

Revista Colombiana de Cancerología

Volumen 23

ISSN 0123-9015 e-ISSN 2346-0199

Número 4

Octubre - Diciembre / 2019



Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

Editorial

La prevención y el monitoreo del consumo del tabaco: una decisión política

Carolina Wiesner Ceballos

Artículos Originales

Impacto de la modificación de la exposición a factores de riesgo en la incidencia de cáncer de cavidad oral en Colombia a 2050

Holman Duvan Ballesteros, Hernán Vargas, Andrés Duarte, Esther de Vries, Martha Cotes

Carga de enfermedad atribuible al uso de tabaco en Colombia y potenciales beneficios sanitarios y económicos del aumento del precio del cigarrillo mediante impuestos

Esperanza Peña, Diana Osorio, Joaquín Caporales, Federico Augustovski, Andrea Alcaraz, Ariel Bardach, Aurelio Mejía, Andrés Pichón-Rivière, Óscar Gamboa

Adaptación transcultural al español de la escala Distress Management del NCCN versión 2.2018 para su utilización en pacientes oncológicos en Colombia

Sofía Muñoz, Ricardo Sánchez, Ligia del Toro

Reportes de caso

Osteosarcoma de alto grado originado en un tumor filodes maligno

Patricia López, Juan Carlos Vergel Martínez, Luis Guzmán, Carlos Lehmann

Pseudoaneurisma micótico por embolismo séptico en paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda

Amalia Patricia Ojeda, Juliana Jimenez, Adalberto Gómez, Ruben Montoya, Roy Sanguino.



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



Revista Colombiana de Cancerología

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

ISSN 0123-9015 e-ISSN 2346-0199 Publicación trimestral

Editor Jefe

Carolina Wiesner Ceballos

Directora General, Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Editora asistente

Julie Milena Galvis Jiménez

Editora asistente. Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer. Universidad de Salamanca/CSIC. España

Secretaria del Comité Editorial

María Esperanza Garzón

Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Corrección de estilo

Carlos David Contreras

Comité Editorial

Jesús Pérez Losada

Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC)/CSIC-Universidad de Salamanca. España

Carmen García Macías

Servicio de Patología Molecular Comparada
Centro de Investigación del Cáncer- IBMCC
Universidad de Salamanca-CSIC. España

Raúl Murillo Moreno

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

Luis Felipe Torres

Grupo Radioterapia Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Enrique Cadena

Dpto Cirugía, Unidad de Otorrinolaringología,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia

Carlos Arturo Hernández

Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C.
Colombia

Ricardo Sánchez

Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia.

Jovanny Zabaleta

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

Stefano Vinaccia Alpi

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

Sandra Milena Quijano Gómez

Grupo de Inmunobiología y Biología Celular. Departamento de Microbiología, Pontificia Universidad Javeriana. Colombia

Jean Paul Vernot

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia

Alfredo Romero

Grupo Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Carlos Duarte

Facultad de Medicina, Posgrado Cirugía Oncológica, Universidad Militar Nueva Granada. Colombia

Ricardo Bruges

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

María Mercedes Bravo

Grupo Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Marion Piñeros

Cancer Surveillance Section, International Agency for Research on Cancer. France

Mónica Molano

Medical Scientist. The Royal Women's Hospital. Australia

Luis Carvajal

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

Comité Científico

Héctor Posso

Universidad Militar Nueva Granada - Unimilitar

Sandra Ximena Franco

Administradora Country S.A. Operador Clínica Del Country

María Alejandra Picconi

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - ANLIS "Dr. Malbrán"

Hugo Marsiglia

Instituto Madrileño de Oncología - IMO

Beatriz Pineda

Fundación Sembrar Futuro

Natalia Olaya

Universidad De Antioquia - Udea

Miriam Lucía Rodríguez

Fundación Santa Fé De Bogotá - Fsfb

Francesco Giammarile

Université Claude Bernard Lion 1

Belén Lloveras Rubio

UIC Barcelona

Jesús Medina

University of Oklahoma College of Medicine

Francisco Renán Aguayo

Pontificia Universidad Católica de Chile

Revista Colombiana de Cancerología

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología



© 2019 Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.



Edición y administración:
Instituto Nacional de Cancerología
avenida 1a No. 9-85,
apartado aéreo 17158,
Bogotá, D.C., Colombia.
Teléfono. (571) 3340762, 3340785,
3340796 o al fax (571) 3340760

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

Teléfono. (571) 3340762, 3340785, 3340796 o al fax (571) 3340760 - Home page: <http://www.cancer.gov.co>, correo electrónico: revista@cancer.gov.co.

Tarifa postal reducida No 2009-392.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. se reserva todos los derechos, incluso los de traducción en Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Chile y todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia,

grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

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

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

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

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

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

La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:



Imagen de portada: Instituto Nacional de Cancerología. Sociedad Médica Javeriana
Curso de Cancerología, 1956

SUMARIO

Editorial

- La prevención y el monitoreo del consumo del tabaco: una decisión política
Carolina Wiesner Ceballos 124

Artículos originales

- Impacto de la modificación de la exposición a factores de riesgo en la incidencia de cáncer de cavidad oral en Colombia a 2050
Holman Duван Ballesteros, Esther de Vries, Andrés Duarte, Hernán Varga, Martha Cotes..... 126

- Carga de enfermedad atribuible al uso de tabaco en Colombia y potenciales beneficios sanitarios y económicos del aumento del precio del cigarrillo mediante impuestos
Esperanza Peña-Torres, Diana Osorio, Óscar Gamboa, Joaquín Caporale, Federico Augustovski, Andrea Alcaraz, Ariel Bardach, Aurelio Mejía, Andrés Pichon-Riviere 135

- Adaptación transcultural al español de la escala Distress Management del NCCN versión 2.2018 para su utilización en pacientes oncológicos en Colombia
Sofía Muñoz, Ricardo Sánchez, Ligia del Toro 144

Reportes de caso

- Osteosarcoma de alto grado originado en un tumor filodes maligno
Patricia López, Juan Carlos Vergel-Martínez, Luis Guzmán, Carlos Lehmann 152
- Pseudoaneurisma micótico por embolismo séptico en paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda
Amalia Ojeda, Juliana Jiménez, Adalberto Gómez, Rubén Montoya, Roy Sanguino 158

CONTENTS

Editorial

- The prevention and monitoring of tobacco consumption: a political decision
Carolina Wiesner Ceballos 124

Original Articles

- Impact of modification of risk factor prevalence on the incidence of oral cavity cancer in Colombia by the year 2050.
Holman Duvan Ballesteros, Esther de Vries, Andrés Duarte, Hernán Vargas, Martha Cotes 126

- Disease burden attributable to smoking in Colombia and potential economic and health benefits of price increase through taxes
Esperanza Peña-Torres, Diana Osorio, Óscar Gamboa, Joaquín Caporale, Federico Augustovski, Andrea Alcaraz, Ariel Bardach, Aurelio Mejía, Andrés Pichon-Riviere 135

- Transcultural adaptation to spanish of the Distress Management NCCN scale version 2.2018 for use in cancer patients in Colombia
Sofía Muñoz, Ricardo Sánchez, Ligia del Toro 144

Case Reports

- High grade osteosarcoma originated in a malignant phyllodes tumor
Patricia López, Juan Carlos Vergel-Martínez, Luis Guzmán, Carlos Lehmann..... 152
- Mycotic aneurism for septic embolism in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia
Amalia Ojeda, Juliana Jiménez, Adalberto Gómez, Rubén Montoya, Roy Sanguino 158

EDITORIAL

La prevención y el monitoreo del consumo del tabaco: una decisión política

The prevention and monitoring of tobacco consumption: a political decision

El consumo de tabaco produce cáncer y mata a la mitad de sus consumidores (1). A pesar de que durante la primera mitad del siglo XX el mayor número de muertes se presentaba en los países de altos ingresos, una serie de hechos modificaron este patrón y en la actualidad el 80% de las muertes se presenta en los países de medianos y bajos ingresos (1). Tanto la liberalización del mercado, la remoción de las barreras comerciales que determina una baja en los precios, la mayor inversión que empezó a hacer la industria tabacalera en publicidad y promoción del cigarrillo como la ausencia de una regulación sobre el consumo determinaron una demanda creciente en estos últimos países (2).

En la segunda mitad del siglo XX, luego que la evidencia científica fue convincente e incontrovertible respecto de la asociación entre consumo de tabaco y cáncer, el sector salud empezó a promover el control del consumo del tabaco basado en modelos de cambio del comportamiento individual y en estrategias educativas para los niños y jóvenes, que en realidad tenían muy bajo impacto (3). Hacia la década de los setentas ya se contaba con evidencia sobre los determinantes de las diferencias de consumo entre países de bajos y altos ingresos; en los primeros, donde el precio es menor, se registraba claramente un mayor consumo, mientras que en aquellos con mayor precio, el consumo era menor (2, 4). Es así como el Banco Mundial señaló que un incremento en el 10% del impuesto disminuiría entre un 4% a 5% el consumo (2). La evidencia acumulada demostró al mundo que las medidas más importantes para el control del tabaco se toman en el nivel político.

En 1999 la Organización Mundial de la Salud propuso la definición del Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT OMS) que hasta 2005 entró en vigencia. Este convenio marco se constituyó en el primer instrumento internacional e intersectorial que definió medidas para el control de la demanda y la oferta de tabaco; además se concretó para hacer frente a las estrategias que la industria transnacional establece para promover la adicción al tabaco entre la población más vulnerable y fácilmente influenciada, como son los niños y los adolescentes. El convenio plantea que

una de las medidas más efectivas para el control del tabaco es el incremento en los impuestos.

Colombia en el año 2006 se adhirió al CMCT OMS y en 2009 reglamentó su implementación (5); en el marco de la reforma tributaria de 2016 incorporó un impuesto específico fijo a los productos de tabaco de 50 centavos de dólar por cajetilla de 20 unidades (6). Colombia aún se encuentra entre los países que tiene el precio más bajo en el continente americano de US\$ 2,19, pues el precio de una cajetilla de cigarrillo en esta región de la marca más vendida en cada país oscila entre US\$ 2 y US\$22 dólares (7).

A este respecto, en este número de la Revista Colombiana de Cancerología, Peña E, *et al.* evalúan el potencial efecto sanitario y económico del aumento de impuesto en los cigarrillos mediante el diseño de un modelo de simulación. En su investigación se evidenció que “las enfermedades relacionadas con el cigarrillo representan un costo directo anual al sistema de salud de más de 4,5 billones de pesos, mientras la recaudación impositiva por la venta de cigarrillos apenas logra cubrir un 10% de este gasto”. En este sentido, los autores encuentran que con el aumento del 50% sobre el precio actual favorecería la reducción de enfermedades, así como la recaudación impositiva con un beneficio económico de 8 billones en 10 años. Los autores en su estudio respaldan “el aumento del precio en los cigarrillos, incluido en la reforma tributaria de 2016 y muestran que existe un margen para un mayor incremento del precio”.

El reto hacia el mediano plazo es poder medir el impacto que tiene el impuesto al cigarrillo sobre el consumo de tabaco en los niños de 13 a 15 años. La herramienta que se ha diseñado para ello es la Encuesta Mundial de Tabaquismo en Jóvenes, diseñada por la Organización Mundial de la Salud y que debe ser realizada cada cinco años en el marco de la vigilancia epidemiológica del cáncer y sus factores de riesgo (8).

Las dos primeras encuestas en Colombia fueron realizadas por el Instituto Nacional de Cancerología: la primera en Bogotá, el año 2001 registró una prevalencia de consumo de

tabaco en jóvenes de 13 a 15 años de 32% (9) y la segunda se realizó en 2007 en cinco ciudades donde se encuestaron 663.703 niños de ese grupo de edad y mostró una prevalencia de 29,9% (10). Los resultados de la última encuesta fueron difundidos en 2016 y mostró una prevalencia de 20% (11). Como esa última encuesta fue realizada antes de la reforma tributaria no se pudo evaluar el impacto que el impuesto habría podido tener sobre el consumo en la población joven. Posterior a la reforma, se han realizado otras encuestas como la de Encuesta Nacional de Calidad de Vida donde se tomó la decisión de incluir el tema de consumo de tabaco. Dado que esta encuesta se realiza en los hogares, la probabilidad que los niños y los jóvenes contesten certeramente frente a sus padres es baja, lo que subestima la magnitud del consumo. No sorprende por ello que los datos registrados en la Encuesta Nacional de Calidad de Vida en 2017, donde se encuestaron 6.861 niños y jóvenes entre 10 a 17 años, se encontrara una prevalencia de consumo de 0,8% (12). En vista de lo anterior, se espera que el Instituto Nacional de Cancerología pueda continuar con la función de la vigilancia del consumo de tabaco en jóvenes utilizando la misma metodología (encuesta anónima en los colegios) y así hacer monitoreo continuo de esta importante intervención en salud pública que tanto aporta para el control del cáncer en Colombia.

