1378–86. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMSr1905447>
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec [cited 2025 Mar 3];5(1):210. Available from: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
13. Philpotts LE, Grewal JK, Horvath LJ, Giwerc MY, Staib L, Etesami M. Breast Cancers Detected during a Decade of Screening with Digital Breast Tomosynthesis: Comparison with Digital Mammography. *Radiology*. 2024 Sep;312(3):e232841.
14. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafiyan H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature* [Internet]. 2020 Jan 2 [cited 2025 Mar 3];577(7788):89–94. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1799-6>
15. Heindel W, Weigel S, Gerß J, Hense HW, Sommer A, Krischke M, et al. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 May [cited 2025 Mar 3];23(5):601–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204522001942>

16. Giró Benet J, Seo M, Khine M, Gumà Padró J, Pardo Martínez A, Kurdahi F. Breast cancer detection by analyzing the volatile organic compound (VOC) signature in human urine. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Mar 3];12(1):14873. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-17795-8>
17. Wang J, Yu Y, Tan Y, Wan H, Zheng N, He Z, et al. Artificial intelligence enables precision diagnosis of cervical cytology grades and cervical cancer. *Nat Commun*. 2024 May 22;15(1):4369.
18. Karamveer K, Tiwary BK. CarcinoHPVPred: An ensemble of machine learning models for HPV carcinogenicity prediction using genomic data. *Carcinogenesis* [Internet]. 2022 Sep 28 [cited 2025 Mar 3];bgac079. Available from: <https://academic.oup.com/carcin/advance-article/doi/10.1093/carcin/bgac079/6726463>
19. Soleymanjahi S, Huebner J, Elmansy L, Rajashekar N, Lüdtke N, Paracha R, et al. Artificial Intelligence-Assisted Colonoscopy for Polyp Detection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2024 Dec [cited 2025 Mar 3];177(12):1652–63. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/ANNALS-24-00981>
20. Burke CA, Lieberman D, Feuerstein JD. AGA Clinical Practice Update on Approach to the Use of Noninvasive Colorectal Cancer Screening Options: Commentary. *Gastroenterology* [Internet]. 2022 Mar [cited 2025 Mar 3];162(3):952–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650852103732X>
21. Huang F, Lin X, Hong Y, Li Y, Li Y, Chen WT, et al. The feasibility and cost-effectiveness of implementing mobile low-dose computed tomography with an AI-based diagnostic system in underserved populations. *BMC Cancer* [Internet]. 2025 Feb 25 [cited 2025 Mar 3];25(1):345. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-025-13710-2>
22. Li W, Liu JB, Hou LK, Yu F, Zhang J, Wu W, et al. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring. *Mol Cancer* [Internet]. 2022 Dec [cited 2025 Mar 3];21(1):25. Available from: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-022-01505-z>
23. Ankişhan H, Ulucanlar H, Aktürk İ, Alphan Kavak K, Bağcı U, Mustafa Yenigün B. Early stage lung cancer detection from speech sounds in natural environments. *Biomed Signal Process Control* [Internet]. 2024 Oct [cited 2025 Mar 3];96:106628. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1746809424006864>
24. Lin Y, Yilmaz EC, Belue MJ, Harmon SA, Tetreault J, Phelps TE, et al. Evaluation of a Cascaded Deep Learning-based Algorithm for Prostate Lesion Detection at Biparametric MRI. *Radiology* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Mar 3];311(2):e230750. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.230750>
25. Tyson MD, Arora SS, Scarpato KR, Barocas D. Magnetic resonance-ultrasound fusion prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2016 Jul;34(7):326–32.
26. Buitrago G, Eslava Schmalbach JH, Junca EG, Gamboa Garay O, Saldaña Espinel LE, Guevara Cruz OA, et al. Adherencia a las recomendaciones de tamizaje con mamografía y su asociación con la supervivencia en mujeres tratadas por cáncer de mama en Colombia | *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* [Internet]. [cited 2025 Mar 3]. Available from: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/650>
27. Leal GAP, Rodríguez MP, Torres EP. Cost-Utility Analysis of Colorectal Cancer Screening Starting at Age 45 Compared to Age 50 in Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2024 Dec 23 [cited 2025 Mar 3];39(4):386–99. Available from: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/1241>
28. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality: The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2018 Mar 6 [cited 2025 Mar 3];319(9):883. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2673968>
29. Murillo RH. Tamización del cáncer de próstata en Colombia: ¿Es posible superar la controversia? *Urol Colomb* [Internet]. 2022 Mar [cited 2025 Mar 3];31(1):3–5. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2027-01192022000100003](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2027-01192022000100003)
30. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 4;2013(6):CD001877.
31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp. Cardiol*. 2021 Sep;74(9):790–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893221002748>.



## El rol de la hematopoyesis clonal en enfermedades neoplásicas y no neoplásicas: Implicaciones diagnósticas y manejo en la era de la medicina de precisión

### The role of clonal hematopoiesis in neoplastic and non-neoplastic diseases: Diagnostic implications and management in the era of precision medicine

Paola Omaña-Orduz<sup>1,2</sup>, Virginia Abello-Polo<sup>1,2\*</sup>, Jorge A. Daza-Buitrago<sup>1,2</sup>, Carlos Gómez-Calcedero<sup>1,2</sup>, Maira Alejandra Murcia-Linares<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad Funcional Clínica de Leucemia, Linfoma y Mieloma, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Grupo de Investigación GIGA, Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia

Recibido: 08/01/2025

Aceptado: 28/03/2025

#### Resumen

La hematopoyesis clonal es un fenómeno biológico en el que las células hematopoyéticas adquieren mutaciones somáticas con el envejecimiento, detectándose con mayor frecuencia en individuos mayores de 65 años. Estas mutaciones, aunque inicialmente asintomáticas, no se limitan al sistema hematopoyético y pueden afectar órganos sólidos, influenciadas por factores proinflamatorios y de riesgo asociados a diversas enfermedades. Este proceso está vinculado tanto a patologías neoplásicas, como leucemias y síndromes mielodisplásicos, como a condiciones no neoplásicas, incluyendo enfermedades cardiovasculares, inflamatorias y autoinmunes. En esta revisión, se aborda la importancia de comprender la incidencia, los criterios diagnósticos, la clasificación y la fisiopatología de la hematopoyesis clonal, así como su relación con enfermedades oncológicas y no oncológicas. Se destacan conceptos clave como la hematopoyesis clonal de significado incierto (CHIP), la citopenia clonal de significado indeterminado (CCUS) y las alteraciones cromosómicas en mosaico (mCAs), que son fundamentales para el diagnóstico y manejo de estos pacientes. Además, se explora el papel de mutaciones en genes como DNMT3A, TET2 y JAK2, y su impacto en la progresión a neoplasias y otras enfermedades. La epidemiología de la hematopoyesis clonal es compleja, ya que muchas mutaciones se detectan incidentalmente en pacientes con otras neoplasias. Estudios recientes sugieren que hasta el 95% de los individuos sanos mayores de 50 años presentan mutaciones relacionadas, lo que subraya su relevancia clínica. Factores ambientales, como la quimioterapia, la radiación y el tabaquismo, también influyen en la expansión clonal, mientras que la inflamación crónica parece desempeñar un papel en su desarrollo y progresión. Esta revisión también destaca la importancia de las clínicas especializadas en hematopoyesis clonal, que ofrecen un enfoque multidisciplinario para el diagnóstico, seguimiento y manejo de estos pacientes. Se enfatiza la necesidad de un monitoreo regular, especialmente en aquellos con mutaciones de alto riesgo, y se proporcionan recomendaciones prácticas para el tamizaje cardiovascular y oncológico. En conjunto, este trabajo busca proporcionar una visión integral de la hematopoyesis clonal, resaltando su impacto en la salud y la necesidad de un manejo clínico especializado para mejorar los desenlaces de los pacientes.

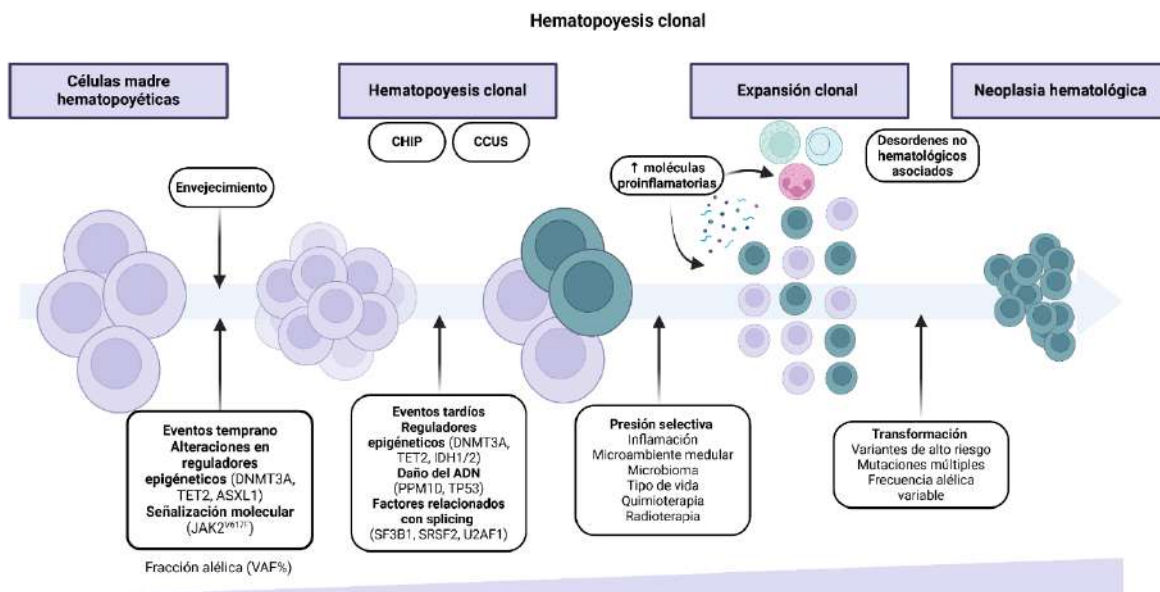
**Palabras clave:** Hematopoyesis clonal. Mutaciones somáticas. Neoplasias mieloides. Enfermedad cardiovascular. Envejecimiento.

\*Correspondencia: Virginia Abello. vabello@fctic.org

## Abstract

Clonal hematopoiesis is a biological phenomenon in which hematopoietic cells acquire somatic mutations with aging, most frequently detected in individuals over 65. Although initially asymptomatic, these mutations are not limited to the hematopoietic system and can affect solid organs, influenced by proinflammatory and risk factors associated with various diseases. This process is linked to both neoplastic pathologies, such as leukemias and myelodysplastic syndromes, and non-neoplastic conditions, including cardiovascular, inflammatory, and autoimmune diseases. This review addresses the importance of understanding the incidence, diagnostic criteria, classification, and pathophysiology of clonal hematopoiesis and its relationship with oncological and non-oncological diseases. Key concepts such as clonal hematopoiesis of undetermined significance (CHIP), clonal cytopenia of undetermined significance (CCUS), and mosaic chromosomal alterations (mCAs), which are central to the diagnosis and management of these patients, are highlighted. In addition, the role of mutations in genes such as DNMT3A, TET2, and JAK2 and their impact on the progression to malignancies and other diseases is explored. The epidemiology of clonal hematopoiesis is complex, as many mutations are detected incidentally in patients with different malignancies. Recent studies suggest that up to 95% of healthy individuals over 50 present related mutations underlining their clinical relevance. Environmental factors, such as chemotherapy, radiation, and smoking, also influence chronic inflammation appears to play a role in its development and progression. This review also highlights the importance of specialized clonal hematopoiesis clinics, which offer a multidisciplinary approach to diagnosing, following up, and managing these patients. The need for regular monitoring is emphasized, especially in those with high-risk mutations, and practical recommendations for cardiovascular and oncologic screening are provided. Taken together, this work aims to provide a comprehensive view of clonal hematopoiesis, highlighting its impact on health and the need for specialized clinical management to improve patient outcomes.

**Keywords:** Clonal hematopoiesis. Somatic mutations. Myeloid neoplasms. Cardiovascular disease. Aging.



## Puntos clave

- La hematopoyesis clonal es un proceso en el que las células hematopoyéticas adquieren mutaciones somáticas con el envejecimiento.
- La frecuencia de detección de mutaciones relacionadas con la hematopoyesis clonal aumenta con la edad, especialmente en personas mayores de 65 años. Factores ambientales, como la quimioterapia, la radiación y el tabaquismo, así como la inflamación crónica, influyen en su desarrollo y expansión.
- Se describen entidades clave como la hematopoyesis clonal de significado incierto (CHIP) y la citopenia clonal de significado indeterminado (CCUS), que son fundamentales para el diagnóstico. Estas condiciones se caracterizan por la presencia de mutaciones en genes asociados a neoplasias hematológicas, como DNMT3A, TET2 y JAK2.
- La hematopoyesis clonal no solo está relacionada con neoplasias, sino también con enfermedades cardiovasculares, hepatopatías crónicas, enfermedad renal, gota y enfermedades autoinmunes. Mutaciones en genes como TET2 y JAK2 están implicadas en la aceleración de procesos inflamatorios y ateroscleróticos.
- 5. Dada la complejidad de la hematopoyesis clonal, se recomienda un enfoque multidisciplinario en clínicas especializadas. El seguimiento incluye monitoreo regular de hemogramas, evaluación de riesgo cardiovascular y tamizaje oncológico, especialmente en pacientes con mutaciones de alto riesgo, como TP53 y PPM1D

## Resumen gráfico

### Introducción

La hematopoyesis clonal es la adquisición de cambios mutacionales en células hematopoyéticas con el paso de los años. Estas mutaciones se detectan en individuos sanos, con un aumento en la frecuencia de detecciones en mayores de 65 años<sup>1,2</sup>, como se evidencia en la **Figura 1**. Estas mutaciones no están restringidas únicamente a células hematopoyéticas y pueden ocurrir de forma somática, afectando órganos sólidos en relación con factores proinflamatorios o de riesgo para la adquisición de enfermedades determinadas. Es de vital importancia conocer la incidencia de hematopoyesis clonal, los criterios diagnósticos y su clasificación, así como su fisiopatología y las asociaciones que tiene con enfermedad neoplásica y no neoplásica. En entendimiento de esta patología es el interés de esta revisión, además de introducir a las clínicas de hematopoyesis clonal como una opción en centros hospitalarios de alta complejidad para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes que la presentan.

### Definiciones en hematopoyesis clonal

#### Hematopoyesis clonal de la línea mieloide

**Hematopoyesis clonal de significado incierto (CHIP):** Presencia de mutaciones somáticas en genes asociados a leucemia con una variante alélica (VAF) >2% en ausencia de diagnóstico de enfermedad hematológica o citopenias.

**Citopenia clonal de significado indeterminado (CCUS):** presencia de citopenias persistente e inexplicadas, sin hallazgos relacionados a mielodisplasia, en contexto de presencia de CHIP. Los criterios de la OMS para citopenias relacionadas a hematopoyesis

clonal son: anemia (hemoglobina <12g/dL en mujeres y <13g/dL en hombres), trombocitopenia (plaquetas menores a  $150 \times 10^9$  células/L), neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos menor a  $1.8 \times 10^9$  células/L)<sup>3,4</sup>.

**Alteraciones cromosómicas en mosaico (mCAs):** amplificaciones, deleciones y pérdida de la heterogeneidad.

El CHIP y CCUS se describen en mayores de 70 años entre un 10-20% y los modificadores epigenéticos más frecuentemente mutados (87%) son DNMT3A, ASXL1 y TET2, con el porcentaje restante representado en mutaciones del JAK2, TP53, SF3B1 y SRSF2<sup>5,6</sup>.

#### Hematopoyesis clonal de la línea linfoide

La hematopoyesis clonal de línea linfoide es un hallazgo relativamente reciente, por lo que la asociación a neoplasia linfoide no está completamente descrita.

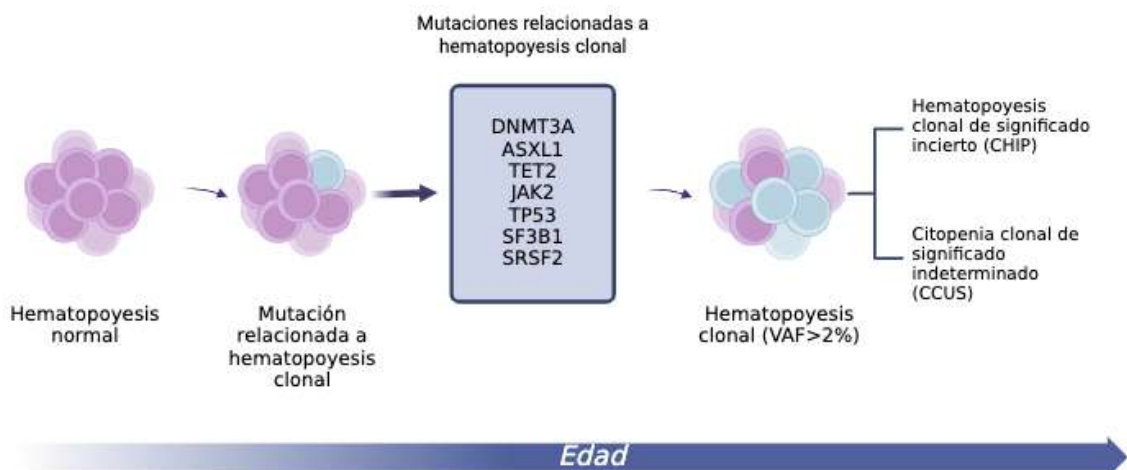
**Hematopoyesis clonal de significado incierto linfoide (L-CHIP):** Presencia de CHIP asociado a drivers genéticos de malignidad linfoide.

#### Otras definiciones

**Hematopoyesis clonal con drivers desconocidos (CHUD):** Hematopoyesis clonal sin la posibilidad de detectar mutaciones en genes conocidos, bien sea porque no están caracterizadas, son no codificantes o epigenéticas.

**Micro hematopoyesis clonal (Micro CH):** Se refiere a la presencia de hematopoyesis clonal en ausencia de variante alélica suficiente para definir un CHIP.

### Epidemiología



**Figura 1.** La hematopoyesis clonal se relaciona con la edad. Las definiciones se relacionan a la presencia de citopenias.

Los datos epidemiológicos de hematopoyesis clonal son difíciles de determinar, dado que un porcentaje significativo corresponden a hallazgos incidentales en pacientes con otras neoplasias. Un estudio, por ejemplo, evidencia una incidencia de 25% de CHIP en pacientes con tumores sólidos, siendo 4,5% de éstas mutaciones relacionadas a leucemia aguda. Al usar estudios más sensibles (detección de micro-CH) se describe presencia de mutaciones relacionadas a hematopoyesis clonal el 95% de individuos sanos con edades entre los 50 y 60 años<sup>7</sup>. En 2017, el grupo del Md Anderson<sup>8</sup> realizó un estudio de casos y controles en el cual buscaron la presencia de hematopoyesis clonal previo a tratamiento oncológico por tumores sólidos en pacientes que presentaron posteriormente neoplasias relacionadas a terapia. Incluyen 14 pacientes en el grupo de estudio, de los cuales cinco (31%) presentan LMA-t y nueve (69%) presentan SMD-t. El tiempo de latencia entre la neoplasia primaria y el segundo diagnóstico fue de tres años. Al realizar el estudio molecular en las muestras previas al inicio del tratamiento se detectaron 21 mutaciones previas (72%) en 10/14 pacientes, mientras que en el grupo control se detectaron 22 mutaciones (31%) en 17/54 pacientes.

### Origen de la hematopoyesis clonal

Las mutaciones somáticas que llevan a la hematopoyesis clonal se pueden adquirir en los primeros años de vida. Estas mutaciones se acumulan a lo largo de los años y pueden considerarse un tipo de reloj molecular que marque la dinámica de las células con mutaciones clonales, ya sean malignas o no<sup>5</sup>.

La dinámica de la hematopoyesis clonal es específica del genotipo<sup>1,5</sup>. Por ejemplo, las clonas mutantes de DNMT3A tienen un rápido crecimiento en jóvenes, con una desaceleración en edades mayores.

El ambiente también juega un papel importante en la hematopoyesis clonal, ya que existe presión intrínseca y extrínseca para la adquisición o expansión clonal. La quimioterapia y la radiación con claros ejemplos; la quimioterapia citotóxica se asocia con expresión/expansión de clonas TP53 y PPM1D, particularmente en pacientes que reciben platinos<sup>5</sup>. Estudios de secuenciación profunda sugieren que se trata de la expansión de clonas previamente adquiridas más que de daños directos sobre el ADN.

El tabaquismo también está moderadamente asociado con mutaciones en *ASXL1*, lo que sugiere que el estrés celular mediado por toxinas contribuye al desarrollo y expansión de la hematopoyesis clonal<sup>5</sup>. Los desenlaces son peores en hombres con hematopoyesis clonal asociada a neoplasia mieloide, lo cual está

probablemente relacionado a mutaciones en factores de splicing y *ASXL1*, aunque no existe una relación causal clara<sup>5</sup>. La inflamación crónica también está relacionada con la hematopoyesis clonal, ya que puede llevar a la selección clonal, proliferación y renovación. Un ejemplo es la anemia aplásica, donde algunos genotipos de hematopoyesis clonal tienen una ventaja competitiva que lleva a la destrucción de los precursores hematopoyéticos mediante células T citotóxicas. Sin embargo, la evidencia sobre la relación entre la inflamación y el crecimiento de clonas patológicas es limitada<sup>9</sup>.

Las mutaciones de línea germinal, especialmente, aquellas relacionadas con síndromes de falla medular, aumentan el riesgo de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico<sup>5</sup>, probablemente debido a un mecanismo somático de compensación que lleva a la adquisición de mutaciones relacionadas con hematopoyesis clonal.

### Neoplasias asociadas a hematopoyesis clonal

Aunque los *drivers* moleculares de hematopoyesis clonal mieloide son reconocidos como iniciadores de neoplasia hematológica, el riesgo absoluto de transformación a neoplasia se mantiene bajo, con una tasa estimada de transformación mieloide de aproximadamente 0,5-1% al año<sup>5</sup>. La probabilidad de transformación está determinada por la presencia de alteraciones moleculares y hematológicas específicas. Las mutaciones en genes del spliceosoma (*U2AF1*, *SRSF2*), *TP53*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2* y *RUNX1* tienen un alto riesgo de evolución a neoplasia mieloide<sup>1,5,10,11</sup>. El tamaño de la clona y su composición también influyen en este riesgo.

La escala CHRS (por sus siglas en inglés *Clonal Hematopoiesis Risk Score*<sup>12</sup> permite estratificar el riesgo de progresión a neoplasia mieloide con base en ocho características: a. Mutaciones en genes de alto riesgo (*JAK2*, *TP53*, *IDH1*, *IDH2*, *RUNX1* o *FLT3*); b. Mutación simple en *DNMT3A*; c. *VAF*  $\geq 20\%$ ; d. Presencia  $\geq 2$  mutaciones, volumen corpuscular medio  $\geq 100$  femtolitros; e. Ancho de distribución eritrocitario (*ADE*)  $\geq 15\%$ ; f. Presencia de *CCUS* o *CHIP* y edad mayor a 65 años. En el estudio de validación de la escala se analizó la información derivada de la secuenciación genómica completa, encontrando 11.337 alteraciones que cumplieron los criterios para *CHIP* o *CCUS*. El puntaje CHRS permitió clasificar a los individuos como de riesgo alto (*CHRS*  $\geq 12.5\%$ ), intermedio (*CHRS* 10-12) o bajo riesgo (*CHRS*  $< 9.5$ ), con una incidencia acumulada de transformación a neoplasia mieloide a 10 años del 52.2%, 1,8% y 0.7%, respectivamente. En cuanto a las neoplasias linfoides el grupo de Niroula<sup>13</sup> demostró un aumento del riesgo de LLC en 20.5 veces en pacientes con L-CHIP. Aun así, el

significado de la L-CHIP con algunas neoplasias no es del todo claro.

### **Hematopoyesis clonal relacionada a terapia**

Como se mencionó previamente, se ha descrito la emergencia de hematopoyesis clonal en pacientes con patología oncológica no hematológica que recibieron algún tipo de terapia, lo cual explica la incidencia tardía de neoplasias mieloides de mal pronóstico. Las mutaciones en genes de respuesta al daño de ADN son las más descritas, pero también se han observado mutaciones en TET2, RUNX1 y SRSF2<sup>8,14</sup>. Los principales agentes quimioterapéuticos en que se ha descrito la asociación son los platinos, los inhibidores de la topoisomerasa II y la radiación.

### **Hematopoyesis clonal y trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)**

En el ámbito del TPH la identificación de hematopoyesis clonal en el donante o el receptor cambia los desenlaces. Se ha descrito que los pacientes con CHIP y diagnóstico de linfoma y mieloma que reciben un trasplante autólogo, la supervivencia global es menor, y el riesgo de riesgo de neoplasia mieloide relacionada a terapia y la incidencia de enfermedad cardiovascular es mayor<sup>1,5</sup>. En trasplante alogénico, existe injerto de las clonas patológicas, pero las consecuencias dependen del genotipo, siendo mayor el riesgo en mutaciones del TP53 o genes relacionados a los factores de splicing. Para DNMT3A se ha encontrado que el riesgo de recaída es menor, pero hay mayor incidencia de enfermedad de injerto contra huésped<sup>5</sup>.

## **Desenlaces no oncológicos de la hematopoyesis clonal**

### **Enfermedad cardiovascular**

La enfermedad cardiovascular isquémica también ha sido asociada con la CHIP/CCUS, particularmente con mutaciones en JAK2 y TET2, aunque también se ha descrito con DNMT3A y ASXL1. Los estudios en ratas trasplantadas con clonas TET2 mutadas demostraron una aceleración en la formación de la placa aterosclerótica, además de activación de inflamasa, expresión de interleucina 1B, IL6 y otras moléculas proinflamatorias<sup>1,5</sup>. En cuanto a JAK2, se ha demostrado que los neutrófilos con la mutación activan las integrinas  $\beta 1$  y  $\beta 2$ , llevando a la formación de la placa aterosclerótica. Esta interacción entre la producción de mediadores proinflamatorios y el daño endotelial con los macrófagos clonales tiene un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular. Igualmente, esta relación depende de la presencia o no de factores de riesgo

cardiovascular. Los estudios han demostrado que los pacientes con CHIP/CCUS que además tienen un riesgo cardiovascular elevado tienen dos veces más riesgo de presentar un evento coronario agudo o un ACV. El tamaño de la clona también es pronóstico para enfermedad cardiovascular isquémica, encontrando un mayor riesgo en pacientes con VAF  $\geq 10\%$ . Esta asociación de la hematopoyesis clonal con enfermedad cardiovascular ha llevado a la investigación de moléculas anti-inflamatorias como el canakinumab, que en el estudio CANTOS<sup>15</sup> demostró una disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares en comparación con placebo en pacientes con hematopoyesis clonal y mutaciones en TET2.

### **Otras enfermedades inflamatorias**

Otras patologías relacionadas con la hematopoyesis clonal incluyen la hepatopatía crónica<sup>16</sup>, la enfermedad renal crónica<sup>17</sup>, gota<sup>18</sup>, enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>19,20</sup> y osteoporosis<sup>21</sup>. La hepatopatía crónica es tal vez la patología más relacionada con CHIP; pacientes con VAF  $\geq 10\%$  tienen el doble de riesgo de cirrosis no alcohólica e hígado graso. Las mutaciones en JAK2 son las más asociadas, seguidas por TET2. Algunos modelos también sugieren que las mutaciones en TET2 aumentan la incidencia de obesidad inducida por resistencia a la insulina, lo que también podría incrementar el riesgo de diabetes mellitus tipo 2<sup>2</sup>.

### **Enfermedad autoinmune**

Recientemente, se ha investigado la relación entre la hematopoyesis clonal y las enfermedades autoinmunes. Se ha detectado hematopoyesis clonal en el 30% de los pacientes con vasculitis ANCA positivos, se ha descrito alguna relación entre la artritis reumatoide y la incidencia de neoplasia mieloide. En el síndrome VEXAS (vacuolas, enzima ligada a X, autoinmune, somático), se ha descrito un desorden hematopoyético clonal causado por la mutación del UBA1, que provoca enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición tardía asociada a síndrome mielodisplásico<sup>9</sup>.

## **Seguimiento del paciente con hematopoyesis clonal: la importancia de las clínicas especializadas**

La detección de la hematopoyesis clonal representa un reto no solo para los hematólogos, sino para la medicina en general. Se trata de pacientes asintomáticos, que pueden o no presentar alteraciones en el hemograma, lo que dificulta el diagnóstico. En instituciones dedicadas al seguimiento y al tratamiento del cáncer, existen clínicas de hematopoyesis clonal, donde ingresan pacientes con citopenias y detección

de clonas anormales, pacientes en quienes se detectan mutaciones relacionadas con hematopoyesis clonal durante estudios de médula ósea para otra patología, o pacientes en quienes se identifican clonas presuntamente relacionadas con hematopoyesis clonal en estudios de secuenciación para neoplasias sólidas.

No existe un consenso sobre cómo deben ser seguidos estos pacientes, pero es importante reconocer que aquellos con hematopoyesis clonal requieren una valoración multidisciplinaria que les permita llevar una vida normal con un control adecuado de factores de riesgo, siguiendo las recomendaciones de las clínicas especializadas.

El grupo del MD Anderson ha liderado el estudio de la hematopoyesis clonal y hace las siguientes recomendaciones de seguimiento

- Amizaje para cáncer según las recomendaciones institucionales.
- Considerarse aplicación de esquemas de vacunación según las recomendaciones de cada país.
- Dado el alto riesgo cardiovascular estos pacientes deben ingresar a un programa de tamizaje. Este programa incluye seguimiento con perfil lipídico, hemoglobina glicosilada y función tiroidea cada 6-12 meses. En pacientes mayores de 40 años sin angina, se deben aplicar escalas de riesgo cardiovascular ateroesclerótico; en menores, se propone la realización de una angiografía coronaria por tomografía.
- En cuanto a detección temprana de leucemia aguda se recomienda el monitoreo con hemograma y, en casos específicos, la realización de estudios de médula ósea dependiendo del riesgo individual de progresión a neoplasia mieloides según el CHRS. En general, un hemograma cada 3-12 meses es adecuado, y la indicación de un nuevo estudio de médula ósea con estudio mutacional solo se daría si hay profundización de las citopenias o aparecen síntomas.
- Se recomienda un abordaje multidisciplinario en pacientes con neoplasias sólidas y hematopoyesis clonal concurrente con identificación de mutaciones de alto riesgo de expansión clonal y progresión a neoplasias relacionadas a terapia, como los son TP53 y PPM1D. En estos casos, es importante definir el riesgo-beneficio de la terapia antineoplásica y explicar claramente al paciente el alto riesgo de segundas neoplasias.

## Conclusiones

La hematopoyesis clonal (HC) es un fenómeno asociado al envejecimiento, caracterizado por la acumulación de mutaciones somáticas en células hematopoyéticas. Su prevalencia aumenta significativamente en individuos mayores de 65 años y está influenciada por factores ambientales como la quimioterapia, la radiación, el tabaquismo y la inflamación crónica.

Las mutaciones en genes como *DNMT3A*, *TET2* y *JAK2* desempeñan un papel central en la patogénesis de la hematopoyesis clonal. Estas mutaciones están asociadas no solo con el desarrollo de neoplasias hematológicas (por ejemplo, leucemias y síndromes mielodisplásicos), sino también con enfermedades no neoplásicas, como enfermedades cardiovasculares, hepatopatías crónicas y trastornos autoinmunes.

El riesgo anual de transformación a neoplasias mieloides es generalmente bajo (0,5-1%), pero aumenta significativamente en presencia de mutaciones en genes de alto riesgo (*TP53*, *SRSF2*, *JAK2*) y en pacientes con citopenias persistentes (CCUS). La escala de riesgo de hematopoyesis clonal (CHRS, por sus siglas en inglés) es una herramienta valiosa para estratificar el riesgo de progresión a neoplasias mieloides.

La hematopoyesis clonal también tiene un impacto profundo en enfermedades no oncológicas, particularmente en la enfermedad cardiovascular isquémica, donde mutaciones en *TET2* y *JAK2* promueven la inflamación y aceleran la aterosclerosis. Esto subraya la importancia de un enfoque de manejo integral que incluya el control de factores de riesgo cardiovascular y la consideración de terapias antiinflamatorias en pacientes seleccionados.

El manejo de la hematopoyesis clonal requiere un enfoque multidisciplinario y especializado, con seguimiento regular en clínicas dedicadas. Teniendo en cuenta que se trata de un campo nuevo, cuyo diagnóstico, vigilancia y manejo requerirá la inversión significativa de recursos relacionados con la formación del personal sanitario, el uso y la estandarización de pruebas moleculares, la creación de clínicas especializadas y, en general, el uso de recursos del sistema de salud, es indispensable crear un consenso para la estandarización del abordaje de estas condiciones, que se puedan adaptar al ámbito local.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como en la redacción del manuscrito, haciéndose responsables de su contenido.

## Referencias

1. Chien KS, Dinardo CD, Garcia-Manero G. Clonal Hematopoiesis: Malignant Implications, Extrahematologic Manifestations, and Management. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2024;22(7):320–7.
2. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman P V., Mar BG, et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2488–98.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–28.
4. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–19.
5. Weeks LD, Ebert BL. Causes and consequences of clonal hematopoiesis. *Blood [Internet]*. 2023;142(26):2235–46. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2023022222>
6. Kunimoto H, Nakajima H. Clonal hematopoiesis: Molecular basis and clinical relevance. *Leuk Res [Internet]*. 2020;98(August 2020):106457. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106457>
7. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, Kishtagari A, Syed A, Jonsson P, et al. Therapy-Related Clonal Hematopoiesis in Patients with Non-hematologic Cancers Is Common and Associated with Adverse Clinical Outcomes. *Cell Stem Cell*. 2017;21(3):374–382.e4.
8. Koichi Takahashi MD, Feng Wang PD, Kantarjian PH, Denaha Doss M., Kanhav Khanna M., Erika Thompson MS, et al. Pre-leukemic clonal hematopoiesis and the risk of therapy-related myeloid neoplasm: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):100–11.
9. Gurnari C, Visconte V. From bone marrow failure syndromes to VEXAS: Disentangling clonal hematopoiesis, immune system, and molecular drivers. *Leuk Res [Internet]*. 2023;127(February):107038. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2023.107038>
10. Abelson S, Collord G, Ng SWK, Weissbrod O, Mendelson Cohen N, Niemeyer E, et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature [Internet]*. 2018;559(7714):400–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-018-0317-6>
11. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, Simon MS, Cheang G, Lee S, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med [Internet]*. 2018;24(7):1015–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0081-z>
12. Weeks LD, Niroula A, Neuberg D, Wong W, Lindsley RC, Luskin MR, et al. Prediction of Risk for Myeloid Malignancy in Clonal Hematopoiesis. *NEJM Evid*. 2023;2(5).
13. Niroula A, Sekar A, Murakami MA, Trinder M, Agrawal M, Wong WJ, et al. Distinction of lymphoid and myeloid clonal hematopoiesis. *Nat Med*. 2021;27(11):1921–7.
14. Gillis NK, Ball M, Zhang Q, Ma Z, Zhao Y, Yoder SJ, et al. HHS Public Access. *Lancet Oncol*. 2020;18(1):112–21.
15. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119–31.
16. Wong WJ, Emdin C, Bick AG, Zekavat SM, Niroula A, Pirruccello JP, et al. Clonal haematopoiesis and risk of chronic liver disease. *Nature*. 2023;616(7958):747–54.
17. Ogura Y, Mimura I. Epigenetic roles in clonal hematopoiesis and aging kidney-related chronic kidney disease. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11(October):1–12.
18. Agrawal M, Niroula A, Cunin P, McConkey M, Shkolnik V, Kim PG, et al. TET2-mutant clonal hematopoiesis and risk of gout. *Blood*. 2022;140(10):1094–103.
19. Miller PG, Qiao D, Rojas-Quintero J, Honigberg MC, Sperling AS, Gibson CJ, et al. Association of clonal hematopoiesis with chronic obstructive pulmonary disease. *Blood*. 2022;139(3):357–68.
20. Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, Frigge ML, Magnusson OT, Jonsdottir I, et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood*. 2017;130(6):742–52.
21. Kim PG, Niroula A, Shkolnik V, McConkey M, Lin AE, Słabicki M, et al. Dnmt3a-mutated clonal hematopoiesis promotes osteoporosis. *J Exp Med*. 2021;218(12).



## Tamizaje en el cáncer de próstata: evolución y perspectivas actuales

### Prostate Cancer Screening: Current Evolution and Perspectives

Julián Chavarriaga<sup>1\*</sup>, Diego Camacho<sup>1</sup>, Sandra Leguizamón<sup>1</sup>, Leonardo Rojas<sup>1</sup>, Jairo Zuluaga<sup>1</sup>, Marino Cabrera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad Funcional Clínica de Urología Oncológica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

Recibido: 12/02/2025

Aceptado: 28/03/2025

\*Correspondencia: Julián Chavarriaga. chavarriagajulian@gmail.com

#### Resumen

El tamizaje del cáncer de próstata sigue siendo un tema controvertido. Este cáncer rara vez presenta síntomas en sus etapas iniciales y, generalmente, solo se detecta en estadios avanzados. Este artículo ofrece una revisión narrativa del tamizaje del CaP, abordando su desarrollo histórico, estudios clave, y las controversias y políticas actuales. También analiza el papel de técnicas de imagen como la RNM de próstata y biomarcadores moleculares como el 4Kscore y el Stockholm3 en la mejora de la precisión del tamizaje. Aunque el PSA ha sido fundamental en la detección temprana, su uso generalizado ha provocado sobrediagnóstico y sobretratamiento de cánceres de bajo riesgo, exponiendo a los pacientes a intervenciones innecesarias y efectos adversos.

**Palabras Clave:** Cáncer de próstata. Antígeno prostático específico. Tamizaje. Cáncer. Tacto rectal. Biomarcadores.

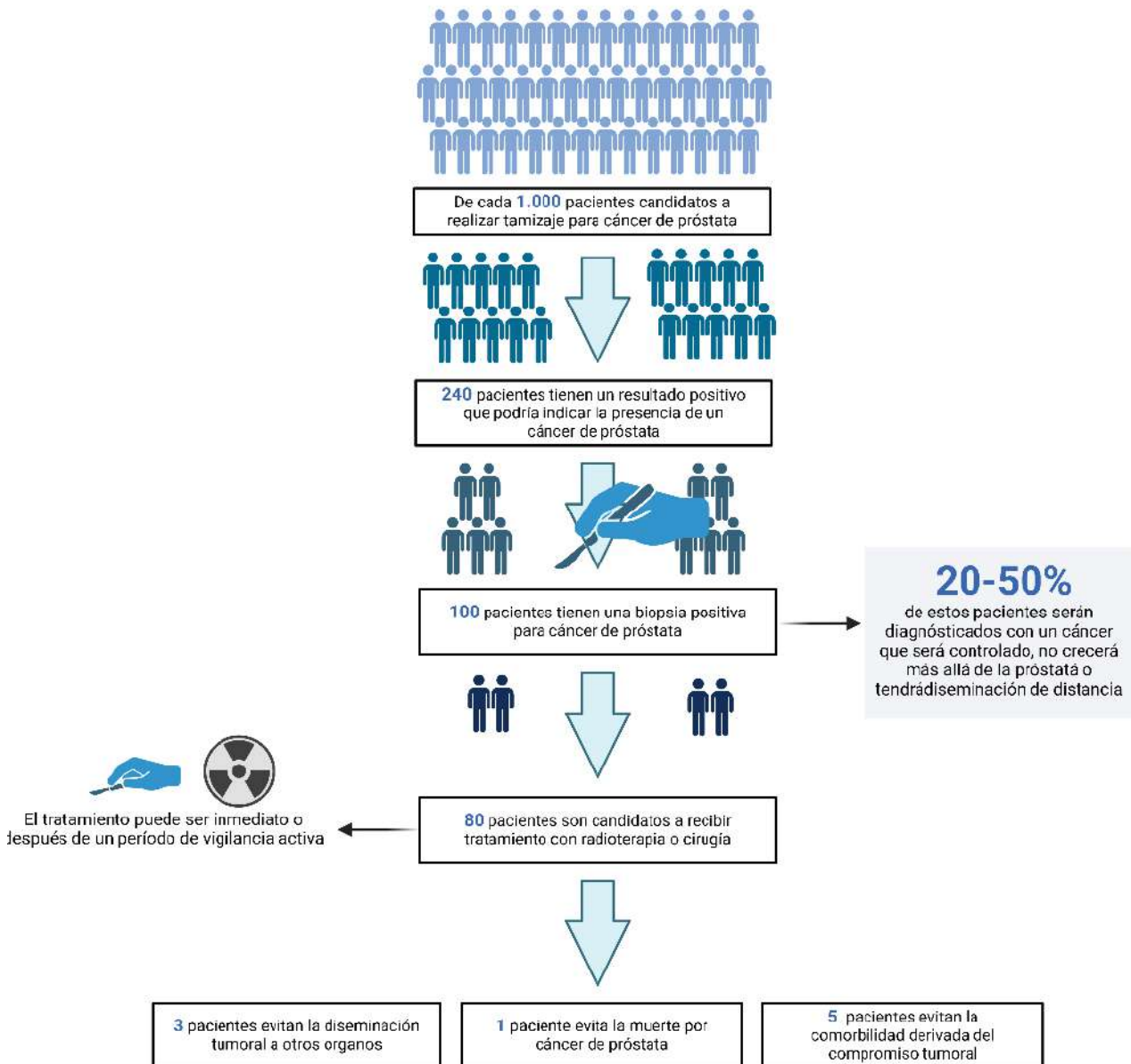
#### Abstract

Prostate cancer (PCa) screening remains a controversial topic, yet it should not be. PCa often presents no symptoms in its early stages and is typically detected only at an advanced stage. Effective screening programs must be designed to maximize the benefits of early detection while minimizing overdiagnosis of clinically insignificant cancers and the risk of missing aggressive tumors. This article provides a narrative review of PCa screening, covering its historical development, key studies, and current controversies and policies. It also explores the role of imaging techniques like prostate MRI and molecular biomarkers such as 4Kscore and Stockholm3 in enhancing screening accuracy. The widespread use of PSA has played a crucial role in early detection but also led to overdiagnosis and overtreatment of low-risk cancers, exposing patients to unnecessary interventions and adverse effects. Future strategies must focus on balancing the detection of clinically significant cancers with the avoidance of low-risk tumors unlikely to impact survival or quality of life.

**Keywords:** Prostate cancer. Prostate-specific antigen. Screening. Cancer. Digital rectal examination. Biomarkers.

## Resumen gráfico

### Tamizaje en el Cáncer de Próstata: Evolución y Perspectivas Actuales



#### Puntos clave

- El PSA ha sido clave en la detección temprana del CaP, pero su uso generalizado ha generado sobrediagnóstico y sobretratamiento.
- La RNM de próstata mejora la precisión en la selección de pacientes para biopsia, reduciendo procedimientos innecesarios y detectando cánceres clínicamente relevantes.
- Biomarcadores como el 4Kscore y Stockholm3 avanzan en la estratificación del riesgo, pero se requieren estudios específicos en poblaciones hispanas.

## Introducción

El tamizaje del cáncer de próstata (CaP) continúa siendo un tema controvertido, pero no debería serlo. Este tipo de cáncer rara vez presenta síntomas en las etapas iniciales de la enfermedad, y generalmente no se detecta hasta que alcanza un estadio avanzado. Es fundamental que los programas de tamizaje se

diseñen de manera que maximicen los beneficios de la detección temprana, evitando tanto la sobre-detección de casos de CaP no clínicamente significativos como la falta de diagnóstico de tumores agresivos. La implementación de estrategias de tamizaje personalizadas, basadas en factores de riesgo específicos, podría mejorar considerablemente los resultados a

largo plazo, garantizando un enfoque más efectivo y menos perjudicial para la salud pública. De esta manera, se puede equilibrar la necesidad de identificar a quienes se beneficiarán de un tratamiento temprano, mientras se minimizan los riesgos de intervenciones innecesarias.

El objetivo de este artículo es ofrecer una revisión narrativa sobre el cáncer de próstata, abarcando la historia del tamizaje prostático, el desarrollo y los estudios clave en esta área, así como las controversias y políticas recientes relacionadas con el tamizaje prostático. También se analizarán los biomarcadores y las técnicas de imagen que complementan el proceso de tamizaje, junto con las estrategias futuras y las lecciones aprendidas a lo largo de la evolución del enfoque diagnóstico y preventivo.

## Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas estructuradas en PubMed incluyendo la literatura disponible sobre tamizaje en cáncer de próstata, enfocándonos en la incidencia, diagnóstico, historia, estrategias de tamizaje, biomarcadores y optimización del tamizaje. Los términos de búsqueda utilizados fueron "cáncer de próstata", "tamizaje", "antígeno prostático específico", "tacto rectal" y "cáncer". No se establecieron límites en la fecha de publicación, pero se excluyeron estudios en idiomas diferentes al inglés y español, estudios en animales, editoriales/cartas y reportes de casos. Se identificaron un total de 73,551 artículos, de los cuales se revisaron 298 y se determinó que 28 eran relevantes. Además, se evaluó la lista de referencias de los 28 artículos restantes, identificando e incluyendo 7 artículos adicionales en esta revisión narrativa.

## Discusión

### Estado actual del cáncer de próstata en Colombia y el mundo

En Colombia, el CaP es la principal causa de cáncer y la segunda causa de mortalidad por cáncer en la población masculina. La mediana de edad de los hombres diagnosticados con CaP es de 70 años, lo que refleja que, en su mayoría, esta enfermedad afecta a individuos de edad avanzada. Aproximadamente más de la mitad de los pacientes (52%) residen en las regiones Caribe y Central del país, y cerca del 70% están afiliados al régimen contributivo de salud, lo que permite un acceso más regular a los servicios de diagnóstico y tratamiento<sup>1</sup>. Considerando que la medición y clasificación del PSA (antígeno prostático específico) facilita la toma de decisiones clínicas, resulta relevante que, en los casos nuevos reportados en el último periodo, se haya realizado en un alto porcentaje la clasificación de Gleason (94%) y la prueba de

PSA (91%) al momento del diagnóstico. Esto sugiere un adecuado seguimiento de las pautas médicas actuales para el diagnóstico temprano de la enfermedad. Al momento del diagnóstico, los estadios más comunes fueron los localizados: el estadio clínico II con un 46% y el estadio I con un 22%, lo que indica que, en muchos casos, el cáncer es identificado en etapas tempranas, lo que mejora las probabilidades de tratamiento exitoso<sup>2</sup>.

En cuanto al sistema de aseguramiento en salud en Colombia, a partir del 1º de enero de 2024, la Cuenta de Alto Costo (CAC) reportó un total de 65.333 casos prevalentes de cáncer de próstata<sup>2</sup>. La mayoría de estos casos se concentran en hombres de 65 años o más (83%), y el 50% reside en la región Central del país o en Bogotá, D.C., lo que refleja una distribución geográfica que podría estar relacionada con el acceso a servicios de salud especializados.

A nivel mundial, el cáncer de próstata ocupa el cuarto lugar en incidencia dentro de la población general y el segundo lugar en los hombres, con 1.467.854 casos reportados según GLOBOCAN. De estos casos, aproximadamente el 15% corresponden a la región de Latinoamérica y el Caribe. Además, se estima que la mortalidad por esta enfermedad es de 10 defunciones por cada 100.000 habitantes, ubicándose en el octavo lugar en frecuencia de muertes, con un promedio de 397.430 fallecimientos en 2022. Estos datos reflejan la magnitud del problema a nivel global y subrayan la importancia de continuar con los esfuerzos de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento adecuado<sup>3</sup>. Se estima que en 2025 la incidencia global alcanzará los 1.8 millones de casos, con 500.000 muertes relacionadas con la enfermedad. Además, la mayoría de los hombres desarrollarán CaP si viven lo suficiente. En hombres blancos estadounidenses mayores de 80 años, se estima que el 47% tendrá cáncer de próstata en la autopsia, mientras que en hombres negros entre 70-79 años, la prevalencia es del 51%<sup>4</sup>.

### Historia del tamizaje prostático

Desde los primeros intentos de detección temprana del cáncer de próstata, el enfoque ha evolucionado significativamente. En 1971, el gobierno alemán "*German Statutory Early Detection Program*" recomendó los exámenes rectales digitales anuales para los hombres mayores, lo que marcó uno de los primeros esfuerzos formales para la detección del cáncer de próstata en la población masculina de riesgo. Por su parte, en Japón, la Sociedad Japonesa contra el Cáncer, a través de su filial en Miyagi, realizó un estudio piloto sobre el tamizaje de enfermedades prostáticas mediante ecografía transrectal el cual involucró a 132 hombres que previamente participaban en la

detección de cáncer gástrico. En este primer estudio piloto, se detectó hiperplasia prostática benigna en el 14% de los participantes, lo que subrayó la viabilidad de este enfoque para identificar afecciones prostáticas comunes. Posteriormente, en 1976, se llevó a cabo un estudio piloto específico para el tamizaje del cáncer de próstata en una zona restringida de Kyoto (Japón) marcando un paso importante en la investigación sobre métodos de detección no invasivos para esta enfermedad<sup>5</sup>. Sin embargo, fue la introducción del PSA en la década de 1980 lo que transformó radicalmente la detección y el tratamiento del cáncer de próstata. A partir de 1987, la medición de PSA se implementó de manera generalizada en los Estados Unidos, lo que resultó en un cambio sustancial en la epidemiología del cáncer de próstata. La adopción masiva de este marcador biológico llevó a un aumento significativo en la incidencia de cáncer de próstata, ya que más casos fueron detectados tempranamente. Este fenómeno provocó un aumento vertiginoso en las tasas de diagnóstico en la década de 1990. A pesar de las críticas iniciales, que señalaban la falta de evidencia que demostrara que la detección temprana mejoraba los resultados a largo plazo para los pacientes, la detección con PSA continuó expandiéndose en todo el mundo<sup>6</sup>.

La aprobación del PSA por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 1986 para el monitoreo de pacientes con cáncer de próstata conocido, y posteriormente en 1994 como una herramienta auxiliar en la detección de cáncer de próstata en hombres mayores de 50 años, marcó un hito en la medicina oncológica. Sin embargo, esta expansión de la prueba de PSA también estuvo acompañada por un aumento en la sobre-detección, ya que muchos casos de cáncer de próstata de bajo riesgo fueron diagnosticados y tratados, lo que generó un debate continuo sobre los beneficios y riesgos del tamizaje<sup>6</sup>.

A pesar de la controversia en torno a los beneficios del tamizaje, los efectos a largo plazo fueron claros: entre 1990 y 2015, la mortalidad por cáncer de próstata disminuyó aproximadamente un 50%. Esta reducción se atribuye en gran parte a la detección temprana y al tratamiento más efectivo que se facilitó a través del uso generalizado del PSA. Sin embargo, a partir de 2009, las tasas de incidencia comenzaron a caer, lo que se ha relacionado con un cambio en las pautas de tamizaje y una disminución en el uso rutinario del PSA en algunos países, a medida que se comenzó a reconocer la necesidad de un enfoque más selectivo<sup>6</sup>.

### **Papel del tacto rectal**

El tacto rectal (TR) se utilizaba antes de la introducción del PSA para identificar áreas sospechosas

palpables en la próstata y evaluar su tamaño (por ejemplo, el volumen prostático). Con la llegada del PSA como biomarcador de tamizaje y detección temprana, el valor del TR en la detección de cáncer ha disminuido de manera constante. Los resultados del ensayo de tamizaje de cáncer PLCO mostraron que solo el 2% de los casos con hallazgos sospechosos en el TR presentaban CaP clínicamente significativo, a pesar de tener niveles de PSA por debajo del umbral establecido. En la detección primaria, el rendimiento diagnóstico del TR tiende a ser de moderado a deficiente, con una variabilidad significativa en la interpretación de los hallazgos entre los clínicos<sup>7</sup>.

Considerando estos hallazgos, el TR podría ser potencialmente omitido de las estrategias de tamizaje y detección temprana, especialmente porque la incorporación de la resonancia magnética (RM) tiene el potencial de mejorar estos protocolos. Además, el TR es un examen que suele resultar incómodo para los pacientes y es una de las razones por las cuales muchos hombres evitan acudir a su proveedor de salud, lo que puede provocar un retraso en el diagnóstico de CaP y otros impactos negativos en la salud<sup>8</sup>. En una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó el desempeño del tacto rectal (TR), se identificaron ocho estudios que incluyeron a 85.798 participantes, de los cuales tres fueron ensayos controlados aleatorizados y cinco fueron estudios prospectivos de diagnóstico. Estos estudios informaron el valor predictivo positivo (VPP) y la tasa de detección de cáncer tanto para el TR como para el PSA en la misma cohorte. Este análisis reveló un VPP combinado de 0,21 (IC95% 0,13-0,33) para el TR, similar al VPP del PSA (HR 0,22, IC95% 0,15-0,30; P=0.9), sin demostrar un beneficio adicional<sup>8</sup>. Similarmente, en un estudio.

En un análisis exploratorio del ensayo multicéntrico y aleatorizado PROBASE, que incluyó a más de 46.000 hombres a partir de los 45 años para evaluar el tamizaje de antígeno prostático específico (PSA) adaptado al riesgo para el CaP. En una de las ramas del ensayo, se analizó el TR como una prueba única de tamizaje a los 45 años en 6.537 hombres. De 57 hombres con TR sospechoso a los 45 años, se identificaron tres casos de CaP. La tasa de detección por TR fue del 0,05%. Comparado con la tasa de detección de PSA que fue 4 veces mayor (0,21%)<sup>9</sup>. Tomando en cuenta todo lo anterior, el TR como única prueba de tamizaje podría causar daño en al menos dos direcciones: i.) dado su bajo nivel de sensibilidad, las personas podrían sentirse engañados por una falsa sensación de seguridad si obtienen un resultado negativo en el examen; y debido a su alta tasa de falsos positivos, los resultados positivos podrían generar preocupaciones y ansiedad entre los asistentes, implicando costos evitables para estudios diagnósticos destinados a

descartar la sospecha de cáncer. Además, considerando la baja aceptación del TR, eliminarlo de los algoritmos de tamizaje podría mejorar la adherencia al programa en las estrategias de tamizaje organizado y adaptado al riesgo que se están estableciendo en la actualidad. ii.) Por otro lado, la prueba de PSA ha demostrado ser una prueba de tamizaje claramente superior en grandes ensayos aleatorizados, y su aplicación efectiva debe ser investigada y preparada para su implementación a nivel poblacional con un énfasis significativo. La resonancia magnética (RM), como prueba de confirmación en hombres con PSA >3 ng/ml, proporciona información más precisa sobre el volumen prostático y permite calcular la densidad de PSA<sup>9</sup>.

### Papel del PSA en el tamizaje prostático

El PSA funciona como una serina proteasa que exhibe actividad proteolítica similar a la quimotripsina, cortando los enlaces peptídicos en el carboxilo de ciertos residuos de leucina y tirosina. El PSA es reconocido como un miembro de la familia humana de calicreínas, con su gen denominado hKLK3. En 1979, Wang y colaboradores purificaron y caracterizaron el PSA, sugiriendo aplicaciones clínicas potenciales como biomarcador para el CaP. Este hallazgo sentó las bases para el desarrollo del análisis de PSA en sangre. En 1984, se otorgó una patente al estado de Nueva York y al Instituto Roswell Park, y la tecnología fue transferida a la industria biomédica para la comercialización. El PSA recibió aprobación de la FDA en 1986 para monitorear la respuesta al tratamiento y detectar la recurrencia del CaP<sup>10</sup>.

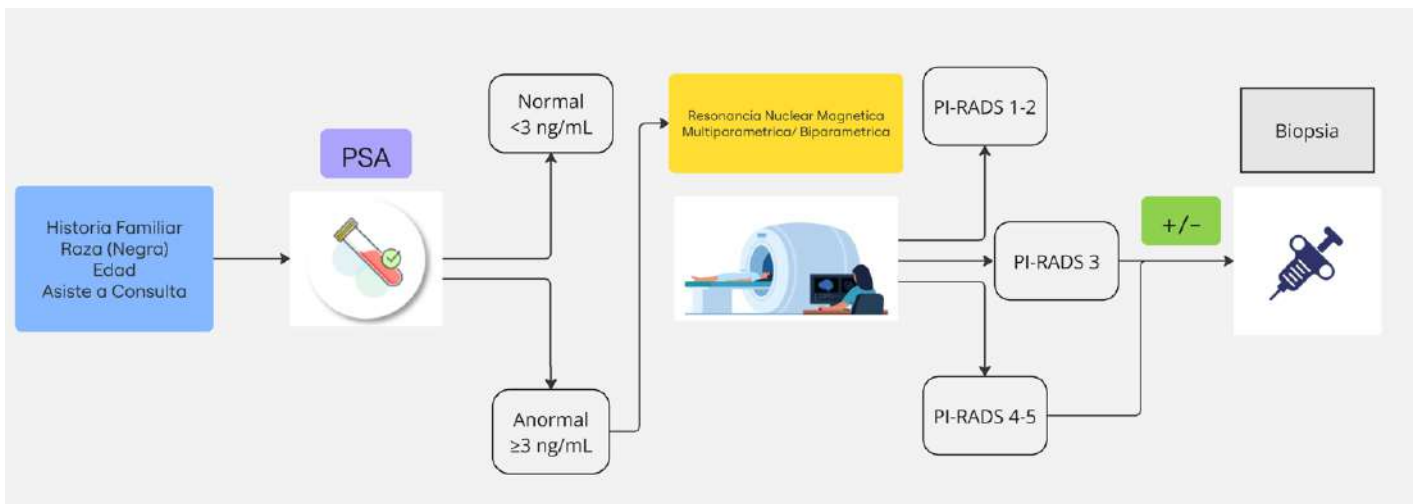
En 1994, un estudio demostró que un umbral de 4,0 ng/mL de PSA era efectivo para seleccionar a los pacientes para biopsia. De cada 100 hombres evaluados, aproximadamente 85 tenían PSA <4,0 ng/mL; los 15 restantes podrían someterse a una biopsia

prostática, de los cuales 4–5 serían diagnosticados con CaP. La FDA aprobó la prueba de PSA como una ayuda para la detección temprana de CaP utilizando este umbral. Sin embargo, estudios posteriores mostraron que muchos casos de CaP clínicamente significativos se pasan por alto con un umbral de PSA de 4.0 ng/mL, especialmente en hombres con niveles de PSA en el rango de 2.5–4.0 ng/mL, donde los cánceres tienen características más favorables y tasas de supervivencia libre de progresión más altas<sup>11</sup>.

La probabilidad de diagnóstico de cáncer de próstata (CaP) aumenta a medida que suben los niveles de PSA en suero. El ensayo *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) reveló que el 15% de los hombres con niveles de PSA ≤4,0 ng/mL y un examen rectal digital (TR) normal fueron diagnosticados con CaP, y más del 20% de los hombres con PSA entre 2-4 ng/mL. Para aquellos con niveles de PSA entre 4-10 ng/mL, la probabilidad de diagnóstico de CaP es de aproximadamente 30-35%, mientras que más del 67% de los hombres con PSA >10 ng/mL son diagnosticados con este tipo de cáncer. Los niveles de PSA no solo se correlacionan con la probabilidad de diagnóstico, sino también con la proporción de pacientes con tumores de alto grado, la tasa de supervivencia libre de progresión y la mortalidad asociada al CaP (**Figura 1**)<sup>12</sup>.

### Tamizaje Ideal: Criterios de Wilson y Jungner

Los criterios de tamizaje de Wilson y Jungner, establecidos en 1968 por los médicos ingleses Archie Wilson y Sir Edgar Jungner, son una serie de directrices que ayudan a determinar si un programa de tamizaje es adecuado para una enfermedad en particular. Estos criterios son ampliamente utilizados para evaluar la efectividad y la ética de los programas de tamizaje, y son fundamentales en la salud pública<sup>13</sup>. Los criterios son los siguientes:



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico actual para la detección temprana del CaP.

1. La enfermedad en cuestión debe ser una causa significativa de morbilidad y mortalidad, afectando a una parte considerable de la población.
2. Debe existir un tratamiento aceptado y efectivo para la enfermedad.
3. La detección temprana debe ser beneficiosa: Se debe demostrar que detectar la enfermedad en sus etapas iniciales mejora los resultados de salud del paciente, ya sea mediante la curación, la reducción de complicaciones o la mejora de la calidad de vida.
4. La prueba utilizada debe ser confiable, es decir, que tenga una alta sensibilidad para identificar a los pacientes enfermos y una alta especificidad para evitar diagnósticos erróneos. Además, debe ser aceptable para la población objetivo, con pocos riesgos o molestias.
5. La enfermedad debe estar en una etapa subclínica o detectable antes de que aparezcan los síntomas.
6. El programa de tamizaje debe ser costo-efectivo, considerando tanto los costos de la prueba como los costos asociados con el diagnóstico y tratamiento de los casos detectados.
7. El programa de tamizaje debe ser organizado y accesible.
8. El programa debe proporcionar más beneficios que problemas, lo que significa que los beneficios de detectar y tratar la enfermedad superan los posibles efectos adversos de las pruebas, tales como falsos positivos, sobre-detección o ansiedad innecesaria.

## Estudios pivótales sobre el tamizaje para CaP

### *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)*

Iniciado en la década de 1990, este estudio multicéntrico, controlado y aleatorizado incluyó a 162.388 hombres de 55 a 69 años. El tamizaje consistió en mediciones de PSA cada 4 años, con un umbral de biopsia de 3,0 ng/mL. El grupo de control no fue sometido a tamizaje, aunque las tasas de tamizaje fueron bajas. Los resultados mostraron que la tasa de mortalidad por cáncer de próstata fue 20% más baja en el grupo de tamizaje en comparación con el grupo de control a los 16 años (razón de riesgo 0,80, IC95% 0,72- 0,90). A pesar de que el número necesario para invitar a screening para evitar una muerte por cáncer de próstata era 781 en 3 años y 570 a 16 años, el análisis ajustado mostró una reducción más significativa

en la mortalidad cuando se consideraban los participantes que fueron invitados a participar, pero no aceptaron<sup>14</sup>. El tamizaje resultó en una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad por cáncer de próstata, con un número necesario a invitar (NNI) de 570 y un número necesario a tratar (NNT) de 18 para prevenir una muerte por la enfermedad<sup>14,15</sup>.

### *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Trial*

Comenzado en 1993, este estudio incluyó a 76.683 hombres de 55 a 74 años y evaluó el impacto del tamizaje con PSA y examen rectal digital (DRE). La tasa de adherencia al tamizaje fue del 85-89%, pero el grupo de control también recibió tamizaje de PSA en una proporción considerable. A los 15 y 17 años, no se observó una reducción significativa en la mortalidad por cáncer de próstata (razón de riesgo a 15 años de 1,04, IC95% 0,87-1,24). Sin embargo, a los 17 años, la tasa de diagnóstico de cáncer de próstata de grado alto fue menor en el grupo de intervención (razón de riesgo 0,89, IC95% 0,80-0,99)<sup>15</sup>.

### *U.K. Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP)*

Este ensayo controlado aleatorizado asignó a 419.582 hombres de 55 a 69 años a un grupo de intervención (tamizaje con PSA) o control (sin tamizaje). En el grupo de intervención, el 36% de los participantes recibieron tamizaje con PSA. En total, 12.013 hombres en el grupo de intervención y 12.958 hombres en el grupo de control fueron diagnosticados con CaP. El riesgo acumulado a 15 años fue del 7,08% (IC 95% 6,95%-7,21%) en el grupo de intervención y del 6,94% (IC 95% 6,82%-7,06%) en el grupo de control. Con una mediana de seguimiento de 15 años, 1.199 hombres en el grupo de intervención (0,69%) y 1.451 hombres en el grupo de control (0,78%) murieron a causa de cáncer de próstata (RR 0,92, IC95% 0,85-0,99; P=0,03)<sup>16</sup>.

### *Göteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial*

El ensayo clínico aleatorizado *Göteborg*, asignó aleatoriamente 20.000 hombres a un grupo de tamizaje (invitados a realizarse pruebas de PSA cada 2 años) o a un grupo control (no invitados). A los hombres del grupo de tamizaje se les ofrecieron pruebas adicionales, como el TR y biopsias, si los niveles de PSA eran elevados. Con una mediana de seguimiento de 14 años, el estudio mostró que los hombres del grupo de tamizaje tenían una tasa de diagnóstico de cáncer de próstata más alta (12,7%) en comparación con el grupo control (8,2%). El grupo de tamizaje tuvo una reducción absoluta del riesgo acumulado de muerte por cáncer de próstata de 0,40%, y la tasa de muerte

fue 0.56 veces menor en el grupo de tamizaje. El estudio concluyó que por cada 293 hombres invitados (NNI) al tamizaje, se podría prevenir una muerte por cáncer de próstata, siendo necesarios 12 pacientes tratados (NNT) para prevenir una muerte<sup>17</sup>.

### **ProScreen**

El ensayo ProScreen, recientemente publicado y realizado en Finlandia, asignó aleatoriamente a 61.193 hombres de entre 50 y 63 años sin diagnóstico previo de cáncer de próstata en una proporción 1:3 a ser invitados o no a participar en un protocolo de tamizaje organizado. La estrategia incluyó una prueba inicial de PSA, seguida de un panel de cuatro y kallikreina humana (4-kallikrein risk score (PSA total, PSA libre, PSA intacto, y kallikrein-2 humana), en hombres con un PSA  $\geq 3$  ng/mL. Aquellos con un puntaje  $\geq 7.5\%$  fueron referidos a una resonancia multiparamétrica (mpMRI), y los hombres con una lesión PI-RADS  $\geq 3$  se sometieron a biopsia de próstata. Este protocolo permitió detectar un cáncer de alto grado adicional por cada 196 hombres y un cáncer de bajo grado por cada 909 hombres en el grupo de tamizaje en comparación con el grupo control (**Tabla 1**)<sup>18</sup>.

### **Políticas para tamizaje prostático, historia reciente e implicaciones (USPSTF)**

El USPSTF (United States Preventive Services Task Force) fue creado en 1984 como un comité asesor para Medicare. Está compuesto por 16 voluntarios que sirven por períodos de 4 años y es financiado por la Agencia de Investigación y Calidad en Salud (AHRQ, por sus siglas en inglés). Su misión es evaluar los beneficios y daños de los servicios de salud y hacer recomendaciones para los médicos de atención primaria<sup>19</sup>. En 2008, el USPSTF emitió una recomendación de Grado D en contra del tamizaje para el cáncer de próstata en hombres mayores de 75 años, a pesar de que los datos provenientes de ensayos clínicos aleatorizados que respaldaran esta recomendación eran limitados. Un año después, tras los primeros informes de los ensayos ERSPC y PLCO, el USPSTF inició una nueva revisión de la evidencia, y le dio al tamizaje para cáncer de próstata una recomendación de "grado C", se habría requerido que los médicos aconsejaran a los hombres sobre las pruebas. Sin embargo, el Task Force emitió una recomendación de "grado D", concluyendo que los daños superan los beneficios en la tamización del CaP<sup>20</sup>. Después de las recomendaciones de "grado D" del USPSTF en 2008 y 2012, las pruebas de PSA disminuyeron en EE. UU. entre un 25% y un 30%, lo que redujo significativamente las tasas generales de incidencia de cáncer de próstata y evito la detección temprana de muchos pacientes<sup>19</sup>.

Las críticas de estas recomendaciones incluían que El USPSTF colocó el tamizaje en un contexto que se aplicaría a toda la población, lo que subestima los beneficios y sobrestima los daños cuando se utiliza de manera razonable en candidatos adecuados. Supuso erróneamente que todos los hombres con resultados anormales en las pruebas de tamizaje se someterían a una biopsia y que todos los hombres diagnosticados con CaP recibirían tratamiento definitivo. El sobrediagnóstico y el sobretratamiento son inherentes a todos los programas de tamizaje para cáncer. Según estudios de modelado estadístico, se ha estimado que el sobrediagnóstico de CaP con tamizaje puede oscilar entre un 17% y un 66%. La verdadera extensión del sobrediagnóstico no se puede determinar para pacientes individuales y solo puede estimarse de manera aproximada en poblaciones utilizando los casos adicionales diagnosticados en el grupo de tamizaje de un ensayo clínico aleatorizado.

La crítica más importante a la metodología del USPSTF es su énfasis excesivo en los resultados del estudio PLCO, en el cual se reveló más tarde que casi el 90% de los controles habían recibido pruebas de PSA antes o durante el ensayo. Al llegar a su recomendación de grado D, el USPSTF se basó en la tasa erróneamente reportada de 50% de pruebas de PSA en el grupo de control en el informe de PLCO de 2009. Este dato incorrecto influyó en la interpretación de los resultados, subestimando la efectividad del tamizaje y llevando a una conclusión equivocada sobre los beneficios del PSA en la detección temprana del cáncer de próstata. Este error metodológico ha sido uno de los puntos más críticos en la evaluación del USPSTF sobre el tamizaje para cáncer de próstata<sup>21</sup>.

Posterior a pronunciamientos por la asociación americana de urología, en mayo de 2017, el *Task Force* se retractó con respecto a su recomendación de grado "D" y emitió un borrador de recomendación en el que instaba a los clínicos a informar a los hombres de entre 55 y 69 años sobre los posibles beneficios y daños del tamizaje con PSA. Sin embargo, la nueva recomendación en borrador mantiene el grado "D" para hombres menores de 55 años y mayores de 69 años, justificando que no hay suficiente evidencia para recomendar a favor ni en contra de la detección temprana en estos grupos de edad más jóvenes y mayores.

### **Evaluación de Biomarcadores, Resonancia Magnética y Herramientas de Predicción en el Tamizaje del Cáncer de Próstata**

La prueba Stockholm3, el cual combina proteínas (concentraciones plasmáticas de PSA total y libre, PSP94, GDF15 y KLK2), genética (101 SNPs) y datos

Tabla 1. Estudios claves en tamización y vigilancia del CaP.

Estudio	Año de Inicio	Población Estudiada	Intervención	Resultados Clave
European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) <sup>14</sup>	1993	162.389 hombres de 55 a 69 años	Tamizaje con PSA cada 4 años, umbral de biopsia de $\geq 3,0$ ng/mL	20% menor tasa de mortalidad por CaP en el grupo de tamizaje (16 años de seguimiento). NNI: 570.
Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Trial <sup>5</sup>	1993	76.683 hombres de 55 a 74 años	Tamizaje con PSA y TR anual por 5 y 3 años, respectivamente	Sin reducción significativa en la mortalidad por CaP a los 17 años (RR: 1,05).
U.K. Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate Cancer (CAP) <sup>16</sup>	2001	415.357 hombres de 50 a 69 años	Tamizaje con PSA (Invitación única) umbral de biopsia $\geq 3,0$ ng/mL	Reducción del riesgo de muerte por CaP en el grupo de tamizaje (RR: 0,97). NNI: 1.199.
Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial <sup>17</sup>	1994	20.000 hombres	Tamizaje con PSA cada 2 años	Reducción del riesgo de muerte por CaP de 40% (RR 95% CI 0,17–0,64) NNI: 293, NNT: 12 para prevenir una muerte por CaP.
ProScreen <sup>18</sup>	2010	61.193 hombres de 50-63 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamizaje con PSA y si PSA <math>\geq 3,0</math> ng/mL</li> <li>Panel 4K, si el score <math>\geq 7,5\%</math></li> <li>mpMRI</li> </ul>	<p>Detectó un cáncer de alto grado adicional por cada 196 hombres.</p> <p>RR 0,11% (95% CI, 0,03%-0,20%) para CaP bajo grado</p> <p>RR 0,51% (95% CI, 0,33%-0,70%) para CaP alto grado</p>
STHLM3-MRI <sup>23</sup>	2010	12.750 hombres de 50 a 74 años (Suecia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamizaje con PSA, Stockholm3.</li> <li>Si PSA <math>\geq 3,0</math> ng/mL y Stockholm3 <math>&gt; 0,11</math></li> <li>mpMRI/bpMRI y biopsia dirigida.</li> </ul>	El área bajo la curva ROC para la detección de CSPC fue de 0,76 (IC 95%: 0,72–0,80) para Stockholm3 y de 0,60 (IC 95%: 0,54–0,65) para PSA. En el grupo experimental, un valor de Stockholm3 $\geq 0,11$ fue no inferior a un PSA $\geq 3$ ng/mL.
GÖTEBORG-2 <sup>24</sup>	2010	37.887 Hombres de 50 a 60 años	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tamizaje con PSA y si PSA <math>\geq 3,0</math> ng/mL</li> <li>mpMRI</li> </ul>	Menor detección de cáncer Gleason 6 y mayor detección de CSPC, RR 0,81 (95% CI, 0,60-1,1) para detección de CSPC
GÖTEBORG-2 PC <sup>26</sup>	2010	38.000 Hombres de 50-60 años fueron invitados a tamizaje con PSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si PSA <math>\geq 3</math> ng/mL</li> <li>mpMRI</li> <li>4Kscore como prueba complementaria</li> </ul>	Por cada 1.000 hombres 4k Score llevo a evitar en el 41% mpMRI, y redujo en un 28% la necesidad de biopsia, con menos cánceres de bajo riesgo detectados (reducción 23%) y sin retraso en diagnóstico de CSPC.

clínicos del paciente (edad, antecedentes familiares de CaP, biopsias previas y uso de inhibidores de la 5-alfa reductasa). Esta prueba genera un puntaje de riesgo para predecir la probabilidad de CaP clínicamente significativo<sup>22</sup>. El ensayo clínico aleatorizado pareado poblacional, STHLM3-MRI, invitó a participar a hombres suecos de entre 50 y 74 años. Un total de 12.750 participantes fueron sometidos a análisis de sangre, incluyendo pruebas de PSA y Stockholm3. Se realizó una resonancia magnética biparamétrica (bpMRI) en aquellos con PSA  $\geq 3$  ng/mL y/o un resultado de Stockholm3  $>0.11$  en hombres con PSA  $\geq 1.5$  ng/mL. Los pacientes con lesiones PI-RADS  $\geq 3$  fueron referidos a biopsias dirigidas y sistemáticas, mientras que aquellos con PI-RADS 1-2 fueron sometidos a biopsias estándar. El análisis patológico fue centralizado<sup>22</sup>. Los investigadores encontraron que la tasa de detección de cáncer clínicamente no significativo (Gleason 6, grado grupo 1) fue menor en el grupo experimental que en el grupo de biopsia estándar, mientras que la detección de cáncer clínicamente significativo fue mayor en el grupo con biopsias dirigidas por bpMRI positiva. El área bajo la curva de características operativas (ROC) para la detección de CaP clínicamente significativo fue 0,76 para Stockholm3, en comparación con 0,60 para el PSA. En el grupo experimental, un puntaje de Stockholm3  $\geq 0,11$  fue no inferior a un nivel de PSA  $\geq 3$  ng/mL para la detección de CaP clínicamente significativo (OR 1,18,  $P < 0,0001$ )<sup>23</sup>. Además, el porcentaje de biopsias benignas y procedimientos innecesarios fue menor en el brazo experimental. Estos hallazgos destacan que la realización de biopsias solo en hombres con MRI positiva reduce el sobrediagnóstico y la cantidad de biopsias necesarias en el tamizaje<sup>22</sup>.

De manera similar, en el ensayo GÖTEBORG-2, se invitó a hombres de entre 50 y 60 años a realizarse pruebas regulares de PSA. Aquellos con niveles de PSA  $\geq 3$  ng/mL fueron sometidos a RNM prostática, y si no se encontraron anomalías, no se realizó biopsia. Los participantes con RNM positiva fueron asignados aleatoriamente a un grupo de referencia, que recibió biopsias tanto sistemáticas como dirigidas a las lesiones sospechosas, o a un grupo experimental, que solo recibió biopsias dirigidas por MRI. La omisión de biopsias sistemáticas en favor de biopsias dirigidas redujo a la mitad la detección de cánceres Gleason 6, pero a costa de retrasar la detección de tumores de riesgo intermedio (Gleason 3+4) en una pequeña proporción de pacientes (N=10)<sup>24</sup>.

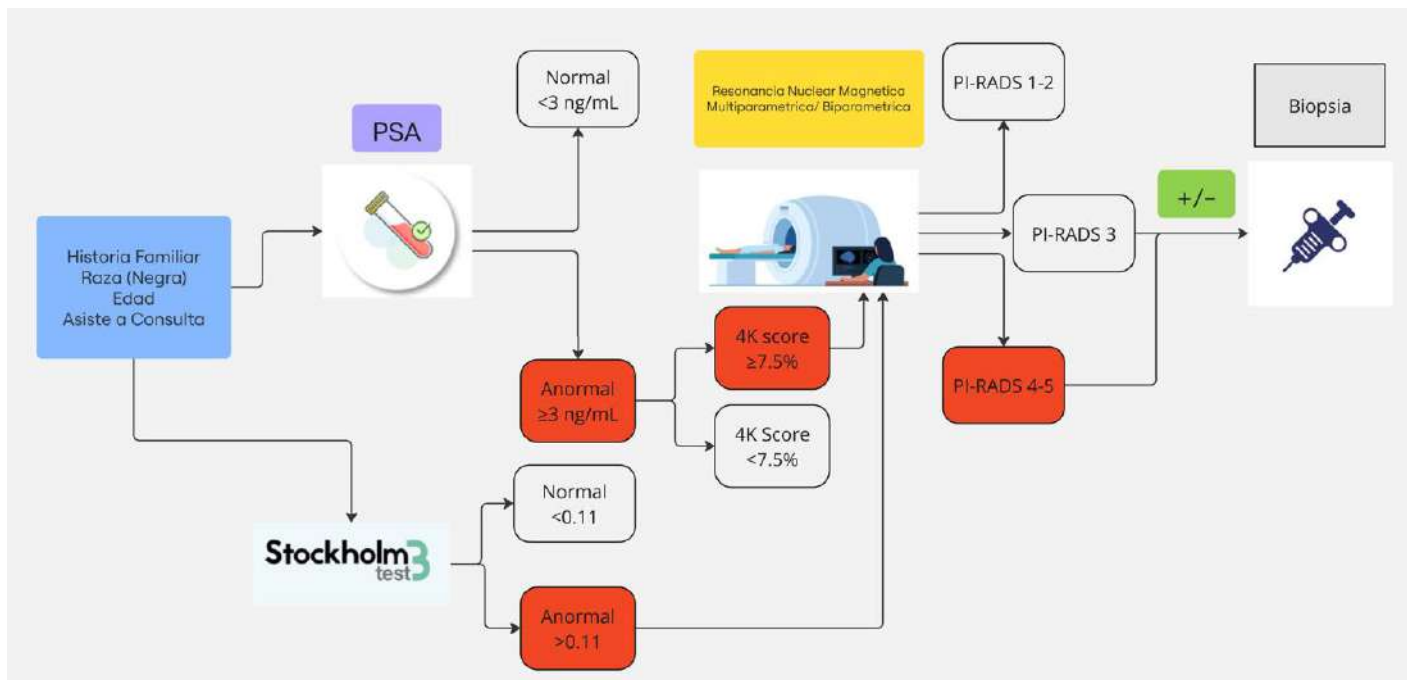
La validación de la prueba Stockholm3 en una cohorte multiétnica comparó su desempeño con el PSA en hombres asiáticos, negros e hispanos, grupos que suelen estar subrepresentados en los ensayos

clínicos de CaP. Los investigadores encontraron que un umbral de Stockholm3  $\geq 0.15$  mostró una sensibilidad no inferior (0.95) en comparación con PSA  $\geq 4$  ng/mL y una especificidad casi tres veces mayor (2.91)<sup>25</sup>. Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos raciales y étnicos, mostrando diferencias significativas en las curvas ROC (AUC) al comparar PSA con Stockholm3. En comparación con PSA, el uso de Stockholm3 podría reducir la necesidad de biopsias benignas e ISUP 1 en un 45% en la cohorte general, 46% en individuos asiáticos y negros, 53% en hispanos y 42% en blancos.

En un análisis exploratorio del estudio GÖTEBORG-2 PC, se evaluó el 4Kscore como una prueba complementaria al PSA. Este estudio comparó un umbral de PSA  $\geq 3$  ng/mL frente a una combinación de PSA  $\geq 3$  ng/mL y 4Kscore  $\geq 7.5\%$ . Se reportó que el área bajo la curva del 4Kscore antes de la resonancia magnética fue de 0,84 (IC95% 0,79-0,89) para la detección de cáncer de próstata de grado intermedio a alto. Con la incorporación del 4Kscore, por cada 1.000 hombres con PSA elevado, se habría evitado la realización de 408 mpMRI (una reducción del 41%), disminuyendo la detección de 23 cánceres de bajo grado (reducción del 23%). Sin embargo, también se produjo un retraso en el diagnóstico de 4 casos (4%) de cánceres de grado intermedio (ISUP  $\geq 2$ )<sup>26</sup>. El futuro del tamizaje del CaP deberá incluir biomarcadores y paneles ya estudiados para tomar decisiones en conjunto con el PSA (como pruebas complementarias) o individualmente como se muestra en la **Figura 2**.

### **Seguimiento extendido y repetición del tamizaje en ensayos poblacionales**

En el seguimiento extendido a 4 años del ensayo poblacional dirigido por Hugosson y colaboradores<sup>27</sup>, una estrategia de tamizaje basada en mpMRI, que omitió la biopsia en pacientes con resultados negativos en la imagen, redujo más de la mitad de los diagnósticos de cáncer de próstata clínicamente insignificante: ISUP grado, grupo 1, con un riesgo relativo (RR) de 0,43. Recientemente, los datos del ensayo clínico aleatorizado STHLM3-MRI, basado en invitación poblacional, evaluaron la detección de cáncer en la segunda ronda de tamizaje (2-3 años). Se encontró que el 73% de los individuos sin mpMRI previa aún tenían resultados negativos y el 86% de las mpMRI realizadas fueron negativas. Solo el 3% de los participantes con mpMRI previamente negativa desarrollaron nuevas lesiones (PI-RADS  $\geq 4$ ) y el 6% presentaron lesiones PI-RADS 3. La detección de cáncer en la segunda ronda de tamizaje fue muy limitada: ISUP 1: 0,7%, ISUP  $\geq 2$ : 3%, ISUP  $\geq 3$ : 0,8%<sup>28</sup>. Estos hallazgos plantean más preguntas que respuestas sobre cómo diseñar estrategias de repetición del



**Figura 2.** Direcciones futuras para el tamizaje del CaP.

tamizaje más eficientes. Es crucial optimizar el tamizaje para generar valor aditivo tanto para el paciente como para el sistema de salud, aumentando la detección de cánceres clínicamente significativos y evitando el sobrediagnóstico de tumores de bajo riesgo.

**¿Es el tamizaje del cáncer de próstata costo-efectivo?**

Un estudio de evaluación económica desde una perspectiva de salud a lo largo de la vida utilizó un modelo de microsimulación para comparar la ausencia de tamizaje con diferentes estrategias de detección en hombres adultos en Suecia, empleando parámetros del estudio STHLM3-MRI (NCT03377881). Los resultados mostraron que, en comparación con la ausencia de tamizaje, las estrategias evaluadas redujeron la mortalidad por cáncer de próstata entre un 6% y un 9%. El costo por QALY (año de vida ajustado por calidad) en comparación con la no realización de tamizaje fue de \$53,736, lo que se considera un costo moderado en Suecia. Se determinó que el tamizaje basado en mpMRI es una estrategia costo-efectiva en comparación con el tamizaje tradicional con PSA y biopsias estándar<sup>28</sup>.

En las evaluaciones económicas del estudio STHLM3-MRI, la incorporación de pruebas basadas en biomarcadores, como el Stockholm3, mostró un costo moderado por QALY (€47,000) cuando se comparó la estrategia Stockholm3 más MRI con la ausencia de tamizaje. La combinación de PSA ≥2 ng/ml + Stockholm3 ≥0,15 más MRI y biopsia dirigida/sistemática

presentó el menor costo por QALY. Además, el uso del Stockholm3 podría reducir la necesidad de realizar MRI en un 60%. Se predijo que la estrategia de tamizaje con la prueba Stockholm3, utilizando un umbral de PSA ≥2 ng/ml seguido de MRI, sería costo-efectiva en Suecia<sup>29</sup>.

**Tamizaje del cáncer de próstata en Europa: Lecciones para aprender**

El tamizaje o la detección temprana del cáncer de próstata en Europa avanza hacia programas estructurados, aunque persisten incertidumbres sobre si este proceso será una implementación rápida con decisiones políticas inmediatas o, como suele ocurrir en medicina, un proceso de adopción progresiva a largo plazo. El programa *PRAISE-U (PRostate cancer Awareness and Initiative for Screening in the European Union)*, parte del programa EU4Health, tiene como objetivo establecer un algoritmo organizado y costo-efectivo para la detección precoz del cáncer de próstata en la Unión Europea. Adaptado a las características y necesidades de cada país, el programa busca promover la conciencia pública sobre el cáncer de próstata, desarrollar un enfoque personalizado para la detección basado en factores como antecedentes familiares y riesgo genético, y optimizar el uso de tecnologías avanzadas como la resonancia magnética. Además, se enfoca en garantizar que los programas de tamizaje sean económicamente viables, eficaces en la identificación de casos graves y en la reducción del sobrediagnóstico, mejorando así los resultados de salud y la sostenibilidad del sistema<sup>30</sup>

Suecia es un ejemplo destacado en el desarrollo e investigación de programas organizados de tamización para el cáncer de próstata. La implementación de un programa de detección mediante invitación ha proporcionado varias lecciones importantes. La centralización del proceso ha sido clave para asegurar la coherencia y eficiencia en la detección. Además, los procedimientos de derivación para evaluaciones adicionales después del tamizaje inicial han demostrado ser viables dentro de este modelo, subrayando la importancia del control de calidad en los programas de tamizaje. Aunque el programa ha logrado una tasa de participación del 35%, se ha observado una notable variabilidad regional en la proporción de pruebas de PSA positivas, lo que pone de manifiesto la necesidad de diseñar estrategias de tamizaje y seguimiento que se ajusten a las características demográficas y a la capacidad del sistema sanitario de cada región<sup>17,23,24,26,31,32</sup>.

## Conclusiones

Desde el descubrimiento del PSA y el inicio de su uso en la tamización del cáncer de próstata, este ha demostrado ser una estrategia crucial en la detección temprana del CaP, ofreciendo la oportunidad de acceder a tratamientos efectivos y oportunos. Sin embargo, el uso generalizado del PSA también ha traído consigo desafíos importantes, como el sobrediagnóstico y el sobretratamiento de cánceres no clínicamente significativos o de bajo riesgo, lo que puede exponer a los pacientes a intervenciones innecesarias y efectos adversos. Los retos futuros implican optimizar nuestras estrategias de tamizaje del cáncer de próstata, con el objetivo de aumentar la detección de cánceres clínicamente significativos y, al mismo tiempo, evitar la identificación de aquellos tumores de bajo riesgo que no impactarían la supervivencia ni la calidad de vida de los pacientes. Este equilibrio es esencial para garantizar que el tamizaje sea verdaderamente beneficioso y reduzca los daños asociados al sobrediagnóstico.

Entre las estrategias innovadoras que se están explorando, la RNM de próstata se perfila como un recurso costo-efectivo, con el potencial de mejorar la precisión en la selección de pacientes que requieren biopsia, reduciendo el número de procedimientos innecesarios y aumentando la detección de cánceres clínicamente relevantes. La adopción sistemática de la RNM en la tamización podría transformar el enfoque diagnóstico en el corto plazo, alineándose con las tendencias internacionales que buscan una mayor personalización en el manejo del cáncer de próstata. Además, la implementación y validación de pruebas moleculares y biomarcadores como el 4Kscore y el Stockholm3 representan un paso adelante

en la estratificación del riesgo, permitiendo una mejor diferenciación entre pacientes con alto riesgo de enfermedad significativa y aquellos con probabilidades bajas de progresión. Es fundamental llevar a cabo estudios específicos en poblaciones hispanas para evaluar el rendimiento y la aplicabilidad de estas herramientas en nuestros entornos, considerando las diferencias genéticas, epidemiológicas y de acceso a la atención médica.

El futuro del tamizaje del CaP se orienta hacia un enfoque más preciso y personalizado, que combine métodos de imagen avanzados, biomarcadores y herramientas de predicción de riesgo para maximizar los beneficios y minimizar los daños. La colaboración entre investigadores, clínicos y sistemas de salud será clave para lograr una implementación eficiente y equitativa de estas innovaciones, asegurando que todos los pacientes puedan beneficiarse de una atención oncológica de calidad.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como en la redacción del manuscrito, haciéndose responsables de su contenido.

## Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata. Guía No GPC-2013-21 Bogotá: Minsalud; 2013 n.d.
2. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo - Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2020. Bogotá: CAC; 2021 2020.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May; 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
4. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA: A Cancer J Clin* 2025;75:10-45. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>
5. Ito K, Oki R, Sekine Y, Arai S, Miyazawa Y, Shibata Y, et al. Screening for prostate cancer: History, evidence, controversies and future perspectives toward individualized

- screening. *Int J Urol* 2019;26:956–70. DOI: 10.1111/iju.14039 .
6. Basourakos SP, Gulati R, Vince RA, Spratt DE, Lewicki PJ, Hill A, et al. Harm-to-Benefit of Three Decades of Prostate Cancer Screening in Black Men. *NEJM Evid* 2022;1 DOI: 10.1056/evidoa2200031.
  7. Cui T, Kovell RC, Terlecki RP. Is it time to abandon the digital rectal examination? Lessons from the PLCO Cancer Screening Trial and peer-reviewed literature. *Curr Méd Res Opin* 2016;32:1663–9. DOI: 10.1080/03007995.2016.1198312
  8. Matsukawa A, Yanagisawa T, Bekku K, Parizi MK, Laukhtina E, Klemm J, et al. Comparing the Performance of Digital Rectal Examination and Prostate-specific Antigen as a Screening Test for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2024;7:697–704. DOI: 10.1016/j.euo.2023.12.005
  9. Krilaviciute A, Becker N, Lakes J, Radtke JP, Kuczyk M, Peters I, et al. Digital Rectal Examination Is Not a Useful Screening Test for Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2023; 6:566–73. DOI: 10.1016/j.euo.2023.09.008
  10. Sokoll LJ, Chan DW. PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN Its Discovery and Biochemical Characteristics. *Urol Clin North Am* 1997;24:253–9. DOI: 10.1016/s0094-0143(05)70370-0
  11. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *J Urol* 1994; 151:1283–90. DOI:10.1016/s0022-5347(17)35233-3.
  12. Renzetti R. Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) update. *Curr Opin Urol* 1999;9:583–4. DOI:10.1097/00042307-199911000-00035.
  13. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Heal Organ* 2008;86:317–9. DOI:10.2471/blt.07.050112.
  14. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019;76:43–51. DOI 10.1016/j.eururo.2019.02.009.
  15. Pinsky PF, Miller E, Prorok P, Grubb R, Crawford ED, Andriole G. Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality among participants in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian randomized cancer screening trial. *BJU Int* 2019;123:854–60. DOI:10.1111/bju.14580.
  16. Martin RM, Turner EL, Young GJ, Metcalfe C, Walsh EI, Lane JA, et al. Prostate-Specific Antigen Screening and 15-Year Prostate Cancer Mortality: A Secondary Analysis of the CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024;331:1460–70. DOI:10.1001/jama.2024.4011.
  17. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725–32. DOI:10.1016/s1470-2045(10)70146-7.
  18. Auvinen A, Tammela TLJ, Mirtti T, Lilja H, Tolonen T, Kenttämies A, et al. Prostate Cancer Screening With PSA, Kallikrein Panel, and MRI: The ProScreen Randomized Trial. *JAMA* 2024;331:1452–9. DOI:10.1001/jama.2024.3841.
  19. Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. *Méd Clin North Am* 2018;102:199–214. DOI:10.1016/j.mcna.2017.11.001.
  20. Halpern JA, Shoag JE, Artis AS, Ballman KV, Sedrakyan A, Hershman DL, et al. National Trends in Prostate Biopsy and Radical Prostatectomy Volumes Following the US Preventive Services Task Force Guidelines Against Prostate-Specific Antigen Screening. *JAMA Surg* 2017; 152:192. DOI:10.1001/jamasurg.2016.3987.
  21. Tsodikov A, Gulati R, Etzioni R. Reconciling the Effects of Screening on Prostate Cancer Mortality in the ERSPC and PLCO Trials. *Ann Intern Med* 2018;168:608–9. DOI:10.7326/l17-0738.
  22. Nordström T, Annerstedt M, Glaessgen A, Carlsson S, Clements M, Abbadi A, et al. Repeated Prostate Cancer Screening Using Prostate-Specific Antigen Testing and Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2354577. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.54577.
  23. Nordström T, Discacciati A, Bergman M, Clements M, Aly M, Annerstedt M, et al. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1240–9. DOI:10.1016/s1470-2045(21)00348-x.
  24. Hugosson J, Månsson M, Wallström J, Axcróna U, Carlsson SV, Egevad L, et al. Prostate Cancer Screening with PSA and MRI Followed by Targeted Biopsy Only. *N Engl J Med* 2022;387:2126–37. DOI:10.1056/nejmoa2209454.
  25. Vigneswaran HT, Eklund M, Discacciati A, Nordström T, Hubbard RA, Perlis N, et al. Stockholm3 in a Multiethnic Cohort for Prostate Cancer Detection (SEPTA): A Prospective Multicentered Trial. *J Clin Oncol* 2024;42: 3806–16. DOI:10.1200/jco.24.00152.
  26. Josefsson A, Månsson M, Kohestani K, Spyrtou V, Wallström J, Hellström M, et al. Performance of 4Kscore as a Reflex Test to Prostate-specific Antigen in the GÖTEBORG-2 Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol* 2024;86:223–9. DOI:10.1016/j.eururo.2024.04.037.
  27. Hugosson J, Godtman RA, Wallstrom J, Axcróna U, Bergh A, Egevad L, et al. Results after Four Years of Screening for Prostate Cancer with PSA and MRI. *N Engl J Med* 2024;391:1083–95. DOI:10.1056/nejmoa2406050.
  28. Hao S, Discacciati A, Eklund M, Heintz E, Östensson E, Elfström KM, et al. Cost-effectiveness of Prostate Cancer Screening Using Magnetic Resonance Imaging or Standard Biopsy Based on the STHLM3-MRI Study. *JAMA Oncol* 2023;9:88–94. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.5252.
  29. Hao S, Heintz E, Östensson E, Discacciati A, Jäderling F, Grönberg H, et al. Cost-Effectiveness of the Stockholm3 Test and Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Screening: A Microsimulation Study. *Eur Urol* 2022; 82:12–9. DOI:10.1016/j.eururo.2021.12.021.
  30. Beyer K, Leenen R, Venderbos LDF, Helleman J, Denijs F, Bramer W, et al. Health Policy for Prostate Cancer Early Detection in the European Union and the Impact of Opportunistic Screening: PRAISE-U Consortium. *J Pers Med* 2024;14:84. DOI:10.3390/jpm14010084.
  31. Björnebo L, Nordström T, Discacciati A, Palsdottir T, Aly M, Grönberg H, et al. Association of 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitors With Prostate Cancer Mortality. *JAMA Oncol* 2022;8:1019–26. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.1501.
  32. Nordström T, Aly M, Clements MS, Weibull CE, Adolfsson J, Grönberg H. Prostate-specific Antigen (PSA) Testing Is Prevalent and Increasing in Stockholm County, Sweden, Despite No Recommendations for PSA Screening: Results from a Population-based Study, 2003–2011. *Eur Urol* 2013;63:419–25. DOI:10.1016/j.eururo.2012.10.001.

## Una mirada al cáncer gástrico y colorrectal: estrategias clave en la prevención para mejorar la supervivencia

### A look at gastric and colorectal cancer: Key prevention strategies to improve survival

Juliana Rendón-Hernández<sup>1,2,3,4\*</sup>, María Eugenia Manrique-Acevedo<sup>1,2</sup>, Julieth Montaña-Angarita<sup>1,2</sup>, Paola Jiménez<sup>1,2</sup>, Carlos Eduardo Bonilla<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad Funcional Clínica Gastrointestinal y Tumores Neuroendocrinos, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Grupo de investigación GIGA, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC) / Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Candidata a Doctorado en Oncología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Unidad Funcional Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Recibido: 10/02/2025

Aceptado: 20/03/2025

\*Correspondencia: Juliana Rendón-Hernández. jrendon@fctic.org

#### Resumen

El propósito de esta revisión es resaltar la importancia de la tamización en enfermedades crónicas no transmisibles, como el cáncer del tracto gastrointestinal y sus estrategias para mejorar la cobertura poblacional. La implementación de estrategias de tamización y detección temprana para cáncer gástrico y para cáncer colorrectal, han tenido su mayor desarrollo en las últimas décadas y se han relacionado con los avances en la tecnología en salud. Las diferentes estrategias de prevención para cáncer digestivo, incluyen medidas comunitarias de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y, las estrategias poblacionales, para detección temprana o tamización de cáncer gástrico incluyen la realización de endoscopia digestiva alta en individuos mayores a 45 años y para el cáncer colorrectal en países como Colombia, la recomendación es realizar prueba inmunoquímica de hemoglobina humana en heces, a partir de los 50 años, si este resultado es positivo, se recomienda realizar colonoscopia.

**Palabras clave:** Cáncer. Tamización. Estómago. Colon. Cáncer colorrectal. Cáncer gástrico.

#### Abstract

The review highlights the importance of screening for chronic non-communicable diseases, such as digestive cancer, and its strategies to improve population coverage. Implementing screening and early detection strategies for gastric and colorectal cancer have had their most significant development in recent decades and have been related to advances in health technology. The different prevention strategies for digestive cancer include community measures based on the recommendations of the World Health Organization. Population strategies for early detection or screening of gastric cancer include upper endoscopy in individuals over 45 years. For colorectal cancer in countries such as Colombia, because of its policies, the recommendation is to perform a two-step screening, starting with an immunochemical test of human hemoglobin in stool, starting at the age of 50; if this result is positive, a colonoscopy is recommended.

**Keywords:** Screening. Digestive. Cancer. Test. Colon. Stomach. Colorectal cancer. Gastric cancer.

## Resumen gráfico



### Puntos clave

- Los programas de tamización para cáncer del tracto gastrointestinal permiten hacer detección temprana de la enfermedad en etapas premalignas o etapas tempranas, con disminución de los gastos por la enfermedad.
- Las estrategias de tamización se ajustan de acuerdo con los recursos económicos de las poblaciones.
- Para cáncer gástrico, las mejores estrategias de tamización se basan en las experiencias obtenidas en poblaciones con alta incidencia, lo cual incluye estudios de vías digestivas con bario o endoscopia a partir de los 40 años o en países con menos recursos, basado en su lugar de procedencia, antecedentes familiares, exposicionales y raza.
- Para cáncer colorrectal, la mejor estrategia de tamización en países en vías de desarrollo es la tamización de dos pasos, que incluye la prueba inmunoquímica en materia fecal y posteriormente colonoscopia si la anterior prueba es positiva.
- Los programas de tamización para cáncer colorrectal disminuyen la incidencia y la mortalidad por esta enfermedad.
- Es necesario realizar estudios económicos para tamización de cáncer colorrectal en países en vía de desarrollo.
- La tendencia en el mundo es iniciar la tamización para cáncer colorrectal en individuos mayores de 45 años por el aumento en la incidencia de esta enfermedad en individuos más jóvenes.

## Introducción

Según Globocan 2022, los tumores sólidos del tracto digestivo se mantienen como entidades oncológicas que ocupan los primeros lugares, con cifras elevadas tanto en incidencia como en mortalidad, después del cáncer de pulmón, mama y próstata. El cáncer gástrico ocupa el quinto lugar en incidencia con 968.784 casos, con ASR (tasa estandarizada para la edad) de 9.2 y en mortalidad ocupa el 5 lugar con 660.175 muertes, con ASR de 6.1. El cáncer de colon, por su parte ocupa el cuarto lugar con una incidencia de 1.142.286 casos y un ASR 10.7, y un quinto lugar en mortalidad con 538.167 muertes con ASR 4.7. El cáncer de recto está en el octavo lugar en incidencia con 729.833 casos y ASR 7.1, y en décimo lugar en mortalidad con 343.817 casos y ASR de 3.1. Agrupando el cáncer colorrectal, esta entidad ocupa el segundo

lugar en mortalidad con 904.019 casos y ASR de 8.1<sup>1</sup>. Lo cual se hace más relevante al evaluar los datos de la IARC (International Agency for Research of Cancer), quienes en su sección OVERTIME, estiman una prevalencia en aumento para del cáncer colorrectal para el 2050<sup>2</sup>.

Desde el punto de vista de salud pública, la organización mundial de la salud ha implementado estrategias de *prevención primaria*, que orientan a la realización de programas de vacunación, políticas nutricionales, servicios de salud oral y programas de prevención. En cuanto a la *prevención secundaria*, se han incluido programas de detección temprana (dirigidos a personas que presentan síntomas, aún en etapas tempranas de la enfermedad), tamización (para personas que no presentan síntomas), programas de salud materno fetal y prevención de malformaciones

congénitas. Según la organización mundial de la salud, *tamización* es "la presunta identificación de una enfermedad o trastorno no diagnosticado, mediante la realización de pruebas, exploraciones o exámenes que se pueden efectuar con rapidez"<sup>3</sup>.

Así, los programas de tamización contribuyen al desarrollo de políticas públicas en los diferentes países, con miras a optimizar el cubrimiento de la población objeto con pruebas menos costosas y más eficientes, con el propósito de disminuir la pendiente que evidencia el aumento en nuestro caso del cáncer gástrico y colorrectal según la prevalencia estimada hacia el año 2050<sup>1</sup>. Algunos tipos de cáncer son potencialmente prevenibles, razón por la que se han implementado estrategias de tamización, con el propósito de hacer detección en etapas tempranas y en el mejor de los casos de la detección de lesiones o estados denominados premalignos. Para el caso del cáncer gástrico, las condiciones que se han establecido como premalignas son principalmente la presencia de atrofia, la metaplasia y la displasia. En lo que respecta al cáncer colorrectal, se caracteriza por ser potencialmente prevenible cuando se detectan lesiones denominadas pólipos, cuya histología y comportamiento molecular puede variar en el desarrollo de la carcinogénesis. Debido a que estas lesiones en su mayoría (70%), presentan sangrado oculto no manifiesto, existen estrategias que permiten su detección. Para ello, el Colegio Americano de Gastroenterología, considera que una prueba de tamización ideal debería ser no invasiva, tener validez estadística con valores elevados de sensibilidad y especificidad y debe ser una prueba disponible con facilidad, segura y económica<sup>4</sup>.

### Tamización en cáncer gástrico

La experiencia en la tamización del cáncer gástrico ha venido sufriendo un proceso ampliamente reconocido desde hace varios años y el cual ha sido concentrado en países con una alta prevalencia; esto con el objetivo de mejorar la sobrevivencia de la población a través de la promoción y el establecimiento de programas organizados (poblacionales) de tamización, que han permitido la detección temprana de pacientes y con ello el aumento de la sobrevivencia global<sup>5,6</sup>. Los primeros intentos de tamización en Japón se realizaron en los años 60, con series o radiografías de vías digestivas con Bario. Posteriormente, tras los estudios publicados en 2013 por Hamashima y Matsumoto y colaboradores, en los cuales demostraron la reducción de la mortalidad empleando la endoscopia, se estableció ésta como herramienta de tamización en Japón<sup>7,8</sup>. En las guías de 2018, los japoneses recomiendan iniciar la tamización en

personas mayores de 50 años, con controles cada 2 años. Corea del Sur, por su parte implementó su programa de tamización en 1999, proponiendo la tamización a individuos mayores de 40 años, con intervalos cada 2 años, permitiendo tanto la tamización con serie digestiva por radiología o endoscopia, con lo cual lograron reducir la mortalidad por cáncer gástrico en un 47%<sup>9</sup>.

Otro de los logros de estos programas de tamización en países orientales con una alta incidencia de cáncer gástrico, fue el reconocimiento del cáncer gástrico y de las lesiones preneoplásicas como entidades que potencialmente pueden ser identificadas y por qué no, tratadas con miras a modificar el curso de la enfermedad. Fue en 1971, cuando la sociedad Japonesa de Gastroenterología y endoscopia, reconoce el cáncer gástrico temprano como una entidad que puede ser tratada de manera satisfactoria con cirugía<sup>10</sup>, posteriormente este concepto es modificado para definirlo como un adenocarcinoma que invade sin sobrepasar la submucosa. Concepto y estrategias que conllevaron al diagnóstico de lesiones en estadios más tempranos, a la optimización de las imágenes de endoscopia, que le permiten al endoscopista una mejor caracterización, así como el desarrollo de estrategias y nuevas técnicas de resección endoscópica, que ofrecen al paciente bajo ciertos criterios absolutos o extendidos la posibilidad de un manejo con criterio oncológico, preservando el órgano y su funcionalidad.

La situación en Occidente por otro lado no ha sido tan fácil y podríamos decirlo incluso no tan metódica. Por ejemplo, en los Estados Unidos, las características poblacionales han complicado la interpretación e incluso la implementación de los programas de tamización. Sin embargo, tras varios estudios en los cuales se logró determinar que los asiáticos, los hispanos y la población negra no hispánica tenían un mayor riesgo de cáncer gástrico que la población blanca no hispánica y que a su vez el estatus socioeconómico era un factor de riesgo independiente, permitieron dirigir los esfuerzos hacia estos grupos poblacionales<sup>11</sup>. Finalmente, hoy en día la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal recomienda la tamización con endoscopia para inmigrantes mayores de 40 años, procedentes de regiones de alto riesgo, como Japón, Corea, China, Rusia y Sur América.

En Colombia los avances en los programas de tamización no han sido tampoco fáciles, a pesar de su impacto poblacional y económico como se ha expuesto en los registros de Globocan<sup>1</sup> y en el estudio de la Pontificia Universidad Javeriana. Incluso a pesar de los avances en la identificación de factores

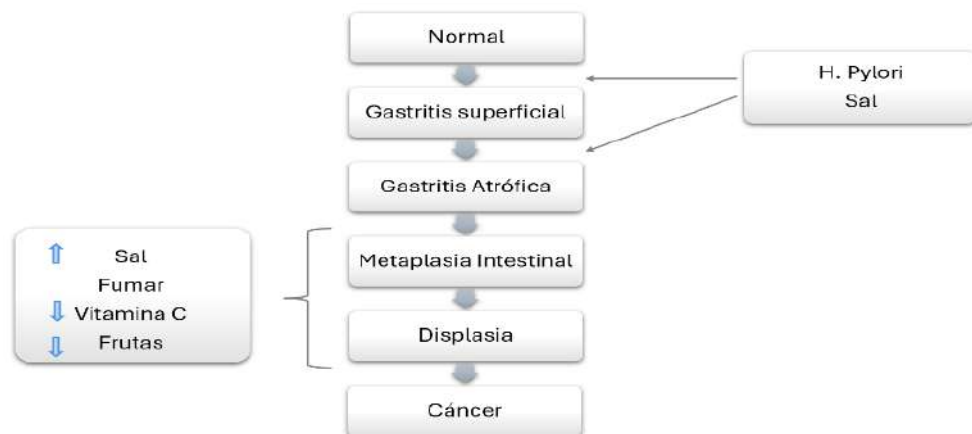
de riesgo como es la presencia de infección por *Helicobacter pylori* y de lesiones premalignas, existiendo importantes barreras culturales, políticas y económicas que afectan la implementación de los programas de tamización.

Se han logrado avances tras demostrar que la erradicación del *Helicobacter*<sup>11</sup> logró reducir la incidencia de cáncer gástrico (RR 0,66, IC 95% 0,46-0,95) sin que esto se vea reflejado en una menor mortalidad por cáncer gástrico (RR 0,67, IC95% 0,40-1,11)<sup>11</sup>. Oliveros y colaboradores, consideran que la prevención primaria debe estar enfocada en promover los buenos hábitos alimenticios, así como un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado de la infección por *Helicobacter pylori*, mientras la prevención secundaria debería estar enfocada en el diagnóstico y seguimiento de las lesiones preneoplásicas como la atrofia y la metaplasia intestinal<sup>12</sup>, como fue relacionado en la cascada descrita por Pelayo Correa<sup>13</sup> (**Figura 1**), sugiriendo que se emplee para su estadificación histológica el sistema *Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA)* y *Operative Link on Gastritis/Intestinal-Metaplasia Assessment (OLGIM)*. Recientemente, se publicó por parte de un grupo de expertos en Colombia, el impacto de los diferentes métodos de diagnóstico invasivos y no invasivos para confirmar la presencia de lesiones precursoras de malignidad (gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia), destacando que la endoscopia con luz blanca de alta definición, tiene una sensibilidad del 0,75 (IC95% 0,62-0,85) y una especificidad del 0,94 (IC95% 0,90-0,97), lo que corresponde a un LR+ de 13,0 junto con un LR – de 0,25<sup>15</sup>.

Por su parte, la endoscopia con imagen mejorada con magnificación endoscópica tiene una sensibilidad de 76% (IC95% 0,61-0,87) con una especificidad del 89% (IC95% 0,80-0,94), lo que corresponde a un LR+ de 6,3 junto con un LR de 0,28, promoviendo su

implementación como herramienta de tamización<sup>16</sup>. Así mismo, se evalúa el impacto de la medición del Pepsinógeno I (PGI) y la relación Pepsinógeno I/ Pepsinógeno II (PGI/PGII) para la detección de cáncer gástrico. Describiendo tras la revisión de la literatura que para el punto de corte PGI <70ng/ ml y relación PGI/PGII < 3,0, tienen una sensibilidad de 77% (IC95% 0,69-0,83) y una especificidad de 73% (IC95% 0,72-0,73); correspondiendo a un LR + 2,8 y a un LR de 0,31, indicando que estas pruebas presentan un pobre desempeño en la detección de cáncer gástrico, que sumado a su disponibilidad limitada, hacen que su implementación como estrategia de tamizaje en nuestro medio sea baja<sup>17</sup>.

Oliveros y colaboradores resaltan también el papel de la endoscopia para la tamización en población asintomática, describiendo que la prueba índice adquiere una sensibilidad de 0,96 (IC 95% 0,88-0,99) y una especificidad de 0,85 (IC95% 0,84-0,86,) lo que corresponde a un LR+ de 6,4 junto con un LR de 0,05 para una tasa de detección de 15,6 (14,8 a 16,5) casos por cada 1.000 pesquisas realizadas en primera ronda, sugiriendo que la endoscopia posee un buen desempeño como estrategia de tamización de cáncer gástrico en población general asintomática<sup>12</sup>. Basado en la guía MAPS II de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE), se recomienda para una estadificación adecuada de las lesiones premalignas gástricas, una endoscopia digestiva alta diagnóstica la cual debe incluir biopsias gástricas tanto para el diagnóstico de infección por *H. pylori* como para la identificación de etapas avanzadas de gastritis atrófica o metaplasia intestinal. Con respecto al número de biopsias se sugiere seguir el protocolo de Sydney (5 biopsias: 3 de antro, incluyendo una biopsia de la incisura y 2 biopsias del cuerpo gástrico)<sup>18</sup>. Con respecto a cuando iniciar los programas de tamizaje en poblaciones



**Figura 1.** Cascada preneoplásica de Pelayo Correa.

como la colombiana, el grupo de investigadores del Instituto Nacional de Cancerología, sugieren que se inicie a los 40 años, dado que el 84 % de los pacientes con CG están por encima de los 50 años<sup>12</sup>. En el mismo sentido, un grupo de expertos de Chile sugiere además de la búsqueda de gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia, en todo paciente sintomático mayor de 40 años considerar también a individuos de cualquier edad con antecedente familiar de cáncer gástrico<sup>19</sup>.

En cuanto al futuro de la detección del cáncer gástrico temprano, se están haciendo importantes avances con la secuenciación de nueva generación, como lo describen Xia y Aadam<sup>20</sup>; avances que además de facilitar el entendimiento de la patogénesis molecular del cáncer gástrico han permitido la identificación de potenciales biomarcadores para su detección temprana, como es el caso del uso del ADN tumoral circulante (ctADN) o de los micro ARNs, que son pequeños fragmentos de ARN que se encargan de regular la expresión de los genes, y que se encuentran desregulados en condiciones preneoplásicas como la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal y la displasia gástrica<sup>21</sup>.

Igualmente, se plantea la constante necesidad de procesos de aprendizaje para las nuevas generaciones de gastroenterólogos o cirujanos endoscopistas, que les permita adquirir la experticia y valerse de herramientas de inteligencia artificial que faciliten la detección de lesiones tempranas, tal como ya ocurre con tecnologías como el CADEYE (Fuji) en lesiones colorrectales y las cuales ya se están implementando desde el 2018 en el tracto gastrointestinal superior como lo son ENDOANGEL – LD de origen Chino, con una sensibilidad y especificidad por encima del 90% para el diagnóstico temprano del cáncer gástrico<sup>22</sup> o el Koreano, AI-SCOPE, el cual además de facilitar la detección, permite estimar la profundidad de la lesión al parecer mejor que el ultrasonido endoscópico.

## Tamización en cáncer colorrectal

### Historia de la tamización en cáncer colorrectal

El concepto de tamización en CCR, se ha descrito desde la década de los 70, con el inicio de la colonoscopia con fibra óptica por Hiromi Shinya, permitiendo identificar lesiones premalignas<sup>23</sup>. Las primeras guías para tamización de CCR, fueron desarrolladas en la década de los 90, incluyendo la prueba de guayaco o la rectosigmoidoscopia en individuos mayores de 50 años<sup>23</sup>. Posteriormente, se adicionó la colonoscopia a las guías de tamización y hacia 1997, se determinó la periodicidad con la

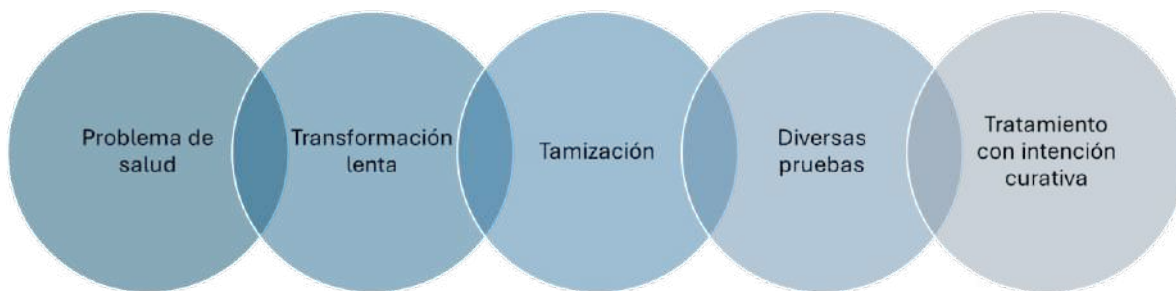
que se debía realizar la colonoscopia en individuos asintomáticos<sup>23</sup>.