Carolina Wiesner Ceballos
Directora General
Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E

Bibliografía

1. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025, second edition. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Jha P, Chaloupka FJ. Curbing the epidemic governments and the economics of tobacco control. Washington, D.C.: The World Bank; 1999. Available from: <http://www.worldbank.org/icebox.ingenta.com/content/wb/397>
3. International Union against C. Evidence-based cancer prevention: strategies for NGOs. Geneva: International Union Against Cancer; 2004.
4. Organización Panamericana de la S. Tabaco o salud: Situación en las Américas: Un informe de la Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud; 1992.
5. Colombia. Congreso de la República. Ley 1335, Ley antitabaco: "Disposiciones por medio de las cuales se previenen daños a la salud de los menores de edad, la población no fumadora y se estipulan políticas públicas para la prevención del consumo del tabaco y el abandono de la dependencia del tabaco del fumador y sus derivados en la población colombiana" (2009 jul 21).
6. Colombia. Congreso de la República. Ley 1819, Reforma tributaria estructural: "Por medio de la cual se adopta una reforma tributaria estructural, se fortalecen los mecanismos para la lucha contra la evasión y la elusión fiscal, y se dictan otras disposiciones." (2016 dic 29).
7. Tobacco Free Initiative (TFI). WHO report on the global tobacco epidemic 2017 [Internet]. WHO; 2017.
8. Centro Latinoamericano de Investigaciones C. Encuesta mundial de tabaquismo en jóvenes = Global youth tobacco survey Bolivia : 2000-2003. La Paz: OPS; 2004.
9. Wiesner CC, Penaranda D. Encuesta Mundial de Tabaquismo en jóvenes reporte de Bogotá, Colombia. Rev Colomb Cancerol. 2002;6(4):5-14.
10. Pardo C, Piñeros M. Consumo de tabaco en cinco ciudades de Colombia, Encuesta Mundial de Tabaquismo en Jóvenes (EMTJ), 2007. Biomédica. 2010;30(4):509-18. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v30i4.289>
11. Ministerio de salud Gobierno de Chile. Encuesta mundial de tabaquismo en jóvenes (EMTJ) 2016 [internet]. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/EMTJ2016_17_10_2017_VF.pdf
12. Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas DANE. Encuesta nacional de calidad de vida (ECV) 2017. Bogotá: DANE; 2018.

ORIGINAL

Impacto de la modificación de la exposición a factores de riesgo en la incidencia de cáncer de cavidad oral en Colombia a 2050

Impact of modification of risk factor prevalence on the incidence of oral cavity cancer in Colombia by the year 2050.

Holman Duvan Ballesteros^{a,b}, Esther de Vries^c, Andrés Duarte^d, Hernán Vargas^e, Martha Cotes^b

^a Maestría en epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C., Colombia

^b Unidad funcional de Oncología Radioterápica y Física Médica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^c Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C., Colombia

^d Departamento de Medicina Preventiva y Social, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C., Colombia

^e Secretaría Distrital de Salud, Laboratorio de Salud Pública, Secretaría Distrital de Salud., Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Holman Duvan Ballesteros Correo electrónico: ballesterosh_87@hotmail.com

Fecha de sometimiento: 10/09/2018 Fecha de aprobación: 16/09/2019

Disponible en Internet el 06 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE:

Neoplasias de la boca;
Epidemiología;
Simulación por computador

Resumen

Introducción: En Colombia, en el periodo 2007-2011, se estima que se diagnosticaron alrededor de 1.500 casos de cáncer de cavidad oral y que por esta causa fallecieron 500 personas, en su mayoría eran hombres. La etiología de esta enfermedad está relacionada con el virus del papiloma humano y, el consumo de alcohol y de cigarrillo. Este estudio buscó cuantificar el efecto en la incidencia del cáncer de cavidad oral del cambio hipotético en la prevalencia de factores de riesgo como consumo de alcohol y, de cigarrillo e infección por virus del papiloma humano en Colombia para el periodo 2015-2050.

Métodos: Modelo de simulación macro basado en datos secundarios.

Resultados: Según los escenarios simulados, al eliminar el consumo de cigarrillo, alcohol e infección por virus del papiloma humano en la población colombiana probablemente sería posible evitar del 27,6% al 82,1% de los casos nuevos de cáncer de cavidad oral en el país en el periodo 2015-2050.

Conclusiones: Bajo los supuestos de un escenario basado en las expectativas de la OMS, las estimaciones del modelo elaborado prevé un posible aumento de los casos de cáncer de cavidad oral asociados al consumo de alcohol y un bajo impacto en la prevención con las medidas actuales, por lo que puede ser necesario que se pongan en marcha acciones para disminuir el consumo de alcohol, así como de cigarrillo. Aunque la dirección de los cambios está bien demostrada en los resultados, es importante tener en cuenta que un modelo de simulación depende de muchos supuestos y por ende tiene limitaciones.

KEYWORDS:

oral cavity neoplasms,
epidemiology, compu-
ter simulation

Abstract:

Introduction: It is estimated that in the period 2007-2011, around 1500 new cases of oral cavity were diagnosed in Colombia, and that around 500 people died of this cause, the majority men. The etiology of this disease is related to the human papilloma virus, alcohol and cigarette use. This study tries to quantify the effect on oral cancer incidence of a hypothetical change in the prevalence of these risk factors in the period 2015-2050.

Methods: macrosimulation models based on secondary data.

Results: According to the simulated scenarios, elimination of cigarette and alcohol use and elimination of infection by the human papillomavirus in the Colombian population, would probably prevent 27.6 % to 82.1 % of all new cases of oral cavity cancer expected to occur in the period 2015-2050.

Conclusions: according to the projections produced by the World Health Organization and the models we specified, there will be a potential increase in the number of new patients diagnosed with oral cavity cancer associated with the use of alcohol and a low impact of the interventions currently in place. It will be necessary to implement measures to decrease alcohol consumption and sustain current efforts to reduce cigarette use. It is important to take into account the limitations of the simulation models.

Introducción

Al nivel global se diagnostican alrededor de 410.000 nuevos casos de cáncer de cavidad oral al año y el 60% de ellos provienen de países en vía de desarrollo y se encuentran en estadios avanzados (1-3). En Colombia, en el periodo 2007- 2011 se estima que diagnosticaron alrededor de 1.500 casos nuevos anualmente y por esta causa fallecieron 500 personas, en su mayoría eran hombres (1).

La etiología del cáncer de cavidad oral está relacionada con el consumo de alcohol, cigarrillo y el virus papiloma humano (VPH) de alto riesgo (4). A nivel mundial, el 75% de los casos se asocian al consumo de alcohol y cigarrillo y del 15% al 20% con la infección por VPH (5). En Colombia existen actualmente varias iniciativas para reducir la prevalencia del tabaquismo en la población general y para prevenir la infección por VPH en la población femenina (6). La Organización Mundial de la Salud (OMS), basada en las intervenciones implementadas en el país para reducir la prevalencia del tabaquismo, proyecta que en 2025 habrá una disminución de la prevalencia del consumo de cigarrillo del 68,9% en hombres y del 61,7% en mujeres (7).

Este trabajo estimó el riesgo atribuible poblacional asociado al consumo de alcohol, cigarrillo e infección por VPH para cáncer de cavidad oral en Colombia. Se presentan escenarios hipotéticos de cambios en la prevalencia de exposición a estos factores de riesgo en la población colombiana y sus efectos sobre la incidencia de cáncer de cavidad oral en el país.

Materiales y métodos

Se elaboró un modelo de macrosimulación basado en la incidencia de cáncer de cavidad oral estimada por edad y sexo para Colombia, los factores etiológicos conocidos, exposición a cigarrillo, alcohol, VPH, y la prevalencia de estos factores. Con el software PREVENT 3.01, proyectamos el potencial impacto en la incidencia de cáncer de cavidad oral en Colombia para el periodo entre 2015 y 2050 bajo

escenarios hipotéticos modificando la prevalencia del consumo de alcohol, cigarrillo y de infección por VPH (8-9).

Este modelo usa datos de tasas de incidencia específicas por: edad y género, proyecciones poblacionales, prevalencia de factores de riesgo y riesgos relativos asociados para estimar la carga de enfermedad al futuro, bajo escenarios de cambios en la prevalencia de exposición a factores de riesgo.

Información incluida en el modelo:

Población colombiana

Las proyecciones demográficas para Colombia que sirven de base para los cálculos de tasas y número de casos esperados fueron basados en las proyecciones producidas por la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), la cual se encuentra discriminada por edad y género para cada uno de los años del horizonte temporal establecido para el modelo (10). Se presenta la incidencia de cáncer de cavidad oral. Se utilizaron las tasas de incidencia estimadas por edad y género para el periodo 2007-2011 del Instituto Nacional de Cancerología (INC) (1, 11).

Medidas de asociación

Basado en una búsqueda de revisiones sistemáticas en Medline, se seleccionaron publicaciones en español o inglés que incluyeran pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de cavidad oral con al menos uno de los factores de riesgo para cáncer de cavidad oral del modelo. Se evaluó la calidad con la herramienta de *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) para cada estudio en particular y se seleccionaron las siguientes medidas de asociación ver tabla 1, tabla suplementaria 1 y 4.

Prevalencia de consumo de cigarrillo, alcohol y VPH

La prevalencia de cigarrillo y alcohol fueron obtenidas de la Encuesta Nacional de Salud Mental 2015 (15). Como en

Tabla 1. Artículos seleccionados para el modelo sobre la asociación entre cáncer de cavidad oral y VPH, alcohol y cigarrillo

Año	Autor	VPH OR IC 95%	Cigarrillo OR IC 95%	Alcohol OR IC 95%	Alcohol y cigarrillo OR IC 95%	Calidad SIGN
2011	Syrjanen (12)	3,86 (2,16 - 6,86)	-	-	-	Aceptable
2015	V Bagnardi (13)	-	-	1,83 (1,62 - 2,07)	-	Aceptable
2009	Hashibe (14)	-	1,74 (1,10 - 2,76)	-	4,78 (2,59 - 8,81)	Aceptable

esta encuesta los datos individuales estuvieron disponibles para los investigadores, también se calculó la prevalencia por edad y sexo de cada exposición, la prevalencia de exposición simultánea a alcohol y cigarrillo, información difícil de obtener de otras encuestas. La exposición conjunta a estos factores de riesgo es importante dado que la literatura reporta interacciones entre exposición a alcohol y tabaco para el riesgo de cáncer de cavidad oral (14, 16).

La prevalencia de infección oral con VPH se estimó a partir de la prevalencia de infección genital medida en Bogotá en el 2015 en hombres y en el 2016 en mujeres, y se ajustó por un factor de corrección de 0,068 tomado de la relación entre prevalencia de infección oral y genital reportada en la literatura (17, 18). Las prevalencias utilizadas en el modelo de las tres exposiciones están presentadas en tablas suplementarias 2 y 3.

Escenarios modelados

Para cada factor de riesgo se realizaron dos escenarios: el primero para estimar el riesgo atribuible en que se compara la prevalencia actual de exposición a los factores de riesgo con el escenario en que la prevalencia del factor de riesgo baja a cero y el segundo escenario tenía en cuenta las proyecciones en la prevalencia de los factores de riesgo. Para consumo de cigarrillo y alcohol se utilizaron para este segundo modelo las proyecciones de la OMS y para la prevalencia de infección por VPH oral, se hicieron proyecciones basadas en las coberturas de la vacuna contra VPH en Colombia. Los cambios en la prevalencia según los dos escenarios están en la tabla 2.

Tiempo de retraso y latencia

El tiempo de latencia (LAT) se refiere al periodo de tiempo entre la exposición y la aparición de aumento en el riesgo de desarrollar la enfermedad. El tiempo de retraso (LAG) corresponde al periodo entre el final del tiempo de latencia y el momento en que la exposición llega a su efecto máximo en causar o evitar enfermedad. Aunque no existe evidencia fuerte, el tiempo aproximado entre la exposición al cigarrillo y el desarrollo de cáncer de cavidad oral es estimado de ser aproximadamente de 10 años, por tanto, el LAG fue modelado como 10 años (16). Para el VPH también se asumió un LAG de 10 años para desarrollar cáncer (5). La información sobre el tiempo de latencia es muy escasa en la literatura, para el modelo se asumió que es igual para todas las edades y las categorías de sexo y que permanece estable sobre el tiempo para cada combinación edad y factor de riesgo, de forma hipotética se estableció LAT de 1 año para todos los factores de riesgo.