Desde la primera década del siglo XXI, se introdujeron otras pruebas de tamización como el FIT (inmunoquímica para hemoglobina humana en heces), la colonoscopia virtual y posteriormente la detección de DNA en heces.

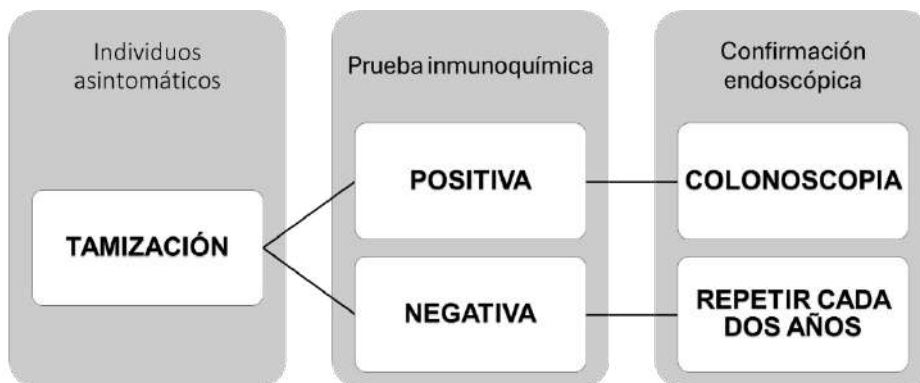
A partir de los datos actuales de la literatura, la tendencia es iniciar la tamización a los 45 años, para individuos con riesgo promedio. Las actuales guías internacionales, han recomendado para individuos con riesgo promedio de CCR, la realización de FIT cada año, pruebas de DNA en heces cada tres años, colonoscopia cada diez años, colonografía por TAC y rectosigmoidoscopia cada cinco años. Para individuos con historia personal de enfermedad inflamatoria intestinal o historia familiar de CCR, la periodicidad de las pruebas es más frecuente<sup>23</sup>. Para el futuro, posiblemente se desarrollen biomarcadores que permitan detectar individuos con mayor riesgo de lesiones premalignas o de CCR, lo que permitirá disminuir la realización de procedimientos más invasivos<sup>23</sup>.

### ¿Es el cáncer colorrectal un problema de salud pública?

Como se enunció previamente, el CCR es una enfermedad prevenible, potencialmente curable, que ha aumentado tanto en incidencia como en mortalidad según la información de Globocan<sup>1</sup>. Para el cáncer colorrectal, se han descrito factores de riesgo modificables y no modificables. Entre los factores de riesgo no modificables, están la edad, la información genética, los antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal y la exposición a radioterapia. Entre los factores de riesgo modificables, se describen la ausencia de actividad física, la ingesta de alimentos procesados, los malos hábitos alimentarios, el consumo de alcohol y el tabaquismo. Como se ha indicado previamente, desde el panorama de salud pública, se recomienda para enfermedades no transmisibles como el cáncer, la implementación estrategias como políticas públicas, que generalmente se describen en cada país, con la orientación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las estrategias para la población general corresponden a la prevención primaria e incluyen promoción de actividad física, hábitos de vida saludable, baja ingesta de alimentos con alto contenido de nitratos, aumentar consumo de frutas y verduras (**Figura 2**). La prevención secundaria, incluye estrategias para realizar detección temprana de lesiones malignas o premalignas, mediante exámenes orientados a dichos hallazgos<sup>24</sup>.



**Figura 2.** Cáncer colorrectal potencialmente prevenible (elaboración propia; 25).



**Figura 3.** Tamización de dos pasos. Elaboración propia.

### Pólipos

Podría considerarse que la base del cáncer colorrectal, son las lesiones denominadas pólipos, que se desarrollan en su mayoría a partir de la secuencia adenoma-carcinoma. Los cuales están relacionados con dos tipos de origen: mutaciones germinales o mutaciones somáticas. Con respecto a su origen mutacional, se podrían ver representados en su mayoría por la inestabilidad cromosómica, principalmente con compromiso del gen APC, generando adenomas tempranos que, si cursan con mutaciones en KRAS y p53, presentan transformación a adenomas avanzados y posteriormente a carcinomas. Los pólipos adenomatosos pueden ser vellosos, tubulovellosos o tubulares, según la proporción de vellosidades que tengan. Los adenomas vellosos tienen mayor riesgo de malignización, dada su disposición arquitectural<sup>26</sup>. Existe otra vía menos frecuente (30%), pero no menos importante denominada la vía serrada de la carcinomatosis, la cual está relacionada con mutaciones del Oncogen BRAF.

### Estrategias de tamización

Existen dos principales estrategias en los programas de tamización para cáncer colorrectal.

- La tamización de un paso, en la que se indica la realización de colonoscopia, que es el estándar de oro, con sensibilidad y especificidad del 95%<sup>4</sup>.

- La tamización de dos pasos (**Figura 3**), como recomendación para los países en vías de desarrollo, como política determinada por la IARC en el año 2024<sup>27</sup> que implica una prueba inicial de selección de individuos que, con resultado positivo, definirá que individuos irán a colonoscopia, pues no existe la infraestructura para el cubrimiento de la población en su totalidad<sup>28</sup>.

### Tipos de intervención

Existen dos tipos de tamización, según el tipo de intervención (**Tabla 1**):

- Las que utilizan métodos invasivos como la colonoscopia (estándar de oro) y la rectosigmoidoscopia.
- Y las que utilizan métodos no invasivos:
  - Pruebas basadas en hallazgos en heces (guayaco, prueba inmunoquímica y prueba inmunoquímica en DNA)
  - Pruebas basadas en sangre (metil SEPTINA 9, Epi pro Colon, freenome (PREEMPT trial), CancerSEEK (DETECT-ASCEND 2 trial), GRAIL (the PATHFINDER study))
  - Pruebas imagenológicas (colonografía por TAC, cápsula endoscópica, colonografía por resonancia<sup>29</sup>).

**Tabla 1.** Comparación sensibilidad y especificidad de las pruebas de tamización (elaboración propia)<sup>28,30-36</sup>.

Tipo de prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Guayaco	50-60	77-98
FIT	73-88	91-95
FIT DNA	53-92	95
Rectosigmoidoscopia	35-70	98-100
Colonoscopia	95	95
Colonoscopia virtual	86	58
Metilación Septina 9	48-69	92
Guayaco + CEA	74	-
Mi RNA	72-90	74-88
Mi RNA + guayaco + CEA	94	84

**Tabla 2.** Tamización vs. No tamización.

Por c/100.000 pruebas de tamización	Prevención etapas tempranas (%)	Prevención etapas avanzadas (%)
Colonoscopia c/10 años	17,9	27,8
No tamización	5,7	9,2

## Eficiencia y eficacia

Para elegir el tipo de intervención, se hace necesario acudir a estudios económicos, que permitan elegir la prueba con mayor eficiencia y rendimiento, y que a su vez permita tener la menor cantidad de casos positivos no encontrados. Los programas de tamización en CCR, han demostrado la reducción en la mortalidad hasta en un 18%<sup>4,28</sup>. No solo ha sido relevante la transición de pruebas invasivas a menos invasivas y más costoefectivas, con documentación de sensibilidad y especificidad para optimizar el cubrimiento poblacional, sino, el análisis económico que permiten estas pruebas comparadas con la "No tamización" (**Tabla 2**). También se ha descrito que la colonoscopia requiere un presupuesto ocho veces mayor que el FIT<sup>28,37</sup>.

## Discusión

En las últimas décadas, la detección temprana del cáncer gastrointestinal ha presentado grandes avances, con la identificación de condiciones precursoras mediante diferentes pruebas, identificación de los factores de riesgo modificables y factores exposicionales que podrían favorecer este tipo de tumores,

siendo notables los resultados obtenidos específicamente en cáncer gástrico y colorrectal, dos entidades con un importante impacto poblacional. Avances que abarcan en el caso del cáncer gástrico desde la descripción de la secuencia de cambios descritas por Pelayo Correa, en la mucosa gástrica, la cual pasa por la gastritis atrófica, metaplasia y displasia, hasta la aparición de lesiones tempranas. Así mismo la identificación del *Helicobacter pylori*; su papel en la carcinogénesis y el impacto de su erradicación temprana.

Para el cáncer colorrectal, los esquemas de tamización y detección temprana dependen de las características de la población; teniendo en cuenta que predomina el tipo esporádico (65-70%), relacionado con la secuencia adenoma – carcinoma, los programas de tamización se han descrito para esta condición. Un porcentaje cercano al 5% tiene un componente hereditario (poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch y el síndrome de poliposis serrada) como principal factor de riesgo y los esquemas de tamización son estrictamente relacionados con la probabilidad de presentar cáncer colorrectal. El otro 25% a 30% está relacionado con la vía

serrada de la carcinogénesis y los esquemas de tamización dependen de los hallazgos endoscópicos e histológicos.

Todos estos hechos, han motivado el desarrollo de nuevas tecnologías diagnósticas invasivas y no invasivas y técnicas de tratamiento endoscópico. Con el auge de la Inteligencia Artificial como herramienta en medicina, se abrirán nuevas alternativas de entrenamiento para los endoscopistas que facilitarán la identificación de lesiones premalignas o cáncer en etapas tempranas, de la mano con la responsabilidad médica en la adherencia a las recomendaciones de las sociedades científicas. Estas actividades irán en concordancia con políticas en salud, y con los diferentes actores del sistema de los diferentes países, garantizando la implementación de estrategias con el suficiente respaldo económico que permita que estos programas lleguen a las poblaciones con mayor riesgo y que una vez diagnosticados, tengan una ruta que les permita recibir de manera oportuna los servicios y tratamientos que se requieran, acorde con el estadio de su condición. Es importante establecer estrategias que permitan cobijar la mayor cantidad de población, con un bajo costo, como la experiencia de los estudios poblacionales de Japón y Corea, los cuales se pueden implementar en países como el nuestro, orientándolos con una adecuada selección de la población de mayor riesgo.

Es imprescindible mitigar las barreras de acceso, lo cual se convierte en un enorme desafío para nuestro país, no solo por las características de su geografía, sino por las condiciones actuales y cambiantes del sistema de salud. Se hace necesario disponer de equipos con imágenes de buena calidad, catalogados como de alto costo económico en su adquisición para los aseguradores e instituciones, constituyendo una de las herramientas más importantes para generar un impacto a mediano y largo plazo en la identificación temprana de lesiones que hacen parte de la historia natural de la enfermedad.

## Conclusiones

Tanto el cáncer gástrico, como el cáncer colorrectal son patologías que se caracterizan por presentar condiciones premalignas relacionadas, que, sumadas a los factores de riesgo, son potencialmente tratables y prevenibles. Las estrategias de prevención incluyen programas con cobertura a la comunidad (prevención primaria) y a los individuos con riesgo promedio (prevención secundaria) mediante programas de tamización. En las últimas décadas la tecnología ha permitido avanzar en los métodos de tamización y detección temprana. En países como Colombia, es fundamental actualizar las políticas de promoción

y prevención, que permitan optimizar el diagnóstico de estas enfermedades. La tendencia mundial, es iniciar más temprano la realización de pruebas de tamización.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como en la redacción del manuscrito, haciéndose responsables de su contenido.

## Referencias

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834.
2. Globocan. Overtime. 2022. Globocan overtime. Available from: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>
3. Boletín oficina sanitaria. *J Public Health Policy.* 1993; 14:403-412.
4. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(3):458-79.
5. Hamashima C, Kato K, Miyashiro I, Nishida H, Takaku R, Terasawa T, et al. Update version of the Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 Jul 1;48(7):673-83.
6. Kim YI, Cho SJ. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. *The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research.* 2017;17(2):110.
7. Khanderia E, Markar SR, Acharya A, Kim Y, Kim YW, Hanna GB. The Influence of Gastric Cancer Screening on the Stage at Diagnosis and Survival A Meta-Analysis of Comparative Studies in the Far East [Internet]. 2016. Available from: [www.jcge.com](http://www.jcge.com)
8. Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS One.* 2013 Nov 13;8(11).
9. Choi E, Lee YY, Suh M, Park B, Jun JK, Kim Y, et al. Associations of perceived risk and cancer worry for colorectal cancer with screening behaviour. *J Health Psychol.* 2018;23(6):840-52.
10. Shimizu, Tada K. Early Gastric Cancer: Its Surveillance and Natural Course. *Endoscopy.* 1985;21(4):162.
11. Dong E, Duan L, Wu BU. Racial and Ethnic Minorities at Increased Risk for Gastric Cancer in a Regional

- US Population Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2017;15(4):511–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.11.033>
12. Oliveros R, Pinilla RE, Navia HF, Oliveros R. Gastric cancer is a preventable disease: Strategies for intervention in its natural history. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2019;34(2):177–89.
  13. Correa P, Piazuelo MB. Cáncer gástrico: El enigma colombiano. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2010;25(4):334–7.
  14. Choi IJ. Endoscopic gastric cancer screening and surveillance in high-risk groups. *Clin Endosc.* 2014;47(6):497–503.
  15. Zhang Q, Wang F, Chen ZY, Wang Z, Zhi FC, Liu S De, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2016;19(2):543–52.
  16. Panteris V, Nikolopoulou S, Lountou A, Triantafyllidis JK. Diagnostic capabilities of high-definition white light endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and correlation with histologic and clinical data. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(6):594–601.
  17. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen.* 2004;11(3):141–7.
  18. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Port. Endoscopy. 2019;51(4):365–88.
  19. Rollán A, Cortés P, Calvo A, Araya R, Bufadel E, González R, et al. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico. Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: protocolo ACHED Recommendations of the Chilean association for digestive endoscopy for the management of gastric pre-malignant lesions. *Rev Med Chile* [Internet]. 2014;142:1181–92. Available from: [https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872014000900013&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872014000900013&script=sci_arttext)
  20. Xia JY, Aadam AA. Advances in screening and detection of gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2022;125(7):1104–9.
  21. Necula L, Matei L, Dragu D, Neagu AI, Mambet C, Nedeianu S, et al. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(17):2029–44.
  22. Wu L, Xu M, Jiang X, He X, Zhang H, Ai Y, et al. Real-time artificial intelligence for detecting focal lesions and diagnosing neoplasms of the stomach by white-light endoscopy (with videos). *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2022;95(2):269–280.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2021.09.017>
  23. Anipindi M, Doreswamy S, Ali R, Jilani A, Bitetto D. Colorectal Cancer Screening History, Methods and Future Perspectives. *Arch Clin Med Case Rep.* 2023; 07(03):216–39.
  24. Márquez-ustariz A, Rendón-hernández J. Actualización y tamización. 2023;27(Suppl 3):291–300.
  25. General S, Social S. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto. 2013.
  26. Arévalo F, Aragón V, Alva J, Pérez Narrea M, Cerrillo G, Montes P, et al. [Colorectal polyps: update on diagnosis]. *Rev Gastroenterol Peru.* 2012;32(2):123–33.
  27. Schliemann D, Ramanathan K, Matovu N, O'Neill C, Kee F, Su TT, et al. The implementation of colorectal cancer screening interventions in low and middle-income countries: a scoping review. *BMC Cancer.* 2021 Dec 1;21(1).
  28. Phisalprapa P, Supakankunti S, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness and budget impact analyses of colorectal cancer screenings in a low- and middle-income country: an example from Thailand. *J Med Econ.* 2019 Dec 2;22(12):1351–61.
  29. Jayasinghe M, Prathiraja O, Caldera D, Jena R, Coffie-Pierre JA, Silva MS, et al. Colon Cancer Screening Methods: 2023 Update. *Cureus.* 2023;15(4):1–14.
  30. Montminy EM, Jang A, Conner M, Karlitz JJ. Screening for Colorectal Cancer. *Medical Clinics of North America* [Internet]. 2020;104(6):1023–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.08.004>
  31. Davies RJ, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: Prospects for molecular stool analysis. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(3):199–209.
  32. Huck MB, Bohl JL. Colonic Polyps: Diagnosis and Surveillance. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016;29(4):296–305.
  33. Kanthan R, Senger JL, Kanthan SC. Fecal molecular markers for colorectal cancer screening. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012(c).
  34. Mendivil J, Appierto M, Aceituno S, Comas M, Rué M. Economic evaluations of screening strategies for the early detection of colorectal cancer in the average-risk population: A systematic literature review. *PLoS One.* 2019;14(12):1–18.
  35. Cardona Villamizar HJ, Otero Regino W, Forero Piñeros EA, Gutiérrez Ceballos O. Significado de los pólipos en colon distal, en una población de un país en vía de desarrollo: prevalencia y asociación con neoplasia proximal sincrónica. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2004;19(4):253–62.
  36. Issa IA, NouredDine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol.* 2017;23(28):5086–96.
  37. Peterse EFP, Meester RGS, De Jonge L, Omidvari AH, Alarid-Escudero F, Knudsen AB, et al. Comparing the Cost-Effectiveness of Innovative Colorectal Cancer Screening Tests. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(2):154–61.



## Tamizaje en cáncer de pulmón: estrategias de detección en pacientes fumadores y en no fumadores: una revisión exploratoria

### Lung Cancer Screening: Detection Strategies in Smokers and Non-Smokers – A scoping Review

Lucía Viola<sup>1\*</sup>, Eduardo Tuta-Quintero<sup>2</sup>, Ivy Riaño<sup>3</sup>, Luis Seijo-Maceiras<sup>4</sup>, Yohana Mantilla-Morales<sup>5</sup>, Nicole Bonilla<sup>2</sup>, Iris D. Boyeras-Navarro<sup>6</sup>, Francisco Suárez V<sup>7</sup>, Marisol Arroyo-Hernández<sup>8</sup>, Leonardo Rojas<sup>1</sup>, Jairo Zuluaga<sup>1</sup>, Stella Martínez<sup>1</sup>, Carlos Carvajal<sup>1</sup>, Natalia Sánchez<sup>9</sup>, Andrés F. Cardona<sup>1,9</sup>

<sup>1</sup>Unidad Funcional Clínica de Tórax, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

<sup>3</sup>Servicio de Oncología Médica, Dartmouth Cancer Center, Lebanon, NH, USA

<sup>4</sup>Servicio de Neumología, Clínica Universidad de Navarra, Proyecto CASSANDRA - Madrid, España

<sup>5</sup>Especialización en Neumología, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia

<sup>6</sup>Servicio de Neumología, Sanatorio Trinidad Palermo, Buenos Aires, Argentina

<sup>7</sup>Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias y Servicio de Cirugía, Clínica Santa María, Santiago, Chile

<sup>8</sup>Unidad Funcional de Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología - INCaN, Ciudad de México, México

<sup>9</sup>Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

Recibido: 12/02/2025

Aceptado: 01/04/2025

\*Correspondencia: Lucia Viola. lviola@ftic.org

#### Resumen

La detección temprana del cáncer de pulmón CP es fundamental para reducir la mortalidad, debido que permite diagnosticar la enfermedad en sus fases iniciales, cuando las opciones terapéuticas son más efectivas. En este contexto, la tomografía de tórax de baja dosis de radiación (LDCT, *low-dose computed tomography*) ha demostrado ser una herramienta eficaz para la detección precoz en fumadores de alto riesgo. Sin embargo, el tamizaje y la evolución del CP puede diferir entre fumadores y no fumadores. Por lo cual, realizamos una revisión exploratoria para revisar la literatura más relevante sobre las estrategias de tamizaje de CP, con énfasis en el uso de LDCT tanto en fumadores como en no fumadores. Nuestros resultados mostraron que, los ensayos más grandes como NLST y NELSON respaldan el uso de LDCT anual en poblaciones de alto riesgo, mostrando reducción de la mortalidad por CP. Por otro lado, los estudios revisados demuestran que la detección de CP en no fumadores mediante LDCT es factible, con tasas de detección variables. Los hallazgos sugieren que la historia familiar y el sexo femenino podrían ser factores de riesgo relevantes en la identificación de candidatos para el tamizaje.

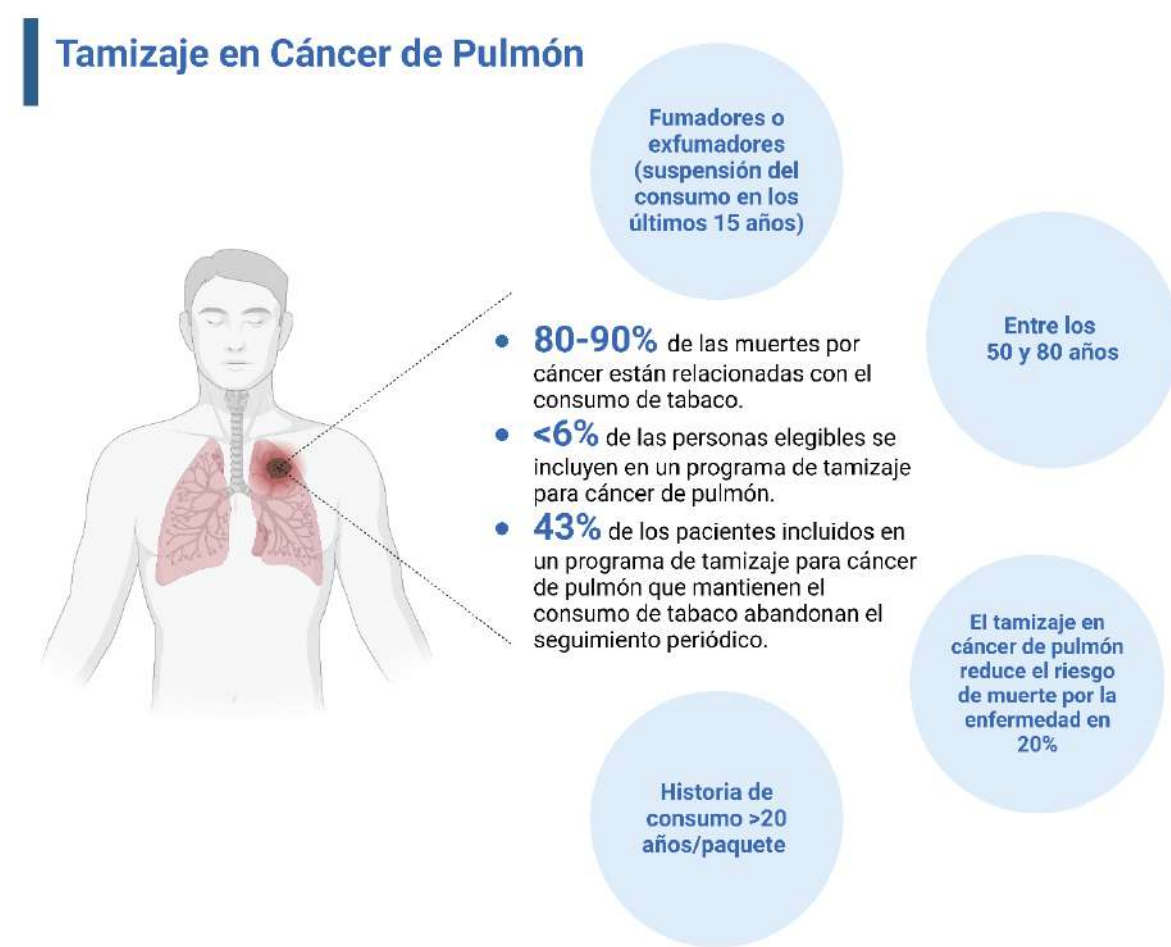
**Palabras clave:** Cáncer de pulmón. Tamizaje. Tomografía computarizada fumadores.

## Abstract

Early detection of lung cancer (LC) is crucial for reducing mortality, as it allows for diagnosis in the initial stages when therapeutic options are more effective. In this context, low-dose computed tomography (LDCT) has proven to be an effective tool for early detection in high-risk smokers. However, screening and the progression of LC may differ between smokers and non-smokers. Therefore, we conducted an exploratory review to assess the most relevant literature on LC screening strategies, with an emphasis on the use of LDCT in both smokers and non-smokers. Our results showed that large trials such as NLST and NELSON support the use of annual LDCT in high-risk populations, demonstrating a reduction in LC mortality. Additionally, the reviewed studies indicate that LC detection in non-smokers using LDCT is feasible, with variable detection rates. The findings suggest that family history and female sex may be relevant risk factors for identifying candidates for screening.

**Keywords:** Lung cancer. Screening. Computed tomography. Smokers.

## Resumen gráfico



### Puntos clave

- Beneficios potenciales del tamizaje de cáncer de pulmón con tomografía de baja radiación:
  - *Stage shift* (mayor diagnóstico de cánceres de pulmón en estadios tempranos).
  - El beneficio parece ser mayor en las mujeres, quienes en ocasiones están subrepresentadas en los ensayos clínicos.
  - Los principales factores de riesgo en población expuesta son la edad, la historia de consumo de tabaco con (>IPA), y la generación de programas estructurados de tamizaje.
  - El tamizaje para cáncer de pulmón debe considerarse en población no expuesta incluyendo mujeres con o sin historia de exposición al humo por combustión de leña y la historia familiar de cáncer de pulmón.

## Introducción

El cáncer de pulmón (CP) sigue siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial en ambos sexos<sup>1,2</sup>. Entre los factores de riesgo en esta población, la duración del hábito tabáquico se considera el más determinante<sup>3,4</sup>. Los fumadores persistentes presentan un riesgo de desarrollar CP entre 20 y 50 veces mayor en comparación con quienes nunca han fumado<sup>5</sup>. Si bien el tabaquismo es el principal factor de riesgo, la incidencia de CP en no fumadores ha aumentado en los últimos años<sup>3</sup>. Este fenómeno subraya la necesidad de desarrollar estrategias de detección temprana que trasciendan el historial de consumo de tabaco<sup>4,5-10</sup>.

El consumo de tabaco es el factor de riesgo para CP mejor caracterizado y el de mayor fuerza de asociación, la cual es dosis-dependiente. Es además muy prevalente, en 2019 se estimó que 32.7% de los hombres y 6.62% de las mujeres en el mundo tenían consumo activo de tabaco<sup>3,11,12</sup>. En países como Estados Unidos de Norte América, 80 - 90% de los casos de CP tienen el antecedente de consumo de tabaco<sup>3,12</sup>. Los estudios de tamizaje han buscado maximizar el potencial beneficio de las estrategias objeto de estudio aplicándolas a una población seleccionada con riesgo elevado definida casi siempre, especialmente en los estudios metodológicamente más robustos, por una combinación de consumo de tabaco de alta intensidad y edad avanzada.

La detección temprana del CP es fundamental para reducir la mortalidad, ya que permite diagnosticar la enfermedad en sus fases iniciales, cuando las opciones terapéuticas son más efectivas<sup>6-8</sup>. En este contexto, la tomografía de tórax de baja dosis de radiación (LDCT, *low-dose computed tomography*) ha demostrado ser una herramienta eficaz para la detección precoz en fumadores de alto riesgo, considerando factores como la edad y la persistencia del consumo<sup>9,10</sup>. No obstante, la mayoría de los ensayos clínicos y guías actuales establecen criterios de tamizaje basados principalmente en el historial de tabaquismo, excluyendo a otras poblaciones que podrían beneficiarse de estos programas<sup>8-11</sup>.

Diversos estudios han explorado modelos de estratificación del riesgo que incorporan factores adicionales, como antecedentes familiares y exposiciones ambientales u ocupacionales, con el objetivo de ampliar los criterios de selección para el tamizaje con LDCT<sup>12,13</sup>. El Reporte de Consenso de Expertos en Tamizaje de CP en Asia, de la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), recomienda incluir a los familiares de primer grado de pacientes con CP dentro de los programas de detección. Asimismo, ensayos clínicos como el *National*

*Lung Cancer Screening Program in Taiwan* (TALENT) han propuesto enfoques más inclusivos que requieren una evaluación más detallada<sup>7</sup>.

Las estrategias de detección implementadas en distintos países suelen basar la selección de candidatos exclusivamente en el historial de tabaquismo<sup>3,4,6</sup>. Sin embargo, dado que la evolución del CP puede diferir entre fumadores y no fumadores, sería pertinente evaluar la incorporación de métodos complementarios, como la medición de biomarcadores en sangre, suero, plasma o aliento<sup>5,9</sup>. No obstante, estas aproximaciones aún se encuentran en etapas iniciales de investigación y no serán abordadas en esta revisión. Este artículo tiene como objetivo revisar la literatura más relevante sobre las estrategias de tamizaje de CP, con énfasis en el uso de LDCT tanto en fumadores como en no fumadores<sup>9,10,15</sup>. Se analizarán las principales publicaciones disponibles y las recomendaciones emergentes en este campo, con el fin de proporcionar una visión integral sobre la evolución y el futuro del tamizaje de esta enfermedad.

## Métodos

La revisión exploratoria contempló los siguientes pasos propuestos por Arksey y O'Malley<sup>16</sup>, y revisados por Levac<sup>17</sup>: 1) identificación de la pregunta o preguntas de investigación; 2) identificación de estudios relevantes; 3) selección de estudios; 4) extracción de datos; 5) síntesis e informe de resultados. En este artículo, se siguió la extensión PRISMA para reportar revisiones sistemáticas exploratorias (PRISMA-ScR)<sup>18</sup>.

### Pregunta de investigación, criterios de elegibilidad y Estrategia de búsqueda

La pregunta de investigación: "¿Cuáles son las estrategias más efectivas para el tamizaje de CP en población con antecedente de tabaquismo en comparación con aquellos que nunca han fumado?". Los criterios de inclusión de esta revisión fueron: (i) idioma de la publicación es español o inglés, (ii) publicaciones con datos experimentales u observacionales de tipo descriptivo o analítico. Se excluyeron los artículos sin acceso al resumen o documento completos y publicaciones teóricas (revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, comentarios, cartas al editor, *in silico*). Las bases de datos en las que se realizó la búsqueda fue PubMed/Medline. La última actualización de la búsqueda se llevó a cabo el 22 de marzo del 2025.

### Extracción y síntesis de la información

Los artículos incluidos en la revisión fueron analizados por dos revisores independientes con base en

los criterios de inclusión y exclusión, posteriormente se obtuvo la versión en texto completo. Los autores analizaron la versión de texto completo de los artículos para comprobar si cumplían con los criterios de elegibilidad. En la extracción de datos se registró la siguiente información: año de publicación, nombre autor principal, tipo de ensayo, Características de la población, objetivo, Intervención, resultados, Observaciones y Limitaciones. Se presentan los resultados en: (a) un resumen de las características y distribución de las publicaciones incluidas, y (b) una síntesis narrativa de los resultados, categorías propuestas por Grudniewicz et al.<sup>19</sup>.

## Resultados

Se incluyeron 30 artículos en la revisión (**Figura 1**), de los cuales 20 evaluaron población fumadora y 10 no fumadores.

### Fumadores

#### National Lung Screening Trial (NLST)

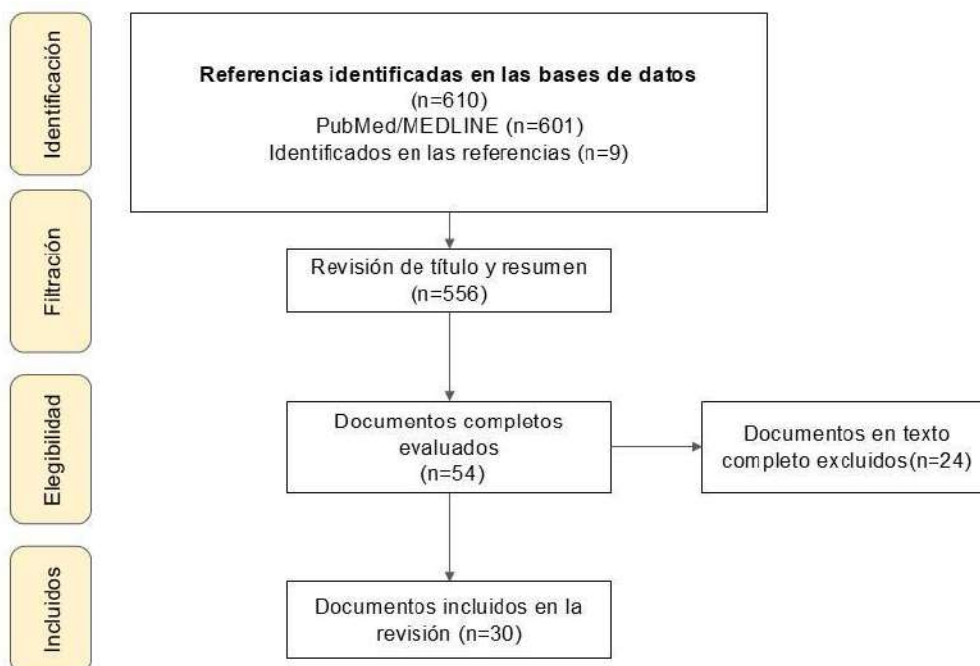
Ensayo clínico aleatorizado realizado en 33 centros de Estados Unidos, que incluyó 53.439 participantes de 55 a 74 años con un índice paquete-año (IPA) de al menos 30 (20) (**Tabla 1**). Los participantes fueron asignados a tamizaje anual con LDCT o radiografía de tórax durante tres años. El objetivo principal fue evaluar si la LDCT, en comparación con la radiografía de tórax, reducía la mortalidad por CP en esta población de alto riesgo. Los desenlaces analizados incluyeron:

- Comparación de la tasa de mortalidad por CP entre los dos grupos.
- Evaluación de la tasa de detección de CP con cada método de tamizaje.
- Frecuencia de falsos positivos y necesidad de pruebas adicionales de seguimiento.
- Efectos adversos del tamizaje, como complicaciones, mortalidad y exámenes innecesarios.

Se consideró positiva la LDCT si identificaba un nódulo  $\geq 4$  mm, mientras que la radiografía de tórax se consideró positiva ante la presencia de nódulos no calcificados o masas. El 27,3% de los participantes en el grupo de LDCT y el 9,2% en el grupo de radiografía de tórax tuvieron hallazgos positivos. La tasa de detección de CP fue del 1,0% en la LDCT basal, superior a la observada en el grupo de radiografía de tórax. Los principales hallazgos incluyeron una mayor detección de tumores en estadios tempranos en el grupo de LDCT, con una reducción del 20% en la mortalidad por CP y del 6,7% en la mortalidad por cualquier causa. Entre los efectos adversos se observó una mayor proporción de falsos positivos y un incremento en la necesidad de pruebas diagnósticas adicionales en el grupo de LDCT.

### NELSON

Estudio pivotal realizado en los Países Bajos y Bélgica, que incluyó 13.195 hombres en el análisis principal y 2.594 mujeres en un análisis de subgrupo<sup>21</sup>. Los participantes, de 50 a 74 años, fueron seleccionados



**Figura 1.** Diagrama PRISMA de ingreso artículos.

**Tabla 1.** Características generales sobre el tamizaje de cáncer de pulmón en población fumadora.

Año, nombre, tipo de ensayo	Características de la población	Objetivo	Intervención	Resultado	Limitaciones
NLST ( <i>National Lung Screening Trial</i> ) - 2011 - Ensayo clínico aleatorizado - (n=53454) <sup>20</sup>	Edad 55-74 años. IPA >30. Consumo activo de tabaco o cesación <15 años	Determinar si la detección con TC de baja dosis, en comparación con la radiografía de tórax, reduciría la mortalidad por cáncer de pulmón entre las personas de alto riesgo	TC de baja dosis anual en comparación con radiografía de tórax por 3 años	La mortalidad por cualquier causa se redujo en un 6,7% en el grupo de TC de baja dosis (IC 95%, 1,2-13,6; P = 0,02).	El efecto del "voluntario sano", haciendo que parezcan más favorables de lo que serían en la población general al implementar la intervención.
NELSON ( <i>Netherlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek</i> ) - 2020 - Ensayo clínico aleatorizado - (n=15789) <sup>21</sup>	Edad 50-74 años >15 cigarrillos diarios por >25 años o >10 cigarrillos diarios por >30 años Consumo activo de tabaco o cesación <10 años	Describir la incidencia y la mortalidad del cáncer de pulmón y el rendimiento de las cuatro rondas de detección del ensayo NELSON en hombres y mujeres	TC de baja dosis anual en línea de base (grupo detección), en año 1, año 3 y año en comparación con un grupo control	Invasivo LC detection rate of 1% La incidencia de CP fue de 5,58 casos por 1.000 personas-año en el grupo de detección y de 4,91 casos por 1.000 personas-año en el grupo de control; la mortalidad por cáncer de pulmón fue de 2,50 muertes por 1.000 personas-año y de 3,30 muertes por 1.000 personas-año.	El ensayo NELSON no tenía el poder estadístico suficiente para mostrar una posible diferencia favorable en la mortalidad por todas las causas.
DLCST ( <i>Danish Lung Cancer Screening Trial</i> )- 2016 - Ensayo clínico aleatorizado - (n=4104) <sup>22</sup>	Edad 50-70 años IPA >20 Consumo activo de tabaco o cesación <10 años FEV1 ratio >30% Capaz de subir 2 pisos de escaleras sin pausas	Evaluar el impacto sobre la mortalidad en pacientes sometidos a TC de baja dosis	TC de baja dosis anual por 5 años en comparación con un grupo control	No hubo diferencias significativas en la mortalidad relacionada al cáncer de pulmón en los 2 grupos	DLCST carecía de poder estadístico y no respalda el tamizaje en fumadores ≥50 años con historial de ≥20 paquetes-año.

...continuación de la tabla 1.

Año, nombre, tipo de ensayo	Características de la población	Objetivo	Intervención	Resultado	Limitaciones
MILD ( <i>Multicentric Italian Lung Detection</i> ) - 2019 - Ensayo clínico aleatorizado- (n=4099) <sup>23</sup>	Edad 49-75 años IPA >20 Consumo activo de tabaco o cesación <10 años	Evaluar el beneficio sobre la mortalidad de la detección prolongada con TC de baja dosis en pacientes con CP	TC de baja dosis anual en comparación con TC cada 2 años y un grupo control	Una reducción del 58% en el riesgo de mortalidad por LC (HR 0,42; IC del 95% 0,22-0,79) y una reducción del 32% en la mortalidad general (HR 0,68; IC del 95% 0,49-0,94).	El tamaño de la muestra redujo el poder estadístico y puede haber contribuido a los resultados iniciales negativos
UKLS ( <i>UK lung cancer screening trial</i> )- 2021- Ensayo clínico aleatorizado- (n=4055) <sup>24</sup>	Edad 50-75 años Riesgo de CP	Evaluar la incidencia y mortalidad del CP después del tamizaje.	TC de baja dosis anual en comparación con grupo control	No hubo diferencias significativas en la mortalidad relacionada al cáncer de pulmón en los 2 grupos	Falta de poder estadístico para detectar un beneficio claro del tamizaje con TC de baja dosis, especialmente en subgrupos de riesgo
LUSI ( <i>German Lung cancer Screening Intervention</i> )- 2020- Ensayo clínico aleatorizado - (n=4052) <sup>25</sup>	Edad 50-69 años >15 cigarrillos diarios por >25 años o >10 cigarrillos diarios por >30 años Consumo activo de tabaco o cesación <10 años	Evaluar la incidencia y mortalidad del CP después del tamizaje.	TC de baja dosis anual + cesación de tabaco por 5 años en comparación con cesación de tabaco	-Reducción de la mortalidad relacionada con CP en mujeres en el grupo de TC de baja dosis del 69% -No reducción significativa de la mortalidad relacionada con CP en hombres en el grupo TC de baja dosis	Falta de poder estadístico para detectar un beneficio claro del tamizaje con TC de baja dosis, especialmente en subgrupos de riesgo
LSS ( <i>Lung Screening Study</i> -2018- Ensayo clínico aleatorizado -(n=3318) <sup>26</sup>	Edad 55-74 años IPA >30 Consumo activo de tabaco o cesación <10 años	Evaluar las tasas de mortalidad específicas por CP en el tamizaje con TC de baja dosis	TC de baja dosis en comparación con radiografía de tórax en la línea de base y en 1 año de seguimiento	No hubo reducción significativa de la mortalidad relacionada con cáncer de pulmón	mueres por CP se basaron en la causa subyacente de muerte del certificado de defunción y no se realizó una verificación de punto final

...continuación de la tabla 1.

Año, nombre, tipo de ensayo	Características de la población	Objetivo	Intervención	Resultado	Limitaciones
ITALUNG Working Group -2017 - Ensayo clínico aleatorizado - (n=3206) <sup>27</sup>	-Edad 55-69 años -IPA >20 -Consumo activo de tabaco o cesación <10 años	Evaluar la eficacia de la detección mediante TC de baja dosis para reducir la mortalidad general en pacientes con CP	TC de baja dosis anual por 4 años en comparación con un grupo control	No hubo reducción significativa de la mortalidad relacionada con cáncer de pulmón	Falta de poder estadístico para detectar un beneficio claro del tamizaje con TC de baja dosis, especialmente en subgrupos de riesgo
DANTE - Ensayo clínico aleatorizado - 2015 - (n=2450) <sup>28</sup>	-Hombres -Edad 60-74 años -IPA >20 -Consumo activo de tabaco o cesación <10 años	Evaluar si el tamizaje con TC de baja dosis podría reducir la mortalidad por CP en comparación con la falta de cribado.	TC de baja dosis en la línea de base, luego anual por 4 años en comparación con un grupo control	No hubo reducción significativa de la mortalidad relacionada con cáncer de pulmón	Falta de poder estadístico para detectar un beneficio claro del tamizaje con TC de baja dosis, especialmente en subgrupos de riesgo
LSUT (Lung Screen Uptake Trial) -Ensayo clínico aleatorizado - 2020 - (n=2012) <sup>29</sup>	-Edad 60-75 años -Consumo de tabaco en los últimos 7 años -IPA >30 con consumo activo de tabaco o con cesación en los últimos 15 años o riesgo de cáncer de pulmón >1.51 (PLCOM2012) o puntaje >2.5 (LLP)	Comparar el efecto de una estrategia de invitación dirigida, de baja carga y escalonada versus una estrategia de control sobre la acepta- ción de citas de control de salud pulmonar en hospitales que ofrecen detección mediante TC de baja dosis.	Folleto diseñado para abordar las ba- rrieras psicológicas a la participación en comparación enfoque de reclutamiento es- tándar	No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención y el control Mayores tasas de parti- cipación que en los en- sayos clínicos previos y estudios de vida real	Ausencia de datos con requerimiento de imputación de datos
Depiscan study - Ensayo clínico aleatorizado - 2007 - (n=621) <sup>30</sup>	-Edad 50-75 años ->15 cigarrillos al día por >20 años -Consumo activo de tabaco o cesación <15 años	Evaluar la eficacia de la detección mediante TC de baja dosis para reducir la mortalidad general en pacientes con CP	TC de baja dosis en comparación con la radiografía de tórax anual por 2 años	Nódulos pulmonares no calcificados detec- tados 10 veces más en TC de baja dosis que en radiografía de tórax	Falta de poder es- tadístico para de- tectar un beneficio claro del tamizaje con TC de baja dosis, especial- mente en subgru- pos de riesgo

...continuación de la tabla 1.

Año, nombre, tipo de ensayo	Características de la población	Objetivo	Intervención	Resultado	Limitaciones
<i>National Lung Cancer Screening programme cohort study - cohorte prospectivo - 2022-</i> (n=223302) <sup>31</sup>	-Edad 40-74 años -Alto riesgo calculado en un sistema específico de cálculo de riesgo por sexo derivado del índice de riesgo de cáncer de Harvard	evaluar la eficacia de la detección mediante TC de baja dosis de una sola vez en la detección temprana del cáncer de pulmón en China.	TC de baja dosis basal en comparación con un grupo control	TC de baja dosis basal se asoció con una reducción del riesgo de muerte relacionada con cáncer de pulmón del 31% -Reducción de la mortalidad por cualquier causa del 32% en China	Estudio observacional, sesgo de selección
<i>Early Lung Cancer Action Project (ELCAP) - cohorte prospectivo - 1999 - (n=1000)</i> <sup>32</sup>	Edad >60 años IPA >10	Evaluar la detección inicial y la repetición anual mediante TC de baja dosis en personas con alto riesgo de cáncer de pulmón.	grupo tuvo un resultado negativo sin nódulos detectados, hallazgos positivos con nódulos no calcificados o enfermedad pulmonar difusa	La TC de baja dosis detectó más nódulos y cánceres que la radiografía, con mayoría en estadio I. Casi todos los cánceres fueron resecables.	seguimiento insuficiente, posible sobrediagnóstico, pocos casos malignos y estudio no comparativo
<i>International Early Lung Cancer Action Project (IELCAP) - Cohorte prospectivo- 2006 - (n=484)</i> <sup>33</sup>	-Edad >40 años con consumo activo de tabaco o fumaron previamente, con exposición a tabaco de segunda mano, ocupación exposicional a asbestos, berilio, uranio o radón	Evaluar pacientes del estudio con CP en estadio I detectado con el uso de la detección con TC helicoidal, incluidos los que se sometieron a resección quirúrgica.	El cribado se divide en basal y anual, evaluando nódulos pulmonares con TC de baja dosis, PET o biopsia	412 (85%) tenían cáncer de pulmón en estadio clínico I. La supervivencia estimada a 10 años fue del 88% en este subgrupo (IC del 95%, 84 a 91).	Ausencia de grupo control, sesgo de selección, sobrediagnóstico y seguimiento limitado
<i>International Lung Screening Trial (ILST) - Cohorte prospectiva- 2022 - (n=5819)</i> <sup>34</sup>	-Edad 55-80 años -Consumo activo de tabaco o que cumplieran con criterios de USPSTF (2013) o cálculo de riesgo de cáncer de pulmón a 6 años >1.51%(PLCOM2012)	comparó prospectivamente la eficacia de los criterios de elegibilidad de los modelos USPSTF2013 y PLCOM2012.	TC de baja dosis basal, a uno y dos años de seguimiento	PLCOM2012 podría ser más eficiente que USPSTF para identificar población de alto riesgo para ser llevados a screening Resultados finales pendientes de publicación	Estudio observacional, sesgo de selección
<i>Interim results from the Korean Lung Cancer Screening Project (K-LUCAS) - cohorte retrospectiva - 2021- (n=5692)</i> <sup>35</sup>	-Edad 55-74 años -IPA >30 -Consumo activo de tabaco o cesación <15 años	Evaluar la viabilidad de implementar un programa nacional de detección de cáncer de pulmón en Corea.	TC de baja dosis basal y repetir en 1 año de seguimiento	Un programa de screening en población de alto riesgo en Asia es factible para detectar enfermedad temprana y promover la cesación del consumo de tabaco	resultados provisionales para un período de seguimiento corto; por lo tanto, no se evaluó la tasa de mortalidad.

...continuación de la tabla 1.

Año, nombre, tipo de ensayo	Características de la población	Objetivo	Intervención	Resultado	Limitaciones
<p>Manchester Lung Health Check - Cohorte prospectivo - 2019 - (n=2541)<sup>36</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Edad 55-74 años</li> <li>-Cálculo de riesgo de cáncer de pulmón a 6 años &gt;1.51%(PLCOm2012)</li> </ul>	<p>Evaluar el impacto de TC de baja dosis dirigido a la comunidad en áreas desfavorecidas de Manchester.</p>	<p>TC de baja dosis basal y 2 rondas más de tamizaje</p>	<p>CT escáneres cercanos a centros comerciales puede involucrar a población de alto riesgo en zonas con bajo acceso</p> <p>Evitar terminología que amedrenta a los posibles participantes (Lung Health Check instead of Lung Cancer Screening)</p>	<p>Estudio observacional, sesgo de selección</p>
<p>Pan-Canadian Early Detection of Lung Cance (PanCan) - Cohorte prospectivo - 2017 - (n=2537)<sup>37</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Edad 50-75 años</li> <li>-Cálculo de riesgo de cáncer de pulmón a 6 años &gt;1.51% (PanCan)</li> </ul>	<p>Determinar si TC de baja dosis podría detectar mejor a los pacientes con CP en etapa temprana y potencialmente curable</p>	<p>TC de baja dosis basal, a uno y cuatro años de seguimiento</p>	<p>El modelo PanCan fue más eficiente identificando individuos que posteriormente eran diagnosticados con CP estadio I que los criterios del NLST</p>	<p>Estudio observacional, sesgo de selección</p>
<p>Liverpool Healthy Lung Programme Cohorte prospectivo - 2019 - (n=1318)<sup>38</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Edad 58-75 años</li> <li>-Historia de consumo de tabaco o diagnóstico de EPOC</li> <li>-Riesgo de cáncer de pulmón a 5 años &gt;5% (LLP)</li> </ul>	<p>Evaluar el programa en términos de su posible efecto sobre la mortalidad por CP y su aplicación a las poblaciones desfavorecidas</p>	<p>TC de baja dosis anual</p>	<p>Aproximación basada en la comunidad proactiva en regiones de difícil acceso a servicios de salud o regiones donde el diagnóstico temprano fuera más complejo</p>	<p>Estudio observacional, sesgo de selección</p>
<p>COSMOS - cohorte - 2013 - (n=1035)<sup>39</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Edad &gt;50 años</li> <li>-IPA &gt;20</li> </ul>	<p>Evaluar los resultados y la capacidad predictiva del modelo de predicción COSMOS en voluntarios sometidos a tamizaje durante 10 años.</p>	<p>LDCT anual por 10 años</p>	<p>Ni la frecuencia de cáncer ni la proporción de estadios I disminuyó a largo de 10 años, sugiriendo que el screening se debe extender por más tiempo</p>	<p>Estudio observacional, sesgo de selección. Mortalidad por cáncer de pulmón puede aumentar al suspender el cribado</p>

**Notas:** IPA: índice paquete año; TC: tomografía computarizada; CP: cáncer de pulmón; HR: Hazard ratio.

según su edad e historial de tabaquismo. El grupo de intervención recibió LDCT al inicio del estudio y posteriormente en los años 1, 3 y 5,5, mientras que el grupo control no recibió intervención. Se empleó una evaluación volumétrica de las imágenes, lo que redujo la tasa de falsos positivos. El objetivo principal fue determinar si la LDCT con evaluación volumétrica reducía la mortalidad por CP en comparación con la ausencia de tamizaje. Los desenlaces evaluados fueron:

- a) Reducción de la mortalidad por CP en el grupo de tamizaje.
- b) Comparación de la tasa de detección de CP.
- c) Estadio al diagnóstico.
- d) Frecuencia de falsos positivos.
- e) Tasa de sobrediagnóstico.

El estudio demostró una reducción del 24% en la mortalidad por CP en el grupo de LDCT. En mujeres, la reducción fue del 33%, aunque sin significancia estadística debido al tamaño reducido de la muestra. No se evidenció una reducción en la mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, se realizaron menos procedimientos invasivos en participantes sin CP.

#### **Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST)**

Ensayo aleatorizado diseñado para evaluar el impacto del tamizaje con LDCT en la reducción de la mortalidad por CP<sup>22</sup>. Incluyó 4.104 participantes de 50 a 70 años con un IPA  $\geq 20$ , asignados a tamizaje con LDCT anual por cinco años o a un grupo sin intervención. El objetivo principal fue determinar el impacto del tamizaje en la mortalidad por CP, la distribución de estadios y otros factores de riesgo asociados a peores desenlaces. Los resultados no mostraron una reducción en la mortalidad por CP (HR 1,03; IC 95%;  $p=0,888$ ). No obstante, el grupo de LDCT presentó mayor detección de cáncer en estadios tempranos. La edad avanzada, el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y un IPA  $>35$  se asociaron con mayor mortalidad.

#### **MILD**

Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado, con 4.099 participantes asignados a LDCT anual o bianual versus no intervención<sup>23</sup>. Los desenlaces evaluados fueron:

- a) Mortalidad a 10 años.
- b) Mortalidad global.
- c) Diagnóstico de CP.

Se analizaron la incidencia de cáncer, estadio al diagnóstico, tasas de reseccabilidad y el número necesario de tamizajes para prevenir una muerte por CP. El grupo de LDCT mostró una reducción del 39% en la mortalidad por CP a 10 años (HR 0,61; IC95% 0,39-0,95) y una reducción del 20% en la mortalidad global (HR 0,80; IC95% 0,62-1,03). El beneficio aumentó a partir del quinto año del tamizaje, con una reducción del 58% en la mortalidad.

#### **LUSI**

Ensayo clínico aleatorizado con tamizaje mediante LDCT en un grupo de alto riesgo (50-69 años, con historial de tabaquismo) y un grupo control sin intervención<sup>25</sup>. Se realizaron cinco rondas anuales de LDCT. Los desenlaces evaluados fueron:

- a) Reducción de la mortalidad por CP.
- b) Diagnóstico en estadio temprano.

Tras 8,8 años de seguimiento, el HR para mortalidad por CP fue de 0,74 (IC95% 0,46-1,19;  $P=0,21$ ). En el análisis por sexo, se evidenció una reducción significativa en mujeres (HR 0,31; IC95% 0,10-0,96;  $p=0,04$ ), pero no en hombres (HR 0,94; IC 95% 0,54-1,61;  $P=0,81$ ).

#### **ITALUNG**

Ensayo clínico aleatorizado realizado en Italia con 3.206 participantes de 55 a 69 años con un IPA  $\geq 20$ <sup>27</sup>. Se asignaron al grupo de tamizaje con LDCT anual durante cuatro años o a un grupo control sin tamizaje. En los resultados, el 21,7% de los participantes tuvo al menos un resultado positivo en la LDCT, con una tasa de detección de cáncer del 2%. A los 10 años de seguimiento, no se observó una reducción significativa en la mortalidad por CP (HR 0,81; IC95% 0,53-1,24). Sin embargo, el tamizaje permitió la detección temprana de tumores en estadios iniciales (69% en estadio I-II en el grupo LDCT vs. 33% en el grupo control).

#### **DANTE**

Ensayo clínico aleatorizado italiano con 2.450 hombres de 60 a 74 años con un IPA  $\geq 20$ <sup>28</sup>. Los participantes fueron asignados a tamizaje con LDCT anual durante cinco años o a un grupo sin intervención. En los resultados, el 20% de los participantes presentó hallazgos positivos en la LDCT, y la tasa de detección de cáncer fue del 2,2%. No se evidenció una reducción significativa en la mortalidad por CP después de 8,4 años de seguimiento (HR 0,99; IC95% 0,70-1,41). Sin embargo, la LDCT permitió detectar más casos en estadios tempranos en comparación con el grupo control.

## UKLS (UK Lung Cancer Screening Trial)

Ensayo clínico aleatorizado en el Reino Unido con 4.061 participantes de 50 a 75 años, seleccionados con el Liverpool Lung Project risk model<sup>24</sup>. Se comparó un único tamizaje con LDCT versus ausencia de tamizaje. El tamizaje detectó CP en el 2,1% de los participantes, con un 79% diagnosticado en estadio I-II. Aunque aún no hay datos definitivos sobre la reducción de la mortalidad, la detección en estadios tempranos sugiere un beneficio potencial.

## No fumadores

### TALENT

El estudio TALENT<sup>40</sup>, un estudio multicéntrico nacional en Taiwán incluyó a 12.011 sujetos de 17 centros terciarios para evaluar la tasa de detección de CP con LDCT. Se incluyeron individuos entre 55-75 años (o >50 años con historia familiar de cáncer), nunca fumadores o exfumadores con índice paquete/año <10 y más de 15 años de abstinencia. Se consideraron factores de riesgo como historia familiar de CP (92,8%), exposición pasiva al humo de tabaco (83,2%), tuberculosis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (9,8%) y exposición al humo de biomasa (36,7%). Los sujetos recibieron LDCT inicial y seguimientos anuales durante 2 años, luego cada 2 años hasta completar 8 años. La detección positiva se definió con LungRADS 1.0 para nódulos subsólidos o sólidos >6 mm y nódulos en vidrio esmerilado >5 mm. De 2.094 LDCT positivas, 354 (16,9%) requirieron biopsia o cirugía sin mortalidad reportada. Se diagnosticaron 409 cánceres de pulmón en 318 sujetos (2,6%), 257 de ellos invasivos (2,1%). El valor predictivo positivo fue mayor en sujetos con historia familiar de cáncer. El análisis multivariado indicó que el sexo femenino y edad >60 años aumentaban el riesgo de CP y tumores invasivos.

### CanSPUC

El estudio CanSPUC<sup>41</sup>, en China, fue una cohorte prospectiva poblacional en dos ciudades de la provincia de Liaoning. Se evaluó la incidencia y mortalidad por CP y por toda causa. Se incluyeron individuos de 40-74 años, sin historia de cáncer maligno, con consentimiento informado. El riesgo se calculó con el Harvard index score. Un 77% del grupo general y 31,2% del grupo de alto riesgo nunca habían fumado. Se realizó LDCT gratuita en centros terciarios a quienes cumplían criterios de alto riesgo. Se incluyeron 20.346 sujetos en el grupo de tamizaje, con detección de cáncer en estadio 0-1 en el 52,5%. La mayoría de los tamizados eran mujeres, nunca fumadores con exposición pasiva al tabaco, antecedentes familiares de CP o exposición a agentes cancerígenos (P<0,001). La mortalidad por CP y por toda causa fue

significativamente menor en el grupo tamizado, con mayor mortalidad en fumadores con índice paquete/año >20 y edad 55-74 años.

Kakinuma y colaboradores<sup>42</sup> realizaron un estudio observacional que incluyó a 12.114 sujetos >40 años, sin historia de cáncer el último año, auto-referidos a tamizaje con LDCT en un centro oncológico. Se evaluó historia tabáquica y se realizaron pruebas complementarias como PET-CT y biopsias según resultados de la LDCT. Se diagnosticaron 152 cánceres en 133 pacientes, con 85,5% en estadio IA. De estos, 66 (49,6%) eran nunca fumadores y mayoritariamente mujeres (1,3% de la cohorte general). La tasa de detección de CP en nunca fumadores fue 1,1%, similar a fumadores. Se observó mejor sobrevida en nunca fumadores en comparación con fumadores.

Zhang y colaboradores<sup>43</sup>, realizaron un estudio en el cual sometieron a 8.392 empleados de hospitales (91,4% no fumadores) a LDCT. Se identificó CP incidentalmente en 179 sujetos (2,1%), mayoritariamente mujeres (82,1%). La detección fue mayor en mujeres que en hombres (2,5% vs. 1,3%, P<0,001). El 95% de los casos fueron detectados en estadios tempranos (0-IA). Ningún paciente diagnosticado con cáncer había fallecido hasta febrero de 2019.

Shan y colaboradores<sup>44</sup> realizaron un estudio de cohorte prospectiva en la provincia de Anhui, China, con selección de individuos >40 años, sin antecedentes de cáncer, fumadores o no. Se consideró LDCT positiva si presentaba nódulos sólidos o subsólidos ≥5 mm o vidrio esmerilado ≥8 mm. Se incluyeron 9.084 individuos (45,2% nunca fumadores). Se detectaron nódulos pulmonares en el 29,4%, diagnosticándose cáncer en 54 (tasa de detección 0,406%). La tasa fue mayor en sujetos de 61-65 años (1,016%) y con historia familiar de cáncer (7,6%). El 98,1% de los casos estaban en estadio I-II. El análisis multivariado confirmó la asociación de edad, historia de tabaquismo y antecedentes familiares con mayor riesgo de CP.

Kim y colaboradores<sup>45</sup> realizaron un estudio retrospectivo de un centro en Corea del Sur con 41.138 sujetos asintomáticos ≥18 años. Se excluyeron 3.702 sujetos sin datos tabáquicos, quedando 37.436. De estos, 17.968 eran nunca fumadores, con detección de nódulos positivos en LDCT en 2.908. Se diagnosticaron 84 casos de cáncer en nunca fumadores (0,47%). De los 333 sujetos llevados a biopsias invasivas, 207 fueron diagnosticados con cáncer, siendo adenocarcinoma la histología predominante (97,6%). Comparados con fumadores, los nunca fumadores tuvieron mayor tasa de detección en estadio I (89,3% vs. 68,3%), mayor resección quirúrgica inicial (92,9% vs. 82,1%) y menor mortalidad por cáncer (2,4% vs. 12,2%).

## Discusión

Nuestra revisión exploratoria resume la evidencia médica actual sobre el tamizaje en CP en población fumadora y no fumadora. Los ensayos más grandes como NLST y NELSON respaldan el uso de LDCT anual en poblaciones de alto riesgo, mostrando reducción de la mortalidad por CP (20,21). Sin embargo, varios estudios más pequeños carecen de poder estadístico para demostrar beneficios claros. Modelos de riesgo como PLCOm2012<sup>34</sup> y PanCan<sup>37</sup> pueden optimizar la selección de pacientes para tamizaje. Por otro lado, los estudios revisados demuestran que la detección de CP en no fumadores mediante LDCT es factible, con tasas de detección variables (0,44%-2,6%)<sup>40-49</sup>. Los hallazgos sugieren que la historia familiar y el sexo femenino podrían ser factores de riesgo relevantes en la identificación de candidatos para el tamizaje<sup>40-49</sup>. No obstante, las limitaciones metodológicas, el sesgo de selección y la variabilidad en el seguimiento dificultan la generalización de los resultados<sup>20-49</sup>. Se requieren estudios adicionales para optimizar los criterios de selección y reducir la tasa de falsos positivos. Si bien hay consenso en el beneficio de realizar tamizaje con LDCT para CP en personas de edad e historia de consumo de tabaco, persisten desafíos en optimizar los criterios específicos de inclusión y exclusión, los intervalos de seguimiento y los protocolos de calificación de los estudios para maximizar el beneficio y minimizar los riesgos, los costos y el potencial de sobrediagnóstico.

El tamizaje del CP con LDCT ha sido evaluado en múltiples ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes a nivel mundial en pacientes fumadores (**Tabla 1**). Entre los ensayos más relevantes, el NLST, encontró una reducción del 6,7% en la mortalidad por cualquier causa en el grupo de LDCT en comparación con la radiografía de tórax. Sin embargo, el efecto del "voluntario sano" podría haber influido en los resultados<sup>20</sup>. Por otro lado, el ensayo NELSON, mostró una reducción de la mortalidad por CP en el grupo de LDCT (2,50 muertes por 1.000 personas-año) en comparación con el grupo control (3,30 muertes por 1.000 personas-año), aunque no tuvo suficiente poder estadístico para demostrar diferencias en la mortalidad por todas las causas<sup>21</sup>. Finalmente, el DLCST, no mostró diferencias significativas en la mortalidad por CP entre los grupos de tamizaje y control<sup>21</sup>.

Otros estudios, como el MILD<sup>23</sup>, indicaron una reducción del 58% en la mortalidad específica por CP y del 32% en la mortalidad general con un tamizaje prolongado (**Tabla 1**). En el LUSI<sup>25</sup>, se observó una reducción del 69% en la mortalidad en mujeres, pero sin un beneficio significativo en hombres. El LSS y el ITALUNG, tampoco encontraron reducción significativa en la

mortalidad por CP<sup>26,27</sup>. Por otro lado, el ELCAP y el I-ELCAP, encontraron una alta detección de cánceres en estadio I, con una supervivencia estimada del 88% a 10 años en estos casos, aunque con limitaciones en la generalización de los hallazgos por ausencia de grupo control<sup>32,33</sup>. El ILST, comparó la eficacia de los criterios de tamizaje USPSTF2013 y PLCOm2012, sugiriendo que este último es más eficiente en la identificación de individuos de alto riesgo<sup>34</sup>. De manera similar, el Manchester Lung Health Check y el *Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer* analizaron estrategias de tamizaje basadas en modelos de riesgo en poblaciones específicas, demostrando que enfoques dirigidos pueden ser efectivos en la detección temprana<sup>37</sup>.

La eficacia de un programa de tamizaje debe medirse por su impacto en la mortalidad atribuible a la enfermedad. Esto idealmente debe evaluarse en ensayos clínicos aleatorizados que incorporen un grupo control adecuadamente constituido. Ensayos clínicos grandes como en NLST y el NELSON lograron demostrar que tamizar con LDCT disminuye la mortalidad por CP<sup>20,21</sup>. Desafortunadamente, estos hallazgos no han sido consistentes en ensayos clínicos de menor tamaño: *DLCST*, *UKLS*, *LSS*, *ITALUNG*, *DANTE*<sup>22,24,26-28</sup> no mostraron una disminución en la mortalidad por CP, mientras que *LUSI* y *MILD*<sup>23,25</sup> sí mostraron disminución en mortalidad por CP. Esto puede deberse a un menor poder estadístico. Siempre se diagnostican más cánceres en los grupos de intervención que en los grupos control, elevando la preocupación de que se pudiesen estar diagnosticando y tratando cánceres "indolentes" que no iban a tener repercusión clínica, lo cual se ha denominado "sobrediagnóstico". Sin embargo, el impacto positivo en mortalidad implica que, más allá de que pudo haber sobrediagnóstico, también se intervinieron tempranamente cánceres que sí iban a tener repercusión clínica. El NLST incluso mostró beneficio en mortalidad por todas las causas, apoyando que las intervenciones del tamizaje ofrecen más beneficios que riesgos en población de alto riesgo<sup>20</sup>.

Se ha acumulado además evidencia observacional de varias cohortes en programas estructurados de tamizaje, las cuales han replicado las altas proporciones de estadios tempranos de los ensayos clínicos<sup>20-33</sup>. Además, reportan altas tasas de supervivencia prolongada, inclusive de curación, como es el caso de I-ELCAP, en la cual los pacientes con CP se diagnosticaron en estadio I en 81% de los casos y tuvieron supervivencia de 81% a 10 años que no varió a los 20 años<sup>32</sup>. *I-ELCAP* y *PanCan* han explorado la utilidad de modelos de predicción de riesgo para optimizar la selección de candidatos a tamizaje, mientras que programas como *Manchester Lung*

*Health Check* y *Liverpool Healthy Lung Programme* han evaluado estrategias de implementación en la comunidad<sup>33,34,36</sup>.

El tamizaje del CP con LDCT ha sido evaluado en múltiples ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes a nivel mundial en pacientes no fumadores<sup>40-49</sup> (**Tabla 2**). El estudio TALENT, ha reportado una tasa de detección de CP del 2,6%, con una proporción significativamente mayor en aquellos con antecedente familiar de CP. Sin embargo, la falta de grupo control y la extrapolación de los antecedentes familiares a poblaciones no asiáticas limitan sus conclusiones<sup>40</sup>. El CanSPUC, encontró una tasa de detección del 0,79% con una única LDCT<sup>41</sup>. No obstante, el seguimiento incompleto en los últimos años del estudio y el sesgo de selección afectan la interpretación de sus resultados. El estudio de Kakinuma y colaboradores<sup>42</sup> reportaron una tasa de detección del 1.1% en no fumadores y una supervivencia a 10 años del 96,8%. Sin embargo, la subestimación de la detección y posibles variables de confusión no medidas limitan la validez de los hallazgos.

Zhang y colaboradores<sup>43</sup> reportaron una tasa de detección del 2,2%, con el 95% en estadios 0-I, aunque la alta detección en población de bajo riesgo sugiere la necesidad de más investigación (**Tabla 2**). Shan et al.<sup>44</sup>, reportaron una tasa de detección del 0,49% y el 98,1% de los casos en estadios I-II, aunque con posibles falsos positivos y limitaciones en el seguimiento. Nawa<sup>46</sup> y Sobue<sup>47</sup>, demostraron la viabilidad del tamizaje con LDCT, con tasas de detección de 1,5% y 0,87%, respectivamente, aunque con alta variabilidad en la precisión diagnóstica y tasas de falsos positivos. El estudio FANSS<sup>49</sup>, en mujeres asiáticas nunca fumadoras, evalúa la combinación de LDCT con análisis de ADN libre en plasma. Los datos preliminares sugieren una tasa de detección del 1,5%, con todos los casos diagnosticados en estadio II y tratados quirúrgicamente.

En parte por el éxito de las medidas implementadas a nivel global para el control del tabaco, la proporción de casos de CP no asociados a consumo de tabaco viene en aumento en todo el mundo<sup>50-53</sup>. En especial en países asiáticos, los casos sin asociación a consumo de tabaco pueden llegar a ser la mayoría<sup>35,41-45</sup>. Por esto, especialmente en dichas zonas geográficas, ha surgido gran interés en realizar tamizaje en personas que nunca han fumado. La principal dificultad es que no hay claridad de qué factores pueden estar influyendo significativamente en la aparición de CP en estas personas<sup>41-19</sup>. Si bien se han descrito otros factores de riesgo para CP, en

general sus asociaciones tienen una magnitud menor que la del tabaco, son poco prevalentes, o son difíciles de medir<sup>51,52</sup>. Más aún, en muchos casos no se identifica ningún factor de riesgo.

No sorprende entonces la heterogeneidad de los criterios de inclusión de los estudios observacionales de tamizaje en población sin historia de consumo de tabaco. Muchos han mezclado población con y sin historia de consumo de tabaco, siendo esta última minoritaria, dificultando aún más la interpretación. Se destaca el estudio TALENT<sup>40</sup>, aún en curso, que incluye únicamente población que no fumó o fumó con IPA < 10, con al menos uno de varios factores de riesgo alternativos planteados. A un año de la ronda basal tuvo una tasa de detección de cáncer invasivo de 2.1%, mayor a la que reportó el NLST en su ronda basal de 1.1%<sup>20</sup>. Este y otros estudios descriptivos han sugerido que tasas de detección iguales o mayores a las del NLST<sup>20</sup> y el NELSON<sup>21</sup> probablemente indiquen que se obtendrán beneficios equivalentes a los de estos ensayos clínicos. Esto no es necesariamente cierto, ya que cabe la posibilidad de que en este escenario una proporción mayor de los cánceres corresponda a sobrediagnóstico y que no haya impacto en mortalidad. De hecho, un 0.5% adicional en el TALENT fueron diagnosticados con carcinoma in situ<sup>40</sup>. En ausencia de ensayos clínicos (previos o en curso) que evalúen el beneficio en mortalidad del tamizaje en este tipo de población, la mejor alternativa parece ser el seguimiento a largo plazo de estas cohortes y buscar comparadores externos apropiados para evaluar si verdaderamente haber pertenecido a ellas ofreció beneficio en términos de mortalidad a sus miembros.

Por otro lado, la estandarización del tamizaje en esta población trae retos adicionales. Estos estudios tuvieron variaciones entre sí en cuanto a la periodicidad de la LDCT y utilizaron protocolos distintos para el manejo del nódulo pulmonar. Las características radiológicas de los tumores en personas que nunca han fumado, que con mayor frecuencia son nódulos subsólidos<sup>40</sup>, podrían afectar el rendimiento diagnóstico de la escala LUNGRADS<sup>54</sup> actualmente recomendada en para tamizaje en población con historia de consumo de tabaco. Finalmente, la mayoría de los estudios disponibles han sido realizados en China, Japón, Corea y Taiwán<sup>35,41-45</sup>. Estos factores limitan la generalización de los resultados a poblaciones no asiáticas y plantean la necesidad de estudios adicionales que evalúen la efectividad del tamizaje en diferentes contextos epidemiológicos y poblacionales.

**Tabla 2.** Características generales sobre el tamizaje de cáncer de pulmón en población no fumadora.

<b>Año, nombre, tipo de ensayo</b>	<b>Características de la población</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Intervención</b>	<b>Resultado</b>	<b>Limitaciones</b>
<b>TALENT</b> 2024 - Cohorte prospectiva - (n=12011) <sup>40</sup>	Edad 55-74 años Historia familiar Exposición pasiva a humo de tabaco Antecedente de tuberculosis y EPOC 100% no fumadores	Detección del CP en no fumadores y establecer un modelo para identificar población en alto riesgo que pueda beneficiarse de la detección con TC de baja dosis	radiografía de tórax inicial para discriminar cánceres prevalentes TC de baja dosis de base, luego cada año por 2 años, luego cada 2 años por 6 años -Seguimiento por 8 años (en curso)	Tasa de detección de cáncer de pulmón 2,6% (invasivos 2,1%) Tasa de detección de cáncer de pulmón 2,4% en mujeres – 1,4% en hombres La tasa de detección global de cáncer de pulmón fue > en individuos con historia familiar de cáncer de pulmón (OR 1.7, 95% IC, 1,29-2,23, P<0,0001) -Estadios 0-1 96,5%	Ausencia de grupo control Diagnóstico de adenocarcinomas in situ Extrapolación antecedente familiar como un criterio de riesgo en una población no asiática
<b>CanSPUC</b> (China Urban Cancer Screening Program) - 2024- Cohorte prospectiva - (n=20346) <sup>41</sup>	Edad 40-74 años 35,3% no fumadores	Evaluar la eficacia del TC de baja dosis para la detección del CP en China.	TC de baja dosis única	Tasa de detección de cáncer de pulmón 0,79% Estadios 0-1 52,5%	Sesgos de selección. Imagen única Mono céntrico Seguimiento de la población incluida en los últimos años del estudio fue <2 años
<b>Kakinuma y cols</b> - 2020- Cohorte prospectiva - (n=12114) <sup>42</sup>	Edad >40 años Sin diagnóstico ni tratamiento para cáncer en el año anterior 49,7% no fumadores	Evaluar Cáncer de pulmón en no fumadores y fumadores que se sometieron a detección por TC de baja dosis	TC de baja dosis inicial y posterior seguimiento 3-12 meses o hasta 5 años según características del nódulo 8 años de seguimiento	Tasa de detección de cáncer de pulmón 1,1% (en la población no fumadora) Tasa de detección de cáncer de pulmón 1,3% en mujeres y 0,7 en hombres no fumadores De 133 pacientes con CP el 49,6% nunca fumaron Tasa de supervivencia de 5 a 10 años el 96,8% (95% CI: 88,2 – 99,2%) Estadios 0-1 93,4%	Sesgo de autoselección Subestimación de tasa de detección de CP Variables de confusión no medidas en el análisis multivariado
<b>Zhang y cols</b> 2020- Cohorte retrospectiva - (n=8392) <sup>43</sup>	Edad <40- >55 años quienes nunca habían fumado cigarrillo 89,5% no fumadores	Evaluar la tasa de detección de CP en una población predominantemente joven, femenina y no fumadores mediante TC de baja dosis	TC de baja dosis anual 6 años de seguimiento.	Tasa de detección de CP 2,2% (en la población no fumadora) Tasa de detección de CP no fumadores masculinos 1,2% Estadios 0-1 95%	Sesgo de selección Algunos pacientes continúan en seguimiento, generando resultados incompletos.

...continuación de la tabla 2.

Año, nombre, tipo de ensayo	Características de la población	Objetivo	Intervención	Resultado	Limitaciones
<b>Shan y cols</b> -2020- -Cohorte prospectiva -(n=9084) <sup>44</sup>	Edad ≥40 años No antecedente de CP 45,2% no fumadores	Evaluar la tasa de detección de cáncer de pulmón utilizando TC de baja dosis, comparando hallazgos patológicos y factores de riesgo en Anhui China. Tasa de detección de CP en no fumadores.	TC de baja dosis única 3 años de seguimiento	Tasa de detección de CP 0,49% (en la población no fumadora) Estadios I-II 98,1%. Adenocarcinoma 75%	Pérdida de datos. Falsos positivos en relación con TC de baja dosis, costos y exposición a radiación
<b>Kim y cols</b> 2020- Cohorte retrospectiva-(n=37436) (45)	Edad ≥18 años Con o sin historia de consumo de tabaco Los no fumadores son quienes nunca han fumado o han fumado <100 cigarrillos en la vida 48% no fumadores	Determinar la incidencia de nódulos considerados invasivos para la biopsia y evaluar el diagnóstico final y complicaciones relacionadas con los procedimientos invasivos en fumadores y no fumadores.	TC de baja dosis única 10 años de seguimiento	Tasa de detección de CP 0,47% (en la población no fumadora) Estadios 0-I 78,6% Adenocarcinoma 97,6%	Mono céntrico Estrategias para detección y seguimiento de la TC de baja dosis no estaban estrictamente controladas. Sin datos sobre exposición a factores de riesgo para CP
<b>Nawa y cols</b> 2002- Cohorte prospectiva -(n=7956) <sup>46</sup>	Edad ≥50 años 54.4% no fumadores	Evaluar la viabilidad de utilizar TC de baja dosis para la detección de CP como parte de los exámenes anuales de salud.	TC de baja dosis anual 29 meses de seguimiento	Tasa de detección de CP 1,5% Estadios 0-I 86,1%	-Dificultad para el diagnóstico y detección del crecimiento en nódulos pulmonares menores de 10 mm
<b>Sobue y cols</b> -2002- cohorte prospectiva -(n=1611) <sup>47</sup>	Edad > 40 a 79 años 14% no fumadores	Evaluar la detección de CP mediante TC de baja dosis y su eficiencia en relación con la supervivencia, en comparación con radiografía de tórax y citología de esputo.	TC de baja dosis, radiografía tórax y citología en intervalo de 6 meses 5 años de duración.	Tasa de detección de CP 0.44% en la evaluación inicial en base test positivos de no fumadores en 15.1% TC de baja dosis, 1.3% radiografía, 0.4% citología esputo. -Tasa general de detección de CP 0.87% en evaluación inicial y 0.28% en cribados repetidos. Estadios 0-I 81.8%	Alta tasa de falsos positivos Cambios en los criterios de detección

...continuación de la tabla 2.

Año, nombre, tipo de ensayo	Características de la población	Objetivo	Intervención	Resultado	Limitaciones
<b>Sone y cols - 2001 - Cohorte prospectiva- (n=5483)<sup>48</sup></b>	-Edad 40-74 años 55.4% no fumadores	Evaluar la utilidad de cribado anual del cáncer de pulmón mediante TC de baja dosis y las características de los CP identificados.	TC de baja dosis anual 3 años de duración.	Tasa de detección de C en no fumadores 0.44% en evaluación inicial. Tasa de detección en tamizajes repetidos para no fumadores fue de 0.19% Estadios 0-1-91.7%	El pequeño número de casos detectados y periodo de seguimiento limitado. Definición de tamaño óptimo de CP, necesario para pronóstico favorable.
<b>FANSS (New York Female Asian Non-smoker Screening Study)- Estudio multicéntrico prospectivo en curso - (n=201)<sup>49</sup></b>	Mujeres Edad 40-74 años Nunca fumadoras o que consumieron <100 cigarrillos en la vida	Evaluar la factibilidad de un ensayo clínico de tamizaje de CP en mujeres asiáticas nunca fumadoras con TC de baja dosis.	TC de baja dosis basal y luego cada año por 2 años más Muestra en plasma para análisis cell-free ADN (panel de detección de cáncer)	Tasa de detección de CP 1.5% (todos EGFRMut) Todos los cánceres diagnosticados fueron tratados con cirugía Estadio II 66%	Estudio en curso Solo datos preliminares publicados

**Notas:** EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TC: tomografía computarizada; CP: cáncer de pulmón; ADN: ácido desoxirribonucleico.

## Conclusión

Los ensayos más grandes como NLST y NELSON respaldan el uso de LDCT anual en poblaciones de alto riesgo, mostrando reducción de la mortalidad por CP. Sin embargo, varios estudios más pequeños carecen de poder estadístico para demostrar beneficios claros. Por otro lado, los estudios revisados demuestran que la detección de CP en no fumadores mediante LDCT es factible, con tasas de detección variables (0.44%-2.6%). Los hallazgos sugieren que la historia familiar y el sexo femenino podrían ser factores de riesgo relevantes en la identificación de candidatos para el tamizaje. No obstante, las limitaciones metodológicas, el sesgo de selección y la variabilidad en el seguimiento dificultan la generalización de los resultados.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como en la redacción del manuscrito, haciéndose responsables de su contenido.

## Referencias

- Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, Colombet M, Piñeros M, Znaor A, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer*. 2025 ;156(7):1336-1346. doi: 10.1002/ijc.35278.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 ;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
- Siegel DA, Fedewa SA, Henley SJ, Pollack LA, Jemal A. Proportion of Never Smokers Among Men and Women With Lung Cancer in 7 US States. *JAMA Oncol*. 2021;7(2):302-304. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.6362
- Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 ;20(9):624-639. doi: 10.1038/s41571-023-00798-3.
- Dubin S, Griffin D. Lung Cancer in Non-Smokers. *Mo Med*. 2020;117(4):375-379.
- Wolf AMD, Oeffinger KC, Shih TY, Walter LC, Church TR, Fontham ETH, et al. Screening for lung cancer: 2023 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2024 ;74(1):50-81. doi: 10.3322/caac.21811.
- Chang GC, Chiu CH, Yu CJ, Chang YC, Chang YH, Hsu KH, et al. Low-dose CT screening among never-smokers with or without a family history of lung cancer in Taiwan: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2024 ;12(2):141-152. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00338-7.
- Marshall HM, Fong KM. Lung cancer screening - Time for an update? *Lung Cancer*. 2024 Oct;196:107956. doi: 10.1016/j.lungcan.2024.107956.
- Sonawane K, Garg A, Toll BA, Deshmukh AA, Silvestri GA. Lung Cancer Screening Communication in the US, 2022. *JAMA Netw Open*. 2024 ;7(11):e2442811. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.42811.
- Lancaster HL, Heuvelmans MA, Oudkerk M. Low-dose computed tomography lung cancer screening: Clinical evidence and implementation research. *J Intern Med*. 2022 ;292(1):68-80. doi: 10.1111/joim.13480.
- Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, et al. The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *Health Technol Assess*. 2016 ;20(40):1-146. doi: 10.3310/hta20400.
- Reitsma MB, Kendrick PJ, Ababneh E, Abbafati C, Abbasi-Kangevari M, Abdoli A, et al. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2021 Jun;397:2337-60. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01169-7
- Reck M, Dettmer S, Kauczor HU, Kaaks R, Reinmuth N, Vogel-Claussen J. Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography. *Dtsch Arztebl Int*. 2023 ;120(23):387-392. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0099.
- Vachani A, Caruso C. Impact of low-dose computed tomography screening on lung cancer incidence and outcomes. *Curr Opin Pulm Med*. 2023 Jul 1;29(4):232-238. doi: 10.1097/MCP.0000000000000974.
- Field JK, Aberle DR, Altorki N, Baldwin DR, Dresler C, Duffy SW, et al. The International Association Study Lung Cancer (IASLC) Strategic Screening Advisory Committee (SSAC) response to the USPSTF recommendations. *J Thorac Oncol*. 2014 ;9(2):141-3. doi: 10.1097/JTO.000000000000060.
- Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol* 2005;8(1):19-32. doi: 10.1080/1364557032000119616.
- Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci* 2010;5(1). doi: 10.1186/1748-5908-5-69.
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018 ;169(7):467-473. doi: 10.7326/M18-0850
- Grudniewicz A, Nelson M, Kuluski K, Lui V, Cunningham HV, X Nie J, et al. Treatment goal setting for complex patients: protocol for a scoping review. *BMJ Open*. 2016 ;6(5):e011869. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011869.
- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395-409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873.
- Koning H, Van der Aslst C, De Jong P, Scholten E, Nackaerts K, Heuvelmans M, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized

- Trial. *N Engl J Med* 2020; 382:503-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1911793
22. Wille MMW, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, et al. Results of the randomized danish lung cancer screening trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 ;193:542–51. DOI: 10.1164/rccm.201505-10400C
  23. Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol* 2019; 30: 1162–69. DOI: 10.1093/annonc/mdz117
  24. Field JK, Vulkan D, Davies MPA, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis. *Lancet Reg Health Eur* 2021; 10: 100179. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100179
  25. Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 2020; 146: 1503–13. DOI: 10.1002/ijc.32486.
  26. Doroudi M, Pinsky PF, Marcus PM. Lung cancer mortality in the Lung Screening Study feasibility trial. *JNCI Cancer Spectr* 2018; 2: 2–3. DOI: 10.1093/jncics/pky042
  27. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax*. 2017 Sep;72:825–31. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209825
  28. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, et al. Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1166–75. DOI: 10.1164/rccm.201408-14750C
  29. Quaife SL, Ruparel M, Dickson JL, Beeken RJ, McEwen A, Baldwin DR, et al. Lung screen uptake trial (LSUT): randomized controlled clinical trial testing targeted invitation materials. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 965–75 DOI: 10.1164/rccm.201905-09460C
  30. Blanchon T, Bréchet JM, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarié E, Milleron B, et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest x-ray (CXR). *Lung Cancer* 2007; 58: 50–58. DOI: 10.1016/j.lungcan.2007.05.009
  31. Li N, Tan F, Chen W, Dai M, Wang F, Shen S, et al. One-off low-dose CT for lung cancer screening in China: a multicentre, population-based, prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 378–391. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00560-9
  32. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99–105. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)06093-6
  33. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763–71. DOI: 10.1056/NEJMoa060476.
  34. Tammemägi MC, Ruparel M, Tremblay A, Myers R, Mayo J, Yee J, et al. USPSTF2013 versus PLOM2012 lung cancer screening eligibility criteria (International Lung Screening Trial): interim analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 138–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00590-8
  35. Lee J, Kim Y, Kim HY, Goo JM, Lim J, Lee CT, et al. Feasibility of implementing a national lung cancer screening program: interim results from the Korean Lung Cancer Screening Project (K-LUCAS). *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10: 723–36. DOI: 10.21037/tlcr-20-700
  36. Crosbie PA, Balata H, Evison M, Atack M, V Bayliss-Brideaux V, Colligan D, et al. Implementing lung cancer screening: Baseline results from a community-based “Lung Health Check” pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax* 2019; 74: 405–09. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211377
  37. Tammemagi MC, Schmidt H, Martel S, McWilliams A, Goffin JR, Johnston MR, et al. Participant selection for lung cancer screening by risk modelling (the Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer [PanCan] study): a single-arm, prospective study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1523–31 DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30597-1
  38. Ghimire B, Maroni R, Vulkan D, Shah Z, Gaynor E, Timoney M, et al. Evaluation of a health service adopting proactive approach to reduce high risk of lung cancer: The Liverpool Healthy Lung Programme. *Lung Cancer* 2019; 134: 66–71. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.05.026
  39. Veronesi G, Maisonneuve P, Rampinelli C, Bertolotti R, Petrella F, Spaggiari L, et al. Computed tomography screening for lung cancer: results of ten years of annual screening and validation of cosmos prediction model. *Lung Cancer* 2013; 82: 426–30. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.08.026
  40. Yang P. National Lung Cancer Screening Program in Taiwan: the TALENT study. *J Thorac Oncol* 2021; 16: S58. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.01.318
  41. Yu Z, Ni P, Yu H, Zuo T, Liu Y, Wang D. Effectiveness of a single low-dose computed tomography screening for lung cancer: A population-based prospective cohort study in China. *Int J Cancer*. 2024 Feb 15;154(4):659-669. doi: 10.1002/ijc.34741.
  42. Kakinuma R, Muramatsu Y, Asamura H, Watanabe SI, Kusumoto M, Tsuchida T, et al. Low-dose CT lung cancer screening in never-smokers and smokers: results of an eight-year observational study. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9:10–22. DOI: 10.21037/tlcr.2020.01.13
  43. Zhang Y, Jheon S, Li H, Zhang H, Xie Y, Qian B, et al. Results of low-dose computed tomography as a regular health examination among Chinese hospital employees. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 160:824–831; e4. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.145
  44. Shan W, Chen Z, Wei D, Li M, Qian L. Lung cancer screening with low-dose computed tomography at a tertiary hospital in Anhui, China and secondary analysis of trial data. *Br J Radiol* 2021; 94:20200438. DOI: 10.1259/bjr.20200438
  45. Kim YW, Kang HR, Kwon BS, Lim SY, Lee YJ, Park JS, et al. Low-dose chest computed tomographic screening and invasive diagnosis of pulmonary nodules for lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J* 2020; 56:2000177. DOI: 10.1183/13993003.00177-2020.
  46. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, Kawasaki Y, Sugawara Y, Nakata H. Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002; 122:15–20. DOI: 10.1378/pecho.122.1.15
  47. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: antilung cancer

- association project. *J Clin Oncol* 2002; 20:911–920. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.4.911
48. Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001; 84:25–32. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1531
49. Shum E, Li W, Sequist L v., Ou SHI, Goldberg JD, Chachoua A, et al. Preliminary results from the Female Asian Nonsmoker Screening Study (FANSS). *Journal of Clinical Oncology*. 2023 ;41:8510–8510. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.851
50. Rehman S, Lim M, Sidhu R, Ramis P, Rohren E. Barriers to lung cancer screening. *Cancer Epidemiol*. 2025 ;94:102722. doi: 10.1016/j.canep.2024.102722.
51. Pan X, Togka K, Ten Berge H, de Jong L, Groen H, Postma MJ, et al. Lung cancer screening with volume computed tomography is cost-effective in Greece. *PLoS One*. 2025 ;20(3):e0316351. doi: 10.1371/journal.pone.0316351.
52. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle DR, Argento C, Baines J, Boer B, et al. NCCN Guidelines® Insights: Lung Cancer Screening, Version 1.2025. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025 ;23(1):e250002. doi: 10.6004/jnccn.2025.0002.
53. Gudina AT, Kamen CS, Hirko KA, Adler DH, Ossip DJ, Williams EM, et al. Lung Cancer Screening Uptake under the Revised United States Preventive Services Task Force Guideline: Assessing Disparities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2025 ;34(1):35-41. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-24-0725.
54. Christensen J, Prosper A, Wu C, Aberle D, Chiles C, Kazerooni E, et al. ACR Lung-RADS v2022: Assessment Categories and Management Recommendations. *J Am Coll Radiol*. 2024; 21 (3): 473 - 488. DOI: 10.1016/j.jacr.2023.09.009



## Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH): prevención eficaz del cáncer ginecológico y su impacto en la salud pública

### Human papillomavirus (HPV) vaccine: Effective prevention of gynecological cancer and its impact on public health

David Viveros-Carreño<sup>1,2\*</sup>, Marc Pierre<sup>1</sup>, Claudia Cruz<sup>1</sup>, María Alejandra Bravo<sup>1</sup>, Francisco Sabogal<sup>1</sup>, René Pareja<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Unidad Funcional Clínica de Ginecología Oncológica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Departamento de Ginecología Oncológica, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Clínica ASTORGA, Medellín, Colombia

<sup>4</sup>Unidad Funcional de Ginecología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología - INC, Bogotá, Colombia

Recibido: 22/02/2025

Aceptado: 05/04/2025

\*Correspondencia: David Viveros-Carreño. [dviverosc@gmail.com](mailto:dviverosc@gmail.com)

#### Resumen

En 2022, se diagnosticaron aproximadamente 662 301 casos nuevos de cáncer de cuello uterino y 348 874 muertes a causa de la enfermedad en todo el mundo. Desafortunadamente, entre el 85% y el 90% de los nuevos casos y muertes ocurren en países no desarrollados y en vía de desarrollo. La infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH) es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, así como también está implicada en casi todos los carcinomas de células escamosas del ano y en una proporción variable de cánceres de la vulva (15–48%, según la edad), vagina (78%), orofaringe (13–60%, dependiendo de la región geográfica), cavidad oral y laringe (< 5%). Se han identificado más de 200 genotipos de VPH; sin embargo, los de mayor importancia en salud pública son los de alto riesgo (incluidos VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) debido a su fuerte asociación con el cáncer de cuello uterino. Entre ellos, los genotipos 16 y 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cuello uterino a nivel mundial. La implementación sistemática de la detección basada en citología, las pruebas de VPH y los programas de vacunación contra el VPH han disminuido con éxito la carga de esta enfermedad, especialmente en los países desarrollados. A pesar de que se conoce el agente etiológico, y que los programas de detección bien organizados en los países desarrollados han mostrado un impacto positivo en la disminución de la incidencia de la enfermedad, esto no ha podido ser reproducido a escala mundial. En noviembre de 2020, la Organización Mundial de la Salud lanzó su estrategia para eliminar el cáncer de cuello uterino en el mundo para el año 2130 (con el objetivo de alcanzar una incidencia global inferior a 4 por cada 100 000 mujeres/año). La estrategia pretende vacunar al 90% de las niñas antes de los 15 años, realizar pruebas de detección con un test de alta sensibilidad (basado en VPH) al 70% de las mujeres a los 35 y 45 años de edad, y proporcionar un tratamiento adecuado por parte de personal capacitado al 90% de las mujeres diagnosticadas con displasia cervical o cáncer cervical invasivo. El objetivo de este manuscrito es hacer una revisión del estado del arte en prevención primaria de cáncer de cuello uterino a través de la vacunación para VPH.

**Palabras clave:** Neoplasias del cuello uterino. Virus del papiloma humano. Vacunación.

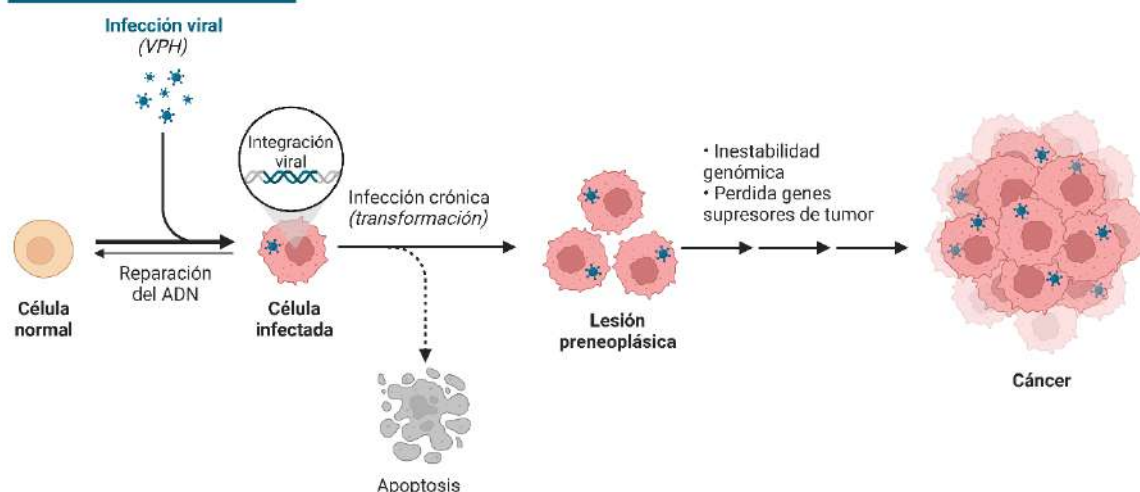
## Abstract

In 2022, approximately 662,301 women were diagnosed with cervical cancer for the first time, and 348,874 deaths occurred worldwide due to the disease. Unfortunately, between 85% and 90% of new cases and deaths occur in undeveloped and developing countries. Persistent infection with human papillomavirus (HPV) is the main risk factor for developing cervical cancer. Additionally, HPV is implicated in nearly all squamous cell carcinomas of the anus and in a variable proportion of vulvar cancers (15–48%, depending on age), vaginal cancers (78%), oropharyngeal cancers (13–60%, depending on geographic region), as well as oral cavity and laryngeal cancers (<5%). More than 200 HPV genotypes have been identified; however, those of greatest public health importance are the high-risk types (including HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59) due to their strong association with cervical cancer. Among them, HPV 16 and 18 are responsible for approximately 70% of cervical cancer cases worldwide. The systematic implementation of cytology-based screening, HPV testing, and HPV vaccination programs has successfully reduced the burden of this disease, particularly in developed countries. Despite the well-established etiological agent and the positive impact of well-organized screening programs in developed nations, this success has not been replicated globally. In November 2020, the World Health Organization (WHO) launched its strategy to eliminate cervical cancer worldwide by 2130, aiming to achieve a global incidence of less than 4 cases per 100,000 women per year. The strategy sets three key goals: Vaccinate 90% of girls before the age of 15, screen 70% of women at ages 35 and 45 using a high-sensitivity HPV-based test and ensure adequate treatment by trained healthcare personnel for 90% of women diagnosed with cervical dysplasia or invasive cervical cancer. The objective of this manuscript is to provide a state-of-the-art review of primary prevention of cervical cancer through HPV vaccination.

**Keywords:** Uterine cervical neoplasms. Human papillomavirus. Vaccination.

## Resumen gráfico

### Carcinogenesis viral



### Puntos clave

- La infección persistente por el virus del papiloma humano es la principal causa de cáncer de cuello uterino.
- La vacunación para el virus del papiloma humano es una intervención segura y efectiva en las poblaciones adecuadas para reducir la incidencia de lesiones preinvasivas y el cáncer de cuello uterino.
- La estrategia 90-70-90 de la Organización Mundial de la Salud busca la eliminación del cáncer de cuello uterino en el mundo para el año 2130.

## Desarrollo de las vacunas contra VPH

Los virus del papiloma humano (VPH) son pequeños virus no encapsulados que poseen un genoma circular de ocho kilobases (kb) y codifican ocho genes, incluidos dos que encapsulan proteínas estructurales, L1 y L2<sup>1</sup>. Los virus que afectan las mucosas se transmiten principalmente mediante el contacto directo, y el VPH es la infección de transmisión sexual más común en todo el mundo<sup>2</sup>. Las infecciones

persistentes con tipos oncogénicos pueden conducir a lesiones preinvasivas y cáncer. Las neoplasias relacionadas con el VPH incluyen cáncer de cuello uterino, ano, vulva, vagina y cavidad oral<sup>3,4</sup>. Se han descrito más de 40 tipos de VPH que afectan el epitelio mucoso, y doce se definen como oncogénicos (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), mientras que algunos otros se consideran posiblemente oncogénicos<sup>5</sup>.

Hace más de 30 años, estudios en animales demostraron que podía lograrse protección contra las lesiones por papilomavirus mediante el uso de viriones y la generación de anticuerpos neutralizantes<sup>6</sup>. Posteriormente, las vacunas contra el VPH se desarrollaron a partir de partículas similares a virus (VLP por sus siglas en inglés) recombinantes basadas en la proteína L1, la principal proteína de la cápside. Las VLP específicas del tipo de VPH se asemejan a la proteína principal de la cápside L1, pero no contienen Ácido Desoxirribonucleico (ADN) viral, por lo que no provocan infección viral ni tienen potencial oncogénico. Los anticuerpos que se desarrollan durante la infección natural, principalmente dirigidos contra la proteína L1 de la cápside, se generan lentamente y solo se detectan en una parte de los huéspedes infectados. Por el contrario, la vacunación contra el VPH induce títulos altos y duraderos de anticuerpos específicos para cada genotipo<sup>7</sup>.

Dos compañías desarrollaron inicialmente vacunas para VPH comercialmente (**Tabla 1**). Una compañía desarrolló una vacuna bivalente (Cervarix<sup>®</sup>), compuesta de VLP de VPH-16 y VPH-18; la otra desarrolló una vacuna tetravalente (Gardasil<sup>®</sup>), con VLP VPH-16, VPH-18, VPH-6 y VPH-11<sup>8</sup>. Las dos vacunas también difieren en las células productoras de las VLP y sus agentes adyuvantes. Las VLP se producen en células de insectos infectadas con baculovirus para la vacuna bivalente, y la tetravalente en levaduras de *Saccharomyces cerevisiae*.

La vacuna bivalente tiene un adyuvante AS04, que consiste en lípido A monofosforilado (un agonista del receptor tipo Toll 4) e hidróxido de aluminio, mientras que la vacuna tetravalente contiene sulfato de hidroxifosfato de aluminio<sup>9,10</sup>. Posteriormente, se desarrolló una vacuna nonavalente (Gardasil 9<sup>®</sup>), como la tetravalente pero utilizando VLP de L1 de cinco tipos de VPH adicionales, 31,33,45,52, y 58 utilizando 500µg de sulfato de hidroxifosfato de aluminio en lugar de 250 µg. Recientemente, una nueva vacuna bivalente (Cecolin<sup>®</sup>) fue desarrollada utilizando VLP de VPH-16 y VPH-18 y fue autorizada en China en 2020. En 2024 la OMS anunció que esta vacuna fue precalificada, en esquemas de dosis única. Las proteínas L1 se producen en *Escherichia coli* y la vacuna cuenta con un adyuvante de aluminio<sup>11</sup>. La Organización Mundial de la Salud ha precalificado el uso de otras vacunas como Cervavac<sup>®</sup> (tetravalente), producida en la India, y Walrinvax<sup>®</sup> (bivalente), también producida en China.

### Inmunogenicidad

Las vacunas contra el VPH pueden inducir respuestas tanto de células T como de células B. Sin embargo, el efecto clínico se debe casi exclusivamente a la inducción de anticuerpos neutralizantes, principalmente inmunoglobulina G, que pueden llegar a los sitios de infección cervicovaginal mediante transudación y exudación para unirse a los viriones y prevenir la infección inicial<sup>4,7</sup>. Las vacunas para VPH pueden generar respuestas de anticuerpos robustas<sup>12</sup> con

**Tabla 1.** Características de las vacunas disponibles comercialmente.

Vacunas VPH	Cervarix <sup>®</sup>	Gardasil <sup>®</sup>	Gardasil 9 <sup>®</sup>	Cecolin <sup>®*</sup>
<b>Fabricante</b>	GlaxoSmithKline	Merck & Co	Merck & Co	Xiamen Innovax Biotech
<b>Aprobación FDA</b>	2009	2006	2014	No
<b>Aprobación EMA</b>	2007	2006	2015	No
<b>Tipo de VLP</b>	16,18	6,11,16,18	6,11,16,18, 31, 33, 45, 52, 58	16,18
<b>Sistema de expresión</b>	Células de insectos infectadas con baculovirus	Levaduras	Levaduras	<i>Escherichia coli</i>
<b>Adyuvante</b>	50 µg de MPL adsorbidos en 500 µg de hidróxido de aluminio (AS04)	225 µg de sulfato de hidroxifosfato de aluminio	500 µg de sulfato de hidroxifosfato de aluminio	208 µg de hidróxido de aluminio
<b>Dosis</b>	0.5 mL/dosis	0.5 mL/dosis	0.5 mL/dosis	0.5 mL/dosis

EMA: European Medicines Agency - Agencia Europea de Medicamentos, FDA: Food and Drug Administration - Administración de Alimentos y Medicamentos, mL: mililitro, VLP: Virus like particles- partículas similares a virus, VPH: Virus del papiloma humano.

\*No disponible en Colombia.

una tasa de seroconversión virtualmente del 100% para todos los tipos luego de la administración de las tres dosis en los esquemas de los ensayos clínicos controlados, y los títulos medios geométricos de anticuerpos son comparables entre distintos grupos étnicos y regiones. Los títulos aumentan después de cada dosis y disminuyen con el tiempo<sup>13</sup>, con algunos estudios que confirman la persistencia de los niveles de anticuerpos hasta 11 o 12 años después de la vacunación<sup>14</sup>.

Dado que los ensayos iniciales utilizaron diferentes métodos de detección de anticuerpos, resulta difícil comparar los resultados de inmunogenicidad de los ensayos de la vacuna tetravalente que emplearon el inmunoensayo competitivo Luminex (cLIA) con los de la vacuna bivalente que utilizaron el ensayo inmunoenzimático (ELISA)<sup>15</sup>. Posteriormente, se desarrollaron ensayos de inmunogenicidad comparativos ("head-to-head") con el mismo método, demostrando que la vacuna bivalente producía títulos más altos<sup>16</sup>, y se cree que esto se debe al adyuvante AS04. Sin embargo, las implicaciones en la práctica clínica no son claras, dado que ambas vacunas producen concentraciones de anticuerpos sustancialmente superiores a las que se observan en la infección natural, y no se ha establecido un nivel mínimo de anticuerpos necesario para la protección.

### Ensayos clínicos controlados

Los ensayos clínicos controlados (ECC) iniciales se llevaron a cabo entre mujeres jóvenes de 15 a 26 años<sup>15,17-19</sup>. Aunque los programas de vacunación contra el VPH están dirigidos principalmente a mujeres menores a esos rangos de edad (**Tabla 2**), no fue factible realizar ensayos de eficacia en este grupo, ya que tomaría demasiado tiempo alcanzar un número suficiente de casos. Además, el cáncer de cuello uterino no es un desenlace realista a evaluar en el contexto de estos ensayos, dado que todas las mujeres fueron monitoreadas y tratadas ante cualquier lesión preinvasiva. Con esta consideración, los desenlaces incluyeron una combinación de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y adenocarcinoma in situ cervical causados por los tipos objetivo de la vacuna, infecciones persistentes por los tipos de VPH cubiertos por la vacuna, títulos de anticuerpos e incidencia de verrugas anogenitales como desenlaces subrogados. Las vacunas contra el VPH fueron autorizadas en adolescentes jóvenes con base en ensayos de inmunogenicidad de extrapolación y datos de seguridad. Posteriormente, los ECC se llevaron a cabo en mujeres mayores de 26 años<sup>20</sup> y en hombres<sup>21</sup>.

Los ECC fueron patrocinados por los fabricantes, con la administración de tres dosis mediante inyección intramuscular. El único ensayo no financiado por la

industria fue llevado a cabo a través de la colaboración entre el Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. y el gobierno de Costa Rica<sup>18</sup>. Hubo diferencias entre los ensayos, como los criterios de inclusión, el seguimiento de los desenlaces de la enfermedad, las pruebas de detección del VPH y algunos desenlaces evaluados<sup>20</sup>. El ECC de Gardasil 9<sup>®</sup> se diseñó posteriormente para comparar la vacuna nonavalente con la tetravalente<sup>22,23</sup>, y el desenlace primario fue la presencia de lesiones intraepiteliales de alto grado en el cuello uterino, la vulva o la vagina, atribuibles a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 o 58. El diseño del ECC de Cocolin<sup>®</sup> es comparable a los de Gardasil<sup>®</sup> y Cervarix<sup>®11</sup>.

Las mujeres en estos ensayos fueron incluidas independientemente de su estado de infección por VPH. Sin embargo, los análisis primarios de eficacia incluyeron únicamente a aquellas que eran negativas para la presencia de ADN de VPH cervicovaginal y de anticuerpos, y que recibieron las tres dosis de la vacuna. Desde el inicio se demostró que las vacunas no son terapéuticas y no previenen la progresión de una infección presente en el momento de la vacunación<sup>24,25</sup>.

El primer ECC en mujeres mayores de 25 años para la vacuna bivalente fue el ensayo VIVIANE, que incluyó a más de 5.000 mujeres<sup>26</sup> y para la vacuna tetravalente, el ensayo FUTURE III, que incluyó a más de 3.500 mujeres<sup>27</sup>. Los desenlaces de estos ensayos fueron diferentes, incluyendo infección viral persistente por los tipos incluidos en la vacuna durante 6 meses o NIC1+ atribuible a los tipos de la vacuna (además de lesiones anogenitales en el ensayo de la vacuna tetravalente). Las mujeres fueron asignadas aleatoriamente sin considerar su estado de infección por VPH. Se han publicado más de 25 ensayos clínicos que utilizan vacunas contra el VPH, incluyendo a más de 70.000 pacientes, y la mayoría de ellos fueron evaluados en una revisión sistemática con metaanálisis publicada previamente<sup>20</sup>.

Para pacientes negativas para VPH de alto riesgo y con edades entre 15 y 26 años, evidencia de alta calidad muestra que la vacuna contra el VPH (incluyendo las vacunas bivalente y tetravalente) reduce el riesgo de NIC2+ asociado con VPH 16/18 (RR 0,01, IC95% 0,00-0,05; 3 ECC con 23.676 pacientes) y de NIC3+ asociado con VPH 16/18 (RR 0,01, IC95% 0,00-0,10; 2 ECC con 20.214 pacientes). Evidencia de calidad moderada indica que la vacuna contra el VPH reduce el riesgo de adenocarcinoma in situ asociado con VPH 16/18 (RR 0,10, IC95% 0,01-0,82; 2 ECC con 20.214 pacientes).

Con respecto a cualquier NIC3+ independientemente del tipo de VPH, la evidencia muestra una reducción del riesgo en pacientes vacunadas, la cual varió

**Tabla 2.** Esquema y dosificación de la vacuna contra el VPH.

Organización	Esquema de vacunación	Vacuna
<b>Organización Mundial de la Salud (OMS)</b>	<p>Vacunación contra el VPH con un intervalo adecuado entre la primera y la segunda dosis en personas de 9 a 14 años.</p> <p>El 90% de las niñas completamente vacunadas contra el VPH antes de los 15 años, como parte de la estrategia 90-70-90.</p>	<p>El objetivo principal de los programas de vacunación contra el VPH es lograr la mayor protección posible en la población femenina antes de que alcancen los 15 años.</p> <p>Para la prevención del cáncer de cuello uterino, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que la población objetivo principal para la vacunación contra el VPH sean niñas de 9 a 14 años, antes de que inicien su actividad sexual.</p> <p><b>Esquema de dos dosis</b></p> <p>La evidencia actual respalda la recomendación de un esquema de 2 dosis en la población objetivo primario a partir de los 9 años y para todos los grupos de mayor edad en los que las vacunas contra el VPH están autorizadas. El intervalo mínimo entre la primera y la segunda dosis debe ser de 6 meses.</p> <p><b>Esquema alternativo de una sola dosis.</b></p> <p>Como una opción fuera de indicación (off-label), se puede utilizar un esquema de una sola dosis en niñas y niños de 9 a 20 años.</p> <p><b>Esquema de tres dosis</b></p> <p>Un esquema de 3 dosis sigue siendo necesario para personas con inmunocompromiso y/o infección por VIH, ya que pueden requerir una respuesta inmune más robusta.</p>
<b>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</b>	<p>La vacunación contra el VPH se recomienda de manera rutinaria a los 11 o 12 años, aunque puede administrarse a partir de los 9 años.</p> <p>La vacunación de oportunidad (catch-up) contra el VPH se recomienda para todas las personas hasta los 26 años que no hayan sido vacunadas adecuadamente.</p> <p>Para adultos mayores de 26 años, la vacunación de oportunidad no está recomendada para todos; sin embargo, en adultos de 27 a 45 años que no han sido vacunados adecuadamente, se recomienda una toma de decisiones clínicas compartida sobre la conveniencia de la vacunación contra el VPH.</p> <p>Las vacunas contra el VPH no están autorizadas para su uso en adultos mayores de 45 años.</p> <p>El esquema de vacunación varía según la edad y el estado inmunológico:</p> <p>Antes de los 15 años: Se recomienda un esquema de 2 dosis (0, 6-12 meses).</p> <p>A partir de los 15 años o en personas con inmunocompromiso, se recomienda un esquema de 3 dosis (0, 1-2 meses y 6 meses).</p>	<p>Desde finales de 2016, la única vacuna contra el VPH disponible para su uso en los Estados Unidos es la vacuna nonavalente (Gardasil 9).</p>

según el tipo de vacuna contra el VPH. Evidencia de alta calidad muestra que el riesgo de NIC3+ se redujo con la vacuna bivalente (RR 0,08, IC95% 0,03-0,23; 2 ECC con 11.423 pacientes). Evidencia de calidad moderada muestra que el riesgo de NIC3+ se redujo con la vacuna tetravalente (RR 0,54, IC 95% 0,36-0,82; 1 ECC con 9.296 pacientes). Esta información debe analizarse con cautela, ya que es altamente probable que los desenlaces estén predominantemente representados por la reducción de casos asociados con VPH 16/18, los agentes causales más comunes. Para el adenocarcinoma *in situ*, independientemente del tipo de VPH, evidencia de calidad moderada muestra una reducción en el riesgo con ambas vacunas, bivalente y tetravalente (RR 0,10, IC95% 0,01-0,76; 2 ECC con 20.214 pacientes).

Los efectos de la vacuna contra el VPH en las lesiones cervicales en adolescentes y mujeres no seleccionadas según el estado del ADN del VPH al inicio del estudio variaron según el grupo de edad. Para pacientes de 15 a 26 años, evidencia de alta calidad muestra que la vacuna reduce el riesgo de NIC2+ asociado con VPH 16/18 (RR 0,46, IC 95% 0,37-0,57; 3 ECC con 34.852 pacientes) y contra cualquier NIC2+, independientemente del tipo de VPH (RR 0,70, IC95% 0,58-0,85; 4 ECC con 35.779 pacientes).

Para pacientes de 24 a 45 años, evidencia de calidad moderada muestra que no hubo diferencia en el grupo vacunado en cuanto al riesgo de NIC2+ asociado con VPH 16/18 (RR 0,74, IC 95% 0,52-1,05; 2 ECC con 9.200 pacientes). Para pacientes de 15 a 26 años, evidencia de alta calidad muestra que el riesgo de NIC3+ se redujo con la vacuna bivalente (RR 0,55, IC 95% 0,43-0,71; 2 ECC S con 18.329 pacientes). Evidencia de calidad moderada muestra que el riesgo de NIC3+ se redujo con la vacuna tetravalente (RR 0,81, IC95% 0,69-0,96; 1 ECC con 17.160 pacientes), al igual que el riesgo de adenocarcinoma *in situ* (RR 0,32, IC95% 0,15-0,67; 2 ECC con 34.562 pacientes). Estos resultados resaltan la importancia de que la población objetivo de los programas de vacunación sean mujeres jóvenes antes del inicio de la actividad sexual y, en consecuencia, sin exposición previa al VPH.

## Seguridad y eventos adversos

Existen suficientes datos sobre la seguridad de la vacunación contra el VPH, tanto de los ensayos previos a la autorización como de las evaluaciones posteriores a su aprobación<sup>28</sup>. Todos los ensayos previos a la autorización identificaron los efectos adversos esperados, principalmente fiebre y reacciones en el sitio de inyección. Evidencia de alta calidad, basada en ECC, reportaron que no hubo diferencia en la tasa

de eventos adversos entre los grupos vacunados, con tiempos de seguimiento variables de 6 meses a 7 años (RR 0,98, IC95% 0,92-1,05; 23 ECC con 71.597 pacientes)<sup>20</sup>. Revisiones adicionales de los datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos a las Vacunas para las tres vacunas contra el VPH autorizadas no han identificado nuevos eventos de seguridad<sup>29</sup>.

## ¿Una, dos o tres dosis?

El análisis post hoc del ensayo de Costa Rica sugirió una alta eficacia similar tanto en las mujeres aleatorizadas para recibir tres dosis que no completaron el esquema como en aquellas que sí lo hicieron<sup>30</sup>. Posteriormente, se desarrollaron ensayos sobre esquemas de dos dosis, evaluando la no inferioridad de dos dosis en adolescentes jóvenes de 9 a 14 años en comparación con el esquema de tres dosis utilizado en los ensayos de eficacia originales<sup>31</sup>.

Se han realizado estudios con Gardasil®, Cervarix®, Gardasil 9®, y Cecolin®, demostrando no inferioridad con dos dosis administradas a intervalos de seis o doce meses<sup>32-35</sup>. En general, se cumplieron los criterios de no inferioridad, e incluso se observaron títulos medios geométricos de anticuerpos más altos en adolescentes de 9 a 14 años que recibieron dos dosis, en comparación con los controles en mujeres de 16 a 26 años que recibieron tres dosis<sup>32</sup>. La mayoría de los desenlaces fueron evaluados un mes después de la última dosis, y aún persisten dudas sobre los esquemas de dosis reducidas en grupos de mayor edad y si una sola dosis es suficiente para lograr una inmunidad alta y duradera. El análisis post hoc de ECC comparando el uso de una, dos o tres dosis<sup>36</sup>, demostró que la eficacia es similar y que los títulos de anticuerpos se mantienen altos, incluso después de más de diez años de seguimiento<sup>37</sup>.