Elaboración del modelo

El modelo PREVENT 3.01 proyectó la incidencia de cáncer de cavidad oral esperada para cada año desde el 2015 hasta el 2050. La incidencia esperada se utilizó como punto de referencia para calcular el exceso de incidencia que ocurre al realizar modificaciones en la prevalencia de los factores de riesgo y ajustar el tiempo de retraso y latencia que los afectan. Se realizó un análisis de sensibilidad con los valores extremos de los intervalos de confianza de cada uno de los *odds ratio* publicados para aproximarse a los rangos de las proyecciones.

Tabla 2. Escenarios modelados de cambios en la prevalencia de los factores de riesgo incluidos en el modelo

Factor de riesgo	Primer escenario	Segundo escenario
VHP	Eliminación de la infección por VPH	Aumentando la cobertura de la vacuna a 96% de 2019 hasta 2050
Cigarrillo	Reducción a cero del consumo de cigarrillo	Disminuir según OMS de cigarrillo, 68,9% hombres y 61,7% en mujeres en 2025 y sostener
Alcohol	Eliminar el alcohol	Aumento del alcohol de 3% en 2020 y 1,4% en 2025
Alcohol y cigarrillo	Eliminar el alcohol y cigarrillo	Aumento del alcohol de 3% en 2020 y 1,4% en 2025 + efecto de las intervenciones sobre el cigarrillo

Resultados

Según las proyecciones realizadas, de mantenerse la tendencia actual de exposición a alcohol, cigarrillo e infección por VPH, en el periodo 2015-2050 se presentarán 107.882 nuevos casos de cáncer de cavidad oral en Colombia. En el escenario hipotético de la eliminación de la infección por VPH a partir del 2016 se lograría prevenir 1.651 casos de cáncer de cavidad oral, que corresponden al 1,5% de los casos de la enfermedad en el periodo 2015-2050, la tabla 4 muestra los resultados diferenciales por género. En el segundo escenario con cobertura de la vacuna anti-VPH de 96% desde 2019 hasta 2050 sería posible prevenir 183 casos relacionados con VPH, que representan el 0,36% de la incidencia en dicho periodo (tabla 3).

En el escenario de eliminación del consumo de cigarrillo en toda la población a partir del 2016 se evitarían 14.889 casos nuevos de cáncer de cavidad oral en el periodo 2015-2050 que representan un 14,2% de la incidencia de esta enfermedad en el país en dicho periodo (tabla 4). Al incluir las proyecciones de la OMS de reducción de la prevalencia del consumo de cigarrillo de 68,9% en hombres y de 61,7% en mujeres para 2025 se podrían evitar 6.810 casos de cáncer de cavidad oral, que representan 6,3% los casos nuevos para el periodo 2015-2050 (tabla 3).

En un escenario hipotético se estimó que el efecto de la eliminación del consumo de alcohol en el periodo 2015-2050 evitaría 24.707 casos de cáncer de cavidad oral, que representan 22,9% de los casos proyectados de cáncer de cavidad oral para el periodo 2015-2050 (tabla 4). En el

modelo que incluye las proyecciones de la OMS sobre el aumento de la prevalencia del consumo de alcohol, se proyecta un aumento neto del 7% y del 8% de la prevalencia de consumo de alcohol para mujeres y hombres, respectivamente, y que representaría 2.263 casos nuevos de cáncer de cavidad oral, el 2,3% de la incidencia proyectada para el periodo 2015-2050 (tabla 3).

En el escenario que modeló la eliminación del consumo conjunto de alcohol y cigarrillo, potencialmente se evitarían 14.354 casos (12,2% de los casos nuevos previstos) en el periodo 2015-2050 (tabla 4). A partir de la intervención exclusiva sobre el consumo de cigarrillo, se modeló un segundo escenario, cuyo efecto sobre esta población se estima en una reducción de 7.551 casos nuevos de cáncer de cavidad oral, que representan el 7% de los casos relacionados con consumo conjunto de alcohol y cigarrillo para el periodo 2015-2050 (tabla 3).

Dado que las estimaciones de la fuerza de asociación entre los factores de riesgo y el riesgo de cáncer de cavidad oral no siempre son muy precisas, se decidió realizar un análisis de sensibilidad utilizando los valores extremos de los intervalos de confianza. Los resultados de estos análisis de sensibilidad se presentaron como un “intervalo” en las tablas 3 y 4. Es importante resaltar que estos intervalos no representan un intervalo de confianza de 95%, sino los resultados de los modelos aplicando los extremos de los IC95% de los *odds ratios* reportados en la literatura como el riesgo relativo modelado. Ante todo, los efectos relacionados con cigarrillo mostraron un intervalo amplio.

Tabla 3. Proporción de casos de cáncer de cavidad oral por género prevenibles a 2050 según proyecciones de OMS en el escenario 2¹.

Factor de riesgo	Hombres		Mujeres	
	Estimación (%)	Intervalo (%)	Estimación (%)	Intervalo (%)
VPH ¹	0,5	0,2; 0,9	0,3	0,1; 0,5
Cigarrillo	12,2	1,9; 23,2	5,9	0,9; 12,5
Alcohol ²	3	2,4; 3,5	1,9	1,5; 2,3
Alcohol y cigarrillo	7,2	3,4; 12,6	6,7	3,2; 11,4

¹Para VPH el modelo se construyó con una proyección hipotética de cobertura de 96%.

²Para alcohol la probabilidad representa un aumento de los casos.

Tabla 4. Fracción de impacto potencial de cáncer de cavidad oral por género en Colombia según estimaciones del modelo de Prevent

Factor de riesgo	Hombres		Mujeres	
	Estimación	Intervalo	Estimación	Intervalo
VPH	2	2; 3,9	1,1	0,4; 2,2
Cigarrillo	17,7	17,7; 33,8	9,9	1,5; 20,6
Alcohol	28,2	28,2; 33,6	17,1	13,3; 21
Alcohol y cigarrillo	12,3	12,3; 23,1	12,2	6,5; 23,2

Discusión

Según los modelos elaborados, al eliminar el consumo de cigarrillo, alcohol e infección por VPH en la población colombiana y tomando los extremos superior e inferior de los intervalos de confianza para el *odds ratio* de cada uno de los factores de riesgo sería posible evitar del 27,6% al 82,1% de los casos nuevos de esta enfermedad en Colombia en el periodo 2015-2050.

Para el alcohol la fracción atribuible del cáncer de cavidad oral es del 22,9% cercano al 28,2% estimado para hombres en nuestro estudio (19). A pesar del posible impacto de reducir el consumo de alcohol no se están tomando medidas en el país para reducir su consumo, por lo que la OMS estima que el consumo total de litros de alcohol per cápita en mayores de 15 años pasará de 6,6 litros de alcohol puro per cápita en 2015 a 6,8 litros en 2020 y 6,9 litros en 2025 (20).

Según el modelo, el 13,8% de los casos nuevos de cáncer de cavidad oral en el periodo 2015-2050 estarán asociados a consumo de cigarrillo y de cumplirse las proyecciones de la OMS sobre disminución en el consumo de tabaco, tan solo se evitará la mitad (6,3% de los casos) (19). La fracción atribuible al VPH es de 0,36%, la más baja del modelo y muy inferior al 6,9% publicada en Reino Unido (21). Esta diferencia puede ser debida a que la prevalencia en el modelo inglés fue medida en muestras de personas enfermas, lo cual probablemente infló la prevalencia y por ende la estimación de la fracción atribuible.

Los resultados del modelo deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones de la información para la elaboración de las proyecciones. Para el caso del VPH la prevalencia de infección oral por VPH no se ha cuantificado en mujeres, y en hombres solo se cuenta con información proveniente de Bogotá. Por este motivo, para tener un estimado de la frecuencia de la infección oral fue necesario ajustar la prevalencia genital por la probabilidad de infección dual (oral y genital); esto puede resultar en una simplificación del problema, sin embargo, al comparar la información del modelo la magnitud del efecto calculada con estas aproximaciones está dentro del rango publicado (21-26).

La efectividad de la vacunación en la prevención de la infección por VPH de cavidad oral y el efecto cruzado en sus parejas no vacunadas fue extrapolada de lo publicado en las cohortes costarricense y australiana debido a que no se conocen datos poblacionales, el incluir la información de los ensayos clínicos puede sobrestimar la efectividad de las intervenciones (27, 28).

La asociación entre consumo combinado de alcohol y cigarrillo con cáncer de cavidad tiene un gradiente de dosis-respuesta que no se modeló debido a la ausencia de información local sobre la prevalencia por cantidad de consumo. Es una limitación del modelo no tener en cuenta este efecto puesto que es posible que tenga impacto positivo sobre la magnitud de las estimaciones, sobre todo de los departamentos con alto consumo como Chocó, Boyacá y Cundinamarca (29).

Se utilizaron revisiones sistemáticas de la literatura como fuente de las medidas de asociación entre cáncer de cavidad oral y los factores de riesgo. Estos diseños pueden

magnificar el tamaño de la asociación entre el factor de riesgo al compararse con estudios de cohorte. Sin embargo, los pocos resultados en cohortes disponibles fueron de baja calidad metodológica o realizados en poblaciones con exposiciones inexistentes en nuestra población (12, 13, 30-35). Existe poca información sobre interacciones entre VPH, alcohol y cigarrillo, y la información está limitada a posibles interacciones a nivel genital y se debate si hay interacción o confusión entre estas variables, en caso de comprobarse sesgo de confusión se requeriría replantear el modelo actual (36, 37).

Es una fortaleza del modelo el horizonte temporal de 50 años, no obstante, al tratarse de una condición prevalente en personas entre la quinta y la sexta década de la vida es razonable esperar que el mayor impacto de las intervenciones se observará, posiblemente entre 2050 y 2070. Aunque la ENSM 2015 no fue diseñada para medir la prevalencia del consumo de alcohol y cigarrillo, su uso se considera otra fortaleza debido a que permitió cuantificar el consumo conjunto de estas sustancias, la cual es de gran importancia dada la interacción entre estos factores. Incluir las proyecciones realizadas por el INC da mayor fortaleza al estudio debido a que están basadas en la información de la base de mortalidad del DANE y los registros nacionales de cáncer que son las fuentes con mayor calidad respecto a incidencia al cumplir con los estándares exigidos por IARC (38, 39).

Existen variaciones importantes del valor de la fracción etiológica dependiendo del método usado para calcularla (tabla 5). Por ejemplo, en el caso particular de exposición combinada a alcohol y cigarrillo, Prevent estima una cifra mayor de fracción etiológica. La variabilidad puede ser explicada porque en la fórmula tradicional la prevalencia utilizada para su cálculo corresponde a una estimación global para toda la población, y no tiene en cuenta las diferencias en la prevalencia por grupos de edad, que Prevent sí tiene en cuenta. Otro factor importante que puede explicar la diferencia de las cifras es que, dentro del modelo, se ajustó la prevalencia de los consumidores de alcohol y cigarrillo por el efecto que tiene la disminución en el consumo de cigarrillo y en la fórmula tradicional solo se tiene en cuenta la prevalencia global sin ajustes. En VPH, por el contrario, no variaron de forma importante los resultados debido a que la prevalencia es similar para los grupos de edad, lo que hace que sea muy similar a la cifra global.

En Colombia, el consumo de alcohol es el factor de riesgo para cáncer de cavidad oral con la mayor fracción atribuible (22,9%), los casos nuevos relacionados con este factor de riesgo en el país probablemente aumentarán un 2,1% en los próximos 50 años. El consumo de alcohol y cigarrillo conjunto suman el 27% de fracción atribuible de los casos nuevos de cáncer de cavidad oral. De cumplirse las estimaciones de la OMS sobre la prevalencia de consumo de tabaco, dada la interacción entre estos factores, se lograría evitar un 13,3% de los casos nuevos de esta enfermedad en los próximos 50 años, por tanto, es importante iniciar y mantener las reglamentaciones y las actividades conducentes a limitar el incremento proyectado en el consumo de alcohol.

Tabla 5. Fracción etiológica calculada por el método tradicional¹ y Prevent²

Factor de riesgo	Método tradicional		Modelo Prevent de eliminación	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
VPH	1,6%	1%	2 %	1,1 %
Cigarrillo	12%	3%	17,7 %	9,9 %
Alcohol	31%	20%	28,2 %	17,1 %
Alcohol y cigarrillo	20%	18%	12,3 %	12,2 %

1. Se utilizó la fórmula $FE = \frac{(P-P')(RR-1)}{P(RR-1)+1}$

2. Para el cálculo de la fracción etiológica en Prevent se utilizó el modelo de eliminación de los factores de riesgo con LAT y LAG de cero.