Recientemente un ECC evaluó la vacunación con una sola dosis contra el VPH en mujeres jóvenes africanas<sup>38</sup>. Los investigadores utilizaron las vacunas nonavalente y bivalente, comparándolas con la vacuna meningocócica en mujeres de 15 a 20 años. El desenlace primario fue la infección persistente incidente por los tipos de VPH incluidos en la vacuna a los 18 meses. Para infecciones persistentes incidentes por VPH 16/18 la eficacia de la vacuna nonavalente fue de 97,5% (IC95% 81,7-99,7%; P=0,0001), y la eficacia de la vacuna bivalente fue 97,5% (IC95% 81,6-99,7%; P=0,0001). Para infecciones persistentes incidentes por VPH 16/18/31/33/45/52/58 con la vacuna nonavalente, la eficacia fue 88,9% (IC95% 68,5-96,1; P=0,0001). Estos resultados prometedores respaldan el desarrollo de programas de

vacunación con una sola dosis. En Colombia a partir de septiembre de 2024, el esquema de vacunación recomendado fue modificado a una sola dosis para niños de 9 a 17 años.

### **Cáncer como un desenlace**

Dado que el cáncer de cuello uterino no puede evaluarse en ensayos clínicos debido a limitaciones éticas, recientemente se han reportado estudios poblacionales que analizan los desenlaces a largo plazo en cohortes de mujeres vacunadas y no vacunadas. Un estudio observacional realizado en el Reino Unido<sup>39</sup> utilizando datos de más de trece millones de años-persona de seguimiento en mujeres de 20 a 30 años, mostró que la reducción relativa en las tasas de cáncer de cuello uterino según la edad en la que se administró la vacuna fue 34% (IC95% 25-41) para mujeres vacunadas entre 16–18 años, 62% (IC95% 52-71) para mujeres vacunadas entre 14-16 años, y 87% (IC95% 72-94) para mujeres vacunadas entre 12-13 años. Estos resultados se compararon con una cohorte de referencia no vacunada, evidenciando una mayor reducción del riesgo cuando la vacunación se administra a edades más tempranas.

En Suecia, utilizando registros de salud para hacer un seguimiento a una población de 1.672.983 niñas y mujeres de 10 a 30 años entre 2006 y 2017, un estudio observacional retrospectivo<sup>40</sup> encontró que la incidencia acumulada de cáncer de cuello uterino fue de 47 casos por 100,000 mujeres vacunadas, en comparación con 94 casos por 100.000 mujeres entre las no vacunadas. Después de ajustar por todas las covariables, la razón de tasas de incidencia fue 0,12 (IC95% 0,001 -0,34) en mujeres vacunadas antes de los 17 años, y 0,47 (IC95% 0,27-0,75) en mujeres vacunadas entre 17 y 30 años. Estos hallazgos refuerzan la importancia de la vacunación temprana para lograr una mayor reducción del riesgo de cáncer de cuello uterino. Aunque los ECC nunca podrán demostrar la reducción del cáncer de cuello uterino como desenlace debido a limitaciones éticas y temporales, la información proporcionada por los estudios observacionales poblacionales nos ofrece datos alentadores sobre los resultados esperados de los programas de vacunación.

### **Vacunación luego de tratamientos excisionales para lesiones intraepiteliales**

Como se presentó anteriormente, desde los ECC iniciales, fue evidente que las vacunas contra el VPH no tienen un efecto terapéutico y no previenen la progresión de una infección preexistente en el momento de la vacunación. Sin embargo, el uso de la

vacuna contra el VPH después del tratamiento quirúrgico en pacientes con NIC sigue siendo un tema controversial. Un estudio de intervención no aleatorizado<sup>41</sup> reportó un posible efecto en la tasa de recurrencia después del tratamiento con el procedimiento de excisión electroquirúrgica con asa (LEEP) en pacientes con NIC2, NIC3 y cáncer microinvasivo IA1. En total, 536 pacientes fueron consideradas inicialmente para el estudio, de las cuales 248 recibieron la vacuna tetravalente. Se observó una recurrencia de la enfermedad (definida como NIC2+) en el 6,4% de los casos, en comparación con 1,2% en la cohorte vacunada (P=0,0112). Sin embargo, este estudio presenta varias limitaciones que afectan la confianza en sus resultados. La selección del grupo de intervención no fue aleatorizada, hubo una alta tasa de márgenes positivos en ambos grupos (16% y 19%), se incluyeron casos de enfermedad microinvasiva y hubo una alta tasa de pérdidas en el seguimiento o con tiempos de seguimiento cortos (29% en la cohorte vacunada y 36% en la no vacunada). Otros estudios han replicado resultados similares, pero con las mismas limitaciones, como una alta tasa de márgenes positivos y diferencias en los tiempos de reclutamiento<sup>42,43</sup>.

La mayoría de las revisiones sistemáticas que han evaluado el posible impacto de la vacunación después del tratamiento quirúrgico de lesiones preinvasivas están limitadas por la inclusión de pacientes que recibieron la vacuna antes del tratamiento, como las poblaciones de los ensayos clínicos aleatorizados iniciales. Además, la combinación de pacientes de ECC con estudios observacionales dificulta la interpretación de la información y representa un sesgo significativo que limita la confiabilidad de los resultados<sup>44,45</sup>.

Hasta el momento, se han publicado dos ECC que evalúan el uso de la vacuna contra el VPH después de la conización, incluyendo pacientes con diagnóstico de NIC1, NIC2 y NIC3, utilizando la vacuna tetravalente<sup>46,47</sup>. Estos estudios fueron incluidos en un meta-análisis reciente<sup>48</sup> incluyendo 420 pacientes en total. Se reportó una reducción en el riesgo de recurrencia de NIC (OR 0,29, IC95% 0,16-0,53); sin embargo, la evidencia es limitada debido al número reducido de pacientes incluidas, la calidad de los ensayos y la inclusión de lesiones NIC1.

Actualmente, dos ECC de mayor tamaño, conocidos como el ensayo NOVEL (NCT03979014) y el HOPE 9 (NCT03848039), están en curso. El ensayo NOVEL evaluará si la administración de tres dosis de la vacuna nonavalente después del tratamiento quirúrgico de NIC de alto grado reduce la incidencia de infección por VPH durante el seguimiento. Se espera reclutar

mil pacientes y posiblemente se evaluarán desenlaces relacionados con la recurrencia de NIC. El ensayo HOPE 9 evaluará la eficacia de la vacuna nonavalente en la prevención de la recurrencia de NIC2+ en pacientes tratadas con LEEP por NIC de alto grado. Se administrarán tres dosis. La primera dosis antes de la cirugía y la segunda dosis el mismo día del tratamiento quirúrgico (dos meses después). La tercera dosis seis meses después de la primera, en la primera visita de seguimiento. Se estima un tamaño de muestra total de 1.220 pacientes.

En 2023, tanto el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) como la sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) publicaron la actualización de la recomendación de vacunación en esta población donde se recomienda considerar el posible efecto benéfico de la vacunación para VPH adyuvante como parte de un proceso de toma de decisiones conjunta en pacientes entre los 27 y 45 años y no vacunadas previamente que reciben tratamiento escisional para lesiones NIC2+<sup>49,50</sup>. Otros ensayos están evaluando diferentes intervenciones con vacunas, incluyendo esquemas de una sola dosis en niños y adolescentes (NCT03832049, NCT03728881) y el uso de una vacuna 11-valente en adultos de 18 a 45 años (NCT05262010). Estos estudios buscan ampliar el conocimiento sobre la eficacia y durabilidad de la respuesta inmune con diferentes esquemas y formulaciones de vacunas contra el VPH.

### **Estrategias para mejorar los programas de vacunación contra el VPH**

Algunos países desarrollados han logrado una cobertura relativamente alta de vacunación contra el VPH mediante la inclusión de la vacuna en los programas nacionales de inmunización. Sin embargo, la aceptación de la vacuna sigue siendo subóptima en muchos países desarrollados y en la mayoría de los países de ingresos bajos y medianos, lo que representa un desafío para la prevención del cáncer de cuello uterino y otras enfermedades relacionadas con el VPH<sup>51</sup>.

En una encuesta, se entrevistó a padres cuyos hijos no habían sido vacunados y que indicaron que probablemente no iniciarían la vacunación el próximo año. Las razones que mencionaron incluyeron preocupaciones sobre la seguridad (la razón más común), falta de percepción de necesidad, desconocimiento y ausencia de recomendación médica<sup>52</sup>. Esto resalta una falta de comprensión por parte de los padres o cuidadores sobre la evidencia y los beneficios de la vacunación contra el VPH, así como el papel fundamental del profesional de la salud en la educación constante sobre la vacunación. Esta educación es clave dentro de la estrategia 90-70-90

de la OMS, que busca la erradicación del cáncer de cuello uterino a nivel mundial. Algunos estudios han identificado una asociación entre la recomendación directa del profesional de salud y la aceptación de la vacuna<sup>53</sup>. Las intervenciones comunitarias para mejorar la cobertura de la vacunación contra el VPH incluyen recordatorios a los pacientes, incorporación de la vacuna en la administración múltiple de inmunizaciones, programas de vacunación escolar, intervenciones dirigidas a médicos para mejorar la recomendación y estrategias en redes sociales. Estas estrategias han mostrado resultados prometedores en el aumento de la cobertura de la vacunación contra el VPH<sup>54</sup>.

### **Conclusiones**

El cáncer de cuello uterino es una enfermedad prevenible. Se conoce bien su agente etiológico, existen vacunas altamente efectivas para su prevención y se han desarrollado estrategias de tamizaje para la detección y tratamiento de la enfermedad preinvasiva. Sin embargo, aún quedan algunas incógnitas por resolver, como la edad mínima para su administración para mejorar la adherencia a los programas, el número mínimo de dosis necesarias para una protección óptima en mujeres de mayor edad, la utilidad de la vacunación posterior al tratamiento excisional. A pesar de estos desafíos, la estrategia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la erradicación del cáncer de cuello uterino es una prioridad en la práctica clínica global. Esta estrategia establece tres pilares fundamentales: vacunar al 90% de las niñas antes de los 15 años, realizar tamizaje con una prueba de alta sensibilidad basada en VPH al 70% de las mujeres a los 35 y 45 años y garantizar tratamiento adecuado por personal capacitado al 90% de las mujeres diagnosticadas con displasia cervical o cáncer cervicouterino invasivo. La implementación de estas medidas es esencial para reducir la carga global del cáncer de cuello uterino y debe integrarse como un estándar en la práctica clínica diaria en todo el mundo.

### **Financiamiento**

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### **Contribución de autoría**

Los autores certifican haber contribuido de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como

en la redacción del manuscrito, haciéndose responsables de su contenido.

## Referencias

1. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol.* 2015;25 Suppl 1:2-23.
2. Kreisel KM, Spicknall IH, Gargano JW, Lewis FMT, Lewis RM, Markowitz LE, et al. Sexually Transmitted Infections Among US Women and Men: Prevalence and Incidence Estimates, 2018. *Sex Transm Dis.* 2021;48(4):208-14.
3. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F12-23.
4. Viveros-Carreño D, Fernandes A, Pareja R. Updates on cervical cancer prevention. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(3):394-402.
5. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt B):1-441.
6. Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particles and HPV vaccine development. *Semin Cancer Biol.* 1996;7(6):373-82.
7. Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine.* 2018;36(32 Pt A): 4768-73.
8. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine.* 2017;35(43):5753-5.
9. Mitchell TC, Casella CR. No pain no gain? Adjuvant effects of alum and monophosphoryl lipid A in pertussis and HPV vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2017;47:17-25.
10. Markowitz LE, Schiller JT. Human Papillomavirus Vaccines. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S367-s78.
11. Qiao YL, Wu T, Li RC, Hu YM, Wei LH, Li CG, et al. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of an Escherichia coli-Produced Bivalent Human Papillomavirus Vaccine: An Interim Analysis of a Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(2):145-53.
12. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borja PC, Sanchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(8):2147-62.
13. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L, Nolan T, Marchant C, Radley D, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. *J Infect Dis.* 2007;196(8):1153-62.
14. Artemchuk H, Eriksson T, Poljak M, Surcel HM, Dillner J, Lehtinen M, et al. Long-term Antibody Response to Human Papillomavirus Vaccines: Up to 12 Years of Follow-up in the Finnish Maternity Cohort. *J Infect Dis.* 2019;219(4):582-9.
15. Schiller JT, Lowy DR. Immunogenicity testing in human papillomavirus virus-like-particle vaccine trials. *J Infect Dis.* 2009;200(2):166-71.
16. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin.* 2009;5(10):705-19.
17. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1928-43.
18. Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, González P, Kreimer AR, et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: a community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov.* 2011;1(5):408-19.
19. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9580):2161-70.
20. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):Cd009069.
21. Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, Lazcano-Ponce E, Penny ME, Cabello RE, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(3):413-25.
22. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med.* 2015;372(8):711-23.
23. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;390(10108):2143-59.
24. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA.* 2007;298(7):743-53.
25. Haupt RM, Wheeler CM, Brown DR, Garland SM, Ferris DG, Paavonen JA, et al. Impact of an HPV6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV16/18 infection. *Int J Cancer.* 2011;129(11):2632-42.
26. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1154-68.
27. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer.* 2011;105(1):28-37.
28. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(6):1406-17.
29. Arana JE, Harrington T, Cano M, Lewis P, Mba-Jonas A, Rongxia L, et al. Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine

- Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015. *Vaccine*. 2018;36(13):1781-8.
30. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1444-51.
  31. Stanley M, Dull P. HPV single-dose vaccination: Impact potential, evidence base and further evaluation. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4759-60.
  32. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *Jama*. 2016;316(22):2411-21.
  33. Hu YM, Guo M, Li CG, Chu K, He WG, Zhang J, et al. Immunogenicity noninferiority study of 2 doses and 3 doses of an Escherichia coli-produced HPV bivalent vaccine in girls vs. 3 doses in young women. *Sci China Life Sci*. 2020;63(4):582-91.
  34. Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, Porras C, Kemp TJ, Herrero R, et al. Durability of Protection Afforded by Fewer Doses of the HPV16/18 Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(2):205-12.
  35. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Kraiden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309(17):1793-802.
  36. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, Muwonge R, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):67-77.
  37. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, Schiller JT, Kemp T, Herrero R, et al. Evaluation of Durability of a Single Dose of the Bivalent HPV Vaccine: The CVT Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(10):1038-46.
  38. Barnabas RV, Brown ER, Onono M, Bukusi EA, Njoroge B, Winer RL, et al. Single-dose HPV vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KEN SHE Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):661.
  39. Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021;398(10316):2084-92.
  40. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-8.
  41. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*. 2018;151(2):229-34.
  42. Del Pino M, Martí C, Torras I, Henere C, Munmany M, Marimon L, et al. HPV Vaccination as Adjuvant to Conization in Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study under Real-Life Conditions. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2).
  43. Casajuana-Pérez A, Ramírez-Mena M, Ruipérez-Pacheco E, Gil-Prados I, García-Santos J, Bellón-Del Amo M, et al. Effectiveness of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine in the Prevention of Recurrence in Women Conized for HSIL/CIN 2-3: The VENUS Study. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(2).
  44. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(41):6402-9.
  45. Lichter K, Krause D, Xu J, Tsai SHL, Hage C, Weston E, et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2020;135(5):1070-83.
  46. Karimi-Zarchi M, Allahqoli L, Nehmati A, Kashi AM, Taghipour-Zahir S, Alkatout I. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health*. 2020;20(1):274.
  47. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, Fallani MG, Bussani C, Fambrini M, et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(6):1205-10.
  48. Eriksen DO, Jensen PT, Schroll JB, Hammer A. Human papillomavirus vaccination in women undergoing excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and subsequent risk of recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(6):597-607.
  49. Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee Opinion, Number 809. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):e15-e21.
  50. Sharpless KE, Marcus JZ, Kuroki LM, Wiser AL, Flowers L. ASCCP Committee Opinion: Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine for Patients Undergoing Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2023;27(1):93-6.
  51. Tsu VD, LaMontagne DS, Atuhebwe P, Bloem PN, Ndiaye C. National implementation of HPV vaccination programs in low-resource countries: Lessons, challenges, and future prospects. *Prev Med*. 2021;144:106335.
  52. Beavis A, Krakow M, Levinson K, Rositch AF. Reasons for Lack of HPV Vaccine Initiation in NIS-Teen Over Time: Shifting the Focus From Gender and Sexuality to Necessity and Safety. *J Adolesc Health*. 2018;63(5):652-6.
  53. Landis K, Bednarczyk RA, Gaydos LM. Correlates of HPV vaccine initiation and provider recommendation among male adolescents, 2014 NIS-Teen. *Vaccine*. 2018;36(24):3498-504.
  54. Niccolai LM, Hansen CE. Practice- and Community-Based Interventions to Increase Human Papillomavirus Vaccine Coverage: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2015;169(7):686-92.



## Virus del papiloma humano y cáncer de orofaringe: ¿estamos cerca de una estrategia de prevención efectiva?

### Human papillomavirus and oropharyngeal cancer: Are we close to an effective prevention strategy?

Juan de Francisco Zambrano<sup>1\*</sup>, Juan Carlos Forero Turca<sup>1</sup>, Juan Fernando Calvo Castellanos<sup>1</sup>, Diego Alejandro Ardila Torres<sup>1</sup>, Rogers Leonardo Baquero<sup>1</sup>, Marc Pierre<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad Funcional Clínica de Tumores de Cabeza y Cuello, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

Recibido: 05/02/2025

Aceptado: 05/04/2025

\*Correspondencia: Juan de Francisco Zambrano. jdefz2002@yahoo.com

#### Resumen

El virus del papiloma humano (VPH) es un agente infeccioso que afecta la mucosa y la piel, con una fuerte implicación en el desarrollo de diversos cánceres, incluido el carcinoma de orofaringe. Su genoma codifica proteínas oncogénicas (E5, E6, E7) que interfieren con mecanismos celulares clave como la apoptosis, facilitando la transformación maligna de los tejidos. La prevalencia de infección asintomática varía según el sexo y la edad, con un mayor impacto en mujeres jóvenes. En el caso del cáncer de orofaringe, se ha observado un incremento en la incidencia, vinculado principalmente a la transmisión sexual del VPH, particularmente el subtipo 16. Factores como el comportamiento sexual y el tabaquismo influyen en el riesgo de desarrollar esta neoplasia. El tratamiento del carcinoma de orofaringe asociado al VPH puede incluir desde cirugía mínimamente invasiva, quimioterapia y radioterapia, con un pronóstico generalmente más favorable en comparación con el cáncer no relacionado con el virus. Esto se debe a la mayor respuesta a terapias citotóxicas y a características inmunológicas del tejido orofaríngeo. Si bien existen pruebas de detección para el cáncer cervical, aún no se han desarrollado métodos eficaces y accesibles para el cribado del cáncer orofaríngeo. La vacunación contra el VPH ha demostrado reducir significativamente la prevalencia de infecciones orales y, potencialmente, la incidencia del carcinoma de orofaringe, especialmente en jóvenes. Sin embargo, las tasas de cobertura siguen siendo bajas, en particular en hombres y adultos mayores. Es necesario aumentar la cobertura de vacunación y desarrollar estudios clínicos que evalúen su impacto directo en la prevención del cáncer orofaríngeo, así como estrategias para abordar el envejecimiento de la población afectada.

**Palabras clave:** Virus del papiloma humano (VPH). Cáncer de orofaringe. Vacunación. Epidemiología.

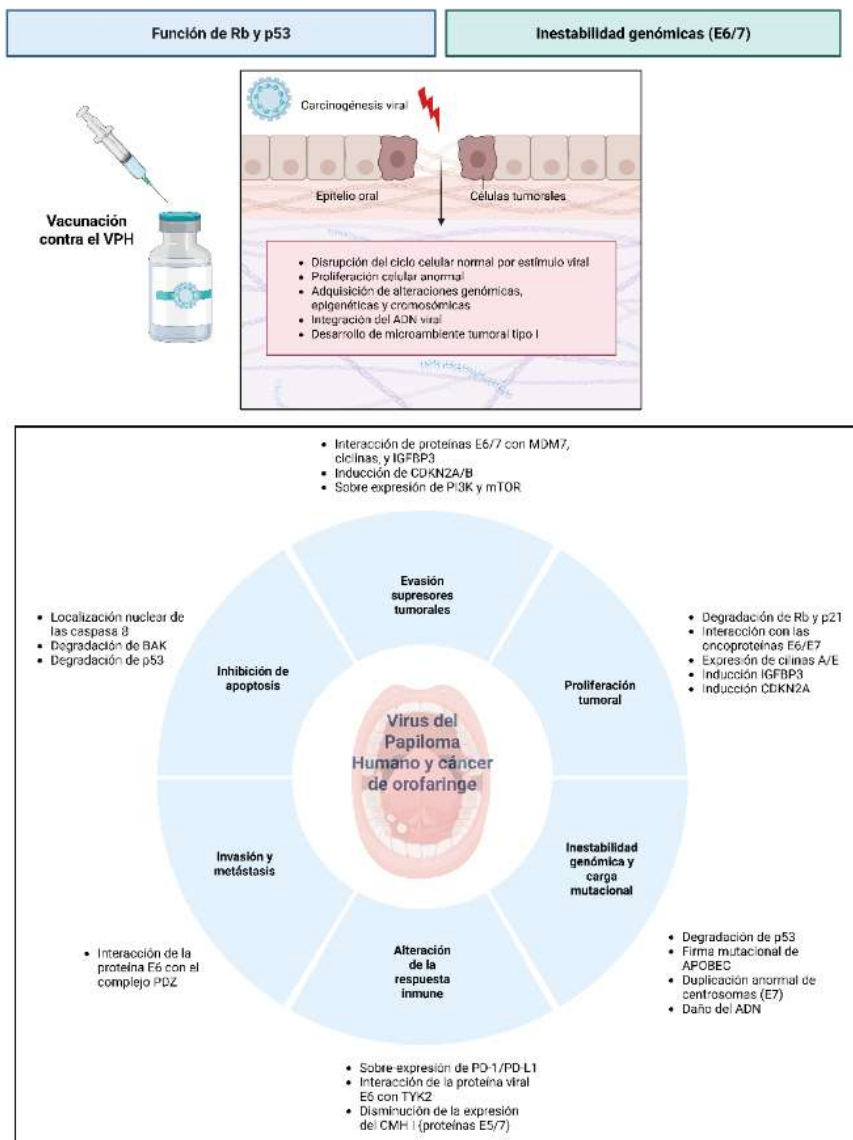
#### Abstract

The human papillomavirus (HPV) is an infectious agent that affects mucosa and skin and is strongly implicated in the development of various cancers, including oropharyngeal carcinoma. Its genome encodes oncogenic proteins (E5, E6, E7) that interfere with key cellular mechanisms such as apoptosis, facilitating malignant tissue transformation. The prevalence of asymptomatic infection varies by sex and age, with a more significant impact on young women. In the case of oropharyngeal cancer, an increased incidence has been observed, mainly linked to sexual transmission of HPV, particularly subtype 16. Factors such as sexual behavior and smoking influence the risk of developing this neoplasia. Treatment for HPV-associated oropharyngeal carcinoma may include minimally invasive surgery, chemotherapy, and radiotherapy, with a generally more favorable prognosis compared to cancer unrelated to the virus. This is due to the more significant response to cytotoxic therapies and immunological characteristics of oropharyngeal tissue. While screening tests for cervical cancer exist, practical and accessible methods for oropharyngeal cancer screening have not yet been developed. HPV

vaccination has been shown to significantly reduce the prevalence of oral infections and, potentially, the incidence of oropharyngeal carcinoma, especially in young people. However, coverage rates remain low, particularly for men and older adults. It is necessary to increase vaccination coverage and develop clinical studies that evaluate its direct impact on oropharyngeal cancer prevention, as well as strategies to address the aging of the affected population.

**Keywords:** Human papillomavirus (HPV). Oropharyngeal cancer. Vaccination. Epidemiology.

## Resumen gráfico



### Puntos clave

- El virus del papiloma humano (VPH) es un virus que se integra con el ADN y resulta responsable de múltiples neoplasias del anogenital y de la cavidad oral, causando cerca del 5% de los cánceres a nivel global.
- Durante las últimas décadas se ha encontrado un aumento significativo del cáncer de orofaringe relacionado a la infección por VPH, evento que explica el 60% de los casos en personas jóvenes no fumadoras. La prevalencia de infección por VPH16 en la cavidad oral a nivel poblacional oscila entre el 0.6% y el 18%.
- El VPH utiliza las células del anfitrión como maquinaria de replicación celular para iniciar la replicación del ADN viral lo que favorece la expresión de seis proteínas virales no estructurales (E1-7). Las proteínas E5, E6 y E7 corresponden a los oncogenes virales y su expresión induce la inmortalización y transformación celular. Las oncoproteínas E6 y E7 inactivan p53 y Rb, respectivamente, mientras que la E5 contribuye con la progresión del tumor y la evasión inmune. La lesión persiste cuando el VPH se vincula al ADN generando una interrupción del gen E2, la pérdida de E5 y el aumento de las proteínas E6 y E7.
- La vacunación contra el VPH reduce el riesgo de infección oral por las variantes 16 y 18 en un 90%.

## Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) de la familia papilomaviridae, son virus constituidos por capsómeros que encierran una cadena de ADN circular. El genoma del virus está constituido por 7.900 pares de bases que codifican de 8 a 9 secuencias de proteínas (E1-E7) las cuales transcriben diversas funciones celulares, cabe resaltar que las proteínas oncogénicas E5, E6, E7 actuando sobre el P53 y el retinoblastoma inhiben el proceso de la apoptosis transformando las líneas celulares de tejidos en mucosas y piel<sup>1</sup>. La prevalencia de infección asintomática por el virus del papiloma humano (VPH) en la población general de 18 a 59 años varía según el sexo. En mujeres, se ha reportado una prevalencia de hasta el 45,6%, mientras que en hombres esta cifra alcanza el 25.1%, con un pico máximo de prevalencia observado en el grupo etario de 25 a 29 años<sup>1,2</sup>. En cuanto a la presencia de condilomas, se estima que afecta entre el 0.2% y el 5% de la población mundial<sup>2</sup>.

En el contexto de la infección por VPH en el cuello uterino, se ha documentado que entre 300 y 400 de cada 1.000 mujeres están infectadas. Sin embargo, estas cifras han mostrado una disminución significativa a partir del 2016, coincidiendo con la implementación de programas de vacunación contra el VPH; Por otro lado, la prevalencia de infecciones orales asintomáticas por VPH se sitúa en torno al 7,5%<sup>2</sup>.

### Papel de VPH en el carcinoma de orofaringe

Según datos de GLOBOCAN, el carcinoma de orofaringe presenta una incidencia anual de 106.400 casos, con una mortalidad estimada de 52.400 pacientes, lo que lo sitúa en el puesto 24 a nivel mundial en términos de incidencia de cáncer<sup>2</sup>. Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de este tipo de cáncer, el comportamiento sexual destaca como el más relevante, particularmente el número elevado de parejas sexuales y la práctica de contacto oral-genital. El tabaquismo ocupa el segundo lugar como factor de riesgo en el desarrollo del carcinoma de orofaringe<sup>3,4</sup>.

Tras la transmisión sexual, el VPH infecta el epitelio traumatizado o áreas donde la membrana basal está expuesta, lo que desencadena una respuesta de las células basales que intentan reparar la membrana afectada. Este proceso resulta en una infección activa, la cual altera oncogenes clave como p53 y RB a través de la acción de las proteínas virales E6 y E7. Estas proteínas promueven daños en el ADN y la pérdida del control del ciclo celular, facilitando la carcinogénesis<sup>4</sup>. A diferencia del cáncer de cuello uterino, el carcinoma de orofaringe no presenta lesiones precursoras claras. Sin embargo, ambos comparten

la expresión del marcador p16 en estudios de inmunohistoquímica, lo que sugiere una vía común en la patogénesis mediada por VPH<sup>4</sup>. Además, se han identificado condiciones estructurales y celulares únicas en pacientes con tumores de orofaringe asociados a infecciones virales. Estas condiciones parecen explicarse por la predilección del VPH por mucosas ricas en zonas de transición, como las células basales metaplásicas presentes en el cuello uterino y la orofaringe.

La membrana basal de la orofaringe presenta una mayor discontinuidad en comparación con otras regiones anatómicas, lo que la hace más susceptible a la infección por VPH. Además, las criptas amigdalinas actúan como reservorios del virus, facilitando la persistencia de la infección. Estas criptas expresan el ligando PD-L1, el cual juega un papel crucial en la evasión de la respuesta inmune mediada por células T, permitiendo así la progresión del crecimiento tumoral<sup>4</sup>.

### Tratamiento y pronóstico en Cáncer de orofaringe asociado a VPH

La implementación de técnicas quirúrgicas innovadoras ha transformado el enfoque terapéutico del cáncer de orofaringe asociado al VPH. En estadios tempranos, la cirugía mínimamente invasiva se ha posicionado como una alternativa viable para evitar los efectos adversos asociados a la radioterapia y la quimioterapia. Sin embargo, el cuadro clínico de presentación y la agresividad tumoral en muchos casos limitan la posibilidad de un manejo quirúrgico temprano, por lo que la quimioterapia y la radioterapia continúan siendo las opciones terapéuticas definitivas en la mayoría de los pacientes<sup>3-5</sup>.

El carcinoma de orofaringe asociado a VPH presenta un mejor pronóstico en comparación con el no asociado a VPH, con una reducción de la mortalidad de hasta el 28% y una disminución del 49% en la incidencia de metástasis a distancia<sup>5</sup>. Esta diferencia se atribuye a varios factores, entre los que destacan el daño celular inducido por el VPH, que afecta significativamente a la proteína p53, aumentando la susceptibilidad de las células tumorales al tratamiento citotóxico de la quimioterapia. Además, los pacientes con cáncer de orofaringe asociado a VPH suelen ser más jóvenes, con menos comorbilidades y menor exposición al tabaquismo, lo que contribuye a un mejor pronóstico. Asimismo, la persistencia del VPH en las amígdalas promueve una respuesta inmune antitumoral que incrementa la sensibilidad del tumor a la radioterapia<sup>5</sup>.

El cuadro clínico también influye en el pronóstico. Hasta el 51% de los carcinomas de orofaringe se

presentan como masas cervicales palpables, lo que favorece una consulta médica temprana y un diagnóstico oportuno<sup>6</sup>. Además, el carcinoma de orofaringe asociado a VPH tiende a mostrar un menor compromiso loco regional en comparación con el no asociado a VPH, lo que lo hace más refractario a tratamientos no quirúrgicos<sup>7</sup>.

Diversos estudios han intentado esclarecer por qué el VPH genera respuestas diferentes en distintos tejidos y cómo esto afecta el pronóstico del cáncer. Una posible explicación se basa en el mecanismo protector de la orofaringe, rica en tejido linfático, en contraste con las células del cuello uterino<sup>8</sup>, asociado a esto infecciones recurrentes del tracto inferior femenino generan un ambiente patogénico para el virus que permite la transformación maligna celular más rápida. Un empeoramiento en el pronóstico en el cáncer de cuello uterino es la infiltración de los tejidos adyacentes a nivel intra y extraperitoneal, Es por esto que las medidas para combatir el virus se están enfocando en la detección temprana y esquemas de vacunación (**Figura 1**)<sup>8,9</sup>.

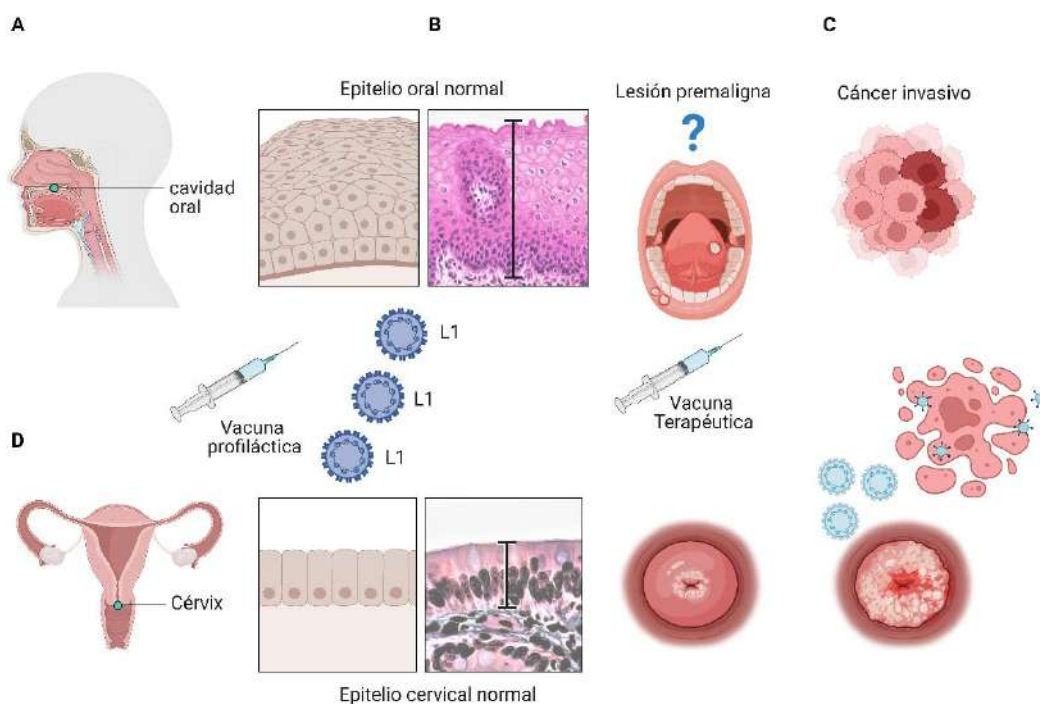
### Pruebas para la detección temprana y epidemiología de la infección por VPH

Las pruebas de Papanicolaou y las pruebas de ADN en citología cervicovaginal son herramientas fundamentales para la detección de lesiones premalignas

en el cuello uterino. Estos métodos son rápidos, seguros y económicos, lo que los convierte en estrategias esenciales para la detección temprana del cáncer de cuello uterino, tanto en países en vías de desarrollo como en países desarrollados. Incluso cambios mínimos de displasia pueden ser detectados con estas pruebas, lo que refuerza su papel como métodos de tamizaje efectivos para este tipo de cáncer<sup>9</sup>.

Sin embargo, en el caso del cáncer de orofaringe, no existen pruebas de tamizaje ampliamente disponibles que permitan la detección temprana de esta patología. Aunque se han desarrollado pruebas de ADN salival, estas no son costo-efectivas para su implementación a gran escala en la detección precoz del cáncer de orofaringe<sup>9</sup>. Es importante destacar que algunas infecciones del tracto Aero digestivo superior pueden estar relacionadas con la contaminación durante el canal del parto, lo que genera reservorios virales en el anillo de Waldeyer<sup>10,11</sup>.

La infección oral por VPH es 2,3 veces más común en hombres que en mujeres. Esta diferencia se atribuye a factores como la edad, la raza, el tabaquismo, el número de parejas sexuales y una menor respuesta inmunológica a los anticuerpos contra el VPH en los hombres. La infección oral por VPH presenta dos picos de incidencia: el primero ocurre alrededor de los 30 años, coincidiendo con el inicio y la actividad sexual, mientras que el segundo pico se observa



**Figura 1A, B, C.** Progresión desde el epitelio normal a lesión epitelial de bajo grado a alto grado y cáncer invasor en relación con infección por VPH en cáncer de cuello uterino. D. Teoría que postula la infección del tejido tonsilar por el virus como un evento inicial en el desarrollo del cáncer invasivo de cabeza y cuello, aunque los mecanismos intermedios aún no están completamente esclarecidos (modificado con autorización de las referencias 8 y 9).

cerca de los 60 años, posiblemente debido a la reactivación de infecciones latentes<sup>11</sup>. Después de la adquisición de la infección oral por VPH, la mayoría de los individuos eliminan el virus en un período de 6 a 12 meses. Sin embargo, en algunos casos, la infección persiste por razones que aún no están completamente claras. Factores como la edad avanzada, el sexo masculino, el tabaquismo y una carga viral elevada se han asociado con la persistencia del virus<sup>11</sup>.

Aproximadamente el 90% de las infecciones orales por VPH están causadas por el subtipo VPH16. Otros subtipos menos frecuentes, como el VPH18, VPH33 y VPH35, también se han identificado, aunque estos últimos se asocian con un mejor pronóstico en comparación con el VPH16 (Figura 2)

### Vacunación y prevención del VPH

Dada la alta prevalencia del cáncer de cuello uterino asociado a infecciones por el VPH, el desarrollo de vacunas contra este virus representa uno de los avances más significativos de la medicina moderna. Actualmente, existen tres vacunas aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), cada una con características

específicas en términos de composición, indicaciones y uso tanto en hombres como en mujeres (Tabla 1). Aunque el intervalo de edad recomendado ha variado a lo largo de los estudios clínicos, todas estas vacunas comparten el principio activo de micropartículas de proteína L1 del VPH, que es fundamental para su mecanismo de acción<sup>12,13</sup>.

En términos generales, las vacunas contra el VPH inducen una respuesta inmune robusta, generando anticuerpos neutralizantes que actúan contra partículas similares al virus (VLP, por sus siglas en inglés). Estas partículas son derivadas de la cápside L1 del VPH, lo que permite una protección efectiva contra los tipos de VPH incluidos en cada vacuna<sup>12,13</sup>.

### Desarrollo y eficacia de las vacunas contra el VPH

El desarrollo y la eficacia de las vacunas actuales contra el virus del papiloma humano (VPH) han sido respaldados por tres grandes estudios de fase 3, aleatorizados y doble ciego, de los cuales se han derivado múltiples conclusiones e interpretaciones clínicas. Estos estudios, cuyos resultados se resumen en la

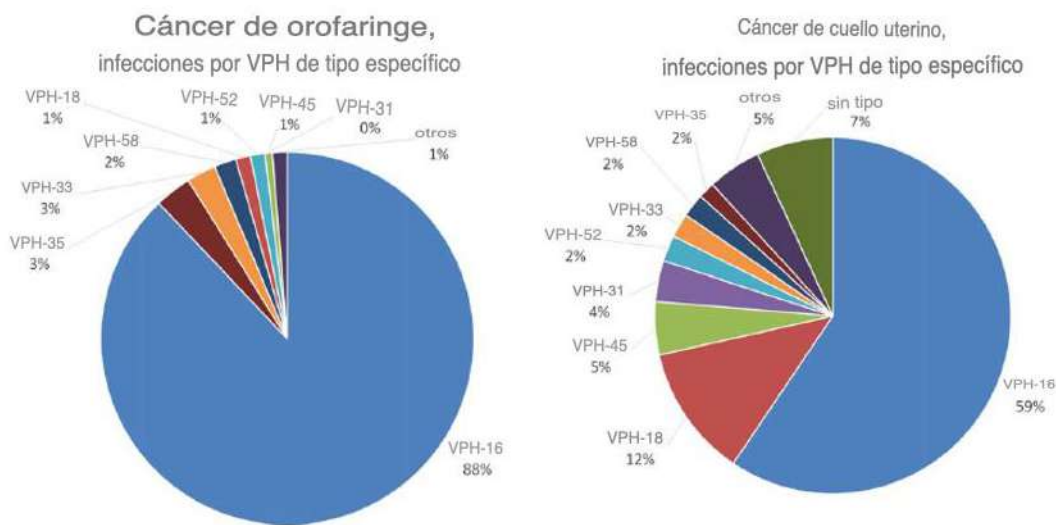


Figura 2. Distribución de las infecciones por el virus del papiloma humano de tipo específico para cáncer de orofaringe y cáncer de cuello uterino (modificado con autorización de la referencia 11).

Tabla 1. Vacunas aprobadas por la FDA en Estados Unidos y con impacto en la infección oral por VPH.

Vacuna	Tipo VPH cubierto	Edades Femeninas (años)	Edades masculinas (años)
CERVARIX (bivalente) (GlaxoSmithKline)	16 y 18	9 a 25	-
Gardasil (tetavalente) (Merck)	6,11,16 y 18	9 a 26	9 a 26
Gardasil-9 (9-valente) (Merck)	6,11,16,18,31,33,45,52 y 58	9 a 26	9 a 26

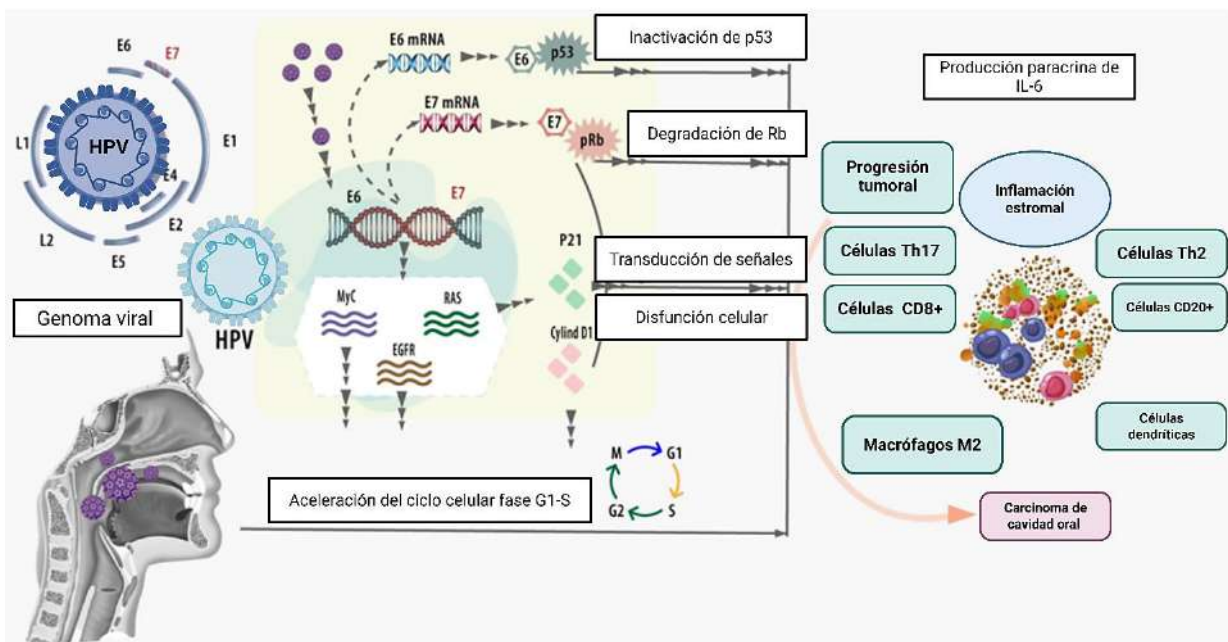
**Tabla 2.** Ensayos clínicos de vacuna para VPH en cáncer de cérvix.

Ensayo	Cohorte	Vacuna	Control	Seguimiento	Educación en persistencia de infección viral.	Eficacia en enfermedad (NIC 2+)
<b>FUTURE I/II</b>	Mujer 15 - 26 años	Gardasil (cuatrivalente) (Merck) N= 7864	Placebo N = 7.865	4 años	no evaluado	98,2 %
<b>PATRICIA</b>	Mujer 15-25 años	Cervarix (bivalente) (GlaxoSmithKline) N= 7.338	Vacuna Hepatitis A N = 7305	4 años	97,4 % - 94,3 %	92,2 %
<b>CVT</b>	Mujer 18 a 25 años	Cervarix N= 2643	Vacuna Hepatitis A N = 2697	4 años	90,2 % - 93,1 %	89,5%
<b>9-Valent Trial</b>	Mujer 15 a 26 años	Gardasil-9 (9-valente) N= 5.648	Garsadil (cuatrivalente) n = 5.943	4 años	reducción del riesgo: 96,0%	reducción del riesgo: 96,3 % - 96,7 %

**Tabla 2,** han demostrado que la eficacia de las vacunas oscila entre el 89,5% y el 98,2% cuando se evalúa la ausencia de cambios displásicos en el cuello uterino y la no presencia de infección por VPH en mujeres vacunadas antes de cualquier exposición al virus<sup>14,15</sup>. En contraste, la eficacia de las vacunas disminuye significativamente (42,9%-64,9%) en mujeres que reciben la vacuna después de haber estado expuestas al VPH, lo que subraya la importancia de la vacunación temprana y previa al inicio de la actividad sexual<sup>2,13</sup>.

La medición de la infección por VPH después de la aplicación de la vacuna se realiza mediante la titulación de anticuerpos. Los estudios han demostrado que los niveles de anticuerpos inducidos por la vacunación son significativamente más altos y protectores en comparación con los adquiridos por inmunidad natural, lo que refuerza el papel de las vacunas en la prevención de infecciones y lesiones asociadas al VPH<sup>13</sup>.

La mayoría de los estudios sobre vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) se han centrado en mujeres; sin embargo, el aumento en la incidencia de



**Figura 3.** Mecanismos de la infección por VPH y el desarrollo de carcinoma escamocelular de orofaringe. Una vez que ocurre la infección por VPH, el ADN viral se integra en el genoma del huésped, lo que resulta en alteraciones progresivas en protooncogenes y genes supresores de tumores. La sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 induce disfunción en el metabolismo celular y favorece la proliferación maligna.

carcinoma escamocelular en regiones como el pene, el área anal y la orofaringe, asociados a infecciones por VPH, ha destacado la importancia de la vacunación en hombres. Se ha demostrado que la vacunación en hombres tiene una eficacia del 78,6% al 96% para prevenir infecciones por los subtipos VPH16 y VPH18, medida por la ausencia de lesiones precursoras de carcinoma escamocelular en el pene y la región anal<sup>13</sup>.

En cuanto a la vacunación en niños, su implementación no ha sido completamente establecida debido a consideraciones éticas relacionadas con la investigación en población pediátrica. Aunque algunos estudios sugieren que la inmunidad conferida por las vacunas puede extenderse hasta 8 años, el seguimiento necesario para evaluar los puntos de desenlace en esta población requeriría un período prolongado, incluso hasta la vida adulta. Por ello, aún no se ha determinado el uso rutinario de estas vacunas en niños menores de 9 años (**Figura 3**)<sup>14,15</sup>.

### **Vacunación y reducción del carcinoma de orofaringe**

Los avances en la vacunación contra el VPH con el objetivo específico de reducir las tasas de carcinoma de orofaringe han sido limitados. La mayoría de los datos disponibles se han extrapolado de estudios convencionales de vacunación contra el VPH. Sin embargo, se ha observado que, tras un seguimiento de 4 años en pacientes vacunados, la prevalencia de infección por VPH es de solo el 1,3%, en comparación con grupos no vacunados. Este efecto es particularmente notable en la reducción de los subtipos VPH-16 y VPH-18, los cuales están fuertemente asociados con el carcinoma de orofaringe<sup>16</sup>.

Chaturvedi y colaboradores<sup>17</sup> describieron una reducción del 88% en la prevalencia de infecciones orales por VPH en adultos jóvenes vacunados en Estados Unidos, con impacto a nivel poblacional limitado (17,0%), debido a las bajas tasas de vacunación (18,3% entre 2011 y 2014), especialmente en hombres, donde la cobertura fue significativamente menor (6,9%). La vacunación contra el VPH no tiene indicación para la prevención de infecciones orales o cánceres orofaríngeos, y no existen estudios amplios que respalden esta indicación y su impacto en las infecciones orales persistentes por VPH16.

Por otro lado, estudios como el de Guo<sup>18</sup> y Zhang y colaboradores<sup>19</sup> proponen que el impacto de la vacunación en la incidencia del Cáncer de Orofaringe, con reducciones significativas principalmente en adultos jóvenes y de mediana edad (36-55 años). Sin embargo, en adultos mayores (70 años o más), donde la incidencia de Cáncer de orofaringe sigue en aumento, el

efecto de la vacunación será limitado debido a las bajas tasas de cobertura en este grupo etario. Se estima que, para 2045, la vacunación habrá prevenido aproximadamente 6,334 casos de casos<sup>17</sup>, principalmente en grupos de edad más jóvenes ( $\leq 55$  años).

### **Conclusiones**

Aunque la vacunación contra el VPH ha demostrado ser efectiva en la reducción de infecciones orales y podría tener un impacto significativo en la prevención del cáncer orofaríngeo, su efecto a nivel poblacional está limitado por las bajas tasas de cobertura, especialmente en hombres y adultos mayores. Para maximizar los beneficios de la vacunación, es crucial aumentar las tasas de cobertura, promover la vacunación en edades tempranas y realizar ensayos clínicos que respalden su uso en la prevención de infecciones orales y cánceres orofaríngeos. La evidencia biológica, respaldada por estudios en animales, sugiere que los anticuerpos IgG neutralizantes y la IgA secretora desempeñan un papel clave en la protección contra infecciones orales por VPH<sup>17</sup>. No obstante, aún falta información sobre la correlación entre la respuesta inmunológica en la mucosa oral y la eficacia de la vacuna, lo que representa un área importante para futuras investigaciones. Además, se necesitan estrategias adaptadas para abordar el cambio en el perfil de edad de los pacientes con cáncer orofaríngeo que se proyecta hacia una población más anciana en las próximas décadas.

### **Financiamiento**

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### **Contribución de autoría**

Los autores certifican haber contribuido de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como en la redacción del manuscrito, haciéndose responsables de su contenido.

### **Referencias**

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015. p. 143, 1916-1930.e6.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-3

3. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer*. 2017;123(12):2219-29.
4. Elrefaey S, Massaro MA, Chiocca S, Chiesa F, Ansarin M. HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014;34(5):299-309.
5. Misiukiewicz K, Camille N, Gupta V, et al. The role of HPV status in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014;12(12):812-9.
6. Moore KA, Mehta V. The growing epidemic of HPV-positive oropharyngeal carcinoma: a clinical review for primary care providers. *J Am Board Fam Med*. 2015;28(4):498-503.
7. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-32.
8. Lowy DR, Solomon D, Hildesheim A, Schiller JT, Schiffman M. Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer. *Cancer*. 2008;113(7 Suppl):1980-93.
9. Brandsma JL, Abramson AL. Association of papillomavirus with cancers of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;115(5):621-5.
10. Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ, Walboomers JM. Papillomaviruses and cancer of the upper digestive and respiratory tracts. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1994;186:177-98.
11. Kraiden M, Cook D, Yu A, et al. Human papillomavirus 16 (HPV 16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive Luminex assays in a two- versus three-dose HPV vaccine trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(3):418-23.
12. Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: Results from a randomized study. *Hum Vaccin*. 2011;7(12):1374-86.
13. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1915-27.
14. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F123-38.
15. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*. 2013;8(7):e68329.
16. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Prev Med*. 2021;144:106399.
17. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, Pickard RKL, Tong ZY, Xiao W, et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):262-7.
18. Guo T, Eisele DW, Fakhry C. The potential impact of prophylactic HPV vaccination on oropharynx cancer. *Cancer*. 2016;doi:10.1002/cncr.29992.
19. Zhang Y, Fakhry C, D'Souza G. Projected association of human papillomavirus vaccination with oropharynx cancer incidence in the US, 2020-2045. *JAMA Oncol*. 2021;doi:10.1001/jamaoncol.2021.2907.



## El papel del ejercicio en la enfermedad oncológica: ¿puede tener beneficios para el paciente?

### The role of exercise in cancer: can it benefit patients?

Henry Barrera Romero<sup>1\*</sup>, Diego Martínez<sup>2</sup>, Liliana Gutiérrez-Babativa<sup>3</sup>, Carlos Rodríguez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medicina del Deporte, Unidad de Rehabilitación Cardiovascular, Los Cobos Medical Center, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Unidad Funcional Asistencial de Hospitalización, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Unidad Funcional Asistencial de Cuidado Paliativo y Soporte Oncológico, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

Recibido: 02/03/2025

Aceptado: 10/04/2025

\*Correspondencia: Henry Barrera-Romero. henrybreak123@gmail.com

#### Resumen

Durante los últimos años, ha incrementado la evidencia alrededor de la importancia del papel del ejercicio físico como una intervención no farmacológica eficaz para la prevención, tratamiento y rehabilitación de pacientes con cáncer. Diversos estudios han encontrado que la práctica de niveles adecuados de actividad física está relacionada con la disminución de la incidencia de múltiples tipos de cáncer (mama, colon, endometrio, pulmón, vejiga y esófago). La modulación del sistema inmune, la regulación del ambiente inflamatorio, el control hormonal y metabólico, y la mejora de la composición corporal son considerados factores protectores. El ejercicio se ha asociado con una disminución de la mortalidad por todas las causas, una menor tasa de recurrencia tumoral y mejoras en la capacidad funcional, fuerza muscular y calidad de vida en pacientes diagnosticados con algún tipo de cáncer. Asimismo, los hallazgos de las recientes investigaciones evidencian su impacto positivo en el manejo de síntomas como fatiga relacionada con el cáncer, caquexia, dolor, linfedema, disnea, ansiedad y depresión. En el caso de pacientes que son llevados a cirugía, tanto en la prehabilitación quirúrgica como en la rehabilitación posterior, así como en pacientes con cardiotoxicidad secundaria a el tratamiento, el ejercicio contribuye a la recuperación funcional y a la prevención de complicaciones. La prescripción del ejercicio debe estar guiada por principios basados en evidencia, como el modelo FITT (frecuencia, intensidad, tipo y tiempo), y adaptarse al estado clínico, funcional y psicosocial del paciente. La implementación de programas estructurados y personalizados, preferiblemente dentro de una vía clínica de atención oncológica, requiere del trabajo conjunto de equipos multidisciplinarios y debe contemplar tanto entornos hospitalarios como comunitarios. Esta revisión resalta al ejercicio como un componente esencial de la atención integral del paciente con cáncer.

**Palabras clave:** Ejercicio. Cáncer. Prevención. Rehabilitación. Calidad de vida.

#### Abstract

In recent years, evidence has increasingly supported the role of physical exercise as an effective non-pharmacological intervention in the prevention, treatment, and rehabilitation of patients with cancer. Multiple studies have shown that engaging in adequate levels of physical activity is associated with a reduced incidence of various types of cancer, including breast, colon, endometrial, lung, bladder, and esophageal cancers. Immune modulation, regulation of the inflammatory environment, hormonal and metabolic control, and improvements in body composition are recognized as protective mechanisms. Exercise has also been associated with a reduction in all-cause mortality,

Med 2025; 47(1): 113-122

<https://doi.org/10.56050/RM-47-1-012>

[www.revistamedicina.net](http://www.revistamedicina.net)

lower tumor recurrence rates, and improvements in functional capacity, muscle strength, and quality of life in patients diagnosed with cancer. Additionally, recent research highlights its positive impact on managing cancer-related symptoms such as fatigue, cachexia, pain, lymphedema, dyspnea, anxiety, and depression. In patients undergoing surgery, both prehabilitation and postoperative rehabilitation—as well as in those experiencing treatment-related cardiotoxicity—exercise contributes to functional recovery and complication prevention. Exercise prescription should be guided by evidence-based principles, such as the FITT model (frequency, intensity, type, and time), and tailored to the patient’s clinical, functional, and psychosocial status. The implementation of structured and personalized programs, preferably integrated within an oncologic care pathway, requires the collaboration of multidisciplinary teams and should encompass both clinical and community-based settings. This review emphasizes exercise as an essential component of comprehensive cancer care.

**Keywords:** Exercise. Cancer. Prevention. Rehabilitation. Quality of life.

## Resumen gráfico



### Puntos clave

- El ejercicio tiene múltiples efectos biológicos en el cuerpo, algunos de los cuales tienen asociación con cánceres específicos. Por ejemplo, reducir los niveles de hormonas sexuales, controlar la elevación y variabilidad en los niveles de insulina, reducir la inflamación crónica, mejorar la función del sistema inmune, alterar el metabolismo de los ácidos biliares, modificar el tiempo de tránsito intestinal, y disminuir la obesidad, entre otros.
- Para obtener beneficios sustanciales para la salud y reducir el riesgo de enfermedades crónicas como el cáncer se sugiere realizar entre 150 y 300 minutos de actividad aeróbica de intensidad moderada, de 75 a 100 minutos de actividad aeróbica vigorosa o una combinación equivalente de cada una de estas por semana.
- Los pacientes expuestos a tratamientos oncológicos experimentaron una disminución del 15% en su capacidad física, o el equivalente a una década de envejecimiento, entre tres y seis meses después de la intervención. El ejercicio realizado durante el tratamiento médico del cáncer con una intensidad moderada (entre el 55% y el 75% de la capacidad basal de la persona) redujo significativamente el deterioro por envejecimiento fisiológico.

## Introducción

El cáncer representa una de las principales causas de morbimortalidad a nivel global y nacional. En Colombia, se sitúa entre las diez primeras causas de muerte. A pesar de los avances en su tratamiento, factores modificables como el sedentarismo siguen siendo altamente prevalentes, incluso en poblaciones con predisposición genética. La actividad física, definida por la OMS como cualquier movimiento corporal que incremente el gasto energético, se ha consolidado como una herramienta fundamental tanto en la prevención como en el tratamiento de la enfermedad oncológica<sup>1,2</sup>.

Existen múltiples factores de riesgo para el desarrollo del cáncer, una enfermedad altamente heterogénea. Entre ellos, el sedentarismo destaca como un factor que afecta aproximadamente al 50% de la población, incluyendo países latinoamericanos como Colombia<sup>3</sup>. Muchos de los factores de riesgo para el cáncer son modificables, como los hábitos de vida. Uno de los de mayor impacto es la inactividad física, incluso en pacientes con predisposición genética para desarrollar tumores colorrectales, de mama, páncreas, pulmón y vejiga<sup>4</sup>. En adultos mayores de 30 años con cáncer, se ha atribuido hasta un 42% de la etiología a factores de riesgo modificables, siendo el tabaquismo el más relevante, seguido del sobrepeso, el consumo de alcohol, la exposición a radiación ultravioleta y la inactividad física. La modificación conjunta de estos factores puede reducir la mortalidad hasta en un 45%<sup>5</sup>.

## Ejercicio como herramienta de prevención primaria

En las últimas dos décadas se ha demostrado una relación clara entre un mayor índice de actividad física y la reducción de la incidencia de diferentes tipos de cáncer<sup>6,7</sup>. Inicialmente, se documentó una asociación en la reducción de la incidencia en cáncer de seno, colon y endometrio<sup>6,7</sup>. Sin embargo, dicha evidencia ha incrementado en favor de los descritos y ampliando el espectro de diagnósticos oncológicos con una reducción entre el 6 al 27%<sup>8</sup>, incluyendo tumores sólidos como adenocarcinoma esofágico, hepático, pulmonar, renal, de cardias gástrico, rectal, vejiga, cabeza y cuello, así como de no sólidos como leucemia mieloide y mieloma<sup>9</sup>. La actividad física disminuye niveles de estrógenos, mejora la sensibilidad a la insulina, regula el metabolismo de ácidos biliares, reduce la inflamación crónica y mejora la función inmune. También contribuye al control del peso, la composición corporal y la obesidad visceral, factores de riesgo para varios tipos de cáncer<sup>7</sup>.

Estos beneficios en tasas de incidencia observada en los pacientes incluidos en el metaanálisis de Moore et al., se mantiene independiente del índice de masa corporal y hábito tabáquico; sin embargo, con respecto a este último si se reduce el beneficio obtenido del ejercicio en términos de aparición en cáncer de pulmón<sup>9</sup>. Antes de continuar, es de señalar un hallazgo más que interesante en relación con el papel del ejercicio en este escenario, el cual es que si se registra un incremento en la incidencia del melanoma<sup>9</sup> lo cual está en relación más probablemente con un mayor tiempo de exposición solar en deportes a campo abierto.

Una vez establecido que la enfermedad oncológica puede verse impactada de manera negativa en términos de incidencia por el ejercicio, es necesario definir una dosis-respuesta como cualquier medicamento en el cual se obtiene este beneficio. Con ese objetivo presente, debemos describir que es MET (unidad metabólica basal, que corresponde a consumo de oxígeno de 3.5ml/kg/min que representa aproximadamente 1 Kcal/min) que sirve como parámetro para el gasto de energía que implica determinada actividad<sup>10</sup>, obteniendo un volumen semana (MET.hora/semana) al multiplicar el número de MET consumidos por horas (cada sesión de ejercicio) y cantidad de veces practicada en la semana<sup>6,10</sup>. A partir de estos parámetros, pasaremos a revisar el volumen óptimo de ejercicio para obtener los beneficios preventivos del ejercicio con un punto de beneficio >15MET.hora/semana y la mayor reducción de la incidencia en volumen >30MET.hora/semana<sup>8</sup>. La prescripción debe considerar el modelo FITT (Frecuencia, Intensidad, Tipo, Tiempo) y ajustarse a la condición clínica del paciente. Estos beneficios en el aspecto preventivo de la patología pueden deberse a diversos mecanismos los cuales aún se encuentran bajo amplio estudio, destacando los siguientes:

- Mejorando la respuesta de las Células T:
  - Incrementa la activación de células T, aumentando diversificación y proliferación<sup>6,11</sup>.
  - Reduciendo las células T senescentes<sup>11</sup>.
  - Se aprecia incremento tanto en índices de niveles de CD4+ como CD8+<sup>6</sup>.
  - Favoreciendo la función óptima de las durante su envejecimiento<sup>11</sup>.
  - Optimizando su infiltración en los tejidos<sup>6,11</sup>.
- Regulando producción de mioquinas-citoquinas-adipoquinas:
  - Aumento de producción de citoquinas con efecto antiinflamatorio (IL-6)<sup>6</sup>.

- Incrementando expresión de citoquinas como la IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 e IL-15 optimizando la respuesta de inmunidad celular<sup>6,11,12</sup>.
- Modulando la expresión de adipoquinas como leptina, resistina, estrógenos entre otros que favorecen crecimiento de células tumorales<sup>12</sup>.
- Optimizando respuesta de las células Natural Killer (NK):
  - Incrementa la activación, proliferación y su actividad citotóxica<sup>11,13</sup>.
  - Mejorando su migración y localización en los tejidos<sup>11</sup> }
- Modulación de fenómenos regulatorios de las moléculas de RNA no codificante<sup>14</sup>.
- La hipótesis Telómero-ejercicio: reducción de la degeneración telomérica<sup>15</sup>.

El ejercicio modula la expresión de citoquinas antiinflamatorias, mejora la actividad de células NK, reduce la actividad de la glucólisis anaerobia y promueve la apoptosis celular. Se ha descrito una regulación positiva de vías como PI3K/AKT y un impacto favorable en el microambiente tumoral que mejora la respuesta al tratamiento<sup>13,16</sup>.

### **El ejercicio en escenario de enfermedad instaurada**

Como ya hemos visto previamente, la práctica regular de ejercicio con un volumen >30 MET hora/semana se relaciona con una disminución de la incidencia de tumores señalados y, adicionalmente, con una reducción de la mortalidad por todas las causas (incluyendo igualmente enfermedad oncológica)<sup>8,17</sup>. Ahora es momento de revisar el impacto del ejercicio en la enfermedad y su morbimortalidad.

En cuanto a mortalidad los hallazgos de reducción de mortalidad son consistentes en metaanálisis y revisiones sistemáticas, mostrando una mortalidad del 14,2% (en el grupo de ejercicio) versus 21,6% (en grupo control) con riesgo relativo de 0,76 (IC95% 0,62-0,93) y así mismo un riesgo de recurrencia 6,8% (grupo de ejercicio) contra 14,3% (grupo control) con riesgo relativo de 0,52 (IC95% 0,29-0,92) estratificando el grado de evidencia como moderado<sup>18</sup>. Las intervenciones incluidas en los estudios de este metaanálisis van desde intervención temprana durante dos semanas supervisado hasta ocho meses, predominando el ejercicio basado en el hogar (con un volumen mínimo de dos sesiones semanales, incluyendo entrenamiento aeróbico y/o de fuerza).

Adicional a estos efectos, se destaca el incremento en el consumo pico de oxígeno ( $VO_{2\text{pico}}$ )<sup>19-21</sup>, considerado parámetro de oro de la capacidad funcional, mostrando una media de incremento en el grupo de intervención 2,3 a 2,8 ml/kg/min<sup>19</sup>, lo que representa una ganancia de 0,8 METS recordando que por cada MET de incremento representa un incremento en sobrevivencia del 10-25%<sup>22</sup>. Anidado a la ganancia en capacidad funcional, se ha registrado mejoría en el índice de masa muscular y en la fuerza<sup>20-24</sup>. Adicionalmente, las intervenciones tanto supervisadas como no supervisadas con orientación, han mostrado un amplio perfil de seguridad<sup>19,21</sup>.

### **Prehabilitación**

La creciente información de los impactos beneficiosos del ejercicio, así como la consideración de la patología oncológica como un evento sindrómico y/o sistémico por sus fenómenos asociados como desgaste nutricional, impacto en bienestar físico y emocional, e igualmente el requerimiento de diferentes etapas de tratamiento ajustadas a la enfermedad, incluyendo manejo quirúrgico, radioterapia y/o quimioterapia han generado una necesidad de intervenciones multidisciplinarias y multifacéticas, destacando en los últimos dos lustros la inclusión de la prehabilitación.

En este sentido la intervención con ejercicio se ha desarrollado especialmente en el escenario de cirugía con intención curativa mostrando incremento en la capacidad funcional y, asimismo, en la fuerza en diferentes tipos de cáncer; sin embargo, esta consistencia en los hallazgos de condición física previa a la intervención no se traduce en resultados como acortamiento de estancia hospitalaria y el índice de complicaciones<sup>25</sup>. Por lo tanto, hasta ahora, se ha demostrado eficacia de esta intervención en los pacientes que se consideran funcionalmente inoperables (paciente frágil)<sup>25</sup>.

Por ahora, la intervención con ejercicio en esta fase no se puede despreciar, por el contrario, debe ser aprovechada como una oportunidad de aprendizaje para la construcción de conocimiento que permita optimizar las intervenciones y mejorar los desenlaces postquirúrgicos. La prehabilitación mejora la capacidad funcional antes de la cirugía oncológica, especialmente en pacientes frágiles. La rehabilitación física posterior, particularmente en contextos de cardiotoxicidad o linfedema, debe ser individualizada. Se recomienda evaluar dominios como el riesgo cardiometabólico, comorbilidades, estado funcional y factores ambientales para estructurar planes efectivos, incluso a través de telerehabilitación o centros comunitarios<sup>26</sup>.

## **Rehabilitación**

Los procesos de rehabilitación física, que tradicionalmente reconocemos como el conjunto de intervenciones con ejercicio supervisado por personal especializado en centro de atención con el fin de recuperar o mantener las capacidades físicas, en el escenario oncológico se dividen en dos grupos importantes que son el paciente postquirúrgico y en el paciente con cardiotoxicidad.

Basado en lo señalado en el párrafo anterior, y teniendo en cuenta el objetivo de recuperar o restablecer funciones en período postquirúrgico, se debe evaluar el estado clínico y priorizar las necesidades de salud –incluida la condición física– para identificar la capacidad del paciente y la idoneidad de la intervención, con el fin de que las recomendaciones de fisioterapia y la prescripción del ejercicio logren los objetivos propuestos<sup>27</sup>. La idoneidad de la intervención se puede definir de mejor manera teniendo en cuenta estos cinco dominios<sup>28</sup>:

- Estado cardio metabólico – riesgo cardiovascular
- Factores oncológicos
- Edad – comorbilidad
- Características conductuales
- Factores ambientales

El desarrollo o determinación de estos dominios permitirá generar el plan más adecuado de rehabilitación que favorezca la adherencia y el cumplimiento de metas, incluyendo opciones como la tele-rehabilitación<sup>29</sup> y la rehabilitación basada en centros comunitarios, otorgando a su vez mayor validez a las intervenciones terapéuticas realizadas al paciente.

Puntualmente, con respecto al paciente con disfunción cardíaca relacionada con los agentes quimioterapéuticos, contamos con los programas de rehabilitación cardíaca; pero más allá de la enfermedad establecida, debemos considerar el agente quimioterapéutico (antraciclinas–trastuzumab) y/o la radioterapia, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular preexistente<sup>30,31</sup>, para una referencia temprana a cardiología y a un centro de rehabilitación cardíaca. Allí se desarrollará un programa basado en la determinación de los riesgos del ejercicio (destacando fenómenos de falla de bomba, isquemia coronaria y/o arritmias potencialmente deletéreas) y optimización del control de factores de riesgo cardiovascular<sup>30</sup>. El impacto del programa de rehabilitación cardíaca queda documentado aumento del consumo pico de oxígeno ( $VO_{2\text{pico}}$ ) relativo entre 2,8 a 3,3ml/kg/min,

incremento en FEVI y reducción en biomarcadores como NT-ProBNP<sup>32</sup>.

## **Control de síntomas relacionado con enfermedad – tratamiento**

El ejercicio durante el tratamiento ha demostrado reducir la mortalidad por todas las causas (14.2% vs. 21.6%) y el riesgo de recurrencia (6.8% vs. 14.3%). Mejora parámetros como el  $VO_{2\text{pico}}$ , la masa muscular y la fuerza, y disminuye la fatiga, la ansiedad, la depresión y el dolor. Estos beneficios se logran tanto con intervenciones supervisadas como con programas domiciliarios adaptados<sup>33</sup>.

La caquexia cardíaca es un fenómeno sindrótico es una de las condiciones de mayor impacto en el paciente, dado los mecanismos implicados destacando el déficit de energía secundario al gasto energético tumoral<sup>34</sup>, por lo que requiere un abordaje integral dando especial importancia a suplementación nutricional, tratamiento farmacológico, hormonal y ejercicio<sup>35</sup>. En este último, los mejores resultados se obtienen con entrenamiento combinado (aeróbico y de fuerza), con énfasis en en musculación<sup>27,34,36</sup> de los grupos musculares proximales de las cuatro extremidades y cinturón abdominopélvico favoreciendo sesiones fragmentadas ante la miopenia y pronta fatiga muscular. En casos de profunda debilidad que no permitan el desarrollo de ejercicio, se emplea la estimulación neuromuscular eléctrica imitando la actividad del ejercicio en sesiones de treinta a sesenta minutos<sup>35</sup>.

El dolor también mejora con la introducción del ejercicio al cuidado habitual, mostrando una mejoría significativa. Si bien se han desarrollado diversos estudios mostrando diferente impacto en diversos modos de ejercicio y tipo de dolor; se resalta que la mayor efectividad la logra la combinación de ejercicio aeróbico, musculación y flexibilidad con progresión lenta especialmente basado en tolerancia del paciente<sup>37</sup>. Los otros síntomas de alta frecuencia en la enfermedad oncológica se pueden agrupar por grado de consistencia de la evidencia de impacto favorable con el ejercicio, descritos de la siguiente forma entre escenario supervisado versus no supervisado<sup>38</sup> (en relación con su desarrollo en centro asistencial – centros comunitarios/casa):

- Evidencia fuerte a favor: (Ejercicio aeróbico – entrenamiento de fuerza)
  - Supervisado: Ansiedad – depresión, calidad de vida y linfedema
  - Independiente del escenario: Capacidad funcional, fatiga

- Evidencia moderada a favor:
  - Independiente del escenario: Sueño (ejercicio aeróbico)
  - Salud ósea (ejercicios de musculación), incluso en escenario supervisado se ha desarrollado entrenamiento de alto impacto mejorando los resultados.
- Evidencia insuficiente:
  - Neuropatía periférica, función cognitiva y caídas.

### **Ejercicio en enfermedad avanzada**

El desarrollo de diversos tratamientos farmacológicos ha generado un aumento en la expectativa de vida en los pacientes con enfermedad incurable; por ello, se ha abierto una necesidad en el conocimiento médico que ha impulsado el desarrollo de diversas medidas de soporte con el fin de mitigar síntomas, mantener la capacidad funcional y mejorar calidad de vida<sup>39</sup>. En este contexto, lo primero a tener en cuenta es la seguridad de la intervención. De Lazzari et al. desarrollaron una revisión sistemática que incluyó un total de catorce estudios con una población total de 940 pacientes con diferentes diagnósticos, de los cuales 493 pertenecieron al grupo de intervención sin documentarse eventos adversos mayores, lo cual va en concordancia con lo señalado en una revisión sistemática previa<sup>16</sup>. Adicionalmente, se destaca que se desarrolló ejercicio tanto aeróbico como de fuerza, además de registrar un incremento en rendimiento físico y calidad de vida<sup>39</sup>, así como una ganancia de masa muscular independientemente si el ejercicio se acompañaba con asesoría nutricional<sup>40</sup>. No obstante, la extrapolación de estos datos a una población mayor es limitada, puesto el número de pacientes involucrados es menor, además de amplia heterogeneidad de la condición de enfermedad y la variabilidad en la intervención<sup>16,39</sup>.

### **Ejercicio en sobrevivientes de cáncer**

Como se ha descrito previamente en la sección de rehabilitación, los pacientes sobrevivientes deben tener una evaluación completa de su estado con el fin de determinar:

- Estado nutricional.
- Riesgo cardiometabólico.
- Factores oncológicos: Salud ósea, estado muscular, secuelas de intervenciones o tratamiento farmacológico.
- Comorbilidades.

- Objetivación de capacidad funcional.
- Preferencias de práctica de ejercicio o deporte

Por lo tanto, el paciente con recuperación sin secuelas, ni comorbilidades mayores, ni déficit nutricional podría retornar a la práctica deportiva o ejercicio correspondiente a sus preferencias; sin embargo, estos casos particulares los revisaremos más adelante.

En este escenario, el síntoma mayor relevancia es la fatiga asociada al cáncer que alcanza una prevalencia del 25 al 52%<sup>41-43</sup>, es definido por *The National Comprehensive Cancer Network*<sup>44</sup> como “una sensación estresante, persistente y subjetiva de cansancio emocional, físico y/o cognitivo relacionado con cancer y/o su tratamiento que no es proporcional a la actividad desarrollada y que interfiere significativamente con su funcionalidad usual”. Con esta definición en mente, podemos entender que sus mecanismos son multifactoriales y que al interferir con el desarrollo de sus actividades de la vida diaria merece su abordaje integral incluyendo las intervenciones psicológicas y psiquiátricas con ejercicio. El entrenamiento combinado (aeróbico más musculación) ha demostrado una mejoría significativa<sup>41-43</sup>, y la reciente revisión sistemática destaca un especial impacto en términos de ejercicio con el entrenamiento de fuerza y yoga<sup>41</sup>.

El ejercicio favorece la sobrevida global, reduce la fatiga persistente y permite la reincorporación progresiva a la vida activa. La evaluación integral post-tratamiento debe considerar el estado nutricional, muscular, cognitivo y emocional, para definir estrategias seguras y sostenibles de actividad física<sup>45</sup>.

### **Algoritmo de decisión para referir al especialista**

El algoritmo de decisión permite establecer un riesgo mayor de eventos adversos asociados al ejercicio por lo cual es importante tener el esquema presente al momento de la valoración para hacer la consejería acerca del ejercicio o si requiere evaluación por el especialista o el experto con el fin de determinar la necesidad de ejercicio supervisado y/o evaluaciones de extensión que aseguren el bienestar y la efectividad de la intervención con el ejercicio.

### **Recomendaciones en el desarrollo de ejercicio**

Por último, en esta sección, revisaremos de manera básica puntos relevantes con respecto al desarrollo de ejercicio con el fin de mantener el perfil de seguridad del ejercicio y favorecer el espectro de ganancias en la capacidad funcional<sup>46</sup>.

## Tipos de ejercicio:

Existen tres tipos definidos por el principal sistema estimulado, cada uno puede contener diversas variantes:

### 1. **Aérobico:**

- a. **Moderado continuo:** Esfuerzo sostenido de manera constante entre el 55% al 75% de la Frecuencia cardiaca máxima teórica o 40% a 70% de la Frecuencia cardiaca de reserva FCR (Frecuencia cardiaca máxima medida – Frecuencia cardiaca en reposo). (mayor evidencia en paciente oncológico).
- b. **Intensidad Vigorosa:** Destacan dos modelos importantes de amplia difusión los cuales son el **SIT** (Sprint máximo intervalado) y **HIIT** (Entrenamiento intervalado de alta intensidad) de amplia difusión, sin embargo la estructuración de estos programas deben estar basadas en una evaluación objetiva de capacidad funcional (prueba de esfuerzo, ecocardiograma estrés ejercicio y/o ergoespirometría) especialmente en consideración de paciente oncológico con el fin de evaluar la integridad de la respuesta cardiovascular y pulmonar al ejercicio.

### 2. **Fuerza – Musculación - Resistencia a la Fuerza:** Diferente expresión mismo objetivo

- a. **Tipo de elemento en uso:** Calistenia – Propio peso / Maquinas / Pesas / Bandas elásticas
- b. **Elongación de la Fibra:** Isométrico / Concéntrico / Excéntrico
- c. **Nivel de Carga:** Comúnmente expresado en términos de 1RM (Repetición máxima, peso máximo que se logra levantar en una única repetición), la recomendación de trabajo varía entre el 40%-80% de 1RM dependiendo nivel de entrenamiento.

### 3. **Entrenamiento concurrente:**

- a. Combinación de ejercicio aeróbico – resistencia a la fuerza de intensidades variables.

Se realiza su parametrización guiada por el acrónimo **FITT:**

- **Frecuencia:** Corresponde al número de sesiones a realizar en semana; señalando que el volumen mínimo para obtener beneficios del ejercicio en el escenario que estamos revisando  $\geq 3$  sesiones/semana, pretendiendo como ideal 5 veces/semana para optimizar el espectro de ganancias.

### - **Intensidad:**

- **Aérobico:** Definida tradicionalmente por la variable de carga interna como frecuencia cardiaca (FC / Fcmax teórica – ecuación de Tanaka), igualmente definible por carga (vatios) y consumo pico de oxígeno. Leve (<55% FC máxima teórica), moderado de (55%-75% FC máxima teórica), Vigorosa (>70% FC de reserva).
- **Fuerza:** Definida por la Repetición Máxima (**1RM**)

### - **Tipo de ejercicio: Aeróbico, fuerza o concurrente**

- **Tiempo de sesión:** Periodos de al menos 20 minutos han mostrado favorecer la activación efectiva con espectro de ganancias tanto a nivel cardiovascular, metabólico y muscular.

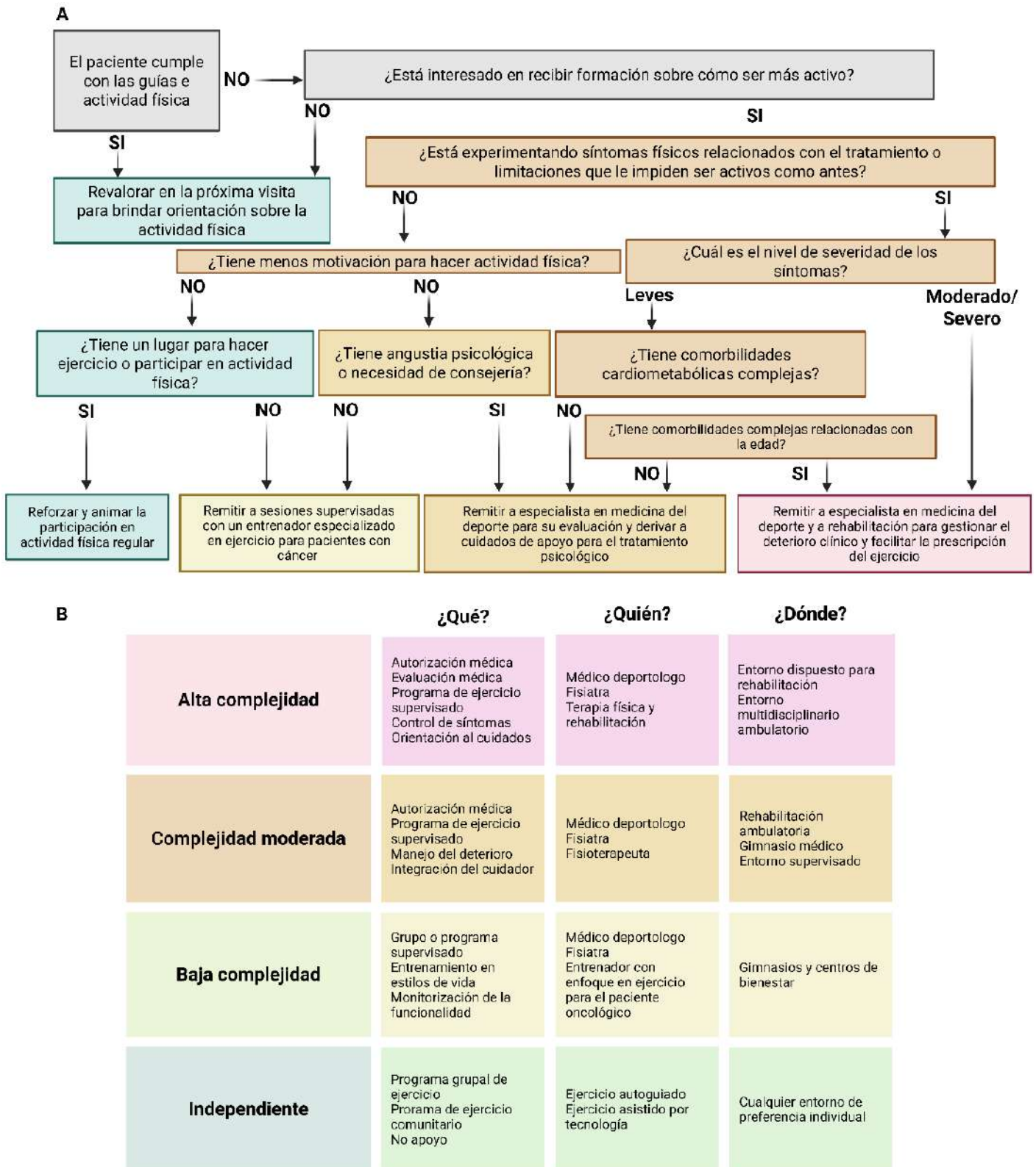
### **Que debe contener una sesión de ejercicio:**

Una sesión de ejercicio debe estar compuesta de los siguientes elementos:

- **Calentamiento:** Debe realizarse con especial énfasis en el grupo muscular que se va a trabajar en el núcleo de ejercicio, en caso de desarrollar con componente aeróbico la frecuencia cardiaca debe estar entre el 40% al 54% de la FC máxima teórica. Duración de 10 a 15 minutos.
- **Núcleo de ejercicio:** Componente aeróbico más componente de fuerza, se recomienda en primera instancia componente de musculación seguido de aeróbico. Duración de 60 a 90 minutos entre los dos núcleos (sujeto a estado físico del paciente).
- **Enfriamiento:** Se realiza al finalizar el componente aeróbico con un descenso progresivo de las cargas, duración de 10 minutos.
- **Estiramiento:** Recuperar la elongación del músculo, hacer especial énfasis en los músculos involucrados en el núcleo de ejercicio. 10 a 15 minutos.

### **Oportunidades de mejora**

El incremento en la expectativa de vida, así como el envejecimiento poblacional que ha incrementado el doble la población mayor de 60 años lo cual se relaciona con la senescencia de los mecanismos de reparación celular generara que la incidencia y prevalencia de la patología oncológica sea mayor, por lo que es imperativo que no solo se avance en el desarrollo de las medidas farmacológicas, quirúrgicas,



**Figura 1. (A)** Algoritmo de establecimiento de una vía clínica para definir la práctica de ejercicio determinando la necesidad o no de valoración por el especialista. Estratifica a las personas en función de su estado, de mayor (rojo) a menor (verde) complejidad. **(B)** Entornos de ejercicio y supervisión sugeridos en función del estado de complejidad individual y el riesgo de deterioro. Adaptado de Stout et al.<sup>28</sup>

radioterapéuticas si no que se también el mismo en las intervenciones de soporte no farmacológicas destacando el ejercicio; lo cual nos obliga a generar centros de rehabilitación especializados para mejorar capacidad funcional, calidad de vida y reducir los

índices de ansiedad-depresión. Con lo que respecta al desarrollo de rehabilitación con base en el ejercicio es importante resaltar que debe ser individualizado con un análisis concienzudo de su condición física, su estado sociofamiliar e identificación de

necesidades que permitan obtener el mayor beneficio de los procesos.

## Conclusiones

El ejercicio debe considerarse una herramienta terapéutica esencial a lo largo del continuo oncológico. Su incorporación requiere equipos multidisciplinares, planes personalizados y entornos que favorezcan la adherencia. Ante el envejecimiento poblacional y el aumento de la incidencia de cáncer, es prioritario estructurar programas de ejercicio oncológico como parte integral de la atención.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Contribución de autoría

Los autores certifican haber contribuido de igual manera en la concepción y diseño de la revisión, la búsqueda y análisis de la literatura científica, así como en la redacción del manuscrito, haciéndose responsables de su contenido.

## Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* enero de 2018;68(1):7–30.
2. Piñeros M. Evaluación y variabilidad de la calidad en las estadísticas de mortalidad en Colombia: La importancia del detalle. *Rev Colomb Cancerol.* 2022;26(3):241–3.
3. Strain T, Flaxman S, Guthold R, Semanova E, Cowan M, Riley LM, et al. National, regional, and global trends in insufficient physical activity among adults from 2000 to 2022: a pooled analysis of 507 population-based surveys with 5.7 million participants. *Lancet Glob Health.* 2024;12(8):e1232–43.
4. Byrne S, Boyle T, Ahmed M, Lee SH, Benyamin B, Hyppönen E. Lifestyle, genetic risk and incidence of cancer: a prospective cohort study of 13 cancer types. *Int J Epidemiol.* 2023;52(3):817–26.
5. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):31–54.
6. Emery A, Moore S, Turner JE, Campbell JP. Reframing How Physical Activity Reduces The Incidence of Clinically-Diagnosed Cancers: Appraising Exercise-Induced Immuno-Modulation As An Integral Mechanism. *Front Oncol.* 2022;12:788113.
7. Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC, Hayes SC, Silver JK, Campbell KL, et al. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(11):2391–402.
8. Matthews CE, Moore SC, Arem H, Cook MB, Trabert B, Håkansson N, et al. Amount and Intensity of Leisure-Time Physical Activity and Lower Cancer Risk. *J Clin Oncol.* 2020;38(7):686–97.
9. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med.* 2016;176(6):816.
10. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: A Second Update of Codes and MET Values. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(8):1575–81.
11. Gustafson MP, Wheatley-Guy CM, Rosenthal AC, Gastineau DA, Katsanis E, Johnson BD, et al. Exercise and the immune system: taking steps to improve responses to cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2021;9(7):e001872.
12. Feng Y, Feng X, Wan R, Luo Z, Qu L, Wang Q. Impact of exercise on cancer: mechanistic perspectives and new insights. *Front Immunol.* 2024;15:1474770.
13. Wang Q, Zhou W. Roles and molecular mechanisms of physical exercise in cancer prevention and treatment. *J Sport Health Sci.* 2021;10(2):201–10.
14. Liu Q. Role of exercise on the reduction of cancer development: a mechanistic review from the lncRNA point of view. *Clin Exp Med.* 2025;25(1):77.
15. Nomikos NN, Nikolaidis PT, Sousa CV, Papalois AE, Rosemann T, Knechtle B. Exercise, Telomeres, and Cancer: “The Exercise-Telomere Hypothesis”. *Front Physiol.* 2018;9:1798.
16. Heywood R, McCarthy AL, Skinner TL. Safety and feasibility of exercise interventions in patients with advanced cancer: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2017;25(10):3031–50.
17. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington De Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Leisure Time Physical Activity and Mortality: A Detailed Pooled Analysis of the Dose-Response Relationship. *JAMA Intern Med.* 2015;175(6):959.
18. Morishita S, Hamaue Y, Fukushima T, Tanaka T, Fu JB, Nakano J. Effect of Exercise on Mortality and Recurrence in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther.* 2020;19:1534735420917462.
19. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS, et al. Efficacy of Exercise Therapy on Cardio-respiratory Fitness in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2297–305.
20. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, et al. Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022;40(22):2491–507.
21. Malveiro C, Correia IR, Cargaleiro C, Magalhães JP, De Matos LV, Hilário S, et al. Effects of exercise training on cancer patients undergoing neoadjuvant treatment: A systematic review. *J Sci Med Sport.* 2023;26(11):586–92.
22. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. 134(24). Disponible

- en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000461>
23. Su JJ, Winnige P, Chamradova K, Dosbaba F, Batalikova K, Lin R, et al. Feasibility, safety, and adherence of home-based exercise interventions in people diagnosed with cancer: a systematic review. *J Cancer Surviv*. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s11764-025-01778-5>
  24. Grande AJ, Silva V, Sawaris Neto L, Teixeira Basmage JP, Peccin MS, Maddocks M. Exercise for cancer cachexia in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, editor. Cochrane Database Syst Rev*. 2021(3). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010804.pub3>
  25. Del Bianco N, Borsati A, Toniolo L, Ciurnielli C, Belluomini L, Insolda J, et al. What is the role of physical exercise in the era of cancer rehabilitation? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;198:104350.
  26. Isath A, Koziol KJ, Martinez MW, Garber CE, Martinez MN, Emery MS, et al. Exercise and cardiovascular health: A state-of-the-art review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;79: 44–52.
  27. Hayes SC, Newton RU, Spence RR, Galvão DA. The Exercise and Sports Science Australia position statement: Exercise medicine in cancer management. *J Sci Med Sport*. 2019;22(11):1175–99.
  28. Stout NL, Brown JC, Schwartz AL, Marshall TF, Campbell AM, Nekhlyudov L, et al. An exercise oncology clinical pathway: Screening and referral for personalized interventions. *Cancer*. 2020;126(12):2750–8.
  29. Batalik L, Chamradova K, Winnige P, Dosbaba F, Batalikova K, Vlazna D, et al. Effect of exercise-based cancer rehabilitation via telehealth: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2024;24(1):600.
  30. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. 139(21). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000679>
  31. Contaldi C, D'Aniello C, Panico D, Zito A, Calabrò P, Di Lorenzo E, et al. Cancer-Therapy-Related Cardiac Dysfunction: Latest Advances in Prevention and Treatment. 2025;15(3):471.
  32. Chen K, Guan H, Sun M, Zhang Y, Zhong W, Guo X, et al. Effects of Physical Activity on Cardiotoxicity and Cardio respiratory Function in Cancer Survivors Undergoing Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther*. 2024;23:15347354241291176.
  33. Aydin M, Kose E, Odabas I, Meric Bingul B, Demirci D, Aydin Z. The Effect of Exercise on Life Quality and Depression Levels of Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22(3):725–32.
  34. Allan J, Buss LA, Draper N, Currie MJ. Exercise in People With Cancer: A Spotlight on Energy Regulation and Cachexia. *Front Physiol*. 2022;13:836804.
  35. Pring ET, Malietzis G, Kennedy RH, Athanasiou T, Jenkins JT. Cancer cachexia and myopenia – Update on management strategies and the direction of future research for optimizing body composition in cancer – A narrative review. *Cancer Treat Rev*. 2018;70:245–54.
  36. Stene GB, Helbostad JL, Balstad TR, Riphagen II, Kaasa S, Oldervoll LM. Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment—A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(3):573–93.
  37. Wang J, Lv M, Li H, Guo D, Chu X. Effects of Exercise in Adults With Cancer Pain: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2025;69(1):82–101.
  38. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(11):2375–90.
  39. De Lazzari N, Niels T, Tewes M, Götte M. A Systematic Review of the Safety, Feasibility and Benefits of Exercise for Patients with Advanced Cancer. 2021;13(17):4478.
  40. Barnes O, Wilson RL, Gonzalo-Encabo P, Kang DW, Christopher CN, Bentley T, et al. The Effect of Exercise and Nutritional Interventions on Body Composition in Patients with Advanced or Metastatic Cancer: A Systematic Review. 2022;14(10):2110.
  41. Zhou S, Chen G, Xu X, Zhang C, Chen G, Chan Y, et al. Comparative Efficacy of Various Exercise Types on Cancer-Related Fatigue for Cancer Survivors: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancer Med*. 2025;14(7):e70816.
  42. Wagoner CW, Lee JT, Battaglini CL. Community-based exercise programs and cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2021; 29(9):4921–9.
  43. Kessels E, Husson O, Van Der Feltz-Cornelis CM. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018; 14:479–94.
  44. Berger AM, Abernethy AP, Atkinson A, Barsevick AM, Breitbart WS, Cella D, et al. Cancer-Related Fatigue. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(8):904–31.
  45. Rodríguez-Cañamero S, Cobo-Cuenca AI, Carmona-Torres JM, Pozuelo-Carrascosa DP, Santacruz-Salas E, Rabanales-Sotos JA, et al. Impact of physical exercise in advanced-stage cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2022;11(19):3714–27.
  46. American College of Sports Medicine, Liguori G, Feito Y, Fountaine CJ, Roy B, eds. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2022. 513 p.

## Meningioma intraóseo primario esfenoïdal bilateral con mutación de TRAF7

### Primary intraosseous bilateral sphenoid meningioma with TRAF7 mutation

Vaneza Avila<sup>1,3</sup>, Juanita León<sup>3</sup>, Javier Jacobo<sup>1,2</sup>, Diego Pineda<sup>1,2</sup>, Alejandro González<sup>2,4</sup>, Jorge Aristizabal<sup>1,2</sup>, Iván Bobadilla<sup>2,4</sup>, Natalia Sánchez<sup>2,5</sup>, Carolina Mantilla<sup>1,6</sup>, Ricardo Oliveros<sup>1,6</sup>, Antonio Becerra<sup>7</sup>, Andrés F. Cardona<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Unidad Funcional Clínica de Neuro-Oncología, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Grupos de Investigación GIGA CTIC, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Unidad Funcional Asistencial de Hospitalización, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Unidad Funcional Asistencial de Radioterapia, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

<sup>5</sup>Instituto de investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

<sup>6</sup>Departamento de Patología, Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia

<sup>7</sup>Departamento de Neurocirugía, Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia

Recibido: 28/04/2025

Aceptado: 10/03/2025

\*Correspondencia : Andrés F. Cardona.acardona@fctic.org

### Resumen

Los meningiomas intraóseos primarios (MIPs) son tumores raros, que representan entre el 1 y 2% de todos los meningiomas. Se caracterizan por un crecimiento insidioso con compromiso óseo progresivo, lo que plantea un desafío diagnóstico debido a su similitud radiológica con lesiones osteoescleróticas o metastásicas. La clasificación molecular de los tumores cerebrales promovida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) han identificado las mutaciones en TRAF7 como alteraciones frecuentes en los meningiomas no asociados a NF2, hallazgo que tiene implicaciones pronósticas y sobre las estrategias terapéuticas. Presentamos el caso de un meningioma intraóseo primario esfenoïdal bilateral (OMS Grado 1) con mutación en TRAF7 en una mujer de 47 años. La lesión fue identificada incidentalmente en una resonancia magnética, mostrando un proceso expansivo intraóseo bilateral con extensión dural en el esfenoïds. El estudio histopatológico confirmó un meningioma meningotelial con infiltración ósea adyacente positivo para la mutación TRAF7 (p.Arg641His), motivo por el que se propuso realizar radioterapia con intensidad modulada (IMRT/VMAT) hasta 54 Gy ante la persistencia y evolución del tumor residual intraóseo. Durante el seguimiento periódico con imágenes se evidenció estabilidad global después de 10 meses de la intervención. Este caso resalta la importancia de la integración del perfil molecular en el manejo de los MIPs, dado que la presencia de mutaciones en TRAF7 redefine la biología de la enfermedad a favor de un comportamiento clínico opuesto al de los meningiomas NF2. La extensa infiltración ósea y la enfermedad residual también favorecieron un enfoque terapéutico multimodal, incluyendo la citoreducción quirúrgica y la radioterapia para optimizar el control locoregional y los desenlaces clínicos a largo plazo.

**Palabras claves:** Meningioma intraóseo primario. Mutación de TRAF7. Meningotelial.

## Abstract

Primary intraosseous meningiomas (PIMs) are rare tumors, representing 1–2% of all meningiomas. They are characterized by insidious growth with progressive bone involvement, posing a diagnostic challenge due to their radiological similarity to osteosclerotic or metastatic lesions. The molecular classification of brain tumors promoted by the World Health Organization (WHO) has identified TRAF7 mutations as frequent alterations in non-NF2 meningiomas, a finding with prognostic and therapeutic implications. We present the case of a bilateral primary intraosseous sphenoid meningioma (WHO Grade 1) with TRAF7 mutation in a 47-year-old woman. The lesion was incidentally identified on MRI, showing an expansile bilateral intraosseous process with dural extension into the sphenoid bone. Histopathological examination confirmed a meningothelial meningioma with adjacent bone infiltration positive for the TRAF7 mutation (p.Arg641His). Therefore, intensity-modulated radiotherapy (IMRT/VMAT) up to 54 Gy was proposed due to the persistence and progression of the residual intraosseous tumor. Periodic imaging follow-up demonstrated overall stability 10 months after the intervention. This case highlights the importance of integrating molecular profiling in managing MIPs, given that TRAF7 mutations redefine disease biology, favoring a clinical behavior opposite to NF2 meningiomas. Extensive bone infiltration and residual disease also favor a multimodal therapeutic approach, including surgical cytoreduction and radiotherapy, to optimize locoregional control and long-term clinical outcomes.

**Keywords:** Primary intraosseous meningioma. TRAF7 mutation. Meningothelial.

## Introducción

Los meningiomas representan el 40,8% de todos los tumores primarios del sistema nervioso central y el 56,2% de los que tienen un carácter benigno. Su tasa de incidencia es de 9,73 por 100.000 habitantes en los Estados Unidos y la mortalidad atribuible esta circunscrita a las lesiones atípicas recurrentes y a los meningiomas anaplásicos<sup>1,2</sup>. Los meningiomas intraóseos primarios (MIPs) corresponden con una variante poco frecuente que representa <2% de todas las lesiones meningoteliales y están caracterizadas por su origen intraóseo en lugar de la duramadre. Esta presentación atípica se asocia con un patrón de crecimiento insidioso, con afectación progresiva del hueso y, en algunos casos, con un extenso compromiso dural en placa o extracraneal<sup>1,2</sup>. La identificación incidental de estas lesiones mediante neuroimagen plantea retos diagnósticos, especialmente en la diferenciación con patologías osteoescleróticas o metastásicas<sup>3</sup>.

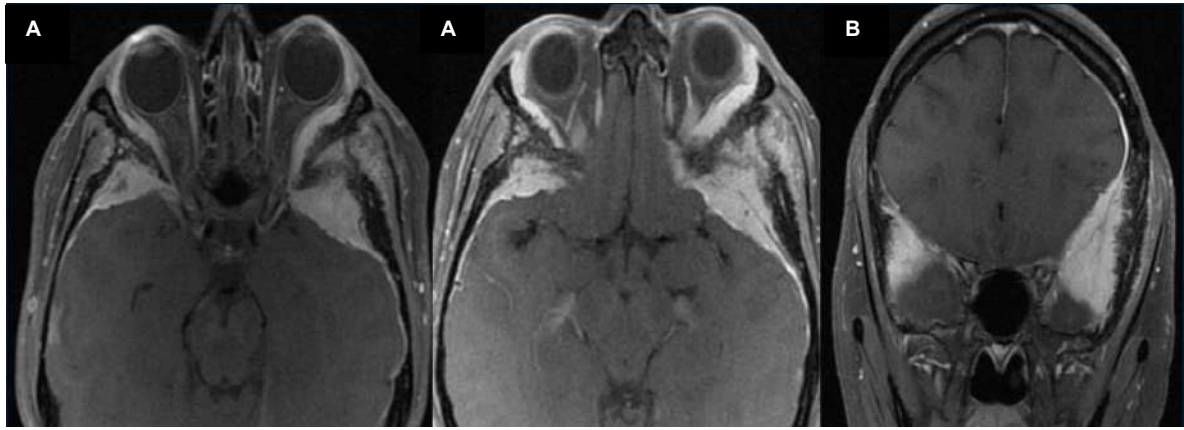
Desde el punto de vista molecular, la reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS 2021), redefinió el panorama de los meningiomas con base en múltiples perfiles genómicos, destacando que la mayoría de los meningiomas no relacionados a NF2 presentan alteraciones en *TRAF7*, *KLF4*, *AKT1*, *SMO* y *PIK3CA*, permitiendo caracterizar la enfermedad por estratos con deferencias clínicas, en el pronóstico y en la localización<sup>4</sup>. Aunque el abordaje terapéutico de los meningiomas intraóseos con invasión dural sigue siendo un desafío, la cirugía continúa siendo el pilar del tratamiento, a pesar de estar limitada por la extensa afectación ósea y la proximidad con estructuras críticas, casos donde la radioterapia con intensidad modulada (IMRT/VMAT) se ha establecido como una estrategia complementaria eficaz para el control locoregional, especialmente ante la presencia de tumor residual o en aquellos casos con

infiltración ósea más agresiva<sup>5,6</sup>. A continuación, se presenta el caso atípico de un meningioma meningotelial intraóseo primario esfenoidal bilateral (OMS grado 1) con mutación en *TRAF7* y rápida evolución imaginológica. Este hallazgo destaca la importancia de una estrategia multimodal en el manejo de los meningiomas intraóseos, integrando no solo la histopatología clásica, sino también el perfil molecular para una mejor estratificación pronóstica.

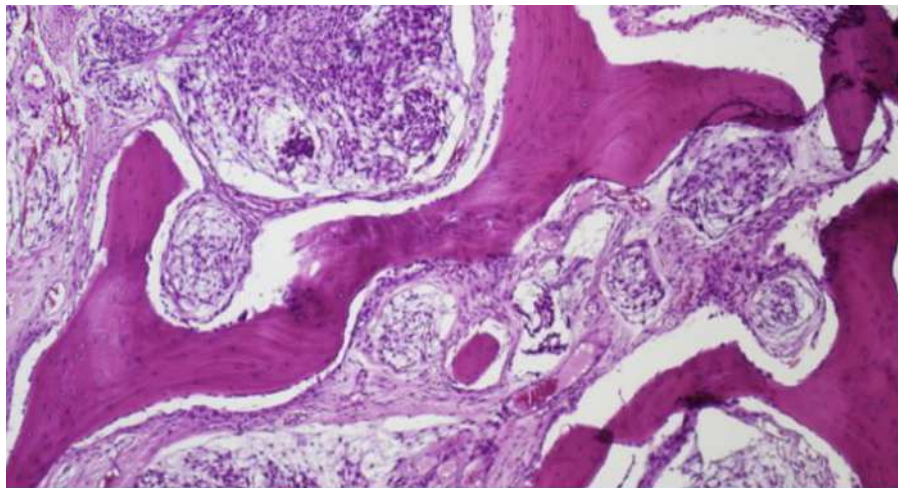
## Descripción del caso

Se presenta el caso de una mujer de 47 años, sin antecedentes patológicos, en quien se identificó de manera incidental una lesión esfenoidal bilateral mediante resonancia magnética cerebral después de notar asimetría facial a nivel temporal y periorbitario izquierdo. Los hallazgos imaginológicos incluyeron engrosamiento y alteraciones en la señal en las secuencias FLAIR, T1 y T2, afectando las paredes laterales de la órbita izquierda, la escama temporal anterior, el ala mayor del esfenoides y el hueso frontal izquierdo, con extensión dural hacia el compartimento extraconal y compresión del músculo recto lateral del mismo lado. Este hallazgo sugirió la presencia de una lesión multicompartimental compatible con meningiomas intraóseos primario. La revaloración por imágenes pocas semanas después del estudio basal identificó extensión esfenoidal derecha (**Figura 1**).

Ante estos hallazgos, se realizó una resección quirúrgica parcial del componente tumoral esfenoidal izquierdo. El estudio anatomopatológico reveló una neoplasia epitelial compuesta por células con citoplasma amplio y núcleos redondos organizadas en grupos, sin clara evidencia de mitosis, necrosis o hiperplasia celular (**Figura 2**). La inmunohistoquímica (IHC) resultó positiva para EMA, y receptores de progestágenos (RP) y la proliferación celular medida por el Ki67 fue del 2%, hallazgos compatibles con meningioma



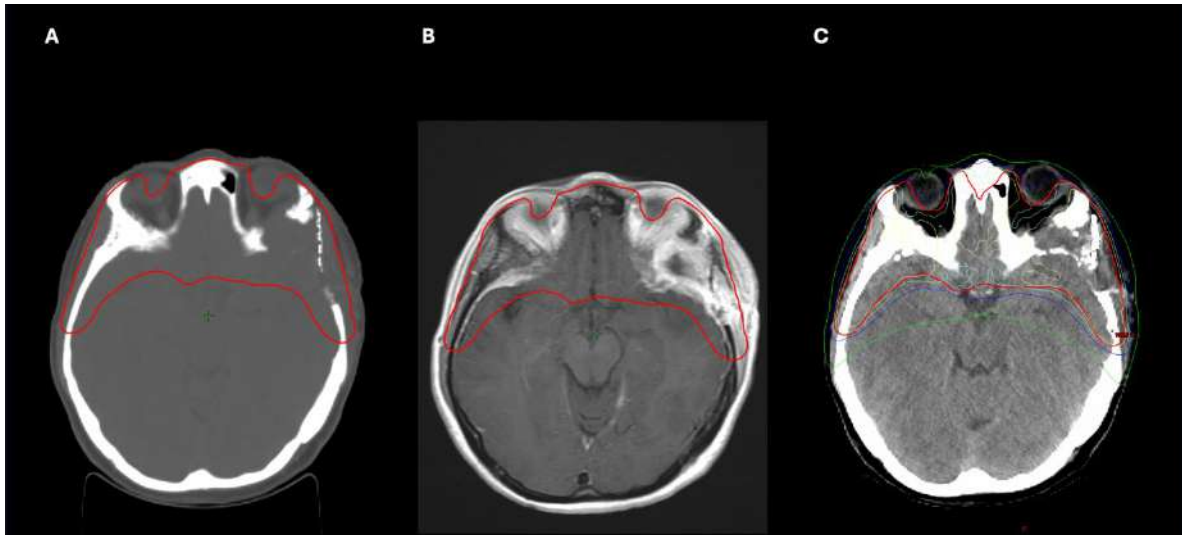
**Figura 1.** Resonancia magnética cerebral con contraste incluyendo diferentes secuencias. **A.** corte axial y **B.** Coronal, evaluando la base del cráneo y órbitas. Lesión expansiva intraósea en la base del cráneo, con afectación bilateral predominante en las paredes laterales de las órbitas, los esfenoides y el hueso frontal. Hipointensidad e isointensidad en T1 y T2 con realce heterogéneo tras la administración del gadolinio, compatible con un meningioma intraóseo primario. Extensión extradural con infiltración ósea y compromiso del compartimento extraconal bilateral, asociado a compresión del músculo recto lateral izquierdo. Ausencia de invasión evidente del parénquima cerebral, pero con afectación dural secundaria dada la morfología del realce en la región frontal y periorbitaria.



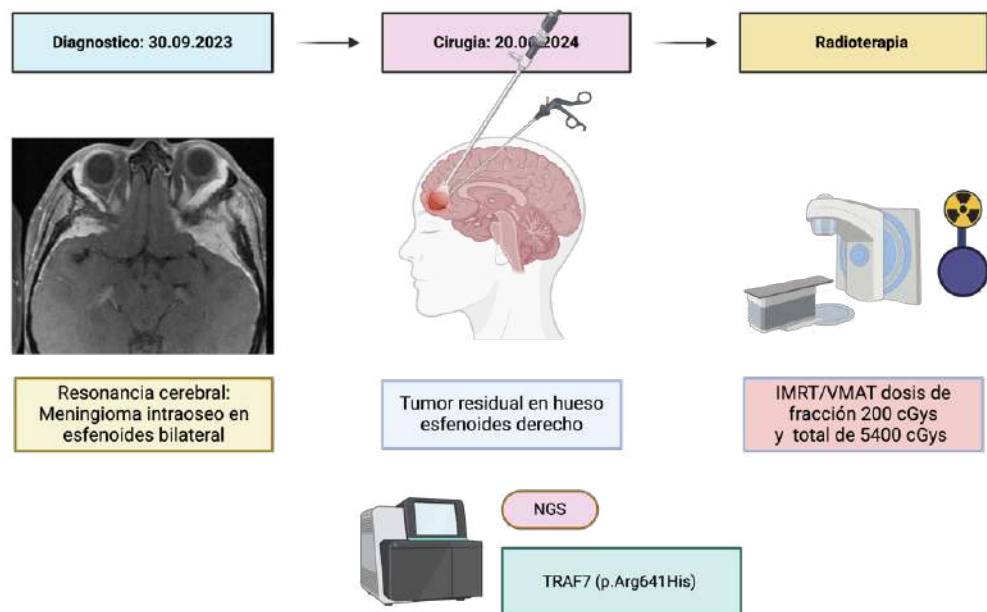
**Figura 2.** La imagen muestra una microfotografía histológica teñida con hematoxilina y eosina que sugiere un meningioma intraóseo con un patrón meningotelial caracterizado por remolinos celulares (Whorls) y áreas de formación ósea trabecular. Proliferación celular meningotelial con patrón sincitial y remolinos, característico de meningioma grado 1 según la OMS. Hiperostosis y remodelación ósea con trabéculas óseas engrosadas, lo que sugiere un componente osteoblástico dentro del tumor. Osteólisis focal y neoformación ósea, indicativa de una posible interacción entre el crecimiento tumoral y el microambiente óseo. Ausencia de pleomorfismo nuclear significativo, atipia celular o mitosis prominentes, lo que respalda un comportamiento biológico benigno en este campo específico. Estos hallazgos son consistentes con un meningioma intraóseo primario de tipo osteoblástico.

meningotelial intraóseo (OMS grado 1). Debido a la presencia de tumor residual intraóseo esfenoidal derecho de rápido crecimiento se indicó tratamiento complementario con IMRT/VMAT 54 Gy en fraccionamiento de 200 cGy/día sobre el campo esfenoidal bilateral (**Figura 3**) que toleró satisfactoriamente excepto por mínima radiodermatitis. Tras el término de la IMRT/VMAT la paciente notó disminución de la asimetría temporal bilateral, con rápida reducción de la expansión frontotemporal atribuible al tumor. En paralelo, se realizó un perfilamiento genómico exhaustivo

por NGS (panel TSO500 - TruSight Oncology 500 que evalúa 523 genes incluyendo variantes de ADN y ARN, inestabilidad de microsatélites - MSI, carga mutacional tumoral - TMB y la deficiencia de recombinación homóloga - HRD) que mostró negatividad para *NF2*, *CDKN2A/B* y *TERT*, estabilidad de microsatélites, una baja carga mutacional (TMB 1.5 Mts/Mb) y la presencia de la mutación p.Arg641His en el gen *TRAF7* con una FAV del 29,6% (del inglés VAF, Variant Allelic Fraction) (**Figura 4**). En adición, se documentaron las alteraciones c.283G>A en *ARFRP1*, c.1300C>T en *ATR*,



**Figura 3.** Esquema de la simulación de la radioterapia (IMRT/VMAT dosis por fracción 200 cGys y total de 54 Gy). **A.** tomografía computarizada corte axial: contornos rojos sobre la base del cráneo, lo que sugiere la delimitación del volumen tumoral o la zona objetivo de tratamiento. **B.** Resonancia magnética con contraste con la región delineada en rojo que corresponde a la misma zona marcada en la tomografía (indica la fusión de ambas imágenes para mejorar la precisión en la delimitación del área a tratar). **C.** Tomografía con múltiples líneas de contorno; el contorno rojo corresponde con el volumen objetivo de planificación, y las líneas adicionales en otros colores indican la distribución de la radiación en los tejidos circundantes.



**Figura 4.** Línea de tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento de la paciente.

c.618\_642delin en *MDC1*, y c.998G>A en *PRKARIA*. Durante el seguimiento con resonancia magnética cerebral se ha encontrado estabilidad global y beneficio clínico, alcanzando un intervalo libre de progresión de 10 meses.

## Discusión

Los MIPs representan una entidad infrecuente dentro del espectro de los meningiomas, caracterizados por

su localización en la base de cráneo, en la cavidad orbitaria y en el área frontoparietal predominantemente ósea; la mayoría de estas lesiones son OMS grado 1 con un patrón de crecimiento sincitial que presenta una histología meningotelial y marcación positiva para EMA, RP y SSTR2. Aunque la mayoría de los MIPs son de crecimiento lento y presentan un comportamiento clínico benigno, existen raros casos agresivos que dificultan el proceso diagnóstico y su

manejo<sup>7</sup>. Nuestro caso, tuvo una presentación clínica rápidamente evolutiva con extensión esfenoidal bilateral que requirió un abordaje neuroquirúrgico inicial. Dada su agresividad recibió tratamiento complementario con IMRT/VMAT logrando un adecuado control temporal. Actualmente, el manejo multimodal es el estándar para los casos con tumor residual o márgenes quirúrgicos comprometidos<sup>8</sup>.

### Características clínicas, pronóstico y análisis molecular

El análisis molecular reveló la presencia de la mutación *TRAF7* (p.Arg641His) y ausencia de alteraciones en *NF2*, *CDKN2A/B* y *TERT*. La mutación de *TRAF7* se encuentra en aproximadamente 20-25% de los meningiomas, predominantemente en tumores de bajo grado con compromiso de la base del cráneo y no está relacionada con *NF2* o se encuentra involucrada en la patogénesis de ciertos subtipos de meningiomas, especialmente secretores. que presentan comutaciones en *AKT1* y *KLF4*, que tienden a presentar un curso clínico menos agresivo y menor riesgo de recurrencia en comparación con los meningiomas positivo para *NF2*<sup>9</sup>.

El *TRAF7* es un gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 16p13.3 que codifica una ligasa E3 ubiquitina implicada en la regulación de múltiples vías de señalización intracelular, incluyendo NF-κB y MAPK. Desempeña un papel crítico en la proliferación y supervivencia celular, participando en la ubiquitinación de proteínas como *p53* y *NEMO* que regula la vía del NF-κB y *c-FLIP*, modulando la apoptosis y la señalización asociada con la inflamación crónica. Además, ejerce un efecto inhibitorio sobre *KRAS*, *CDC42*, *PAK1* y *RHOA*, regulando la arquitectura del citoesqueleto y la proliferación de las células meníngeas. La pérdida de *TRAF7* promueve la activación de *CDC42* y *PAK1*, aumenta la actividad de *RAS* y estimula la cascada de las *MAPK*, favoreciendo la proliferación tumoral y contribuyendo al desarrollo de los meningiomas<sup>10,11</sup>. La **Figura 5** ilustra la importancia de *TRAF7* para la evolución de los meningiomas.