Se identificaron vacíos en cifras de prevalencia de VPH en cavidad oral para el país. Se podría mejorar la disponibilidad de incidencia del cáncer del país en términos de oportunidad, cobertura nacional e información por grupo de edad disponible. Se requiere también mayor investigación sobre el comportamiento de la infección por VPH en cavidad oral en presencia de factores como alcohol y cigarrillo dado la posible interacción de estos factores.

Los resultados del estudio son aplicables para justificar y priorizar la formulación de políticas públicas que busquen disminuir la prevalencia de consumo de alcohol y cigarrillo para la prevención del cáncer de cavidad oral. El modelo es útil además para evaluar el impacto que pueden tener dichas políticas a largo plazo según el efecto esperado en la reducción de la prevalencia.

Agradecimientos

Al Doctor Jan J Barendregt (in memoriam), exmiembro del Departamento de Salud Pública del Erasmus MC, Centro Médico Universitario (en Rotterdam, Países Bajos), director y propietario del sitio web EpiGear, quien desarrolló el software PREVENT y facilitó su uso en este trabajo de investigación.

Bibliografía

- Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2007-2011. *Colomb Med*. 2018;40(1).
- Baláez A. Estudio epidemiológico del cáncer bucal en Colombia 1989-2008. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2016;64(1):75-8. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v64n1.53736>
- Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2017 Apr 1;3(4):524-48.
- Montero PH, Patel SG. Cancer of the Oral Cavity. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(3):491-508. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.006>
- D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med*. 2011;53(Suppl 1):S5-S11. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.08.001>
- Instituto Nacional de Cancerología ESE. Análisis de la Situación del Cáncer en Colombia 2015. Primera edición. Bogotá DC: Instituto Nacional de Cancerología ESE; 2017.
- World Health O. Global Report on Trends in Tobacco Smoking 2000-2025. Geneva: WHO; 2015.
- Bronnum-Hansen H. How good is the Prevent model for estimating the health benefits of prevention? *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(5):300-5. <https://doi.org/10.1136/jech.53.5.300>
- Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Trask DK, Hoffman HT. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: A National Cancer Data Base report. *Head Neck*. 2002;24(2):165-80. <https://doi.org/10.1002/hed.10004>
- Comisión Económica para América Latina y el Caribe. Bases de Datos y Publicaciones Estadísticas. CEPAL; 2015.
- de Vries E, Pardo C, Henríquez G, Piñeros M. Discrepancias en manejo de cifras de cáncer en Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2016;20(1):45-7. <https://doi.org/10.1016/j.rc-can.2016.02.001>
- Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I, Alio A, Arduino P, Campisi G, et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Diseases*. 2011;17(suppl 1):58-72. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01792.x>
- Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580-93. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.579>
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(2):541-50. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0347>
- Gómez-Restrepo C, de Santacruz C, Rodríguez MN, Rodríguez V, Tamayo Martínez N, Matallana D, et al. Encuesta Nacional de Salud Mental-ENSM 2015. *Rev colomb psiquiat*. 2016;45(S1):2-8.

16. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988;48(11):3282-7.
17. Kedarisetty S, Orosco RK, Hecht AS, Chang DC, Weissbrod PA, Coffey CS. Concordant oral and vaginal human papillomavirus infection in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142(5):457-65. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.0064>
18. Vargas H, Rodríguez DM, Gómez SL, Díaz LP, Sánchez J, Golijow CD. Identification of Human Papilloma Virus (HPV) in the oral cavity of asymptomatic colombian men. *Mol Biol.* 2015;4(4).
19. Radoi L, Menvielle G, Cyr D, Lapôtre-Ledoux B, Stücker I, Luce D, et al. Population attributable risks of oral cavity cancer to behavioral and medical risk factors in France: results of a large population-based case-control study, the ICARE study. *BMC cancer.* 2015;15:827. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1841-5>
20. World Health O. Global status report on alcohol and health 2014: World Health Organization; 2014.
21. Parkin DM. Cancers attributable to infection in the UK in 2010. *Br J Cancer.* 2011;105(Suppl 2):S49-56. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.484>
22. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):342-50. <https://doi.org/10.1038/nrc798>
23. Antonsson A, Wilson LF, Kendall BJ, Bain CJ, Whiteman DC, Neale RE. Cancers in Australia in 2010 attributable to infectious agents. *Aust N Z J Public Health.* 2015;39(5):446-51. <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12445>
24. Lingen MW, Xiao W, Schmitt A, Jiang B, Pickard R, Kreinbrink P. Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2013;49(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.07.002>
25. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(9):e609-16. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7)
26. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017;141(4):664-70. <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>
27. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068329>
28. Chow EP, Machalek DA, Tabrizi SN, Danielewski JA, Fehler G, Bradshaw CS, et al. Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(1):68 -77. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30116-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30116-5)
29. Ministerio de Salud y Protección S. Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas. 2013.
30. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Pelucchi C, Galeone C, Bagnardi V, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: Results from subgroup analyses. *Alcohol and Alcoholism.* 2013;48(1):107-18. <https://doi.org/10.1093/alcalc/ags100>
31. Radoi L, Luce D. A review of risk factors for oral cavity cancer: The importance of a standardized case definition. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2013;41(2):97-109. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2012.00710.x>
32. Petti S, Masood M, Messano GA, Scully C. Alcohol is not a risk factor for oral cancer in nonsmoking, betel quid non-chewing individuals. A meta-analysis update. *Ann Ig.* 2013;25(1):3-14.
33. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91(6):622-35. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.115392>
34. Wang AX, Xu HS, Lia KQ, Zhong XL. Meta analysis of the relationship between tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma and human papillomavirus infection. *Chinese Journal of Cancer.* 2004;23(9):1077-80.
35. Hobbs CG, Sterne JA, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA, Thomas SJ. Human papillomavirus and head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2006;31(4):259-66. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2006.01246.x>
36. Kreimer AR, Villa A, Nyitray AG, Abrahamsen M, Papenfuss M, Smith D, et al. The epidemiology of oral HPV infection among a multinational sample of healthy men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(1):172-82. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0682>
37. Schabath MB, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Salmeron J, Quiterio M, Giuliano AR, et al. Smoking and human papillomavirus (HPV) infection in the HPV in Men (HIM) study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(1):102-10. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0591>
38. Bray F, Parkin DM. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness. *Eur J Cancer.* 2009;45(5):747-55. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.032>
39. Parkin DM, Bray F. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods Part II. Completeness. *Eur J Cancer.* 2009;45(5):756-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.033>

Anexos

Tabla suplementaria 1. Resultado de búsqueda sobre la asociación entre cáncer de cavidad oral y VPH, alcohol y cigarrillo

Año	Autor	VPH OR IC 95 %	Cigarrillo OR IC 95%	Alcohol OR IC 95%	Alcohol y cigarrillo OR IC 95%	Calidad SIGN
2006	Hobbs	2 (1,2 - 3,4)	-	-	-	Aceptable
2004	Wang	8,89 (3,62 -21,8)	-	-	-	Baja calidad
2016	Chaitanya	3,37 (2,4 - 4,5)	-	-	-	Baja calidad
2011	Syrjanen	3,86 (2,16 - 6,86)	-	-	-	Aceptable
2001	Miller	5,21 (2,49 - 10,89)	-	-	-	Baja calidad
2013	Radoi	-	-	-	-	Aceptable
2013	Petti	-	-	0,78 (0,67 - 0,91)	-	Baja calidad
2013	Turati	-	-	1,32 (1,05 - 1,67)	2,92 (2,31-3,70)	Aceptable
2010	Turati	-	-	4,64 (3,78 - 5,70)	-	Aceptable
2015	Bagnardi	-	-	1,83 (1,62 - 2,07)	-	Aceptable
2009	Hashibe	-	1,74 (1,10 - 2,76)	-	4,78 (2,59 - 8,81)	Aceptable
2015	World cancer research fund international	-	-	1,24 (1,18 - 1,30)	-	Aceptable
2009	Lubin	-	-	-	-	Aceptable

Tabla suplementaria 2. Prevalencia estimada de VPH oral de alto riesgo en hombres a partir de los datos de SDS, 2015

Edad	Positivos VPH genital (%)	Prevalencia estimada de VPH oral
<20	12,2	0,008
20-25	10,1	0,007
25-30	9,4	0,006
30-35	12,2	0,008
35-40	3,7	0,003
40-45	0,0	0,000 (1)
50-55	10,0	0,007
55-60	0,0	0,000 (1)
60-65	0,0	0,000 (1)

Datos de la SDS 2016 elaborados por Vargas *et al.*, información sometida para publicación, utilizada con permiso del autor.

1. Debido a la ausencia de información se utilizó 0,6% de Vargas *et al.*

Tabla suplementaria 3. Prevalencia estimada de VPH oral de alto riesgo en mujeres a partir de Cómbita *et al.* en el modelo de cáncer de cavidad oral

Edad	Prevalencia de VPH vaginal (%)	Prevalencia estimada de VPH oral (%)
<20	20,40	0,014
20-25	18,20	0,012
25-30	10,40	0,007
30-35	11,90	0,008
35-40	6,00	0,004
40-45	7,80	0,005
45-50	2,30	0,002
50-55	2,30	0,002
55-60	5,70	0,004

Datos del INC 2016 elaborados por Combita *et al.*, información sometida para publicación, utilizada con permiso del autor.

Tabla suplementaria 4. Búsqueda sistemática de la literatura de factores de riesgo

Número	Estrategia de búsqueda	Resultados
#1	Search "Mouth Neoplasms"[Mesh]	61845
#2	Search "Risk Factors"[Mesh]	678995
#3	Search "Tobacco"[Mesh]	27367
#4	Search "Papillomaviridae"[Mesh]	28177
#5	Search "Alcohol Drinking"[Mesh]	59269
#6	Search oral cavity cancer	70693
#7	Search oral squamous cell carcinoma	26818
#8	Search (#2 OR #3 OR 4 OR 5)	777190
#9	Search (#1 OR #7 OR #8)	78356
#10	Search (#8 AND #9)	63393
#11	Search (#10) Filters: Systematic Reviews	582

ORIGINAL

Carga de enfermedad atribuible al uso de tabaco en Colombia y potenciales beneficios sanitarios y económicos del aumento del precio del cigarrillo mediante impuestos

Disease burden attributable to smoking in Colombia and potential economic and health benefits of price increase through taxes

Esperanza Peña-Torres^a, Diana Osorio^b, Óscar Gamboa^{a, d}, Joaquín Caporale^c, Federico Augustovski^c, Andrea Alcaraz^c, Ariel Bardach^c, Aurelio Mejía^b, Andrés Pichon-Riviere^c

^a Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, D. C., Colombia

^b Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Bogotá, D. C., Colombia

^c Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS-CONICET), Buenos Aires, Argentina

^d Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Bogotá, D. C., Colombia

Fecha de sometimiento: 05/10/2018 Fecha de aprobación: 16/10/2019

Disponible en Internet el 6 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE:

Uso de tabaco;
Costo de enfermedad;
Impuestos;
Colombia

Resumen

Objetivo: estimar la carga de enfermedad asociada al consumo de tabaco en Colombia y evaluar el potencial efecto sanitario y económico del aumento de precio en los cigarrillos mediante impuestos.

Materiales y métodos: se diseñó un modelo de simulación de Monte Carlo de primer orden que incorporó la historia natural, los costos y la calidad de vida de enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco en adultos. Se estimó el impacto en la prevalencia de tabaquismo y en la recaudación de diferentes escenarios de aumento de precio a través de impuestos.

Resultados: en Colombia cada año mueren 32.088 personas como consecuencia del consumo de cigarrillo y pueden atribuírsele los siguientes porcentajes: el 16% de las muertes cardiovasculares, el 13% de las producidas por accidentes cerebrovasculares, el 77% de las muertes ocasionadas por enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el 80% de las muertes por cáncer de pulmón. Las enfermedades relacionadas con el cigarrillo representan un costo directo anual al sistema de salud de más de 4,5 billones de pesos, mientras la recaudación impositiva por la venta de cigarrillos apenas logra cubrir un 10% de este gasto. Un aumento en el precio de los cigarrillos del 50% podría evitar, en un horizonte de 10 años, más de 45.000 muertes y generar recursos por 8 billones por ahorro en gastos sanitarios y aumento de recaudación.

Conclusiones: la carga de enfermedad y el costo para el sistema de salud asociados al consumo de tabaco son muy elevados en Colombia. Un aumento del precio de los cigarrillos a través de los impuestos tendría importantes beneficios tanto sanitarios como económicos.

KEYWORDS:

Tobacco use;
Cost of illness;
Taxes;
Colombia

Abstract

Objective: to estimate the burden of disease associated with tobacco consumption in Colombia and to evaluate the potential health and economic effect of the price increase in cigarettes through taxes.