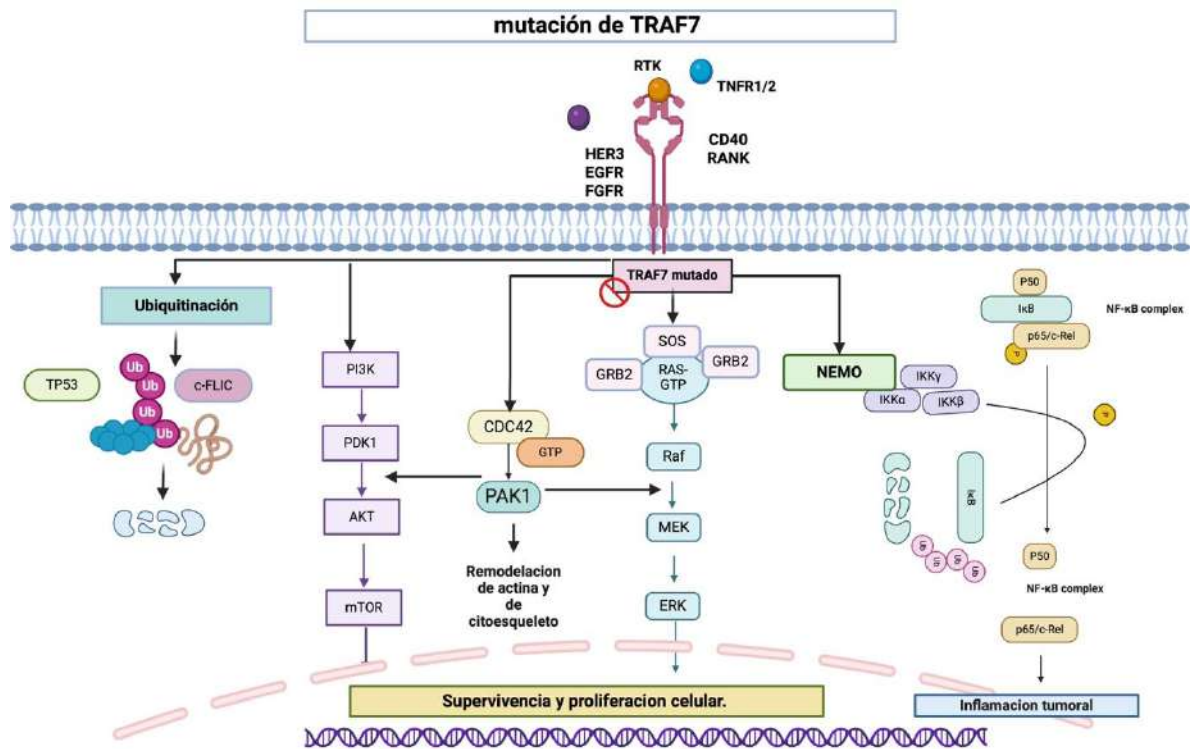
El perfil molecular de este caso es consistente con los meningiomas del grupo MG2 dentro de la clasificación molecular propuesta en 2021 por Nassiri y colaboradores, donde se agrupan los tumores NF2-wild type (silvestre) con mutaciones en *TRAF7*, *AKT1* y *KLF4*; estos tumores, han demostrado un menor potencial de recurrencia y una tasa menor de progresión en comparación con los meningiomas de los grupos MG3 y MG4, que se caracterizan por presentar alteraciones en *TERT*, *CDKN2A/B*, y una alta inestabilidad cromosómica asociada con peor pronóstico<sup>11,12</sup>. Desde el punto de vista clínico, la ausencia de alteraciones en *TERT* y *CDKN2A/B* sugiere un riesgo bajo de

progresión, aunque el impacto de la extensión ósea y dural sobre el pronóstico sigue siendo incierto<sup>12,13</sup>. En adición, la rápida progresión tumoral, clínica e imagenológica, divergen de la tasa de proliferación celular favoreciendo un comportamiento opuesto.

El origen de los MIPs, no se encuentra bien establecido, pero se han propuesto hipótesis como la migración anómala de células aracnoideas a través de vainas arteriales que nutren el periostio del cráneo. Otra de las teorías es que las células aracnoideas atrapadas en las suturas craneales durante el nacimiento tienen con crecimiento progresivo hacia un meningioma, o que el trauma craneal previo, favorece el atrapamiento de células meningoteliales en las fracturas<sup>14</sup>. Una serie de casos publicada por Butscheidt y colaboradores reportaron que los MIPs representaron únicamente el 2.4% de todos los meningiomas, siendo predominantes en las mujeres (85%) y teniendo una aparición más temprana en comparación con los meningiomas convencionales. La localización más común fue en el esfenoides y la mayoría fueron tumores meningoteliales (93%), presentación clínica similar a nuestro caso<sup>15</sup>.

### Consideraciones terapéuticas y perspectivas futuras

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en estos casos y la administración complementaria de radioterapia está recomendada para meningiomas OMS grado 1 con extensión dural, resección subtotal o márgenes dudosos como ocurrió en el caso enunciado previamente<sup>5,8,16</sup>. Los meningiomas con mutaciones de *TRAF7* suelen presentar un fenotipo histopatológico característico, con una arquitectura epiteloide y patrones de crecimiento sin alta tasa mitótica. Asimismo, estas mutaciones han sido relacionadas con mayor estabilidad cromosómica. Sin embargo, la presencia de infiltración ósea, reportada en 7-18% de los casos sugiere una capacidad de invasión local que puede influir en la decisión de indicar el uso de la IMRT/VAMT<sup>17</sup>. Existe una sólida evidencia que respalda la eficacia de la radioterapia como tratamiento para los meningiomas de bajo grado con características particulares. Previamente, Maclean y colaboradores presentaron un metaanálisis que incluyó 18 estudios con más de 1.000 pacientes, demostrando tasas de control local a 5 y 10 años del 89% y 100% con dosis entre 45–57,6 Gy, respectivamente<sup>18</sup>. La tasa de toxicidad tardía fue hasta del 12%, con cifras que no excedieron el 5% en la mayoría de los estudios<sup>18</sup>. Una revisión sistemática de casos de MIPs realizada por Omofoye y colaboradores incluyó 111 pacientes, en lo que se encontró que la cirugía fue la principal estrategia terapéutica (97%), logrando una resección total en el 84% de los



**Figura 5. Mutaciones en la vía TRAF7 en pacientes con meningiomas.** TRAF7 (Factor Asociado al Receptor del TNF7) es una proteína adaptadora que participa en diversas rutas de señalización intracelular clave en los meningiomas mutados. Se activa mediante receptores de tirosina quinasa (RTK, Receptor Tyrosine Kinase) como HER3 (Receptor 3 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano), EGFR (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico) y FGFR (Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos), así como por receptores de la familia del factor de necrosis tumoral (TNFR, Tumor Necrosis Factor Receptor), incluyendo CD40 (Cluster de Diferenciación 40), RANK (Receptor Activador del Factor Nuclear  $\kappa$ B) y TNFR1/2 (Receptores 1 y 2 del Factor de Necrosis Tumoral). Una vez activado, TRAF7 regula procesos celulares esenciales como la proliferación, supervivencia, migración e inflamación tumoral. Además, modula la ubiquitinación de proteínas como p53 (Proteína Tumoral p53) y c-FLIP (Proteína Inhibidora Tipo FLICE Celular), reduciendo la apoptosis y favoreciendo la progresión del tumor. Además, activa la vía PI3K/AKT/mTOR (Fosfatidilinositol 3-Cinasa / Proteína Quinasa B / Diana de Rapamicina en Mamíferos), promoviendo el crecimiento celular y la resistencia a la apoptosis. También interviene en la regulación de la GTPasa CDC42 (Ciclo de División Celular 42) y la quinasa PAK1 (Quinasa Activada por p21 Tipo 1), activando rutas como MAPK (Quinasa Activada por Mitógenos) y facilitando la migración tumoral a través de RAF (Fibrosarcoma Acelerado Rápidamente), MEK (Quinasa de MAPK/ERK) y ERK (Quinasa Regulada por Señales Extracelulares). Finalmente, TRAF7 estimula la vía inflamatoria NF- $\kappa$ B (Factor Nuclear kappa-B de Células B) mediante la activación de NEMO (Modulador Esencial de NF- $\kappa$ B, también conocido como IKK $\gamma$ ), promoviendo la fosforilación y degradación de I $\kappa$ B (Inhibidor de NF- $\kappa$ B). Esto permite la translocación nuclear del complejo NF- $\kappa$ B (p65/p50), aumentando la expresión de citocinas proinflamatorias y generando un microambiente tumoral favorable.

pacientes. La radioterapia se realizó en uno de cada 10 casos, cuando hubo enfermedad residual o compromiso meníngeo<sup>19</sup>. Aunque la radioterapia ha demostrado mejorar el control tumoral locoregional, es necesario un mayor seguimiento para evaluar la efectividad del tratamiento en MIPs con infiltración dural. Desde una perspectiva traslacional, la identificación de mutaciones en *TRAF7* y en otras vías relacionadas (*AKT1*, *PIK3CA*, *SMO*) abre la posibilidad a otras estrategias terapéuticas como los inhibidores de *PI3K/AKT/mTOR* o moduladores de la vía *NF- $\kappa$ B*, intervenciones que han mostrado potencial en modelos preclínicos de meningiomas *TRAF7* mutado<sup>20,21</sup>.

Este reporte de caso, aunque aporta evidencia valiosa sobre la caracterización clínica, imagenológica,

molecular y terapéutica de un MIP con mutación en *TRAF7*, presenta limitaciones en los análisis inherentes a la baja frecuencia de esta entidad tumoral y por la ausencia de series comparativas y ensayos clínicos. Asimismo, el seguimiento radiológico de 10 meses, aunque libre de progresión, resulta aún insuficiente para evaluar el comportamiento de la enfermedad a largo plazo, considerando variables como la tasa de recurrencia y la supervivencia libre de progresión tras la radioterapia en este subtipo específico de meningioma. Pese a estas limitaciones, el caso contribuye significativamente a la literatura existente al documentar una presentación poco común con integración diagnóstica avanzada, y subraya la necesidad de estudios multicéntricos y prospectivos que

permitan validar el rol de la clasificación molecular en meningiomas intraóseos con mutaciones en genes diferentes a *NF2*.

En conclusión, este caso aporta evidencia adicional sobre la heterogeneidad molecular de los MIPs y la relevancia del perfil genómico en la toma de decisiones clínicas. La identificación de una mutación en *TRAF7* con estabilidad genómica y bajo índice proliferativo difiere de la evolución clínica e imaginológica ante la evidencia de una extensa infiltración ósea que requirió el uso de la IMRT/VMAT. La implementación de las clasificaciones moleculares en la práctica clínica debe mantener la correlación clínico patológica para permitir la correcta estratificación de los pacientes.

### Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### Contribución de los autores

Los autores certifican haber contribuido de igual manera con el material científico e intelectual, análisis de datos y redacción del manuscrito.

### Responsabilidades éticas

Los autores confirman haber obtenido consentimiento informado de los pacientes sujetos de investigación en humanos, de acuerdo con los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki.

### Referencias

- Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. *Neuro Oncol.* 2023 Oct 4;25(12 Suppl 2):iv1-iv99. doi: 10.1093/neuonc/noad149.
- Elder JB, Atkinson R, Zee CS, Chen TC. Primary intraosseous meningioma. *Neurosurg Focus.* 2007;23(4):E13. doi: 10.3171/FOC-07/10/E13.
- Takase H, Yamamoto T. Bone Invasive Meningioma: Recent Advances and Therapeutic Perspectives. *Front Oncol.* 2022 Jun 30;12:895374. doi: 10.3389/fonc.2022.895374.
- Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in *TRAF7*, *KLF4*, *AKT1*, and *SMO*. *Science.* 2013 Mar 1;339(6123):1077-80. doi: 10.1126/science.1233009.
- Clynch AL, Norrington M, Mustafa MA. Cranial meningioma with bone involvement: surgical strategies and clinical considerations. *Acta Neurochir.* 2023;165:1355-1363. doi: <https://doi.org/10.1007/s00701-023-05535-4>
- Moraes FY, Chung C. Radiation for skull base meningiomas: a review of the literature on the approach to radiotherapy. *Chin Clin Oncol.* 2017 Jul;6(Suppl 1):S3. doi: 10.21037/cco.2017.06.08.
- Soni N, Ora M, Bathla G, Szekeres D, Desai A, Pillai JJ, et al. Meningioma: Molecular Updates from the 2021 World Health Organization Classification of CNS Tumors and Imaging Correlates. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2025 Feb 3;46(2):240-250. doi: 10.3174/ajnr.A8368.
- National Comprehensive Cancer Network. (2024). *Central Nervous System Cancers (Version 1. 2025)*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf)
- Kwon SY, Shin HS, Kim TH, Kim HJ. Primary Intraosseous Osteolytic Meningioma of the Skull Mimicking Scalp Mass: A Case Report and Review of Literature. *Brain Tumor Res Treat.* 2015 Oct;3(2):151-5. doi: 10.14791/btrt.2015.3.2.151.
- Wang EJ, Haddad AF, Young JS, Morshed RA, Wu JPH, Salha DM, et al. Recent advances in the molecular prognostication of meningiomas. *Front Oncol.* 2023 Jan 4;12:910199. doi: 10.3389/fonc.2022.910199.
- Szulzewsky F, Thirimanne HN, Holland EC. Meningioma: current updates on genetics, classification, and mouse modeling. *Ups J Med Sci.* 2024 Mar 18;129. doi: 10.48101/ujms.v129.
- Nassiri F, Liu J, Patil V, Mamatjan Y, Wang JZ, Hugh-White R, et al. A clinically applicable integrative molecular classification of meningiomas. *Nature.* 2021;597:119-125. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03850-3>
- Poursina O, Qiu J. Primary intraosseous meningioma: a case of early symptomatic calvarial origin meningioma. *J Surg Case Rep.* 2024 Oct 30;2024(10):rjae676. doi: 10.1093/jscr/rjae676.
- Ueno M, Shimato S. A Case of Recurrence of Benign Convexity Primary Intraosseous Meningioma. *NMC Case Rep J.* 2024 Jan 31;11:19-25. doi: 10.2176/jns-nmc.2023-0171.
- Butscheidt S, Ernst M, Rolvien T, Hubert J, Zustin J, Amling M, et al. Primary intraosseous meningioma: clinical, histological, and differential diagnostic aspects. *J Neurosurg.* 2019 Jun 21;133(2):281-290. doi: 10.3171/2019.3.JNS182968.
- Chen WC, Perlow HK, Choudhury A, Nguyen MP, Mirchia K, Youngblood MW, et al. Radiotherapy for meningiomas. *J Neurooncol.* 2022 Nov;160(2):505-515. doi: 10.1007/s11060-022-04171-9. Epub 2022 Oct 31.
- Chen WC, Lucas CG, Magill ST, Rogers CL, Raleigh DR. Radiotherapy and radiosurgery for meningiomas. *Neurooncol Adv.* 2023 Jun 3;5(Suppl 1):i67-i83. doi: 10.1093/oaajnl/vdac088.
- Macleane J, Fersht N, Short S. Controversies in Radiotherapy for Meningioma. *Clin Oncol.* 2014;26(1):51-64. doi: 10.1016/j.clon.2013.10.001
- Omofoye OA, Huynh T, Jhun R, Ashfaque H, Cronk K. Primary intraosseous meningioma of the calvarium: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Dec;199:106283. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106283.
- Preusser M, Brastianos P, Mawrin C. Advances in meningioma genetics: novel therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurol.* 2018 Feb;14(2):106-115. doi: 10.1038/nrneuro.2017.168.
- Mair MJ, Berghoff AS, Brastianos PK, Preusser M. Emerging systemic treatment options in meningioma. *J Neurooncol.* 2023 Jan;161(2):245-258. doi: 10.1007/s11060-022-04148-8.



# Edward Jenner, naturalista brillante, investigador riguroso y médico rural

## Edward Jenner, a brilliant naturalist, rigorous researcher, and rural physician

Luis Carlos Villamil Jiménez<sup>1</sup>, Hugo Sotomayor Tribín<sup>2</sup>

<sup>1</sup> MV, MSc, PhD, FETP. Miembro de la Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina (SCMH). Miembro Asociado de la Academia Nacional de Medicina de Colombia. Profesor Titular Grupo de Epidemiología y Salud Pública, Universidad de La Salle. Bogotá Colombia

<sup>2</sup> MD, Especialista en Pediatría, MSc. Presidente honorario de la Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina (SCHM). Miembro de Número de la Academia Nacional de Medicina. Bogotá Colombia.

### Resumen

Edward Jenner nació el 17 de mayo de 1749 en Berkeley, Inglaterra, desde muy joven mostró gran interés por la naturaleza, los fósiles y la observación de aves. A los trece años, comenzó un aprendizaje en cirugía y farmacia con Daniel Ludlow, luego, con el apoyo de su hermano, se trasladó a Londres para estudiar bajo la guía del prestigioso cirujano John Hunter, con él, participó en varias investigaciones y desarrolló habilidades clínicas y quirúrgicas. Se estableció en Berkeley. Estudió el comportamiento del *Cuculus canorus* (cuco), la hibernación de los erizos y otros temas de interés en ciencias naturales. En 1760, Jenner escuchó a una ordeñadora decir que no podía tener viruela porque había tenido cowpox. Esta afirmación lo impresionó y lo llevó a investigar las viruelas animales (en vacas, caballos y cerdos). Logró caracterizar las lesiones de cada tipo de viruela, estaba convencido de la eficacia de estos agentes para prevenir la viruela humana. En 1789, con el virus de swinepox inoculó a su hijo y a dos niñas. En 1796, inoculó a un niño llamado James Phipps con linfa de lesiones de cowpox. Este último experimento mostró que la vacuna podía transmitirse de un humano a otro. En 1798, publicó sus resultados: "An Inquiry into the causes and effects of the variolæ vaccinae". Aunque hubo críticas y oposiciones, la vacunación con cowpox (vacuna) se reconoció como una alternativa más segura para prevenir la viruela. A pesar de los rumores sobre su ineficacia y las enfermedades similares que podían confundirse con la verdadera vacuna, la vacunación se adoptó en el Reino Unido y otros países. Jenner murió el 26 de enero de 1823 a causa de un accidente cerebrovascular. Sus restos reposan en el cementerio de Berkeley. *Si velis monumentum, circumspice* (Si quieres un monumento, mira a tu alrededor) fue el epitafio de su tumba.

**Palabras clave:** Edward Jenner. Viruela bovina. Viruela equina. Viruela. Vacuna.

### Abstract

Edward Jenner was born on May 17, 1749, in Berkeley, England. From a very young age he showed great interest in nature, fossils and bird watching. At the age of thirteen, he began an apprenticeship in surgery and pharmacy with Daniel Ludlow, then, with the support of his brother, he moved to London to study under the guidance of the prestigious surgeon John Hunter, with him, he participated in research and developed expertise in clinic and surgery. He settled in Berkeley. He studied the behaviour of the *Cuculus canorus* (cuckoo), the hibernation of hedgehogs and other topics of interest in natural sciences. In 1760, Jenner heard a milkmaid say that she could not

have smallpox because she had had cowpox. This statement impressed him and led him to investigate animal pox (in cows, horses, and pigs). He managed to characterize the lesions of each type of smallpox, he was convinced of the effectiveness of these agents in preventing human smallpox. In 1789, he inoculated his son and two girls with the swinepox virus. In 1796, he inoculated a boy named James Phipps with lymph from cowpox lesions. This last experiment showed that the vaccine could be transmitted from one human to another. In 1798, he published his results: "An Inquiry into the causes and effects of the variolæ vaccinæ". Although there was criticism and opposition, cowpox vaccination was recognized as a safer alternative to prevent smallpox. Despite rumours about its ineffectiveness and similar diseases that could be confused with the real vaccine, the vaccination was adopted in the United Kingdom and other countries. Jenner died on January 26, 1823, from a stroke. His body was buried in Berkeley Cemetery. *Si velis monumentum, circumspice* (If you want a monument, look around you) was the epitaph on his tomb.

**Keywords:** Edward Jenner. Cowpox. Horsepox. Smallpox. Vaccine.

## Introducción

En la formación de un científico son diversos los factores que intervienen, por un lado, la curiosidad y la observación, la capacidad de asombro, la vocación de investigador, el encuentro con un maestro, conformar un grupo de investigación, publicar los resultados de la investigación y favorecer la transferencia de las tecnologías generadas. Edward Jenner fue un importante paradigma de investigación en el siglo XVIII. A continuación, se señalan varios de los factores y los personajes que hicieron posible la formación de quien contribuyera con la generación de conocimiento en las ciencias naturales y cristalizara uno de los aportes trascendentales para la salud pública mundial: la utilización del virus de la viruela animal para el control y la erradicación de la viruela humana.

### Entre la naturaleza, la academia y la práctica

Edward Jenner nació en Berkeley el 17 de mayo de 1749, hijo del reverendo Stephen Jenner y Sara la hija del reverendo Henry Head. A la edad de cinco años murió su madre y al poco tiempo su padre, el niño quedó a cargo de su hermano mayor el reverendo Stephen Jenner. Sus hermanas Mary y Anne fueron las primeras maestras, introdujeron al niño en la lectura, la escritura, la música y las nociones de aritmética<sup>1</sup>. Durante su infancia, Edward se familiarizó con el paisaje rural de Berkeley, tempranamente se interesó en la naturaleza, los fósiles, la observación de aves y otros animales, tuvo una colección de nidos de lirones.

A los nueve años inició sus estudios en Wotton under Edge, con la supervisión del reverendo Clissold, posteriormente pasó a Cirester con la dirección del reverendo Washbourn, allí conoció a sus primeros amigos: Kalled Parry, con él fortaleció su afición por el estudio de los fósiles y John Clinch, quien posteriormente fue uno de los pioneros en la vacunación contra la viruela en Norteamérica<sup>2</sup>. Tanto Wotton como Washbourn, eran escuelas clásicas (*Grammar School*), donde los estudiantes se preparaban en latín, griego,

ciencias naturales, matemáticas, historia y geografía, para continuar sus estudios en la universidad: Para los Jenner una familia de clérigos educados en Oxford era lo indicado para el menor de la familia.

Al parecer Edward no se sentía a gusto con las humanidades, tampoco con el latín, pero tenía sus intereses en las aves, los insectos y los fósiles, tal vez por eso Stephen su hermano mayor, consideró que la educación eclesiástica en la Universidad de Oxford no era lo más recomendable para el futuro de Edward<sup>1</sup>. Debía buscar otras opciones para su formación, podría ser un buen médico rural.

Por esos días, el ejercicio de la medicina tenía tres modalidades, los médicos formados en la universidad (Oxford y Cambridge, en Inglaterra; Edimburgo, Aberdeen, Glasgow y St. Andrews, en Escocia) que se ocupaban de los desórdenes internos, los cirujanos formados por un maestro, eran considerados como artesanos y se ocupaban de los trastornos externos mediante intervenciones manuales y los boticarios que dispensaban las recetas de los médicos; desde 1703 estos ganaron el derecho de practicar medicina, y recetar, pero solo podían cobrar por los medicamentos. Una variante, el cirujano boticario fue frecuente en el sector rural, el ejército y la armada, con el tiempo dieron origen a los médicos generales (general practitioner) que atendieron a la aristocracia y a la clase media<sup>3</sup>.

Por lo anterior, a los trece años, su hermano mayor lo envió a la clínica de Daniel Ludlow, el cirujano de Sodbury cerca de Bristol, como aprendiz de cirugía y farmacia. Allí permaneció por ocho años. Aprendió a preparar píldoras, cultivar sanguijuelas, realizó pequeñas intervenciones, asistió partos, curó heridas aplicó ventosas y realizó sangrías. El estetoscopio y el termómetro no se empleaban por esos días. Ludlow mantenía correspondencia con Charles Blagden y los hermanos (William y John) Hunter, prestigiosos cirujanos naturalistas. El maestro le informó a su pupilo sobre los novedosos cursos que podía tomar en Londres<sup>1</sup>.

## La residencia y la investigación con un nuevo maestro: John Hunter

Había desarrollado una intensa actividad con Daniel Ludlow, pero quería acercarse al nuevo conocimiento, Londres ofrecía nuevas experiencias para la actualización científica, era una actividad atractiva pero costosa. Como Edward deseaba continuar sus estudios, con el apoyo económico de su hermano mayor, se trasladó a Londres.

En la segunda mitad del siglo XVIII, el presupuesto anual para una habitación y la alimentación de un soltero era de cien libras anuales<sup>4</sup>. En esa ciudad, los prestigiosos hermanos Hunter ofrecían buenas opciones. William regentaba una reputada escuela de anatomía, fisiología y obstetricia, los cursos tenían un costo de hasta 10 Libras cada uno. John Hunter ofrecía una atractiva opción, por 100 libras al año sería residente de tiempo completo en la casa de Hunter, recibiría sus clases y podría asistir a los cursos de William Hunter en el Hospital San Jorge. Jenner aceptó la oferta y Hunter consiguió así a su primer pupilo. "Lea El Quijote, no especule, investigue, experimente", le decía<sup>1</sup>.

Por cerca de tres años asistió al Hospital San Jorge, frecuentó las rondas hospitalarias y asistió a los cursos de William Hunter sobre anatomía comparada, fisiología y obstetricia; estudió materia médica con George Fordyce; obstetricia práctica con William Osborne y Thomas Denham.

Pero para su futuro trabajar con John Hunter, un respetado cirujano y naturalista que había investigado el trasplante de tejidos, intentado con éxito la inseminación artificial en humanos y que contaba con un excelente museo de ciencias naturales, representó una experiencia enriquecedora que le imprimió una rigurosa formación como investigador y marcó el inicio de una sólida amistad.

Jenner, fue asistente de Hunter en la sala de disección, las sesiones comenzaban a las seis de la mañana, el debate y la argumentación matizaban la actividad. Luego de un año fue promovido a secretario de Hunter y asistente jefe de residentes. Contaba con el conocimiento y las competencias para la clasificación de las muestras de animales, vegetales y también del material de interés médico de la colección de Hunter.

Interiorizó la rigurosidad como una norma de vida y una actitud de investigador; aprendió nuevas técnicas quirúrgicas como la anestesia a bajas temperaturas. Hunter lo designó como el responsable de la clasificación y la preservación de los especímenes que Sir Joseph Banks y Daniel Solander, habían recolectado en la primera expedición por el Pacífico comandada

por el capitán James Cook. En vista de la calidad de su trabajo, Bank le ofreció a Jenner el cargo de naturalista de su segunda expedición que partiría en 1772, con una tentadora asignación de 4000 Libras. Jenner declinó la oferta, tenía como meta regresar a su tierra natal para ejercer como médico rural y adelantar varias investigaciones en la campiña de Berkeley. Por aquella época la Universidad de Erlangen le ofreció un título honorífico, quizás por este trabajo de clasificación<sup>6</sup>.

La campiña de Gloucestershire era su elemento, quería retomar sus investigaciones de campo, los fósiles, la observación de aves, las enfermedades de los animales y por supuesto el ejercicio como médico rural.

Jenner comenzó sus actividades en Berkeley, por muchos años mantuvo una activa correspondencia con Hunter. Iniciaron una importante labor de investigación que Jenner realizaba sobre diversos aspectos: anatomía, comportamiento, fisiología, reproducción y salud animal. Como amante del agro, se comunicaba con facilidad con los trabajadores rurales, era un observador perspicaz y capaz de sorprenderse con los detalles y las dinámicas de lo cotidiano. Había desarrollado alta capacidad de observación y una aguda memoria visual para describir lo que veía y establecer conexiones con otros hallazgos<sup>7</sup>.

Por lo anterior, se interesó en el estudio del comportamiento reproductivo del *Cuculus canorus* (cuco) unas aves vistosas de la familia *Cuculidae*. Jenner discutía sus hallazgos con Hunter. Descubrió que los cucos ponían sus huevos en los nidos de otras especies, estudió los tiempos de incubación encontrando que eran más cortos que los de las otras aves. En 1788, publicó su investigación en la revista *The Philosophical Transactions of the Royal Society*. Con este estudio fue admitido en 1789 como miembro de la prestigiosa sociedad científica británica<sup>8</sup>.

Por sugerencia de Hunter, estudio la fisiología de la hibernación de los erizos, realizó observaciones sobre los cambios de peso al inicio y al final del invierno, la distribución de la grasa corporal, el contenido gástrico, el registro de la temperatura corporal de estos animales durante el invierno, empleando un termómetro fabricado por Hunter. Eran muchas las preguntas que Jenner le generó con el experimento, la respuesta de su maestro fue: "¿por qué teorizar, por qué no intenta experimentar?"<sup>9</sup>.

Pero además de experimentar con los erizos, Hunter le planteó otros estudios como la reproducción de las anguilas; la migración y la reproducción del salmón; la disección del delfín pico de botella; el comportamiento de las aves migratorias; la circulación de la sangre de los murciélagos observando las alas a

contraluz, midiendo también la frecuencia cardíaca y la respiratoria. “Envíeme algunos. Tenga en cuenta los detalles”, le sugería Hunter<sup>9</sup>

El maestro no se resignaba a la ausencia de Jenner, intentó atraerlo con un proyecto muy interesante en Londres, El 24 de mayo 1775, le escribió invitándolo a trabajar con él en un nuevo programa de estudio: La Escuela de Ciencias Naturales, en la que ambos serían profesores, “no lo podré hacer solo”, le decía. Confiaba en que aceptaría la oferta, Jenner era reconocido por sus conocimientos y logros en las ciencias naturales y porque el salario de más de 1000 libras anuales era tentador. Jenner prefirió su vida en Berkeley, no aceptó la oferta por lo que Hunter desistió del proyecto. El 2 de agosto le escribió una carta comentándole que sospechaba sobre su renuencia para aceptar la oferta. En esa misiva le presentó otras facetas para que continuara con la investigación sobre la hibernación de los erizos, al parecer Jenner le había planteado interrogantes, Hunter insistía en que debía repetir todos los experimentos, para encontrar respuestas, manténgame informado de los nuevos hallazgos<sup>10</sup>.

El 6 de julio de 1777, le agradecía por los fósiles y los huesos que Jenner le enviaba. Hunter lo instruyó sobre el manejo de un nuevo termómetro que le había enviado a Berkley para sus experimentos<sup>10</sup>.

Participó en dos sociedades médicas rurales, En 1778 con sus amigos Parry, Hickes y Daniel Ludlow, el hijo de su primer maestro, fundaron la “Gloucestershire Medical Society”, que realizaba tres reuniones anuales en The Fleece, un hostel cerca de Stroud en el distrito de Rodborough. Fue un asiduo miembro de la “Convivio-Medical Society”, que realizaba reuniones semanales en Bristol. Eran grupos de discusión de temas médicos de actualidad como la viruela o las dolencias cardíacas<sup>2</sup>

Jenner se interesó en la *angina pectoris*, había realizado varias disecciones buscando las causas de la dolencia. El endurecimiento y la obstrucción de las arterias coronarias era a su juicio la lesión que observaba en los estudios posmortem; sospechaba que Hunter estaba afectado por la enfermedad. En mayo de 1777, Hunter le comunicó a Jenner el inicio de los síntomas de la enfermedad que años después le causaría la muerte. En 1778, Jenner le escribió una carta al Dr. Heberden, en donde le planteó por primera vez su acertada teoría sobre la causa de la *angina pectoris*<sup>10</sup>.

Hunter decidió hacer un alto en sus actividades y viajar a Bath en agosto, para pasar una temporada de descanso. Jenner lo visitó, comprobó el avance de la enfermedad. John Hunter, su querido maestro

y amigo, murió en 1793. Fue sin duda, una triste experiencia para Jenner quien siempre reconoció con respeto y afecto a Hunter, por su honestidad, la calidez de su trato, su incesante energía en la búsqueda del conocimiento y los altos logros intelectuales que consolidaron un vínculo entre los sentimientos de admiración y afecto del alumno con el ejemplo y las enseñanzas del maestro<sup>10</sup>. Luego de la muerte del maestro, Jenner se dedicó con exclusividad al estudio de las viruelas animales y la búsqueda de la vacuna.

### **El estudio de los virus animales y la búsqueda de la vacuna**

Hacia fines del siglo XVIII, en Inglaterra la viruela contribuía con 20% de la mortalidad general en adultos y del 33% en niños<sup>10</sup>. Quería encontrar un método más seguro que la inoculación de las personas con el virus de la viruela humana (variolización) que presentaba graves reacciones secundarias. Los campesinos aseguraban que la viruela de las vacas los protegía de la temida viruela.

Jenner le había comentado a Hunter sobre la posible utilidad del testimonio de una joven ordeñadora que oyó en 1760 durante la consulta, siendo aprendiz de Daniel Ludlow: “no puedo tener viruela porque tuve cowpox”, esta afirmación lo había impresionado porque podría abrir un panorama importante para modificar o eliminar la riesgosa variolización mediante la utilización de las viruelas animales para prevenir la enfermedad en la población. Hunter le contestó: “No lo piense, inténtelo, tenga paciencia, sea preciso”<sup>10</sup>.

Jenner se dedicó con entusiasmo al estudio de las viruelas animales (en vacas, caballos y cerdos), las observaciones de campo eran difíciles porque los brotes aparecían en forma esporádica. Logró caracterizar las lesiones propias de la viruela de las vacas (cowpox), la de los equinos (horsepox) y la de los cerdos (swinepox). Estaba seguro de la eficacia de los agentes de las viruelas animales para prevenir la viruela humana (smallpox). Tenía claras las sugerencias de Hunter: “¿por qué teorizar, por qué no intenta experimentar?”

En noviembre de 1789, se presentó un brote de swinepox. Tomó el fluido de vesículas maduras de un animal enfermo e inoculó a Edward su hijo mayor de año y medio de edad y a dos niñas de Berkeley. Varias semanas después los desafió con pus de enfermos de viruela sin observar lesiones en los niños. Con John Hicks replicaron la experiencia en el hospital de Gloucester<sup>7</sup>

Luego de varios años realizó otro experimento, que le comunicó a su amigo Edward Gardner en una carta

el 19 de julio de 1796, la inoculación del niño James Phipps con linfa de las lesiones de cowpox en las manos de Sara Nelmes: "le complacerá saber que por fin he logrado lo que me propuse, lo que tanto he esperado durante tanto tiempo, la transmisión del virus de la vacuna de un ser humano a otro mediante el modo ordinario de inoculación. Un niño con el nombre de Phipps fue inoculado en el brazo". (10, p. 137).

Jenner había iniciado el estudio y la descripción de una serie de casos en los que experimentó la utilización del cowpox y el *horsepox* para la inmunización contra la viruela (*smallpox*). Lo presentó a la Royal Society, pero esta le respondió que su estudio era contrario al conocimiento establecido y que no publicara tales ideas descabelladas. Por lo anterior, en 1798, con fondos propios, financió la impresión de los resultados de su juiciosa investigación con el título de "An Inquiry into the causes and effects of the variolæ vaccinae, a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox"<sup>11</sup>.

Jenner visitó varias fincas ganaderas, observó que, el origen de los brotes de cowpox aparecían donde los trabajadores que cuidaban caballos enfermos de horsepox, ordeñaban también a las vacas transmitiéndoles el virus. Describió 23 "casos", para comprobar la efectividad de la vacuna. Sarah Nelmes y James Phipps corresponden a los casos 16 y 17 respectivamente. En cinco casos (13, 14, 15, 18 y 20) empleó fluidos de origen equino. El caso 20 fue William Summer, la fuente de una cadena de transmisión de persona a persona (brazo a brazo), un importante resultado que permitió la utilización de la vacuna tanto en el Reino Unido, como en otros países<sup>12</sup>.

La Investigación de Jenner generó expectativas, pero también crítica y oposición, no se podía negar que la *variola vaccinae* (vacunación) podría representar una alternativa más segura para la prevención de la viruela (*smallpox*), que la inoculación o variolización con virus de viruela humana. Se generaron rumores sobre la ineficacia de la vacuna, porque, por un lado, como lo había aclarado Jenner, solo se podía utilizar lo que él llamaba la *verdadera vacuna* puesto que, había otras enfermedades con síntomas similares como la mastitis por herpes virus bovino tipo II, o la dermatitis verrucosa de los equinos (*Grease*) que se confundía con *horsepox*, lo que Jenner denominaba falsa *vacuna*, y por el otro, porque los reservorios del virus eran roedores silvestres y las epizootias de cowpox eran esporádicas; entre 1759 y 1798 solo se presentaron diez brotes en Gloucestershire<sup>12</sup>.

La vacuna de Jenner se utilizó no solo en el Reino Unido, sino en muchos países del mundo, la vacunación brazo a brazo fue un procedimiento practicado

hasta 1864, cuando se comenzó a emplear el virus animal, inoculando terneras para obtener cantidades apreciables de vacuna.

Jenner recibió reconocimientos por sus aportes, no era médico, sino cirujano rural, pero, el 8 de julio de 1792, la Universidad escocesa de Saint Andrew, le confirió el título de Doctor en Medicina, honor que le significó un mejor estatus. El 18 de agosto de 1803, recibió el nombramiento como miembro de la Real Academia Médica de Madrid. El Parlamento británico le otorgó un premio de 10.000 libras y otro de 20.000, como un reconocimiento a sus méritos académicos y sus aportes a la salud pública. La universidad de Oxford el 15 de diciembre 1813, le confirió el Doctorado en Medicina. No obstante, el Real Colegio de Médicos no tuvo en cuenta su experiencia y trayectoria, porque le exigió la presentación de los exámenes reglamentarios para ser admitido como miembro, requisito que no atendió<sup>1</sup>. El desaire del Colegio de Médicos se vio resarcido por 46 títulos honoríficos concedidos en vida por universidades e instituciones científicas de diferentes países del mundo<sup>10</sup>.

En una carta del 28 de junio de 1801, Jenner le comentó a su cuñado el reverendo William Davies sobre su interés en el estudio de otras enfermedades animales como el Distemper (moquillo canino), una enfermedad epidémica que diezmó la población de perros de cacería de cacería en Inglaterra. Realizó inspecciones posmortem, examinó varios enfermos, describió con detalle los signos y lesiones, los diferenció con la rabia canina, empleó la vacuna (cowpox) en veinte sabuesos staghound del rey para prevenir la enfermedad y recomendó medidas de desinfección de las instalaciones dada la alta viabilidad del agente del distemper<sup>13</sup>.

El doctor Jenner murió a causa de un accidente cerebro vascular el 26 de enero de 1823, los restos reposan junto a los de su esposa en el cementerio de Berkeley. *Si velis monumentum, circumspice* (Si quieres un monumento, mira a tu alrededor) fue el epitafio de su tumba<sup>10</sup>.

## Epílogo

Para concluir este escrito, se puede afirmar que los referentes y los maestros de Edward Jenner jugaron un importante rol para forjar su carácter y desarrollar su espíritu investigativo. Su hermano mayor, representó la figura del padre ausente, descubrió las debilidades, pero también las habilidades del joven; a los 13 años, decidió enviarlo a la práctica de Daniel Ludlow para que iniciara su formación como cirujano y boticario. Pero tal vez el personaje que transformó la vida y la trayectoria de Jenner fue John Hunter, quien

le afianzó la vocación de investigador y lo guió por la medicina y las ciencias naturales.

Mediante las enseñanzas, experiencias y sobre todo con el ejemplo, conformaron un equipo para avanzar en diversas aventuras científicas en fisiología y medicina comparadas. El estudio de las enfermedades de los animales, lo impulsaron a cristalizar el anhelo, de conseguir la vacuna contra la viruela, defender con argumentos sus hallazgos, transferir el conocimiento generado con la certeza de su valor como un patrimonio invaluable para la humanidad. La vida y obra de Edward Jenner deben constituir un paradigma para las nuevas generaciones de profesionales que quieran dedicar su vida a la investigación y la transferencia del conocimiento científico y tecnológico.

### Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

### Referencias

1. Fernández Teijeiro, J. A. El vencedor de la viruela Edward Jenner (1749-1923). *Anales de la Real Academia de Medicina*. XII sesión científica, 28 de mayo de 2013.
2. Tuells, J. La decisiva contribución de Edward Jenner (1749-1823) a la defensa contra la viruela. *Vacunas*, 2007, vol. 8, no 1, p. 53-60.
3. Loudon I. S. James Mackenzie Lecture. The origin of the general practitioner. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 1983, vol. 33, no 246, p. 13.
4. Freixa Lobera, C. Piso de soltero en el Londres del siglo XVIII. *Scripta Nova: Revista electrónica de geografía y ciencias sociales*, 2003, no 7, p. 32.
5. Sellors, T. H. Some pupils of John Hunter. II. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 1973, vol. 53, no 4, p. 205.
6. Wells. L. A. "Why Not Try the Experiment?" The Scientific Education of Edward Jenner. *Proceedings of the American Philosophical Society*. Vol. 118, No. 2, 1974, pp. 135-145.
7. Bennett, M. War against smallpox: Edward Jenner and the global spread of vaccination. Cambridge University Press, 2020.
8. Jenner, E. "XIV. Observation on the natural history of the cuckoo. By Mr. Edward Jenner. In a letter to John Hunter, Esq. FR S. *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 78 (1788): 219-237.
9. Cameron GR. Edward Jenner, F.R.S. 1749-1823. *Notes & Records of the Royal Society of London*. 1949; 7:43-53.
10. Baron, J. *The life of Edward Jenner, M.D.*, 2 vols. London, 1838.
11. Jenner E. *An Inquiry into Causes and Effects of Variolae Vaccinae, a disease, discovered in some of the Western Counties of England, particularly Gloucestershire, and Know by the Name of Cow Pox*, printed for the author by Sampson Low, London; 1798.
12. Esparza, J.; Schrick, L.; Damaso, C.R.; Nitsche, A. Equination (inoculation of horsepox): An early alternative to vaccination (inoculation of cowpox) and the potential role of horsepox virus in the origin of the smallpox vaccine. *Vaccine* 2017, 35, 7222–7230.
13. Thomas, K. B. A Jenner Letter. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 1957, p. 449-458.



# El grabado en madera en la medicina del renacimiento

## Wood engraving in renaissance medicine

Rodolfo Rodríguez-Gómez<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup>Médico epidemiólogo, magíster en salud pública, magíster en bioética  
Asesor metodológico de investigación en salud

\*Correspondencia: Rodolfo Rodríguez-Gómez. fitopolux@hotmail.com

### Resumen

Este artículo ilustra el impacto del grabado en madera en el ámbito médico durante el Renacimiento. Explora aspectos esenciales de la historia del grabado en madera desde sus inicios en civilizaciones antiguas hasta su difusión en Europa, especialmente en la Italia del siglo XIV y XV. Se detalla su uso, técnica y diversas variantes para reproducir ilustraciones, además, se hace hincapié en las contribuciones de esta técnica artística a la enseñanza, difusión y transmisión del conocimiento médico en ese período histórico destacando la colaboración entre dibujantes, grabadores, impresores y médicos. El artículo resalta el papel de algunos exponentes del arte del grabado en madera, ejemplificando cómo este arte se integró de manera innovadora al ámbito médico. Finalmente, se ofrecen conclusiones que subrayan la utilidad y relevancia del grabado en madera para la medicina renacentista, evidenciando su impacto en la práctica médica y en la educación médica de la época.

**Palabras clave:** Grabado. Ilustración médica. Medicina. Arte. Renacimiento.

### Abstract

This article illustrates the impact of wood engraving in the medical field during the Renaissance. Explores essential aspects of the history of wood engraving from its beginnings in ancient civilizations to its diffusion in Europe, especially in Italy in the 14th and 15th centuries. Its use, technique, and various variants to reproduce illustrations are detailed. In addition, emphasis is placed on the contributions of this technique to the teaching, dissemination, and transmission of medical knowledge in that historical period, highlighting the collaboration between draftsmen, engravers, printers, and doctors. The article highlights the role of some exponents of the art of wood engraving, exemplifying how this art was innovatively integrated into the medical field. Finally, conclusions are offered that highlight the usefulness and relevance of wood engraving for Renaissance medicine, evidencing its impact on medical practice and medical education of the time.

**Keywords:** Engraving. Medical illustration. Medicine. Art. Renaissance.

## Introducción

La técnica del grabado y el uso de bloques de impresión es un arte muy antiguo del cual se pueden encontrar manifestaciones en objetos babilónicos de la Baja Mesopotamia y el antiguo Egipto<sup>1</sup>. Con el tiempo, la madera empezó a ganar un lugar en el grabado, técnica en la cual se dibuja sobre una superficie denominada *matriz*, se retira con gubia lo que se desea blanco y se aplica tinta, la cual, mediante presión se transfiere a otra superficie que puede ser tela, pergamino, pero principalmente, papel<sup>2</sup>. Desde sus orígenes, el grabado en madera nunca dejó de evolucionar, y a pesar de existir diferentes técnicas, el objetivo siempre ha sido el mismo, la impresión<sup>2</sup>. El grabado en madera encarna, además, un trabajo artesano colaborativo exquisito que cabalgó las épocas como el método por excelencia para ilustrar revistas y libros de todo tipo, ya que permite la reproducción de dibujos y ello satisface la producción en masa. Durante el Renacimiento, el grabado en madera fue un gran aliado para la ciencia médica no solo para plasmar nuevos hallazgos anatómicos del momento, sino también como medio de difusión del conocimiento y como herramienta para la educación médica. Este artículo está dirigido a todos los interesados en el grabado en madera, pero, principalmente, a profesionales de la salud. Tiene como objetivo resaltar el tema del grabado en madera en el contexto de la medicina del Renacimiento, al mismo tiempo, busca dar visibilidad a la relevancia de esta técnica para la difusión de los conceptos médicos durante un importante periodo de la historia, y traer a la memoria el aporte de dibujantes y grabadores tanto a la ilustración médica como a la enseñanza de la medicina.

### Grabado en madera y xilografía

El grabado en madera encarna una técnica antigua que apareció en China durante los primeros siglos de nuestra era y que se usaba en aquel tiempo para imprimir textos relacionados con el budismo<sup>3</sup>. Son conocidas, por ejemplo, las xilografías del pergamino denominado *Sutra del Diamante*, libro sagrado budista cuyas páginas combinaban texto e imágenes y que se imprimió durante la dinastía Tang en el año 868<sup>4</sup>. En otros lugares del mundo también se practicó la xilografía. Este es el caso de Japón, donde se conoce como Moku Hanga o Mokuhanga, técnica que utiliza tintas al agua dando gran protagonismo al color siendo uno de los artistas más significativos Katsushika Hokusai (1760-1849)<sup>5</sup>. En Europa, el grabado en madera apareció hacia finales del siglo XIV cuando se utilizó para fabricar naipes, panfletos, calendarios y para difundir imágenes de tradición judeocristiana<sup>6</sup>. De hecho, en occidente,

el bloque de madera grabado más antiguo, el cual data aproximadamente de 1370, es el "Bois Protat"<sup>7</sup>, un fragmento de nogal que tiene grabada, por un lado, una escena de crucifixión y por otro, el ángel de la Anunciación (Figura 1).

El grabado en madera es un término que engloba cualquier técnica de grabado que utiliza la madera como plancha, esto incluye la xilografía y otras técnicas como el grabado en madera contrachapada. Un tipo de grabado en madera es la xilografía, aunque con frecuencia, los términos, *grabado en madera* y *xilografía*, se utilizan indistintamente. Desde el punto de vista etimológico, el prefijo *xilo* procede del griego *xylon* que traduce "madera", mientras que *graphein* significa "grabar", por tanto, etimológicamente, xilografía se refiere a la técnica de grabar o imprimir sobre una matriz, en este caso, madera<sup>8</sup>. Desde tiempos antiguos se han utilizado diferentes tipos de madera, entre las principales se encuentran la de nogal, cerezo, peral y boj, este último, un árbol muy común del sur de Europa<sup>9</sup>, del cual existen decenas de especies y que cuenta con una madera dura, muy propicia para técnicas como el grabado a contrafibra<sup>10</sup>.

Existen diferentes tipos de xilografía. Por un lado, está la xilografía denominada "a testa", en la cual la superficie donde se graba se corta de manera perpendicular a las fibras de la madera<sup>11</sup>. Por otro lado, está la técnica "al hilo", en la cual la superficie se corta de manera paralela a las vetas. En estas técnicas



**Figura 1.** Plancha de madera del "Bois Protat", 1370-1380. Dominio público.

un protagonista es el dibujo, el cual es importante, dado que, pese a ser una técnica de reproducción, se destaca el trabajo artístico del dibujante. Tras dibujar en la superficie, el artesano talla con una gubia o buril la plancha de madera, posteriormente se entinta y se stampa con un tórculo o prensa calcográfica, aunque también puede ser con la presión ejercida manualmente. Ahora bien, la hoja de papel, producto de la impresión se denomina *estampa*, mientras que el *grabado* hace referencia al procedimiento gracias al cual se reproduce la imagen que se graba en la plancha<sup>12</sup>.

### Renacimiento, medicina y grabado en madera

El Renacimiento corresponde a uno de los periodos históricos de mayor trascendencia en la historia de la medicina. Comprendido, sin límites exactos, entre los años 1400 y 1600<sup>13</sup>, el Renacimiento encarna nuevos aires culturales vinculados de manera íntima con el humanismo y la revolución científica. Al reivindicar la cultura griega y romana, implicó un *renacer* cultural a través del arte y la filosofía. Con el ser humano como protagonista, floreció la literatura, así como una ciencia renovada gracias a un método emergente para desentrañar los enigmas de los fenómenos naturales<sup>14</sup>. Todo ello supuso un revitalizado amor por la naturaleza y un profundo respeto y veneración por los clásicos grecorromanos. En medicina, un buen ejemplo fue el descubrimiento, por parte de Guarino de Verona (1370-1460), humanista italiano, de un manuscrito escrito por Cornelio Celso, escritor romano, enciclopedista y al parecer, médico del siglo I de nuestra era. Aquella obra, titulada *De Medicina*, se convirtió en un texto ampliamente consultado y valorado por la fluidez y calidad de la redacción, así como por su contenido científico<sup>14</sup>.

En la medicina del Renacimiento, el grabado en madera tuvo un protagonismo notable. Claramente, la técnica fue ampliamente utilizada para ilustrar todo tipo de libros y los textos de medicina no fueron la excepción. Las bondades del grabado en madera permitían producir múltiples copias de una ilustración, lo cual logró mayor difusión de los conocimientos, y para la educación médica fue algo invaluable; la anatomía, sin duda, fue una de las grandes beneficiadas. Ejemplo de ello fue *De humani corporis fabrica* del médico Andreas Vesalius, texto publicado en 1543 (**Figura 2**)<sup>15</sup> y reconocido como uno de los más influyentes tratados anatómicos de la historia de la medicina. Valorado como texto icónico, las descripciones anatómicas de Vesalio se complementaron con preciosos grabados que describían, con increíble detalle y maestría, el arte de la disección del cuerpo



**Figura 2.** Grabado del libro *De humani corporis fabrica*, 1543. Dominio público.

humano. Cabe señalar que las planchas de aquellas xilografías sobrevivieron largo tiempo y sirvieron para realizar muchas copias del texto y otros libros de anatomía, aunque al parecer, aquellos bloques de madera originales se quemaron durante la Segunda Guerra Mundial<sup>16</sup>.

Durante el Renacimiento, el grabado en madera permitió la creación y reproducción de ilustraciones de estructuras anatómicas de gran nivel artístico. Estas imágenes se utilizaron en libros de medicina para educar a estudiantes y médicos sobre la anatomía humana, aunque también se representaron instrumentos médicos de la época como escalpelos, imágenes que resultaban de gran ayuda para comprender el uso y la aplicación de los instrumentos en el campo de la cirugía. Gran papel protagónico tuvo las plantas medicinales, ya que existía un renovado interés por la medicina herbaria y la botánica. De hecho, en 1545, se creó en Padua el primer jardín botánico del mundo y gracias al grabado en madera se difundieron nuevos textos inspirados en manuscritos antiguos como los de Plinio y Dioscórides<sup>17</sup>. Estas ediciones se enriquecían con grabados

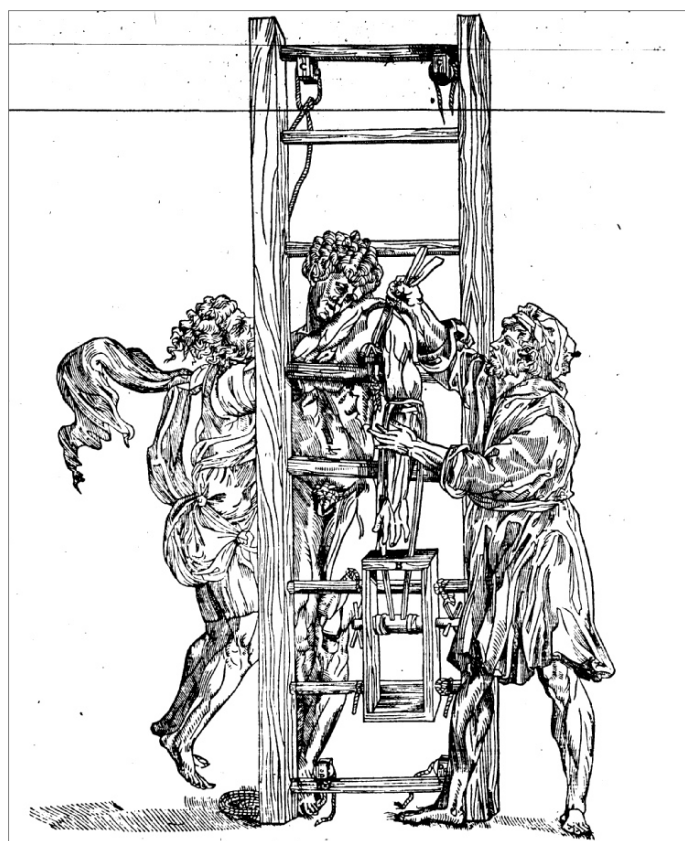


**Figura 3.** Grabado del libro *Acerca de la materia medicinal y de los venenos mortíferos*, 1563. Dominio público.

que describían plantas a las que se adjudicaban propiedades curativas; un ejemplo se puede encontrar en *Acerca de la materia medicinal y de los venenos mortíferos* de 1563, obra que incluía grabados de plantas como el nardo, el cálamo aromático o la mandrágora (**Figura 3**).

### Grabado en madera y materia médica

El grabado en madera fue, a su manera, un cronista de la actividad médica del Renacimiento. Con esta técnica artística se documentaron múltiples escenas de la práctica médica del momento como, por ejemplo, el examen de la orina, la visita del enfermo, las lecciones de anatomía y la disección del cadáver. Caso emblemático recae en los grabados atribuidos a Jean Jollat para el libro *De dissectione partium corporis humani libri tres*, texto de un compañero de Vesalio en clases de anatomía, el francés Estienne de la Rivière, quien escribió su propio libro sobre esta materia publicándolo en 1545<sup>18</sup>. Cabe señalar que muchos artistas renacentistas incursionaron en la xilografía y algunos realizaron trabajos, bien fuera con motivos relacionados a la medicina o series de grabados para libros de medicina. Sucedió, a manera de ejemplo, con el libro *Chirurgia (Cirugía)* de 1544, el cual incluía múltiples grabados de técnicas



**Figura 4.** Grabado de una reducción de luxación de hombro. Del libro *Chirurgia*, 1544. Dominio público.

quirúrgicas, grabados que algunos atribuyen, o bien al artista Francesco Salviati (1510-1563) o a Francesco Primaticcio (1504-1570)<sup>18</sup> (**Figura 4**).

Como se mencionó líneas arriba, el grabado en madera se empleó para ilustrar textos de tratados médicos y estas ilustraciones podían representar técnicas quirúrgicas, enfermos convalecientes o etapas de un procedimiento quirúrgico. Los grabados constituían, entonces, una herramienta visual poderosa para explicar conceptos y procedimientos quirúrgicos, además que facilitaban la difusión del conocimiento médico puesto que los libros y los tratados ilustrados eran más accesibles y con ellos se podía llegar a un público más amplio. Significa, a todas luces, que los grabados en madera tuvieron un papel crucial en la educación médica durante el Renacimiento, permitiendo la creación de atlas anatómicos y tratados médicos ilustrados, que se utilizaron como recursos de enseñanza, en principio, para estudiantes de medicina. La visualización de estructuras corporales fue una gran ventaja, pero los grabados también contribuyeron a una comunicación visual efectiva para todos los interesados en la materia médica, entre ellos, cirujanos barberos, estudiantes de medicina y médicos de profesión (**Figura 5**).

Aunque el objetivo principal de los grabados en madera inspirados en temas de medicina era transmitir



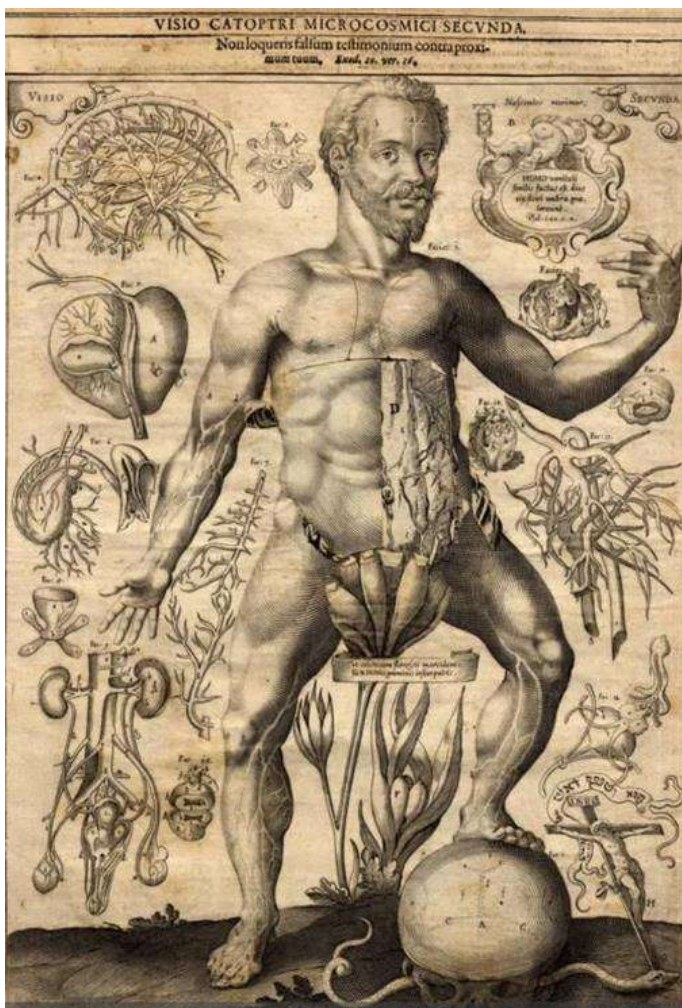
madera o xilografía. A continuación, se detallan breves descripciones sobre algunos de los principales exponentes que elevaron el arte del grabado en madera al servicio de la medicina:

- **Jacopo Berengario da Carpi (1460-1530):** hijo de cirujano, Berengario fue un anatomista y cirujano italiano que incursionó en el arte de la xilografía. Sus grabados anatómicos, como los del *Compendio di Anatomia del Corpo Humano*, eran valorados en el ámbito médico y artístico. Colaboró con otros autores médicos para crear ilustraciones para sus libros y sus grabados en madera fueron utilizados para explicar conceptos anatómicos y quirúrgicos en obras importantes. Berengario experimentó con técnicas de grabado para lograr ciertos detalles en sus ilustraciones, las cuales fueron fundamentales para la educación médica del momento. Algunos de los grabados en madera más famosos de Berengario se utilizaron en *Isagoge breves*, un texto de anatomía publicado en 1522 con una segunda edición en 1523<sup>22</sup>.
- **Alberto Durero (1471-1528):** de origen alemán, desde temprana edad afloró en él la faceta artística y llegó a convertirse en destacado artista del Renacimiento. Habilidadoso en la pintura, el dibujo, y el grabado, llevó la xilografía a otro nivel en trabajos que son considerados obras maestras de la época renacentista. Trabó amistad con el intelectual alemán versado en derecho y traductor de Cicerón, Willibald Pirckheimer, quien lo inició en el estudio de literatura antigua y lo puso en contacto con la materia médica del momento<sup>23</sup>. Durero se sumergió en el estudio anatómico del ser humano realizando estudios sobre las proporciones anatómicas llegando a escribir un tratado sobre este tema<sup>24</sup>. Es famoso su grabado de 1515 llamado *El rinoceronte* y varias versiones de *San Sebastián*, patrono de la peste.
- **Hans Holbein el Joven (1497-1543):** pintor y grabador alemán influyente, fue un gran retratista que también trabajó la técnica de la xilografía. Sus obras incluyen retratos, ilustraciones religiosas, imágenes para libros y, por supuesto, grabados en madera. Holbein el Joven realizó algunos dibujos alusivos al tema médico con especial tono satírico hacia la institución médica, ya que frecuentemente los médicos se veían impotentes frente a epidemias y plagas como la peste negra, motivo por el cual Holbein incluye al médico como parte de la serie de grabados de la danza de la muerte<sup>25</sup> (**Figura 7**).

- **Hans Baldung (1484-1545):** fue un destacado pintor y grabador alemán del Renacimiento que realizó varias obras relacionadas con la medicina y la anatomía. Su tío era médico y algunos de sus trabajos se relacionan con temas médicos como, por ejemplo, *El médico*, que muestra a un médico en su consulta.
- **Jan Stephen van Calcar (1499-1546):** fue un pintor y grabador de gran talento discípulo de Tiziano. Al parecer fue él quien colaboró con Andreas Vesalius para crear las ilustraciones anatómicas de la obra *De Humani Corporis Fabrica* y con frecuencia se le atribuyen dichos grabados.
- **Jost Amman (1539-1591):** artista suizo quien destacó por sus grabados en madera principalmente para ilustrar libros. Fue muy prolífico con sus grabados, los cuales estaban llenos de realismo y finos detalles. Entre sus trabajos algunos se relacionan con temas de medicina como el titulado *Un médico encapuchado examina una muestra de orina que le trajo una anciana*, de 1568, también conocido como *Médico*, otro titulado *Dentista* y otro llamado *Farmacéuta*<sup>26</sup>.



**Figura 7.** El doctor. Grabado de Hans Holbein el Joven, 1526.



**Figura 8.** Grabado titulado *Visio catoptri microcosmici secunda*. Lucas Kilian, 1619. Dominio público.

- **Lucas Kilian (1579–1637):** grabador alemán nacido en familia de grabadores. De Kilian es famoso otro grabado donde tres figuras femeninas simbolizan la farmacia, mientras en la parte inferior cupido sostiene un cono de pino o cedro, también símbolo de la farmacia. Este grabado sirvió de caratula del libro *Pharmacopeia Augustana*, obra de 1621 que incluía capítulos sobre purgantes, ungüentos, venenos, antídotos, opiáceos, entre otros. Otros folletos famosos de este autor son los denominados *Catoptri Microcosmici*, algo así como “Espejos del microcosmos”, se llevaron a cabo de acuerdo con los diseños del médico alemán Johannes Remmelin y se publicaron originalmente en 1613 (**Figura 8**).

## Conclusiones

El grabado en madera y la medicina renacentista establecieron un diálogo que devino en excelsas ilustraciones anatómicas, fieles representaciones de plantas medicinales, así como detalladas

descripciones pictóricas del instrumental médico del momento. Durante el Renacimiento, los grabados en madera con su papel protagonista ayudaron a dar identidad a la práctica médica, pero también contribuyeron a moldear la educación médica y la transmisión de conocimientos con lo cual el saber anatómico se volvió más accesible. Un rasgo distintivo fue el trabajo colaborativo entre médicos, dibujantes, grabadores e impresores, todo un nodo de convergencia que convocó expertos del arte de la ilustración, la impresión y la ciencia médica. Sin duda, el grabado en madera durante el Renacimiento encumbró la anatomía y la posicionó en un punto alto de la ciencia médica, lo cual motivó tanto a médicos como pintores a sumergirse en el estudio del cuerpo humano mediante las disecciones y el estudio de estructuras anatómicas. El grabado en madera, a todas luces, tuvo un papel esencial en el estudio anatómico, así como en la transmisión de información médica, lo cual facilitó la educación dentro y fuera de las aulas de las facultades de medicina de la época, y democratizó el estudio del ser humano. En suma, el grabado en madera en medicina fue esencial en la enseñanza médica, la comunicación visual, la estética y la difusión del saber médico.

## Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

El autor declara no presentar conflicto de intereses.

## Referencias

1. Bohn HG, Chatto WA, Jackson J. A Treatise on Wood Engraving: Historical and Practical. United States of America: Library of Alexandria; 2020. 104 p.
2. Brett S. Wood Engraving. How to Do It. London: Bloomsbury Publishing; 2022. 160 p.
3. Gordon P. Art Matters. A Contemporary Approach to Art Appreciation. England: Oxford University Press; 2023. 672 p.
4. Chamberlain W. Manual de grabado en madera y técnicas afines. España: Graficincio S.A; 1988. 184 p.
5. Gil F. Mokuhanga. Manual ilustrado de xilografía japonesa. Zaragoza (España): Prensas de la Universidad de Zaragoza; 2023. 234 p.
6. Fleming J, Honour H. Historia mundial del arte. Madrid (España): Ediciones Akal; 2004. 960 p.
7. Lebourg N, Grosjean J. Curso de grabado. Editorial De Vecchi S.A; 2019. 160 p.
8. Fabbri B. Science and Conservation for Museum Collections. Italia: Nardini Editore; 2012. 472 p.
9. Drori J. La vuelta al mundo en 80 árboles. Barcelona (España): Blume; 2019. 256 p.

10. Dawson J. Guía completa de grabado e impresión. Técnicas y materiales. Madrid (España): Tursen H. Blume Editores; 1996. 192 p.
11. Fuertes M. La sátira política en la primera mitad del siglo XIX. Fray Gerundio (1837-1842) de Modesto Lafuente. España: Publicaciones de la Universidad de Alicante; 2014. 182 p.
12. Furió V. El arte del grabado antiguo. Barcelona (España): Universitat de Barcelona; 1957.
13. Brotton J. The Renaissance. A very short introduction. United States of America: Oxford University Press; 2006.
14. Debus AG. El hombre y la naturaleza en el Renacimiento. Mexico D.F.: Fondo de Cultura Económica; 1985.
15. Margócsy D, Somos M, Joffe S. The Fabrica of Andreas Vesalius. A worldwide descriptive census, ownership, and annotations of the 1543 and 1555 editions. United States of America: Brill; 2018. 538 p.
16. Moreno A. Guía Clínica SoHAH. La curiosa historia de la anatomía y cirugía en el cadáver. Valencia (España): Sociedad Hispanoamericana de Hernia; 2022. 344 p.
17. Puerto FJ. Historia de la ciencia y de la técnica. El Renacimiento. Madrid (España): Ediciones Akal; 1991. 54 p.
18. Spira F, Parshall PW. The Power of Prints. The Legacy of William M. Ivins and A. Hyatt Mayor. New York: The Metropolitan Museum of Art; 2016. 182 p.
19. Fernández AR. Escultura Barroca española. Nuevas lecturas desde los Siglos de Oro a la sociedad del conocimiento. Primera Edición. Málaga (España): ExLibric; 2016.
20. Biggam CP. Blue in Old English. An Interdisciplinary Semantic Study. Netherlands: Editions Rodopi B.V; 2022. 336 p.
21. Duff EG. Early Printed Books. United Kingdom: Cambridge University Press; 2011. 256 p.
22. Kornell M, Gensler T, Travers E, Takahatake N. Flesh and Bones. The Art of Anatomy. United States of America: Getty Research Institute; 2022. 235 p.
23. Peiffer J. De la medida. Albrecht Dürer. Madrid (España): Ediciones Akal, S. A; 2000. 391 p.
24. Círculo de lectores. Cien obras maestras de la pintura. España: Shorewood Publishers; 1965. 216 p.
25. Gómez M. El hombre y el médico ante la muerte. España: Arán Ediciones; 2006. 227 p.
26. Amman J. Jost Amman's Renaissance Woodcuts CD-ROM and Book. Estados Unidos: Dover Publications; 2011. 64 p.



### Académico Manuel Elkin Patarroyo Murillo

El 9 de enero de 2025 falleció en Bogotá el académico honorario Manuel Elkin Patarroyo. Había nacido 78 años antes en Ataco, Tolima (1946).

A pesar de que fue polémico, su vida y obra fueron extraordinariamente destacadas. Muchas notas póstumas han sido escritas a nivel nacional e internacional. Todas se referirán a hechos concretos. Fue un inmunólogo colombiano, reconocido por desarrollar la primera vacuna sintética contra el paludismo, la SPf66. Se graduó de médico en la Universidad Nacional de Colombia en 1971, donde se formó en inmunología en la Universidad de Yale y realizó estudios de posdoctorado en el Instituto Karolinska de Estocolmo. Dirán que fue el investigador colombiano con mayor número de publicaciones en revistas científicas de alto impacto, que hizo historia al producir su SPf66, aunque ensayos clínicos posteriores mostrarán eficacia variable, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró inactiva. Que destacados dirigentes políticos como los presidentes Julio Cesar Turbay y Belisario Betancur, y los reyes de España, Juan Carlos y Sofía lo apoyaron en sus proyectos, y que obtuvo varios premios científicos internacionales y fue postulado para un premio Nobel en Química, aunque tal honor le fue esquivo. Su vacuna sintética produjo sensación en el ámbito científico, aunque dicho entusiasmo se desvaneciera luego con el estudio a gran escala realizado en otros continentes y publicado en Lancet, que le daba una baja efectividad.

Lo conocí en 1973 en un simposio sobre Fiebre Reumática que organicé en Neiva, como parte del programa de Educación Médica que desarrollamos en una casa farmacéutica. Tendría unos 28 años. El profesor Fernando Chalem, de la Universidad Nacional, lo llevó para que presentara su trabajo sobre anticuerpos anti-fibra miocárdica, poco antes de que apareciera publicado en una revista cardiológica de alto impacto. Allí trabé amistad con él, y me impresionó su

simpatía, su seguridad en sí mismo, y su proyección como futuro investigador. Posteriormente organizamos una serie de simposios sobre Fiebre Reumática en varias importantes ciudades del país, con participación del Profesor John Zabransky, experto en estreptococias de la Universidad de Nueva York, que luego repetimos y ampliamos a nivel internacional en Jamaica, con la participación de destacados expertos. En aquella oportunidad agradeció a los académicos Efraím Otero (director de Colciencias), Alberto Vejarano (secretario de Salud de Bogotá) y a mí, como Director Médico de la casa Wyeth en Colombia, como sus más importantes patrocinadores en asuntos logísticos y económicos de aquellas épocas. Destacados académicos como José Félix Patino y Pablo Gómez Martínez también fueron importantes “fans” de Patarroyo, lo que llevó a que se le otorgara la distinción de ser Miembro Honorario de la Academia Nacional de Medicina. También en un simposio de alto nivel realizado por Patarroyo en Bogotá, el presidente de la Academia, Gómez Martínez, entregó el diploma de Miembros Honorarios a varios Nobel de Medicina que participaron. Tenía facilidad para relacionarse con estos personajes, a los que tuteaba con naturalidad. Era un natural y exitoso “lobista”.

A lo largo de su carrera, Patarroyo recibió numerosos reconocimientos, entre ellos el Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica en 1994, el Premio Robert Koch el mismo año y el Premio León Bernard otorgado por la OMS en 1995. Además, fue distinguido con doctorados *honoris causa* por diversas universidades y condecoraciones nacionales e internacionales. Pero su aceptación no fue unánime. En el pico de su carrera, y en el importante mismo curso organizado por Patarroyo en Bogotá, uno de los famosos conferencistas que trajo negó que el campo de las vacunas para la malaria se hubiera conseguido algo. En una visita que realice a un importante centro de investigación de enfermedades tropicales en Sao

Paulo, Brasil, para mi sorpresa no habían oído hablar de él. La revista Time sacó en los noventa un número especial sobre Malaria, Patarroyo no fue mencionado. Su argumento para explicar dicha omisión se basó en que eso era parte de una campaña contra investigadores del tercer mundo. Él se había atrevido a competir con la investigación realizada por poderosas casas farmacéuticas sobre este tema.

Tuve la oportunidad de conocer a su familia, que, a pesar de su origen humilde, se encargó de criar unos vástagos destacados. Su padre era un liberal, ex Sargento del ejército colombiano, que decía que en su casa podía faltar pan, pero no libros. Entre ellos, además de Manuel Elkin, están también el destacado inmunólogo Manuel Patarroyo, del Instituto Karolinska de Estocolmo, dos médicas que fueron mis alumnas en la Javeriana, y su cuñado, el Profesor Amador, Neurólogo de la Nacional. Además de su esposa, pediatra, hija de un profesor de esa materia, y su hijo, natural heredero y continuador de la obra de su padre.

Su personalidad algo teatral me recordaba la del Profesor surafricano, Christian Barnard, a quien conocí en una conferencia en la Javeriana, organizada por su amigo, el académico Jorge Reynolds Pombo.

Manejaban a la prensa, que los consideraba una especie de estrellas de la farándula.

Tuvo puntos controversiales en relación con el uso de primates en sus investigaciones, lo que generó debates éticos y legales en Colombia y otros países. A pesar de estos desafíos, él se defendía buscando soluciones para enfermedades que afectan a las poblaciones más vulnerables.

Estoy de acuerdo con lo escrito en notas de prensa sobre su fallecimiento: "El legado de Manuel Elkin Patarroyo perdurará en la ciencia médica, inspirando a futuras generaciones de investigadores en enfermedades infecciosas y en la búsqueda de innovaciones que mejoren la salud global". La Academia Nacional de Medicina, en un bello mural sobre sus destacados académicos, pintado por el académico y polifacético Fernando Sánchez Torres, aparece su figura en el tercer recuadro, al lado de otros como el neurofisiólogo Rodolfo Llinás, el cirujano José Félix Patino y el parasitólogo Hernando Groot Lievano.

Prefiero recordarlo como un pionero, un soñador, un optimista, un gran trabajador, pero en especial un buen amigo. Ciertamente fue un personaje importante. Que en paz descanse, académico Patarroyo.



### Académico Dr. Tito Tulio Roa

Ricardo Salazar López

Es una irreparable pérdida para la Academia, este excelente profesional e incomparable ser humano, quien siempre manifestó con orgullo su origen boyacense, cursó sus estudios de medicina en la Universidad Nacional de Colombia, posteriormente en esa misma institución realizó su especialización cuyo principal escenario de práctica era el Hospital de San Juan de Dios.

Durante la realización de sus estudios de especialización en el Servicio de Cirugía Plástica de esta institución contó con la oportunidad de recibir enseñanza del también Académico Doctor Guillermo Nieto Cano , una vez terminado sus estudios de especialización se vinculó a la Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica, institución en la cual ocupó la mayoría de los cargos de la junta Directiva culminando como su Presidente, posteriormente recibió en título de Miembro Honorario de la misma.

Además de lo anterior siempre estuvo vinculado a la actividad docente y académica , para lo cual fue

Director del programa de especialización realizado en el Hospital de San José , donde se inició bajo su dirección la implementación de las técnicas de Microcirugía en esta especialidad, además de lo anterior también es importante resaltar que mientras desempeñaba este cargo , organizó dos encuentros de Educación en Cirugía Plástica, eventos en los cuales se contó con la participación de importantes cirujanos tanto nacionales como extranjeros.

Otro de sus logros profesionales es el de la publicación de un libro titulado Cirugía Plástica para el Médico General, durante toda su trayectoria profesional mantuvo un permanente contacto y participación en las actividades de la Academia Nacional de Medicina, formó parte de varias Comisiones destacándose siempre por su colaboración y aportes significativos.

Para la Academia Nacional de Medicina es importante resaltar que la ausencia de este Académico implica una dolorosa y muy significativa pérdida institucional y comparte el dolor de su entorno familiar.



## Miembros de la Academia Nacional de Medicina de Colombia

### Miembros Honorarios residentes en Bogotá

Gabriel Riveros Dueñas  
Jaime Arias Ramírez  
Guillermo Sánchez Medina  
Fernando Sánchez Torres  
Jorge Reynolds Pombo  
Zoilo Cuéllar Montoya  
Augusto Galán Sarmiento  
Fernando Ruiz Gómez  
Helena Groot de Restrepo  
Roberto Esguerra Gutiérrez

### Miembros Honorarios fuera de Bogotá

Walter Gilbert  
Eduardo Arciniegas  
Rodolfo Llinás Riascos  
Yuri Belenkov  
Antonio Fernández de M.  
James C. Stanley  
Enrique Moreno González  
Pelayo Correa  
Álvaro Morales Gómez  
Juan Ramón De La Fuente  
Enrique Wolpert  
Nubia Muñoz  
Richard John Roberts  
Alonso Gómez Duque  
Fernando Ruiz Gómez

### Miembros Número Residentes en Bogotá

Jaime Escobar Triana  
Gonzalo López Escobar  
Hugo A. Sotomayor Tribín  
Herman Esguerra Villamizar  
Germán Gamarra Hernández  
Francisco J. Henao Pérez  
Álvaro Rodríguez Gama  
Jaime Fandiño Franky

Gabriel Carrasquilla G.  
Ricardo Salazar López  
Martalucía Tamayo Fernández  
Augusto Peñaranda Sanjuán  
Alfonso Sánchez Medina  
César Alberto Jáuregui Reina  
Manuel G. Uribe Granja  
Alberto Vanegas Saavedra  
Orlando Pérez Silva  
Mario Arturo González  
Alberto Vélez van Meerbeke  
David Vásquez Awad  
Remberto Burgos de la Espriella  
Gustavo Landazábal  
Michel Faizal Geagea  
Jorge Felipe Ramírez  
Jairo Reynales Londoño  
Guillermo Sánchez Vanegas  
Oswaldo Borrás Gaona  
Gustavo A. Quintero H.  
Herman Redondo Gómez  
Robin Germán Prieto Ortiz  
Horacio Giraldo Estrada  
Carlos Arturo Álvarez Moreno  
Ernesto Andrade Pérez  
Alejandro Niño Murcia  
Martha P. Rodríguez  
John Mario González  
Ariel Iván Ruiz Parra  
Luis María Murillo Sarmiento

### Miembros Número fuera de Bogotá

Jorge E. Maldonado A.  
Jaime Gómez González  
Alfredo Jácome-Roca  
Roberto Liévano Perdomo  
Humberto Aristizábal Giraldo  
Antonio Iglesias Gamarra  
Luis Rafael Caraballo García  
Jaime Eraso López  
Carlos Cortés Caballero

Manuela Berrocal Revueltas  
Darío Morón Díaz  
José Antonio Lacouture D.  
Jaime Forero Gómez  
Eduardo Álvarez Peñalosa  
Miguel Orticoechea Aguerre  
Rafael Alarcón Velandia  
Arnulfo Rodríguez Cornejo  
Hernán Urbina Joiro  
César Arroyo Eraso  
Eduardo Jaramillo Carling  
Juan Daniel Ordoñez Ordoñez  
Pío Iván Gómez Sánchez  
Álvaro Monterrosa Castro

### Miembros Correspondiente Extranjero

George M. Halpern  
Juan José Gagliardino  
José María Paganini  
Jorge Yunis  
Daniel Jácome-Roca  
Alejandro Villalobos F.  
Francisco José Mardones  
Adolfo Firpo Betancourt  
Joaquín Salcedo Aldrete  
Julio Ceitlin  
Rolando Calderón Velasco  
Norman I. Maldonado  
Pablo A. Pulido M.  
Marvin José López  
Patricio López Jaramillo  
Mario Paredes Suárez  
Enrique M. Beveraggi  
Eduardo Barboza  
José Rodríguez Coura  
Rafael Muci Mendoza  
Francisco López Muñoz  
Kai Uwe Lewandrowski  
Juan Valentín Fernández de la Gala  
Gaetano Ciancio

**Miembros correspondiente  
residentes en Bogotá**

Fernando Guzmán Mora  
Vicente González R.  
Francisco Javier Leal Q.  
Ángela González Puche  
Germán Durán Avendaño  
Hernando Sarasti Obregón  
Fabio Varón Vega  
Luis Fernando Giraldo Cadavid  
Jaime Alvarado Bestene  
Diego Andrés Rosselli Cock  
Ricardo Rueda Sáenz  
Ramón Abel Castaño Yepes  
Eduardo Londoño Schimmer  
Francisco Núñez León  
Mario Bernal Ramírez  
Luis Eduardo Cavellier C.  
Camilo Uribe Granja  
German Riaño Gamboa  
Elizabeth García Gómez  
Pablo Rosselli Cock  
Alberto Barón Castañeda  
Alberto Gómez Gutiérrez  
Ernesto J. Otero Leongómez  
Ricardo Martín Orjuela  
Miguel Ronderos Dumit  
Luz Helena Sánchez Gómez  
Francisco José Yepes Lujan  
Luis Antonio Gómez Cadena  
Juan Manuel Anaya C.  
María Claudia Ortega López  
Adriana Rojas Villarraga  
Ángela María Ruiz S.  
Arecio Peñaloza Ramírez  
Margaret Ordóñez de Danies  
Guillermo Ortiz Ruíz  
Gloria Arias Nieto  
Rodolfo Vega Llamas  
Luis Fernando Cifuentes Monje  
Germán Forero Bulla  
Roberto D'Achiardi Rey  
Alvaro Casallas Gómez

Franklin José Espitia de la Hoz  
Andrés Caballero Arteaga  
Enrique Ardila Ardila  
Alejandro Casas Herrera  
Álvaro Adolfo Faccini  
Ivonne Jeannette Díaz Yamal  
Andrés F. Cardona Zorrilla  
José Joaquín Caicedo Mallarino  
Jorge Hernando Ulloa Herrera  
Luz Marcela Celis Amortegui  
Mario Gabriel Torres Calixto  
Pedro Felipe Ibarra Murcia  
Luis Carlos Domínguez Torres  
Robin Alonso Rada Escobar  
Natalia Hernández Mantilla  
José Ricardo Navarro  
Carlos Pérez Díaz  
Daniel Fernández  
Alejandro Bautista  
Carlos Eduardo López Valderrama  
Fernando Raffán Sanabria  
William Omar Contreras López  
Alejandra de la Torre Cifuentes  
Enrique Melgarejo Rojas  
Álvaro Franco Zuluaga  
Manuel Galindo Arias  
Manuel Ignacio Camacho Montoya  
Hugo Alberto Fajardo Rodríguez  
Franklin Estuardo Escobar Córdoba  
Alvaro Enrique Sanabria Quiroga  
Herney Andrés García Perdomo  
Carlos Alberto Castro Moreno  
Héctor Espinosa García  
Germán Fernández Cabrera  
Germán Carrillo Arango  
Carlos Alfonso Duarte Torres  
Carlos José Castro Espinosa  
Rodrigo Muñoz Tamayo  
Giancarlo Buitrago Gutiérrez  
John Ospina Nieto

**Miembros Correspondiente  
residentes fuera de Bogotá**

Hugo Calderón Villar  
Braulio Mejía  
Gustavo Román Campos  
Andrés de Francisco Serpa  
Magdalena Serpa de Cavellier  
José Nader Nader  
Ricardo García Bernal  
Zoilo Cuéllar Sáenz  
Ricardo Cardona Villa  
Jaime Eduardo Bernal V.  
Alejandro Jadad Bechara  
Diana Patricia Díaz Hernández  
Miguel Antonio Mesa Navas  
Mauricio Vasco Ramírez  
Juan Guillermo Tamayo Maya  
Jorge Eduardo Rico Fontalvo  
Alejandro Vargas Gutiérrez  
Luis Gabriel Cuervo  
Julio César Delgado Cobos  
Hernando Vargas Uricoechea  
Lina María Triana Lloreda  
Camilo Blanco Avellaneda  
Álvaro Enrique Sanabria Quiroga  
Herney Andrés García Perdomo  
Linda Carime Cendales Behaine  
Diego Gabriel Chaves Gnecco

**Miembros Asociados**

Felipe Guhl  
Álvaro Muñoz  
Beatriz Suárez de Sarmiento  
Sonia Echeverri de Pimiento  
Elmer Escobar Cifuentes  
Gonzalo Correal Urrego  
Luis Alejandro Barrera A.  
Patricia Savino Lloreda  
Miguel de Zubiría Samper  
Germán Velásquez Arango  
Luis Carlos Villamil Jiménez  
Gabriel Oswaldo Alonso Cuéllar



## Capítulos de la Academia Nacional de Medicina

### **CAPÍTULO DEL ATLÁNTICO**

**Presidente: Julio Mario Llinás Ardila**

#### **Miembros Activos**

Álvaro Peinado Vila  
Carlos Barrera Guarín  
Carlos López Pinto  
Carlos Tache Zambrano  
Jaime Castro Blanco  
Jesús Pérez García  
Ana María Segura  
Libardo Diago Guerrero  
Teobaldo Coronado  
Rubén Darío Camargo Rubio

### **CAPÍTULO DE CÓRDOBA**

**Presidente: Francisco Rodríguez Llances**

#### **Miembros Activos**

Alejandro Agresoth de la Ossa  
Antonio Jiménez Larrarte  
Doris Tatiana Lopera Blandón  
Francisco Rodríguez Yances  
Gabriel Milanés Gallo  
Heiser Arteaga Pautt  
Humberto Manuel González  
Jorge Ordosgoitia Santana  
Jorge Zapateiro Pérez  
José Luis Buelves B.  
José Luis Méndez Méndez  
José Porto Valiente  
Juan Carlos De Giovanni  
Lázaro Pérez Estarita  
Lorena Mahuad Puche  
Luciano Lepasqueur Gossain  
Nany Katrini Castilla Herrera  
Rolando Bechara Castilla  
Víctor Otero Marrugo  
Tatiana Espinosa Espitia

### **CAPÍTULO DEL HUILA**

**Presidente: Jimmy E. Numa Rodríguez**

#### **Miembros Activos**

Alberto E. Trespalacios  
Alfredo Hernán Bahamón M.  
Antonio Acevedo Ángel  
Efraím Amaya Vargas  
Fravio Vargas Tovar  
Germán Liévano Rodríguez  
Gilberto Astaiza  
Giovanny Lastra  
Héctor Adolfo Polanía  
Jimmy E. Numa Rodríguez  
Luis Alberto Amaya  
Luis Augusto Puentes M.  
Luis Guillermo Cano  
María del Pilar Peña  
Raúl Darío Rodríguez A.  
Rodrigo Lara Sánchez  
Silvia Madi Buitrago

### **CAPÍTULO DE NARIÑO**

**Presidente: Arturo Patiño Bravo**

#### **Miembros Activos**

Luis Enrique Becerra  
Ricardo Benavides Molineros  
Cástulo Cisneros  
José María Corella  
Ricardo Guzmán M.  
Jorge Martínez  
Filipo Morán Montenegro  
Guillermo Arturo Patiño Bravo  
Edgar Villota Ortega  
Álvaro de Jesús Villota Viveros  
Fabio Augusto Zarama Márquez  
Ricardo Alberto Zarama Márquez  
Emma Guerra Nieto

### **CAPÍTULO DE NORTE DE SANTANDER**

**Presidente: Marco O. Fonseca González**

#### **Miembros Activos**

Álvaro Granados Díaz  
Angélica Lizcano  
Carlos Iván Peñaranda Gómez

Francisco Ramírez  
Hernando A. Villamizar Gómez  
Ilse Hartmann de Yañez  
Jairo Lizarazo  
Jesús Antonio Chaustre Buitrago  
Jorge Uribe Calderón  
José Eustorgio Colmenares Ossa  
José Manuel Pinzón Rojas  
Luis Felipe Matamoros Barreto  
Manuel Moros  
Marcel Quintero  
Mario Izquierdo Sandoval  
Miguel Chanin  
Oscar Antonio Parada Parada  
Rafael Alberto Fandiño Prada  
Rafael Darío Rolón Duarte  
Rafael Colmenares  
Sergio Enrique Urbina  
Sergio Urbina Urbina

### **CAPÍTULO DEL QUINDÍO**

**Presidente: Roberto Estefan Chehab**

#### **Miembros Activos**

Adonirán Correal Barrios  
Alexander H. Colorado Q.  
Ángela L. Londoño Franco  
Arley Gómez López  
Aura Sofía Arbeláez Giraldo  
David Alberto Ossa Pizano  
Diego Gutiérrez Mejía  
Edgar Manuel Carvajal Rojas  
Edgar Sabogal Ospina  
Gregorio Sánchez Vallejo  
Guillermo Ernesto José Ramírez C.  
Gustavo Román Rodríguez  
Hernán Jaramillo Botero  
Jaime Sánchez Vallejo  
Jairo Alberto Malagón Ortiz  
Jairo Humberto Sanabria Vásquez  
John Carlos Castaño Osorio  
Jorge Enrique Gómez Marín  
Juan Carlos Vélez Sáenz  
Juan Farid Sánchez López  
Marco Alfonso Nieto García

Néstor Ricardo Botía Silva  
Omar Botero Patiño  
Óscar A. Colonia Gutiérrez  
Óscar A. Bonilla Sepúlveda  
Patricia Landazuri  
Rafael E. López Mogollón  
Rafael Fernando Parra Cardona  
Silvia Isaza Restrepo  
Sol Patricia Castañeda Rubio

#### **CAPÍTULO DE SANTANDER**

**Presidente: José Luis Osma Rueda**

##### **Miembros Activos**

Álvaro Yepes  
Arnulfo Rodríguez

Boris Eduardo Vesga Angarita  
Carlos Cortés Caballero  
Elieth del Socorro Gómez A.  
Gabriel Jesús Gutiérrez Giraldo  
Gerardo González Vesga  
Germán Duarte Hernández  
Germán Gamarra H.  
Jesús Solier Insuasty Enríquez  
Juan Daniel Ordóñez Ordóñez  
Juan José Cañas Serrano  
Julio César Mantilla Hernández  
Luis Ernesto Téllez Mosquera  
Mauricio Duarte Vergara  
Miguel Ángel Alarcón  
Myriam Serrano Arenas

Patricia Elvira Arria Rada  
Ricardo Molina Valencia  
Rosendo Castellanos Suárez  
Juan Guillermo Barrera  
Jorge Leopoldo Peña  
Douglas Quintero Latorre  
Federico Silva

#### **CAPÍTULO DEL TOLIMA**

**Presidente: Rodrigo Rubio Rubio**

##### **Miembros Activos**

Fernando Espinosa Tovar  
Gentil Gómez Mejía  
Juan Carlos Rodríguez Pulido  
Juan Ruiz Schinitter



## Academias Regionales

### ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLÍN

**Presidente: Jhon Jairo Bohorquez Carrillo**

#### Miembros Honorarios Especiales

Alberto Uribe Correa  
Antonio Yepes Parra  
Bernardo Chica Molina  
Carlos Moran Villota  
Fernando Álvarez Echeverri  
Francisco Javier Lopera Restrepo  
Hildebrando Mejía Mesa  
Iván Darío Vélez Atehortúa  
Jaime Restrepo Cuartas  
Jairo García Gómez  
Javier Tamayo Jaramillo  
José María Maya Mejía  
Luis Fernando García Moreno  
María Patricia Arbeláez Montoya  
Oscar Álvarez Barrera  
Pablo Alejandro Vélez Restrepo  
Silvia Blair Trujillo  
Yolanda Torres de Galvis

#### Miembros Honorarios

Álvaro Cardona Saldarriaga  
Angela Restrepo Moreno  
Carlos Alberto Gómez Fajardo  
Carlos José Jaramillo  
Carlos Santiago Uribe Uribe  
Cesar Augusto Giraldo Giraldo  
German Campuzano Maya  
Giovanni García Martínez  
Helena Espinosa de Restrepo  
Hernando Posada González  
Luciano Alejandro Vélez Arroyave  
Luis Alberto Correa Cadavid  
Luis Fernando Gómez Uribe  
Mario Melguizo Bermúdez  
Pablo Robles Vergara  
Ramiro Vélez Ochoa  
Rodrigo Ángel Mejía

Santiago Eugenio Acebedo Agudelo  
Tiberio Álvarez Echeverri  
Wilma Piedrahita de Mejía

#### Miembros Número

Carlos Arturo Aguirre Muñoz  
Diana Patricia Díaz Hernández  
Domingo Iván Caraballo Gracia  
Elkin Martínez López  
Emilio Alberto Restrepo Baena  
Fabio Sánchez Escobar  
Fernando Londoño Martínez  
Guillermo Henao Cortés  
Héctor Manrique Valencia  
Humberto Aristizábal Giraldo  
John Jairo Bohórquez Carrillo  
Jorge Eduardo Rico Fontalvo  
Juan Carlos Restrepo Gutiérrez  
Juan Guillermo Tamayo  
Ligia Montoya Echeverri  
Luis Fernando Botero  
Luis Javier Castro Naranjo  
Marcos Restrepo Isaza  
Maria Fernanda Alvarez Barreneche  
Miguel Antonio Mesa Navas  
Nicolas Jaramillo Gómez  
Olga Lucia Restrepo Espinosa  
Oscar Sierra Rodriguez  
Rocio Gomez Gallego

#### Miembros Correspondiente

Alejandro Vargas Gutiérrez  
Álvaro Mercado Juri  
Fernando Londoño Posada  
Jesús Dapena Botero  
José Rodrigo Restrepo González  
Lucas Bojanini Acevedo  
Luis Conrado  
Federico Velásquez Posada  
Mauricio Vasco Ramírez  
Rafael Elejalde  
Sandra María Vélez C

### ACADEMIA DE MEDICINA DE CARTAGENA

**Presidente: Manuela Berrocal Revueltas**

#### Miembros Honorarios

Alberto Zabaleta Lombana  
Fernando Sánchez Torres  
Luis Yarzagaray Cogollo  
Jaime Eduardo Bernal Villegas

#### Miembros Número

Aiken Betancourth Piñeres  
Álvaro Monterrosa Castro  
Aquiles González D. Filipo  
Benjamín Blanco Martínez  
Darío Morón Díaz  
Emilio Juan Bechara  
Francisco Herrera Sáenz  
Heli Hernández Ayazo  
Hernán Urbina Jairo  
Jaime Barrios Amaya  
José Abisambra Socarrás  
Francisco Juan Montes  
Luis Caraballo Gracia  
Manuela Berrocal Revueltas  
Mario Mendoza Orozco  
Miguel Ghisays Ganen  
Pedro Pérez Rosales  
Ramiro Tenorio Tuiran  
Raúl Vargas Moreno  
Uriel Mathieu Fortich

#### Miembros Correspondiente

Álex González Grau  
Carlos García del Río  
Edwin Maza Anaya  
Gilberto Suárez González  
Gustavo Méndez Carlos  
Henry Vergara Sagbinni  
Igor Bonnet Palencia  
Libardo Diego Guerrero  
Nelson Alvis García

## ACADEMIA DE MEDICINA DE CALDAS

**Presidente:** Hernando Gracia Zabala

### Miembros Honorarios

Mario Orozco Hoyos  
Jorge Vargas Gomina  
Jahir Giraldo Gonzalez

### Miembros Número

Antonio Duque Quintero  
Adriana Del Pilar Arcila Rivera  
Bernardo Ocampo Trujillo  
Jorge Raad Aljure  
Cecilia Correa De Ramírez  
Norman Ramírez Yusti  
Felipe Marulanda Mejía  
Horacio Villegas Villegas  
Hernando García Zabala  
Hernán Darío Salazar  
Óscar Jaramillo Robledo  
Juan Manuel Giraldo Santacoloma  
Jorge Rafael Villamizar  
Guillermo López Guarnizo  
Fernando Gómez Montes  
José Fernando Gómez Rendón  
Gabriel Eduardo Saffón  
Herman Rodríguez Hoffman  
Óscar Salazar Gómez  
Orlando Mejía Rivera  
Natalia García Restrepo  
Carlos Alberto Montoya Martín  
Rodrigo Cardona Marín  
José Norman Salazar González  
Luisa María Villegas T.  
Mauricio Jabela Sotelo  
José Arnobi Chacón Cardona  
Juan Carlos Marín M.  
Gilberto Gamboa Bernal  
Claudia Patricia Jaramillo Ángel

Carlos Eduardo Gómez Vera  
Juan Felipe Valencia Ríos  
Cristian Camilo Giraldo Ramírez  
Luz Emilia Restrepo Marín  
Gentil Gómez Mejía  
Mauricio Calderón Marulanda

### Miembros Numero Inactivos

Andrés Ignacio Chala Galindo  
Germán Olarte Echeverry  
Luis Fernando Gómez Restrepo  
Dora Inés Molina de Salazar  
Colombia Quintero de Pérez  
Hernán Calderón Ocampo

### Miembros Correspondiente

Campo Elías Castillo Pinilla  
Alberto Hernández Suárez  
Gimena Mejía Arango  
Claudia Patricia Henao Lerma  
Alberto Gómez Giraldo  
Mauricio Hernando Valencia  
César Augusto Restrepo  
Orbert Ernesto Ramírez  
Carlos Alfonso Polo Galíndez  
Julia Inés Mesa Villegas  
Jaime Andrés Rodríguez Bermúdez  
Mauricio Hernando Valencia Agudelo  
Jorge Iván Marín Uribe  
Kevin Fernando Montoya Quintero  
Alejandro Echeverry Betancourth  
Isabel Cristina Mesa Francoa

### Miembros Numero Correspondientes

Carlos Humberto Orozco Téllez  
Julián Antonio Gómez Bohórquez  
Jimmy Andrés Gallego Ramírez  
Diana María Otálvaro Trejos  
Jaime Alberto Restrepo Manotas  
Olga Marina Restrepo Jaramillo  
Julian Salgado

## ACADEMIA DEL VALLE DEL CAUCA

**Presidente:** Nestor Harry Amorocho Pedraza

### Miembros Honorario Fundador

Rodrigo Guerrero Velasco

### Miembros Honorarios

Antonio José Montoya Casella

### Miembros Número

Adolfo León Vera Delgado  
Aura Liliana Arias Castillo  
César Iván Varela Hernández  
Diego Sarmiento Marulanda  
Héctor Mario Rengifo Castillo  
Julián Alberto Herrera Murgueitio  
Libardo Helí Bravo Solarte  
Luis Hernando Moreno Macías  
Néstor Harry Amorocho Pedraza  
Víctor Manuel Salamanca Solís

### Miembros Correspondiente

Ignacio Alberto Concha Eastman  
Jaime Manuel Restrepo Restrepo  
José Mauricio Ocampo Chaparro  
José Óscar Gutiérrez Montes  
Pedro José Villamizar Beltrán

### Miembros Asociados

Diego Germán Calero Llanes  
María Cecilia Arturo Rojas



## Asociaciones y sociedades científicas afiliadas a la Academia

- Academia Colombiana de Pediatría y Puericultura
- Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología
- Asociación Bogotana de Perinatología
- Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología
- Asociación Colombiana de Cirugía
- Asociación Colombiana de Cirugía de Mano
- Asociación Colombiana de Cirugía Vascul y • Angiología
- Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica
- Asociación Colombiana de Endocrinología
- Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva
- Asociación Colombiana de Gastroenterología
- Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria
- Asociación Colombiana de Ginecología y Obstetricia
- Asociación Colombiana de Hepatología
- Asociación Colombiana de Coloproctología
- Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
- Asociación Colombiana de Medicina Interna
- Asociación Colombiana de Medicina Legal y Ciencias Forenses
- Asociación Colombiana de Menopausia
- Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Torax
- Asociación Colombiana de Neurología
- Asociación Colombiana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética Facial, Acorl
- Asociación Colombiana de Parasitología y Medicina Tropical
- Asociación Colombiana de Psiquiatría
- Asociación Colombiana de Radiología Nacional
- Asociación Colombiana de Reumatología
- Asociación Colombiana de Sociedades Científicas
- Asociación Colombiana de Toxicología Clínica
- Asociación Colombiana Para el Estudio del Dolor
- Corporación Centro Regional de Población - CCRP
- Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología - FECOLSOG
- Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología - FECOPEN
- Instituto Colombiano del Sistema Nervioso - Clínica Monserrat
- Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación
- Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
- Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología
- Sociedad Colombiana de Cirugía Pediátrica
- Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica, Estética, Maxilofacial y de la Mano
- Sociedad Colombiana de Oftalmología
- Sociedad Colombiana de Pediatría
- Sociedad Colombiana de Psicoanálisis
- Sociedad Colombiana de Urología
- Sociedad de Cirugía de Bogotá - Hospital San José



## Indicaciones para los autores

### Forma y preparación de manuscritos

#### 1. Requisitos generales

Los trabajos enviados a la revista MEDICINA se deben ajustar a los Requisitos uniformes para los manuscritos sometidos a revistas biomédicas establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, disponibles en el sitio web: <https://goo.gl/GzWnk8>

El trabajo se debe presentar en un documento Word tamaño carta (21,5 x 27,5 cm), dejando en margen de al menos 2.5 cm en los cuatro bordes, tamaño de letra de 12 puntos con espaciado sencillo y fuente Times New Roman. Las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. Debe de indicar el tipo de artículo.

Los artículos postulados a la revista deben enviarse exclusivamente a través de la plataforma en línea: <https://revistamedicina.net/login>.

Para remitir un manuscrito, es necesario que los autores se registren en la plataforma. La revista recibe artículos en español e inglés.

Durante el envío del artículo se deben realizar los siguientes pasos:

- 1) Verificar el cumplimiento de la lista de requisitos.
- 2) Incluir los metadatos del artículo: título, tipo de artículo, resumen y palabras clave.
- 3) Registrar o añadir autores.
- 4) Debe subirse el **archivo principal sin datos de los autores**, junto con los **archivos complementarios** (Declaración de originalidad, Acuerdo de cesión de derechos, Declaración de cumplimiento normativas éticas, Carta remisoría). Estos formatos pueden descargarse desde la página web de la revista: <https://revistamedicina.net/>.
- 5) Debe marcar los campos de declaraciones correspondientes.

#### 2. Tipos de artículos y estructura general

Los artículos editados por la revista Medicina responden a las siguientes tipologías:

#### 2.1. Investigación original

Artículo que presenta, de manera detallada, los resultados originales de proyectos de investigación. Debe ser un trabajo inédito que aporte nueva información sobre aspectos específicos y contribuya de manera relevante al conocimiento científico. La estructura generalmente utilizada consta de cinco secciones: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones. La longitud sugerida es de 3000 palabras (excluyendo tablas y figuras) y el número máximo de referencias sugeridas es 50. No hay restricción de tablas y figuras, las cuales son recomendadas, sin que la información en estas sea redundante con la información que se plantee en el texto.

#### 2.2. Artículo breve

Documento breve que presenta resultados originales finales, preliminares o parciales de una investigación científica o tecnológica que, por lo general, requiere de una pronta difusión. La estructura generalmente utilizada consta de cinco secciones: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones. El artículo debe ser inédito (ver punto A.1.) y estar escrito en español. Su longitud máxima no debe exceder las 1.000 palabras y 20 referencias.

#### 2.3. Artículo de revisión

Documento resultado de una investigación terminada donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no publicadas sobre un tema específico con el fin de dar cuenta de los avances y tendencias de desarrollo en el campo. Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de la literatura médica.

La revisión debe incluir un resumen con énfasis en el significado de los hallazgos recientes, una introducción al tema señalando hitos pasados y desarrollos presentes, describir la metodología utilizada y exponer una discusión a partir de los hallazgos realizados. La revisión debe incluir un análisis crítico de la literatura y datos propios de los autores. Responde a una estructura flexible. La longitud sugerida es de 3000 palabras (excluyendo tablas y figuras), el número máximo de referencias sugeridas es 50. Se sugiere el uso de tablas y figuras que ilustren la revisión sin que sean redundantes con el texto.

#### 2.4. Artículo de reflexión

Documento que presenta los resultados de una investigación, desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico en el que se recurre a fuentes originales. También se

incluyen ensayos y artículos de reflexión sobre temáticas relacionadas con la medicina y el área de la salud. Su longitud máxima no debe exceder las 1.500 palabras y 20 referencias.

## 2.5. Reporte de caso

Documento que presenta los resultados de un estudio sobre una situación particular con el fin de dar a conocer las experiencias técnicas y metodológicas consideradas en un caso específico; incluye una revisión breve de la literatura relevante. Junto a su postulación debe anexarse el Formato de cumplimiento de normatividades éticas. Responde a una estructura flexible. Su longitud máxima no debe exceder de 1.000 palabras y 20 referencias. Se sugiere al menos una figura y una tabla.

## 2.6. Carta al editor

Texto en el que se expresan posiciones críticas, analíticas o interpretativas sobre los documentos publicados en la Revista que, a juicio del Comité Editorial, constituyen un aporte importante a la discusión del tema por parte de la comunidad científica de referencia. Responde a una estructura flexible. Su longitud máxima no debe exceder las 400 palabras y máximo 5 referencias.

## 2.7. La Academia

Texto en los que se desarrollan temáticas relacionadas con la Academia Nacional de Medicina de Colombia. Responde a una estructura flexible.

## 2.8. Historia de la medicina

Artículos relacionados con la historia de la medicina que se consideren aportes valiosos para las ciencias biomédicas, responden a un soporte bibliográfico y argumentativo suficientemente desarrollado. Responde a una estructura flexible.

## 2.9. Reseña bibliográfica

Texto escrito por un experto donde se presenta y analiza de forma resumida el contenido de un libro de interés para los lectores de la revista. Responde a una estructura flexible.

## 2.10. Obituarios

Texto escrito por un profesional del área en homenaje a póstumo a algún académico de la institución fallecido. Responde a una estructura flexible.

## 3. Estructura y organización de los artículos

### 3.1. Página inicial

La primera página del manuscrito debe contener:

- a. Título del trabajo **en español e inglés**: debe ser conciso, pero informativos sobre el contenido central de la publicación.
- b. El o los autores, identificados con sus nombres y apellidos completos. Al término de cada nombre de autor debe ir un número en superíndice para identificar su filiación.
- c. Filiación de los autores: grados académicos (título de pregrado y último posgrado); nombre de la o las secciones, departamentos, servicios e instituciones a las que perteneció dicho autor durante la ejecución del trabajo; ciudad, país.
- d. Nombre, dirección, teléfono con los indicativos o códigos correspondientes, ciudad, país y correo electrónico del autor principal o el autor con el que se va a establecer la comunicación durante el proceso.
- e. Fuente de apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (beca), equipos, drogas, o todos los anteriores. Se debe declarar toda la ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio; en la recolección, análisis o interpretación de los datos, y en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

### 3.2. Resumen

Resumen de no más de 300 palabras de extensión que recoge los propósitos del estudio o investigación, el material y métodos empleados, los resultados principales y las conclusiones más importantes. Debe figurar la versión **en español e inglés**. Se debe utilizar el modelo de resumen estructurado y no emplear abreviaturas no estandarizadas.

### 3.3. Palabras clave

Los autores propondrán entre 3 y 6 palabras claves, las cuales deben figurar en la lista de los descriptores DeCS, **en español**, y MeSH, **en inglés**; accesibles en <http://decs.bvs.br/> y <http://www.nlm.nih.gov/mesh/> respectivamente.

### 3.4. Introducción

Sintetiza la racionalidad del estudio y expresa el propósito del trabajo. Es recomendable solo citar las referencias bibliográficas que sean estrictamente concernientes al estudio.

### 3.5. Materiales y métodos

Dan cuenta de la selección de los sujetos estudiados: pacientes o animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. En

este apartado, se identifican los métodos, instrumentos o aparatos y procedimientos empleados con la precisión adecuada para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados.

Si se emplearon métodos establecidos de uso frecuente (incluyendo métodos estadísticos) es preferible nombrarlos y citar las referencias respectivas. Cuando los métodos han sido publicados, pero no son bien conocidos se deben proporcionar las referencias y anexar una breve descripción. Si los métodos son nuevos o se aplicaron modificaciones a métodos establecidos deben describirse con precisión, justificando su empleo y enunciando las limitaciones.

Siempre que se hayan realizado experimentos en seres humanos es necesario hacer explícito si los procedimientos respetaron normas éticas acordadas en la Declaración de Helsinki (actualizada en 2013) y si los casos fueron revisados y aprobados por un comité ad hoc de la institución en la cual se efectuó el estudio. Cuando lo soliciten los editores, los autores deberán adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios en animales de experimentación se deben acompañar de la aprobación por el respectivo Comité de Ética.

Asimismo es preciso identificar los fármacos y compuestos químicos empleados con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración; y a los pacientes mediante números correlativos. En ningún caso el autor debe mencionar las iniciales de los nombres de los pacientes, ni los números de fichas clínicas del hospital. Es preciso señalar el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados.

### 3.6. Los resultados

Los resultados deben presentarse siguiendo una secuencia lógica y concordante. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras, pero no simultáneamente en ambas. Se pueden destacar las observaciones importantes en el texto evitando repetir los datos que se presentan en las tablas o figuras. El autor debe evitar mezclar la presentación de los resultados con la discusión, la cual se debe incluir en la sección respectiva.

### 3.7. Discusión

Se deben discutir aquellos aspectos nuevos e importantes que aportan el artículo y las conclusiones que se proponen a partir de ellos. Es preciso hacer explícitas las concordancias o discordancias de los hallazgos con las limitaciones comparándolas con otros estudios relevantes. Es pertinente buscar que

las conclusiones correspondan con los propósitos del estudio propuestos en la Introducción. Es recomendable evitar formular conclusiones que no estén respaldadas por los hallazgos.

### 3.8. Conflicto de intereses

Indique si los hay o no.

### 3.9. Financiación

Indique si la hubo o no.

### 3.10. Agradecimientos

Expresa el agradecimiento a las personas e instituciones que hicieron contribuciones sustanciales al trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían atribuir un apoyo a los resultados del trabajo y sus conclusiones.

### 3.11. Referencias

Recoge las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Se identifican mediante números arábigos escritos entre paréntesis al final de la frase o párrafo en que se les alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras se deben numerar en la secuencia que corresponda a la primera vez que se citen en el texto. No se aceptan referencias no publicadas. Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

El formato de citación es el aceptado por el International Committee of Medical Journal Editor (ICMJE) en los Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (**normas Vancouver**). Se recomienda incluir los números DOI. Pueden verse ejemplos en el siguiente link: <https://goo.gl/XdCdmS> o en el manual de citación que puede solicitarse a través del correo electrónico [revistamedicina@anm-decolombia.org.co](mailto:revistamedicina@anm-decolombia.org.co)

En el caso de los artículos de revisiones, estos deben tener un mínimo de 50 referencias.

### 3.12. Tablas

Cada tabla debe presentarse dentro del documento e inmediatamente después de mencionarla, no al final del documento a manera de apéndice; numérelas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido sin necesidad de buscarlo en el texto. Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Para todas las abreviaturas no estándar, y cuando se requiera, use notas aclaratorias y agréguelas al pie de la tabla. El formato de presentación es en borde sencillo y la misma fuente del texto.

Se aceptan seis tablas o figuras como máximo. Se recomienda citar en caso que no sea una elaboración propia y si lo es debe figurar explícitamente.

### 3.13. Figuras

Se denomina Figura cualquier ilustración que no sea tabla (p. ej. gráficos, radiografías, electrocardiogramas, ecografías, fotografías, dibujos, esquemas, etc.). Los gráficos deben ser dibujados por un profesional, o empleando un programa computacional adecuado, pues se deben presentar con una resolución mínima de 300 dpi. **Las figuras deben aparecer tanto en el texto, inmediatamente después de ser nombrada, como en un archivo adjunto en blanco y negro cuando sea posible.** Las letras, números, flechas o símbolos deben ser claros, nítidos y tener un tamaño suficiente para que sean legibles cuando la figura se reduzca de tamaño en la publicación. Los títulos y leyendas no deben aparecer en la figura, sino que se incluirán debajo de la misma.

Los símbolos, flechas o letras empleadas en las fotografías de preparaciones microscópicas deben tener tamaño y contraste suficientes para distinguirlas de su entorno. Cada figura debe citarse en el texto en orden consecutivo. Si una figura reproduce un material ya publicado se debe señalar la fuente de origen y es preciso obtener permiso escrito del autor y del editor para reproducirla en el trabajo. Las fotografías de personas deben cubrir parte(s) de su rostro para proteger su anonimato, de lo contrario el autor debe enviar copia de la carta de autorización para su publicación.

### 3.14. Unidades de medida

Es recomendable utilizar unidades correspondientes al sistema métrico decimal y seguir las aceptadas internacionalmente.

## 4. Formatos

### 4.1 Declaración de originalidad;

### 4.2 Garantías y cesión de derechos;

### 4.3 Declaración de cumplimiento normatividades éticas;

### 4.4 Carta remisoría

Los documentos deben ser entregados junto con el manuscrito original, cualquiera sea su naturaleza:

artículo de investigación, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor, u otra, proporcionando los datos solicitados, la identificación y firmas a mano de los autores. Estos formatos están disponibles en español e inglés y los puede descargar desde la página web de la Revista Medicina, ingresando en: <https://revistamedicina.net/>.

## 5. Sobre la evaluación por pares

Los trabajos presentados son sujetos inicialmente a una evaluación por parte del Comité Editorial, de la adecuación a los requisitos formales exigidos por la revista, señalados en el apartado *Indicaciones para los autores*. En todo caso, los artículos deben ser inéditos y no se aceptan traducciones de artículos ya publicados en otras revistas. Una vez certificado el cumplimiento de los requisitos formales, los documentos se someten a evaluación por pares académicos en la modalidad de doble ciego. La nómina de árbitros consultados para el volumen se publica una vez al año en el número final.

Durante el proceso, el Comité Editorial asigna dos o más pares evaluadores expertos en las temáticas desarrolladas en cada artículo. El plazo máximo para la emisión del concepto por pares es de 20 días calendario a partir de la aceptación de la solicitud de evaluación. Si el artículo es rechazado, se notificará a los autores y se les hará envío de los conceptos para su consideración. Para ser aprobado, el artículo deberá contar con mínimo dos conceptos aprobatorios (publicar con cambios, publicar sin modificaciones). En caso de disenso, se enviará el material a un par académico extra para tomar una decisión final: aceptar o rechazar. Una vez se cuenta con las dos evaluaciones, se enviarán los conceptos al autor para realizar las adecuaciones a que haya lugar; el autor y el editor gozan de la libertad para aplicar aquellos cambios que consideren relevantes. Una vez recibidas las evaluaciones se contará con un plazo máximo de cinco días calendario para la corrección del texto.

Una vez recibido el artículo con cambios, será enviado al proceso de corrección de estilo y diagramación, tras lo cual, se les compartirá a los autores para su aprobación final. Los autores deberán responder en un plazo no mayor a tres días calendario con sus apreciaciones.

El presente número de la Revista Medicina desarrolla una revisión detallada sobre el diagnóstico temprano y la prevención del cáncer que son vitales para reducir la mortalidad y el costo de la atención sanitaria, permitiendo el uso de intervenciones diagnósticas y terapéuticas con menor complejidad que buscan un mayor impacto clínico la curación de la enfermedad.

El diagnóstico temprano es una estrategia crucial en salud pública dirigida a impactar los factores de riesgo modificables y el complejo curso biológico del cáncer.

**Académico Andrés Cardona Z.**  
*Director de Investigación y Educación CTIC.*

# MEDICINA

Revista científica arbitrada de la Academia Nacional de Medicina de Colombia

Fundada como Revista Médica en 1873

[www.revistamedicina.net](http://www.revistamedicina.net)  
[revistamedicina@anmdocolombia.org.co](mailto:revistamedicina@anmdocolombia.org.co)

730 ediciones, 583 de 1873;  
edición No. 148 desde 1978