Materials and methods: to estimate the burden of disease, a first-order Monte Carlo simulation model was designed that incorporated the natural history, costs and quality of life of diseases related to tobacco consumption in adults. A tax model was designed to calculate the impact on the prevalence of smoking and on the collection of different price increase scenarios.

Results: according to the proposed model, it can be estimated that in Colombia 26,464 people die every year as a result of cigarette smoking. 13% of cardiovascular deaths, 13% of those caused by strokes, 77% of deaths caused by chronic lung disease and 81% of deaths from lung cancer can be attributed to their consumption. The diseases related to cigarettes in Colombia represent a direct annual cost of more than 4 billion pesos, while the tax collection from the sale of cigarettes barely covers 10% of this expense. An increase in the price of cigarettes of 50% could prevent more than 30,000 deaths in ten years and generate resources for 7.9 billion savings in health spending and increased collection.

Conclusions: the burden of disease and the cost to the health system associated with tobacco use are very high in Colombia. An increase in the price of cigarettes through taxes would have important health and economic benefits for Colombia.

Introducción

El tabaquismo es la principal causa de enfermedades y muertes prevenibles en el mundo. Se calcula que para 2030 anualmente morirán 8 millones de personas por enfermedades atribuibles al consumo de tabaco (1). El tabaquismo se asocia con disminución de la productividad y a un impacto importante en los gastos de bolsillo de las personas, factores que contribuyen a la pobreza de los individuos (2). Además de los costos en la salud, el tabaquismo ocasiona importantes gastos en el sistema de salud que representan aproximadamente el 1% del producto interno bruto (PIB) y el 15% del gasto nacional en salud en algunos países (3).

El uso de impuestos para el tabaco, como objetivo para reducir su consumo, es relativamente nuevo en muchos países. El reciente ajuste de la Agenda de Acción Adís Abeba y la Agenda de 2030 para el Desarrollo Sostenible hace mayor énfasis en la tributación del tabaco como un medio eficaz para reducir el consumo de tabaco y los costos del tratamiento de las enfermedades asociadas a su consumo, al tiempo que se convierte en una fuente adicional de ingresos para los gobiernos (4). De igual forma, en 2015 la Organización Mundial de la Salud (OMS) instó a los gobiernos a incrementar el precio de productos de tabaco al recalcar que esta es una de las seis estrategias menos implementadas de la iniciativa MPOWER para el control del tabaco (5).

En Colombia, según la Encuesta Nacional de Salud de 2007 (que reporta los datos más recientes sobre prevalencia de tabaquismo), la prevalencia de consumo de tabaco en la población de 18 a 65 años fue de 12,8% (19,5% en hombres y 7,4% en mujeres). Por otra parte, se evidenció a través de los años una tendencia al descenso en el consumo: en 1993 fue del 21,4%, en 1998 fue del 18,9% y en 2007 de 12,8%. El 8,4% de la población es exfumadora y en 2007 la tasa de cesación fue del 40% (6).

El Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT) fue impulsado por la OMS como respuesta a la expansión de la epidemia de tabaquismo. En 2006, mediante la Ley 1109, el CMCT fue aprobado en Colombia y se realizaron actividades para implementar las medidas que estipula el Convenio. Posteriormente, en 2009 se promulgó la Ley 1335, una legislación integral en la que: se promueven los ambientes 100% libres de humo; se prohíbe totalmente la publicidad, la promoción y el patrocinio de los productos del tabaco; se advierte sobre los riesgos para la salud de los fumadores a través de las advertencias sanitarias que abarcan el 30% de cada una de las caras de las cajetillas de los productos de tabaco; se prohíbe la venta al menudeo de los productos de tabaco; se prohíbe la comercialización de cajetillas de cigarrillos de menos de 10 unidades, y se propone el desarrollo de políticas de tabaquismo que incluyen a poblaciones vulnerables y del suministro de información por parte de la industria tabacalera acerca de los contenidos de los productos de tabaco.

Por otra parte, la reforma tributaria de 2016 (Ley 1819 de 2016) incorporó un impuesto específico fijo a los productos de tabaco, así: \$1.400 pesos en 2017 (50 centavos de dólar aproximadamente) y \$2.100 en 2018 (70 centavos de dólar) por cajetilla de 20 unidades (Artículo 347). De acuerdo con la misma Ley: “los ingresos adicionales recaudados por efecto del aumento de la tarifa del impuesto al consumo de cigarrillos serán destinados a financiar el aseguramiento en salud”. Este tipo de medidas han demostrado ser una estrategia costo-efectiva para controlar su consumo (3, 7), dado que, un precio más alto alienta a las personas a intentar dejar de fumar aumentando el número y el éxito de los intentos (8), desalienta a los exfumadores a reincidir, disminuye el consumo entre los que continúan fumando y previene el inicio, sobre todo en los más jóvenes (9-11).

La puesta en marcha de una medida como el aumento de los impuestos al tabaco suele ser controversial. El uso de modelos matemáticos que estiman el efecto de esta política sobre variables como el recaudo impositivo y la prevalencia, así como los costos de atención de las enfermedades asociadas al tabaquismo, aportan información relevante que enriquece el debate en torno a las diferentes opciones de política para reducir el consumo de tabaco.

En este contexto, el objetivo de este estudio es evaluar la carga de enfermedad asociada al consumo de tabaco en Colombia y predecir el impacto en salud y económico de la implementación de diferentes aumentos de impuestos al cigarrillo.

Materiales y métodos

Este estudio es parte de una colaboración internacional de 40 investigadores y decisores sanitarios localizados en universidades, centros de investigación y autoridades sanitarias de Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Honduras, México, Paraguay, Perú y Uruguay. La descripción detallada del modelo desarrollado, sus fórmulas y el proceso de calibración y validación puede encontrarse en Pichón-Riviere *et al.* (12), en publicaciones que utilizaron o evaluaron el modelo (13-16) y en el sitio web del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (17).

Esta colaboración permitió desarrollar un marco metodológico común, con el fin de estimar la carga de enfermedad relacionada con el tabaquismo y la relación de costo-efectividad de las intervenciones para controlar la epidemia en América Latina. También se proyectó el impacto en la salud y en la recaudación impositiva que presentarían diferentes escenarios de aumento de precios en los cigarrillos.

Modelo de carga de enfermedad

Se diseñó un modelo de microsimulación de Monte Carlo de primer orden (simulación probabilística de individuos) que incorpora la historia natural, los costos y la calidad de vida de todas las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco en adultos: enfermedad cardíaca coronaria y no coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía, cáncer de pulmón y otras nueve neoplasias. El modelo fue programado en el programa Excel (Microsoft® Office Excel Professional Edition 2003) con macros en Visual Basic (Microsoft Visual Basic® 6.3).

Para cada periodo de tiempo en el modelo se estima el riesgo individual de ocurrencia de cada evento y de progresión de enfermedad o de muerte, sobre la base de las condiciones demográficas de los sujetos, la condición de fumador, las condiciones clínicas y las ecuaciones de riesgo subyacentes, para obtener resultados agregados en términos de salud (muertes, eventos de salud asociados a enfermedades relacionadas al tabaquismo, años de vida, años de vida ajustados por calidad (AVAC) y años perdidos por muerte prematura y por discapacidad) y los costos médicos derivados de la atención de estas condiciones.

El modelo no evalúa en forma directa las consecuencias del tabaquismo pasivo, por lo cual se incorporó la estimación de muertes, los años de vida y los costos asociados a esta condición con base en aproximaciones realizadas en otros estudios, considerando una carga adicional del 13,6% en hombres y del 12% en mujeres (18) por encima de la carga de enfermedad estimada.

Calibración y validación del modelo

Se realizó mediante tres mecanismos:

- Consistencia interna para identificar errores relacionados con la incorporación de datos y sintaxis de modelado.
- Calibración para asegurar la reproducibilidad de los resultados del modelo relacionados con determinados indicadores de incidencia y mortalidad.
- Validación externa, donde los resultados obtenidos se contrastan con estudios epidemiológicos y clínicos no utilizados para la estimación de las ecuaciones.

Fuentes de información

Los datos para desarrollar el modelo (tabla 1) se obtuvieron a través de una revisión de la literatura que consideró múltiples bases de datos electrónicas, incluyendo Medline, Embase, Central, SocIndex EconLit, Lilacs, NBER, CRD y el grupo de revisión de tabaco de la colaboración Cochrane. Se realizó una estrategia de búsqueda de literatura gris para recuperar información de fuentes relevantes del Ministerio de Salud de Colombia (19), la OMS y las bases de datos de memorias de congresos. Los detalles de la búsqueda para los diferentes parámetros del modelo se encuentran en el reporte técnico completo (17).

Costos de atención médica en Colombia

Para estimar los costos de los distintos eventos incluidos en el modelo (tabla 1), se llevó a cabo una estrategia mixta de recolección y estimación de costos, tal como se describe a continuación.

Para el evento infarto agudo de miocardio y el seguimiento de accidente cerebro vascular, se consideró la definición de un caso tipo a partir de la *Guía de Síndrome Coronario Agudo*, publicada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (20). Los costos de los eventos seguimiento anual coronario, accidente cerebrovascular, neumonía, EPOC leve, moderado y grave, se estimaron utilizando una proporción aplicada sobre el producto interno bruto (PIB) per cápita en moneda local. Esta proporción representa el peso de los costos de dichos eventos verificados en Argentina, Chile y México sobre el PIB per cápita en moneda local de cada país (según datos del Banco Mundial). Por otra parte, el costo del evento coronario (no infarto) se estimó como una proporción del costo del evento infarto agudo de miocardio y esta proporción se fijó en un 40% de acuerdo a una comunicación con expertos locales. Los costos de atención del evento cáncer

Tabla 1. Parámetros del modelo

				Fuente
Tasa general de mortalidad, específica por edad y sexo				Estadísticas vitales del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (2015)
Probabilidad anual de muerte por patología, sexo y grupo de edad				
Tasas de mortalidad y letalidad	IAM	Hombres	Mujeres	
	35-49	3%	3%	
	50-64	4%	6%	
	≥65	13%	12%	
	ACV	Hombres	Mujeres	
	35-49	11%	9%	
	50-64	9%	9%	
	≥65	13%	13%	
	No IAM (Ang Inest)	Hombres	Mujeres	
	35-49	1%	1%	
	50-64	2%	1%	
	≥65	6%	4%	
	Neumonía	Hombres	Mujeres	
	35-49	4%	2%	
	50-64	5%	3%	
	≥65	27%	51%	
Prevalencia de tabaquismo	Grupo de edad	Hombres		Fuente
		Fumador	Exfumador	
	35-49	18%	25%	Encuesta Nacional de Salud Colombia 2007 (6)
	50-64	21%	40%	
	≥65	20%	50%	
Costos de los eventos (Pesos colombianos de 2015)	Evento	Año 1	Año 2 y siguientes	Fuente
	Evento IAM	\$12.441.645		
	Evento coronario isquémico (excepto IAM)	\$4.976.658	\$1.128.827	
	Evento ACV	\$7.052.711	\$2.070.208	
	Evento neumonía/influenza	\$1.055.865		
	EPOC leve	\$356.020		
	EPOC moderado	\$928.990		
	EPOC grave	\$11.233.347		
	Cáncer de pulmón	\$34.062.319	\$30.545.700	
	Cáncer de boca	\$24.524.870	\$11.607.366	
	Cáncer de esófago	\$28.612.348	\$13.440.108	
	Cáncer de estómago	\$27.931.102	\$14.661.936	
	Cáncer de páncreas	\$23.162.377	\$10.996.452	
	Cáncer de riñón	\$24.524.870	\$11.912.823	
	Cáncer de laringe	\$27.931.102	\$14.051.022	
	Leucemia	\$36.787.305	\$29.323.872	
	Cáncer de vejiga	\$23.162.377	\$14.661.936	
	Cáncer de cuello uterino	\$21.118.638	\$13.440.108	

Ministerio de la Protección Social, República de Colombia SISPRO. Cubo Dinámico de la base RIPS (21)

Encuesta Nacional de Salud Colombia 2007 (6)

Ver sección de metodología

de pulmón durante el primero y el segundo año se extrajeron del estudio de Pérez *et al.* (21) considerando un ajuste por índice de precios al consumidor (IPC) a julio 2015. El resto de los eventos de cáncer fueron estimados utilizando los resultados de un consenso de expertos (panel Delphi) realizado en Argentina, en el cual se aproximó el costo de estos eventos como una proporción del cáncer de pulmón. Los detalles del proceso de costeo, fuentes y limitaciones de las fuentes se describen en el documento técnico (17). Todos los costos se expresaron en pesos colombianos (COP) de 2015.

Estimación del impacto sanitario por el aumento de impuestos a los cigarrillos

El impacto que podría esperarse de los diferentes escenarios de aumento de precio de los cigarrillos a través de impuestos se calculó como:

Ecuación 1

$$Prevalencia_{post} = Prevalencia_{pre} + (E_d * \Delta\%P * I_p * Prevalencia_{pre})$$

Donde: $Prevalencia_{pre}$ es la prevalencia basal de fumadores antes del aumento de precio; E_d es la elasticidad del precio de la demanda; $\Delta\%P$ es la variación porcentual del precio, e I_p es la proporción de la variación en el consumo que impacta en la prevalencia de fumadores (12). A raíz de la heterogeneidad hallada en la literatura, se analizaron los siguientes escenarios:

1. Resultados de corto plazo: un 50% de la reducción del consumo impactaría en la prevalencia ($I_p=0,5$) y toda la reducción en prevalencia se transforma en un aumento en el número de exfumadores.
2. Resultados de mediano plazo: igual al anterior pero además incorpora los potenciales efectos asociados con la reducción en el número de cigarrillos fumados. Se asume que una reducción en el consumo implica una reducción en el exceso de riesgo del fumador de como máximo 75% ya que el 25% adicional de riesgo se asume que solo se eliminaría cuando el sujeto se transforma en exfumador. Este valor se basa en la máxima diferencia de riesgo existente entre fumadores de alta y baja intensidad respecto a un exfumador para cáncer de pulmón (82%), enfermedad cardíaca isquémica (57%) y EPOC (80%) (22,23).
3. Resultados de largo plazo: de máximo efecto y que podría esperarse en el largo plazo (por ejemplo 10 años). Es similar al escenario anterior pero ahora un 75% de la reducción del consumo impacta en la prevalencia ($I_p=0,75$) y la población de exfumadores se mantiene constante respecto al escenario basal ya que toda la reducción en la prevalencia aumenta la población de no fumadores.
4. Caso base acumulado: se construye unificando los tres escenarios descritos anteriormente acumu-

lando los resultados a 10 años y asumiendo una evolución lineal.

Con base en las estimaciones de cambio en la prevalencia y la redistribución que afecta la proporción de fumadores, exfumadores y no fumadores en la población, se estima nuevamente la carga de enfermedad atribuible al tabaquismo que sería esperable en el país bajo estas nuevas condiciones, siguiendo la misma metodología explicada para la estimación basal de carga de enfermedad.

La estimación basal tuvo como fracciones atribuibles el 16% de las muertes cardiovasculares y el 13% de las producidas por accidentes cerebrovasculares (ACV). Estas fracciones son más elevadas en patologías respiratorias como EPOC, donde el tabaquismo es responsable del 77% de las muertes, y en cáncer de pulmón donde su asociación fue del 81%. Para las neumonías fue de 18% y el 27% de las muertes por otros cánceres (16).

El impacto sanitario es calculado entonces como la diferencia observada entre ambas estimaciones, en términos de muertes, eventos, años de vida, discapacidad y costos sanitarios.

Impacto en la recaudación impositiva e impacto económico total

El impacto en la recaudación impositiva fue estimado de la siguiente manera:

Ecuación 2

$$\Delta R = \Delta\%Consumo * \left(\frac{\Delta\%Precio}{\%impuesto} \right)$$

Donde: ΔR es la variación en la recaudación impositiva; $\Delta\%Consumo$ es la variación porcentual en el consumo esperable por el aumento de precio de venta; $\Delta\%Precio$ representa el cambio porcentual en el precio de venta al público; y $\%impuesto$ es la proporción del precio inicial de venta al público que corresponde a impuesto.

Finalmente, el impacto económico total se estima combinando la variación en el gasto sanitario directo atribuible al tabaquismo y la variación en la recaudación impositiva.

Resultados

Calibración y validación del modelo

La tasa media de eventos se encontró dentro del 10% de las tasas reportadas en las estadísticas nacionales, mostrando una excelente validez interna. La correlación entre los resultados observados y los esperados de acuerdo con las estadísticas nacionales fue mayor en aquellos eventos con mayor tasa de incidencia (como infarto agudo de miocardio, ACV o cáncer de pulmón) y más débil en patologías menos frecuentes (como leucemia o cáncer oral). Cuando los valores observados fueron graficados contra los esperados para evaluar la bondad del ajuste, la mayor parte de los valores se encontraron cerca o sobre la línea de $y=x$, mostrando un ajuste casi perfecto. La evaluación de la

correlación entre los resultados observados y los esperados produjo valores de R^2 que se encontraron entre 0,700 y 0,999 (ajuste perfecto = 1) indicando otra vez un alto grado de correlación. Las líneas de regresión obtenidas para los 16 parámetros analizados mostraron gradientes entre 0,800 y 1,350. La validación externa se realizó comparando los resultados del modelo con estudios epidemiológicos publicados que no se habían utilizado como fuentes de datos. En todos los casos se observó una buena correlación entre los resultados predichos y los observados en los estudios.

El modelo estimó que 32.088 personas mueren cada año a consecuencia del tabaquismo en Colombia. El 16% de las muertes cardiovasculares y el 13% de las producidas por accidentes cerebrovasculares pueden atribuirse al tabaquismo. Estos porcentajes naturalmente son mucho más elevados en patología respiratoria como EPOC (77%) y cáncer de pulmón (80%), debido a la asociación causal con

el humo del tabaco. Cada año el tabaquismo es responsable de 221.811 eventos, equivalentes al 29% del total de eventos anuales. En la tabla 2 se presentan los resultados detallados por enfermedad.

Años de vida potencial perdida y calidad de vida asociados al tabaquismo

De acuerdo con el modelo, se estima que los hombres fumadores tienen una expectativa de vida de 5,1 años menos que la de los no fumadores, mientras que en los exfumadores la reducción es de 2,2 años. En el caso de las mujeres, la expectativa de vida es 5,2 años menor en las fumadoras y de 1,9 años en las exfumadoras con respecto a las no fumadoras. Esta disminución en esperanza de vida es aún más evidente al expresarla en años de vida ajustados por calidad (AVAC), con una diferencia de 6,49 AVAC entre fumadores y no fumadores en los hombres y de

Tabla 2. Frecuencia de eventos y mortalidad anual atribuida al consumo de cigarrillo según las estimaciones del modelo

	Total de muertes	Atribuibles al consumo de cigarrillo		Total de eventos	Atribuibles al consumo de cigarrillo	
	n	n	%	n	n	%
Infarto agudo de miocardio	30.816	5435	18%	177.401	41.271	23%
Síndrome coronario agudo (no infarto agudo de miocardio)	3.890	665	17%	212.271	50.234	24%
Muerte cardiovascular de causa no isquémica	15.823	2.060	13%			
Accidente cerebrovascular	17.007	2.195	13%	160.477	23.233	14%
Cáncer de pulmón	5.483	4.401	80%	5.869	4.723	80%
Neumonía	6.231	1.102	18%	52.954	9.440	18%
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	10.425	8.028	77%	124.833	85.120	68%
Cáncer de boca y faringe	1.513	772	51%	3.805	1.978	52%
Cáncer de esófago	940	626	67%	1.010	670	66%
Cáncer de estómago	5.867	1.270	22%	7.934	1.740	22%
Cáncer de páncreas	2.025	448	22%	2.096	465	22%
Cáncer de riñón	493	129	26%	1.219	323	26%
Cáncer de laringe	538	438	81%	1.005	818	81%
Leucemia	2.834	446	16%	4.403	699	16%
Cáncer de vejiga	522	220	42%	1.739	742	43%
Cáncer de cuello de útero	2.037	168	8%	4.512	355	8%
Tabaquismo pasivo y otras causas	3.692	3.692	100%			
Total	110.136	32.088	29%	761.529	221.811	29%

Tabla 3. Costo directo anual ocasionado por las enfermedades relacionadas y atribuibles al consumo de cigarrillo. Año 2015

Enfermedad	Costo total (COP)	Costo atribuible al tabaquismo (COP)	%
Enfermedades cardíacas	\$ 6.768.670.255.381	\$ 1.499.594.608.436	22%
Accidente cerebrovascular	\$ 3.370.678.151.654	\$ 544.401.824.085	16%
EPOC	\$ 1.457.617.780.483	\$ 1.111.094.126.255	76%
Cáncer de pulmón	\$ 494.851.693.220	\$ 400.986.046.889	81%
Otros cánceres	\$ 2.148.955.797.270	\$ 580.531.624.660	26%
Neumonía	\$ 55.912.333.719	\$ 9.967.810.506	18%
Tabaquismo pasivo		\$ 539.054.885.308	100%
Total	\$14.296.686.011.728	\$ 4.685.630.926.140	33%

7,13 AVAC en las mujeres. En total, cada año se pierden en Colombia 789.587 años de vida por muerte prematura y discapacidad.

Costos asociados al consumo de cigarrillo

Las enfermedades relacionadas con el consumo de cigarrillo en Colombia representan un costo directo anual de más de 4,5 billones de pesos (tabla 3). Los principales determinantes de este alto costo fueron las enfermedades cardiovasculares, por su alta prevalencia, y los cánceres (principalmente el de pulmón) y EPOC, por su alta fracción atribuible y su costo elevado de tratamiento.

Efecto esperado del aumento de precio a través de impuestos

En la tabla 4 se presenta el impacto en salud y el impacto financiero que se podrían esperar por un incremento en los precios del cigarrillo de 25%, 50% y 100%. Se observa que un incremento equivalente al 100% sobre el precio actual generaría un beneficio económico de más 12 billones de

pesos en un horizonte de 10 años; si bien la recaudación impositiva cae, los beneficios económicos son positivos por la importante reducción en las enfermedades atribuibles. Con un aumento del 50% se dan aumentos tanto en reducción de enfermedades como en aumento de recaudación impositiva con un beneficio económico de 8 billones en 10 años.

Discusión

La carga de enfermedad y el costo para el sistema de salud asociados al tabaquismo son muy elevados en Colombia. Un aumento de los impuestos al cigarrillo, actualmente muy bajos en comparación con otros países de la región y del mundo, podría producir importantes beneficios económicos y en salud. De acuerdo con los hallazgos presentados, en el país el tabaquismo es responsable de más de 32.000 muertes prematuras, una alta carga de enfermedad y cerca de 4,5 billones de pesos anuales en costos sanitarios, lo que representa aproximadamente el 0,59% de todo el producto bruto interno (PIB) y el 8,14% de todo lo que Colombia gasta en salud anualmente (24).

Tabla 4. Impacto en la salud e impositivo acumulado a 10 años de tres escenarios de aumento de precio de cigarrillos a través de impuestos

Aumento de precio	25%	50%	100%
Muertes evitadas	22.525	45.049	90.099
Enfermedades cardíacas evitadas	71.081	142.162	284.325
Accidentes cerebrovasculares evitados	31.484	62.967	125.934
Nuevos casos de cáncer evitados	8.701	17.401	34.803
Años de vida debidos a muerte prematura y discapacidad evitados	586.851	1.173.703	2.347.406
Costos sanitarios evitados (millones)	\$3.501.844	\$7.003.687	\$14.007.375
Aumento en la recaudación impositiva (millones)	\$1.008.802	\$1.078.399	(\$1.600.019)
Beneficio económico total (millones)	\$4.510.646	\$8.082.087	\$12.407.356

El mayor peso está dado por las enfermedades cardiovasculares, la EPOC y el cáncer de pulmón.

Las estimaciones aquí presentadas solamente consideraron gastos directos sobre el sistema de salud y no incluyeron otros costos atribuibles al tabaquismo, como, por ejemplo, los costos por ausentismo laboral y productividad perdida, los gastos indirectos de bolsillo de pacientes y familiares u otras consecuencias de la enfermedad sobre la economía del hogar, las cuales pueden ser muy significativas. Se trata, por lo tanto, de una estimación conservadora, lo que implica que el verdadero impacto del tabaquismo en términos económicos, si se tuvieran en cuenta todos los factores podría ser todavía mucho mayor a lo aquí reportado.

Como fortalezas de este análisis, cabe destacar el uso de un modelo de microsimulación empleado para un análisis similar en varios países de la región, validado con 68 expertos y que incorpora las enfermedades asociadas al tabaquismo para las que se dispone de mayor evidencia (13).

Se realizaron comparaciones de los resultados del modelo con estudios epidemiológicos publicados que no se habían utilizado como fuentes de datos. En todos los casos se observó una buena correlación entre los resultados predichos y los observados en los estudios (12). De igual manera, los resultados son consistentes en términos de recomendaciones de política como el aumento del precio del cigarrillo y sus efectos en el recaudo tributario y en la salud de la población.

La gran cantidad de condiciones de salud consideradas por el modelo, el esfuerzo por obtener los mejores datos disponibles y la exhaustiva calibración y validación del modelo hacen que los resultados obtenidos resulten robustos y relevantes para Colombia (13, 25), respecto a la metodología utilizada y evidenciar el beneficio de aumentar el precio de los cigarrillos a través de impuestos como una medida efectiva para desestimular el consumo y evitar muertes atribuibles a su consumo (25).

Una de las principales limitaciones fue la utilización de un panel de consenso de expertos para estimar el costo relativo de varios eventos, sin la consideración de valores monetarios específicos, con el fin de facilitar la transferibilidad de los resultados del panel a la realidad de Colombia. El uso de estos resultados asume que los precios relativos entre los distintos eventos de cáncer son iguales entre Argentina y Colombia. Se considera que este supuesto no representa una limitación importante para arribar a valores representativos de Colombia debido a que la atención de estos eventos es medianamente similar en uso de recursos y costos relativos entre los países.

A pesar de estas limitaciones, los costos directos generados por el tabaquismo estimados en este estudio son enormes e implican para el país y la sociedad una pesada carga. De acuerdo con Maldonado *et al.* (25), la recaudación impositiva en 2014, previa a la reforma tributaria, sobre los productos derivados del tabaco alcanza aproximadamente 309.000 millones de pesos, un valor que cubre apenas el 10% de los gastos directos provocados por el cigarrillo en el sistema de salud. Ahora bien, en la reforma tributaria de 2016 se incorporó un impuesto de \$1.400 pesos en 2017 y \$2.100 en 2018 por cajetilla de 20 unidades, o proporcionalmente a su contenido, que sería

similar al escenario de incremento del 50% desarrollado en este artículo. De acuerdo con la reforma, a partir del 2019 estas tarifas se actualizarán anualmente considerando el índice de precios al consumidor (IPC) certificado por el DANE más cuatro puntos y los ingresos adicionales generados se destinarán a financiar el aseguramiento en salud.

Los resultados de este estudio respaldan el aumento del precio en los cigarrillos, incluido en la reforma tributaria de 2016 y muestran que existe un margen para un mayor incremento del precio.

Para futuras investigaciones y con el fin de mejorar las estimaciones, es necesario contar con mediciones más precisas de la prevalencia de tabaquismo por: edad, sexo, ubicación geográfica, costos de los eventos locales con base en microcosteo y elasticidad precio de la demanda por grupos, de edad y sexo para Colombia. De forma adicional, la construcción de un modelo de equilibrio general que permita conocer la reacción de la industria ante un aumento de los impuestos, el impacto sobre la ocupación en zonas dedicadas al cultivo de tabaco y el efecto de dicho aumento sobre la demanda de otros bienes sustitutos, como, por ejemplo, los sistemas electrónicos de administración de nicotina y similares.

En conclusión, la carga de enfermedad y el costo para el sistema de salud asociados al consumo de tabaco son muy elevados en Colombia. El aumento del precio de los cigarrillos a través de los impuestos, como el propuesto en la reciente reforma tributaria, se espera redunde en importantes beneficios sanitarios y económicos para Colombia.

Financiamiento

Este trabajo se realizó con la ayuda de una subvención del Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo, Ottawa, Canadá - IDRC. Título del proyecto: *Empowering healthcare decision makers to achieve regional needs for tobacco in Latin America: Moving forward interventions through evidence packages and cost-effectiveness evaluations* (Proyecto IDRC-Componente Número Número-Actividad: 107978-000000000-001). Las opiniones expresadas en este documento no representan necesariamente las de IDRC o las de su Junta de Gobernadores.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Mackey TK, Liang BA, Pierce JP, Huber L, Bostic C. Call to action: Promoting domestic and global tobacco control by ratifying the framework convention on tobacco control in the United States. *PLoS Med.* 2014;11(5):e1001639. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001639>
2. Casetta B, Videla AJ, Bardach A, Morello P, Soto N, Lee K, et al. Association between cigarette smoking prevalence and income level: A systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2016;19(12):1401-7. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntw266>

3. Lightwood J, Collins D, Lapsley H, Novotny TE. 4 Estimating the costs of tobacco use. 2000.
4. Goodchild M, Perucic AM, Nargis N. Modelling the impact of raising tobacco taxes on public health and finance. *Bull World Health Organ.* 2016;94(4):250-7. <https://doi.org/10.2471/BLT.15.164707>
5. Salud OMDL. Los gobiernos tienen que reforzar sus medidas fiscales para revertir la epidemia del tabaquismo [internet]. 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/taxing-tobacco-products/es/>
6. Rodríguez J, Ruiz F, Peñaloza E, Eslava J, Gómez L, Sánchez H, et al. Encuesta nacional de salud 2007. Bogotá: Javegraf. 2009.
7. Hoffman SJ, Tan C. Overview of systematic reviews on the health-related effects of government tobacco control policies. *BMC Public Health.* 2015;15(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2041-6>
8. Tauras JA, Chaloupka FJ. The demand for nicotine replacement therapies. *Nicotine Tob Res.* 2003;5(2):237-43. <https://doi.org/10.1080/1462220031000073306>
9. Chaloupka FJ, Hu TW, Warner KE, Jacobs R, Yurekli A, editors. The taxation of tobacco products. In: Jha, P; Chaloupka, F(Eds). *Tobacco Control in Developing Countries*; 2000: Citeseer.
10. Guindon GE, Tobin S, Yach D. Trends and affordability of cigarette prices: Ample room for tax increases and related health gains. *Tob Control.* 2002;11(1):35-43. <https://doi.org/10.1136/tc.11.1.35>
11. Ross H, Chaloupka FJ, Wakefield M. Youth smoking uptake progress: Price and public policy effects. *Eastern Economic Journal.* 2006;32(2):355-67.
12. Pichon-Riviere A, Augustovski F, Bardach A, Colantonio L, Group LTR. Development and validation of a microsimulation economic model to evaluate the disease burden associated with smoking and the cost-effectiveness of tobacco control interventions in Latin America. *Value Health.* 2011;14(5 Suppl 1):S51-9. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.05.010>
13. Pichon-Riviere A, Bardach A, Augustovski F, Alcaraz A, Reynales-Shigematsu LM, Pinto MT, et al. [Finacial impact of smoking on health systems in Latin America: A study of seven countries and extrapolation to the regional level]. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;40(4):213-21.
14. Bardach AE, Caporale JE, Alcaraz A, Augustovski F, Huayanay-Falconí L, Loza-Munarriz C, et al. Carga de enfermedad por tabaquismo e impacto potencial del incremento de precios de cigarrillos en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2016;33(4):651-61. <https://doi.org/10.17843/rpme-sp.2016.334.2548>
15. Alcaraz A, Caporale J, Bardach A, Augustovski F, Pichon-Riviere A. [Burden of disease attributable to tobacco use in Argentina and potential impact of price increases through taxes]. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;40(4):204-12.
16. Pinto MT, Pichon-Riviere A, Bardach A. The burden of smoking-related diseases in Brazil: Mortality, morbidity and costs. *Cad Saude Publica.* 2015;31(6):1283-97. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00192013>
17. Pichon-Riviere A, Bardach A, Alcaraz A, Caporale J, Peña-Torres E, Osorio D, et al. Carga de enfermedad atribuible al tabaquismo en Colombia. Buenos Aires (Argentina): Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria- IECS; 2013.
18. (CDC) CfDCaP. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--United States, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(45):1226-8.
19. Ministerio de Salud y Protección Social RdC. SISPRO, Cubo Dinámico de la Base RIPS. .
20. Senior J, Gómez C, Pardo R, Lugo L. Guía de práctica clínica para el síndrome coronario agudo. Bogotá: Ministerio de salud y protección social; 2012.
21. Pérez N, Murillo R, Pinzón C, Hernández G. Costos de la atención médica del cáncer de pulmón, la EPOC y el IAM atribuibles al consumo de tabaco en Colombia (proyecto multicéntrico de la OPS). *Rev Colomb Cancerol.* 2007;11(4):241-9.
22. Alavanja M, Buffler PA. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. *publicationsiarcfr*; Lyon; 2002. <https://doi.org/10.1136/bmj.38142.554479.AE>
23. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004;328(7455):1519. <https://doi.org/10.1136/bmj.38142.554479.AE>
24. Mundial B. World development indicators 2014. Relaciones Internacionales. 2014.
25. Maldonado N, Llorente B, Deaza J. Cigarette taxes and demand in Colombia/Impuestos y demanda de cigarrillos en Colombia. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;40(4):229-36.

ORIGINAL

Adaptación transcultural al español de la escala Distress Management del NCCN versión 2.2018 para su utilización en pacientes oncológicos en Colombia

Transcultural adaptation to spanish of the Distress Management NCCN scale version 2.2018 for use in cancer patients in Colombia

Sofía Muñoz^{a,b}, Ricardo Sánchez^{b,c}, Ligia del Toro^a

^a Grupo de Salud Mental, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^b Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

^c Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Sofía Muñoz Correo electrónico: semunozme@unal.edu.co

Fecha de sometimiento: 27/02/2018 Fecha de aprobación: 26/09/2019

Disponible en Internet el 6 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE:

Traducción; Estudios de validación; Comparación transcultural; Cáncer

Resumen

Antecedentes: Los pacientes con diagnóstico de cáncer presentan niveles significativos de malestar emocional relacionados con la enfermedad oncológica. El termómetro de malestar emocional (*Distress Management*) es una herramienta diseñada por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para la medición del malestar emocional que requiere atención psicosocial en pacientes con cáncer como parte de los procesos usuales en la atención.

Objetivo: Traducir y adaptar transculturalmente al español colombiano la versión en inglés de la escala *Distress Management* del NCCN versión 2.2018.

Métodos: El proceso de traducción y adaptación transcultural se desarrolló siguiendo las recomendaciones metodológicas del grupo de calidad de vida EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), realizando una traducción inicial, traducción inversa y una prueba piloto donde participaron 10 pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología.

Resultados: Se hizo la traducción de la escala *Distress Management* del NCCN versión 2.2018 encontrándose algunas discrepancias en la traducción directa e inversa, llegando a un consenso en cada etapa del proceso. En la prueba piloto, la escala fue respondida entre 5 a 9 minutos y se presentó dificultad en la comprensión de 6 ítems de la lista de problemas. Se decidió adicionar “cansancio” al ítem de fatiga, “psicoactivas” al ítem de uso de sustancias y realizar una explicación de las instrucciones previa a su diligenciamiento.

Conclusión: Se realizó la adaptación transcultural de la escala *Distress* a una versión en español colombiano. Esta versión puede utilizarse para determinar sus propiedades psicométricas al aplicarse a pacientes con cáncer en Colombia.

KEYWORDS:

Translating;
Validation studies;
Cross-cultural comparison;
Cancer

Abstract

Background: Patients diagnosed with cancer have significant levels of emotional distress related with oncological disease. The Distress Management is a tool designed by the NCCN (*The National Comprehensive Cancer Network*) for the measurement of emotional distress that requires psychosocial care in patients with cancer as part of the usual processes in care.

Objective: Translate and cross-cultural comparison the English version of the Distress Management scale of NCCN version 2.2018 to Colombian Spanish.

Methods: The transcultural translation and adaptation process was developed following the methodological recommendations of the EORTC quality of life group (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), performing an initial translation, inverse translation and a pilot test involving 10 patients treated at the National Institute of Cancerology Bogotá.

Results: The translation of the thermometer was carried out, finding some discrepancies in the direct and inverse translation, reaching a consensus in each stage of the process. In the pilot test, the scale was answered between 5 to 9 minutes, there was difficulty in understanding 6 items in the list of problems. It was decided to add "tiredness" to the item of fatigue, "psychoactive" to the item of substance use and to make an explanation of the instructions prior to the patients reading and filling the instrument.

Conclusion: The transcultural adaptation of the Distress Management of the NCCN version 2.2018 was made to a Colombian Spanish version. This version can be used to determine the psychometric properties when applied to cancer patients in Colombia.

Introducción

Los pacientes con diagnóstico de cáncer presentan niveles significativos de malestar emocional y un número apreciable de psicopatologías relacionadas con la enfermedad oncológica. Se considera que el diagnóstico y el tratamiento del cáncer actúan como eventos estresantes que generan una respuesta psicosocial de variada presentación y que puede ser intensa o leve, transitoria o perdurable. Las manifestaciones clínicas emocionales pueden considerarse dentro de un rango que va desde lo sano (adaptativo) hasta cuadros clínicos que cumplen los criterios para trastornos psiquiátricos (1-4).

La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) se refiere a estas manifestaciones clínicas emocionales como *distress*, definiéndolo como: "una experiencia emocional desagradable de naturaleza multifactorial: psicológica, social y espiritual que puede interferir con la capacidad de hacer frente al cáncer, a sus síntomas físicos y a su tratamiento. Se incluye en el *distress* las sensaciones comunes de vulnerabilidad, tristeza y miedos, hasta los problemas que pueden llegar a alteraciones psiquiátricas como: depresión, ansiedad, pánico y aislamiento social" (5,6).

Los estudios sobre la prevalencia de psicopatología y de malestar emocional en pacientes con cáncer muestran cifras diversas, con diferencias en los resultados dependiendo de la muestra estudiada (por el diagnóstico oncológico específico o el estadio de la enfermedad) y por las variables diagnósticas estudiadas (síntomas, trastornos, malestar emocional en general y resultados de pruebas de tamizado). En términos generales, los niveles de malestar emocional son significativamente altos - alrededor del 48% (1-3,7-10). Los más frecuentes son: trastornos de adaptación, trastornos de ansiedad y depresión (11); estas

circunstancias que son tratables cuando no se intervienen se relacionan con una mayor morbilidad, disminución en la calidad de vida y repercuten de manera negativa en la evolución de la enfermedad a través de problemas en el cumplimiento de prescripciones y la insatisfacción con la atención, además de generar sobrecostos al sistema de salud (12-14).

Sin embargo, en la práctica clínica se ha evidenciado un subdiagnóstico de estos problemas por parte de los profesionales del equipo oncológico, especialmente médico, y en consecuencia la atención a las necesidades psicosociales de los pacientes con diagnóstico de cáncer es deficitaria (1,15-20).

Como alternativa a estas dificultades y especialmente a partir de la publicación de las recomendaciones del NCCN (que se han venido actualizando y cuya última versión es del 2.2018) (5) y las del *Institute of Medicine* (IOM) (21), se ha planteado la importancia de seguir protocolos que orienten la atención psicosocial como un aspecto a considerar en el proceso de atención oncológico de rutina.

Esto implica la realización de procesos de filtro o tamización que permitan detectar aquellas personas con malestar emocional significativo y en principio con necesidad de atención psicosocial como parte de los procesos usuales de atención. Para que la tamización sea eficiente se requiere, además de la utilización de instrumentos validados para recolectar los datos pertinentes de manera confiable, el establecer un flujograma de procedimientos en la atención institucional a partir de los resultados obtenidos y contar con los recursos terapéuticos psicosociales necesarios (5,6,22-26).

En resumen, el método recomendado para la atención psicosocial se caracteriza por una actividad inicial de ta-

mización universal, seguida de procesos diagnósticos más específicos para aquellas personas que resulten positivas en la anterior y con base en estos la atención particularizada de los posibles problemas relacionados con aspectos psicosociales en pacientes con cáncer. En la literatura sobre el tema originada en nuestro país se encuentran materiales de tipo revisión y reportes de intervenciones (evaluación o tratamiento) específicas en grupos particulares, pero no se encontró información sobre estrategias estructuradas institucionales para organizar los procesos diagnósticos y de atención en el área psicosocial (27-30).

El instrumento de malestar emocional (*Distress Management*) es una herramienta ultracorta utilizada por primera vez en pacientes con cáncer de próstata en 1998; es uno de los instrumentos más utilizados para tamización y es recomendado por la NCCN (5,6). Para poder utilizarlo en el país se necesita su traducción y adaptación para realizar su validación. En la actualidad no se cuenta en el país con una traducción-adeacuación validada del instrumento y es por ello por lo que se plantea este proyecto.

Se espera que estos resultados optimicen las posibilidades de detección y atención de los problemas psicosociales en los pacientes que buscan atención oncológica en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) y sirvan como fuente para estudios futuros y como parte integral del modelo de atención institucional en el marco de la propuesta de implementación del programa de atención psicosocial del Instituto. Es importante mencionar que el INC además de este programa ofrece un apoyo al paciente que recibe un diagnóstico de cáncer y a su vez acompañan el proceso, con el grupo de soporte oncológico y los programas especiales de enfermería como: el centro de educación para el paciente con cáncer; el programa de plan de egreso que brindan orientación al paciente y al cuidador familiar; y el programa de apoyo a los cuidadores y apoyo a los familiares durante el duelo del INC.

El proceso que se está presentado tiene la aprobación del comité de ética del INC.

El objetivo de este trabajo fue traducir y adaptar transculturalmente al español utilizado en Colombia la versión en inglés de la escala *Distress Management* del NCCN versión 2.2018.

Materiales y métodos

Instrumento

La escala *Distress Management* versión 2.2018 es un instrumento con dos partes: la primera comprende las instrucciones para el diligenciamiento y el termómetro de malestar emocional midiendo de 0 a 10 el malestar emocional presentado en la última semana, donde 0 es ningún malestar y 10 es el malestar extremo; la segunda parte presenta las instrucciones y una lista de problemas con 39 ítems (tabla 1), agrupados en cinco dominios con la opción de respuesta sí o no a cada ítem y una pregunta final abierta de si ha presentado otros problemas diferentes a los enunciados.

Tabla 1. Problem list - Distress Management version 2.2018

PROBLEM LIST
Practical problems
Child care
Housing
Insurance/financial
Transportation
Work/school
Treatment decisions
Family problems
Dealing with children
Dealing with partner
Ability to have children
Family health issues
Emotional problems
Depression
Fears
Nervousness
Sadness
Worry
Loss of interest in usual activities
Spiritual/religious concerns
Physical problems
Appearance
Bathing/dressing
Breathing
Changes in urination
Constipation
Diarrhea
Eating
Fatigue
Feeling swollen
Fevers
Getting around
Indigestion
Memory/concentration
Mouth sores
Nausea
Nose dry/congested
Pain
Sexual
Skin dry/itchy
Sleep
Substance use
Tingling in hands/feet
Other problems

Métodos

Se siguieron los pasos y las recomendaciones del grupo de calidad de vida EORTC (31) para realizar el proceso de la adaptación transcultural (fig. 1).

El primer paso fue contactar a los autores de la escala del NCCN, quienes autorizaron el uso del instrumento *Distress Management* y dieron el permiso para hacer la publicación de este artículo. Posteriormente se llevaron a cabo las siguientes etapas:

Traducción directa: se realizaron dos traducciones del inglés (idioma original de la escala) al español por parte de dos médicos nativos de Colombia, angloparlantes. Dicha traducción se realizó de manera independiente y posteriormente se realizó un consenso entre los dos traductores para dejar una única versión en español. En dichas traducciones se incluyó el termómetro y los cinco dominios de la escala con sus ítems con opciones de respuesta de sí y no.

Traducción inversa: otros dos traductores investigadores con experiencia en temas de salud mental (formación en psiquiatría) y traducción en inglés evaluaron separadamente la versión traducida al español y desarrollaron dos nuevas traducciones en inglés.

Revisiones de las versiones resultantes de la traducción inversa: dos coinvestigadores del proyecto realizaron la evaluación de las dos versiones resultantes en inglés y se compararon para generar una versión a partir de un consenso que tuvo en cuenta dos criterios: de encontrar dos traducciones idénticas no se efectuaba ningún cambio en la traducción al español entregada a los traductores y en caso de observarse diferencias entre las traducciones en inglés se seleccionaba la traducción al contrastar la versión original en inglés para asegurar la equivalencia semántica ajustándose al contexto cultural colombiano que se hace al traducir la escala al español. En esta fase se obtuvo una versión consensuada del instrumento.

Prueba piloto: la versión generada en la fase de traducción inversa fue aplicada a 10 pacientes colombianos (muestra no probabilística), mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer, hispanohablantes, que sabían leer y escribir y que se encontraban recibiendo tratamiento en el INC. Los pacientes firmaron el consentimiento informado, realizaron el instrumento con la versión traducida al español y al finalizar se les entregó una para que evaluaran si presentaron alguna dificultad para responder los ítems y las instrucciones, o si los ítems fueron confusos, con

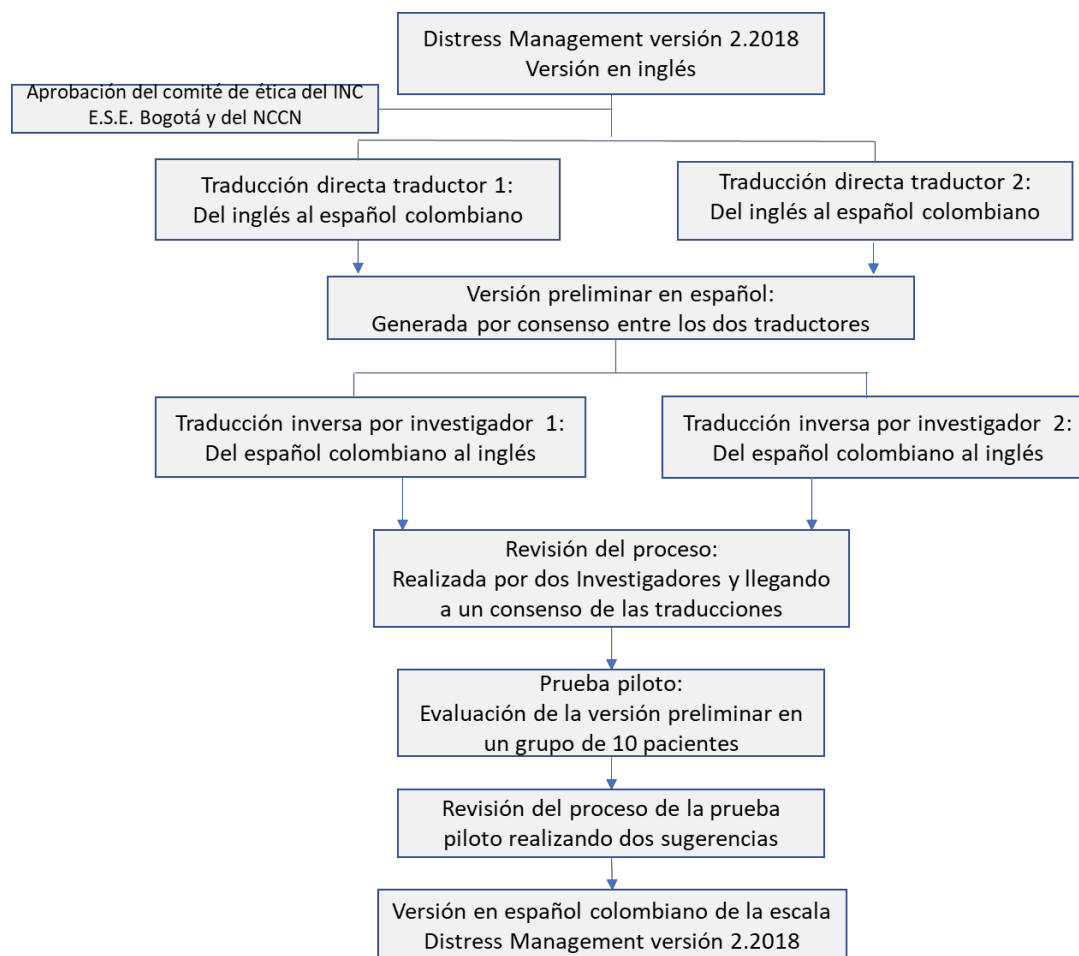


Figura 1. Proceso de adaptación transcultural.

palabras difíciles de entender o que causaran alguna molestia. Adicionalmente, se les solicitó que en caso de haber presentado dificultad con alguna pregunta la redactarán de una manera diferente, de manera que se facilitara su comprensión e interpretación.

Como resultado de este proceso se obtuvo la versión en español de la escala Distress Management versión 2.2018. Este estudio de adaptación transcultural de la escala fue realizado como parte del proyecto de validación de la misma escala para su uso en Colombia y fue aprobado por el Comité de Ética del INC.

Resultados

Proceso de traducción directa

La mayoría de los ítems de las dos traducciones iniciales al español por parte de los dos traductores del proyecto mostraron equivalencia semántica y no hubo diferencias ni en la primera parte (las instrucciones y en el termómetro) ni en la segunda (la lista de problemas).

Se encontró discrepancia en los siguientes ítems de la lista de problemas:

Practical problems:

Insurance/financiar

Family problems:

Ability to have children

Physical problems:

Appearance
Feeling swollen
Mouth sores
Substance use

Se realizó un consenso en estos ítems y se acordaron las siguientes traducciones:

Problemas prácticos:

Seguros/finanzas

Problemas familiares:

Capacidad para tener niños

Problemas físicos:

Apariencia
Sensación de estar hinchado
Úlceras en la boca
Uso de sustancias

La lista de problemas en la versión en español colombiana no generada en esta etapa se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Lista de problemas versión en español

LISTA DE PROBLEMAS
Problemas prácticos
Cuidado de los niños
Cuidado del hogar
Seguros/finanzas
Transporte
Trabajo/estudio
Decisiones acerca de tratamientos médicos
Problemas familiares
Interacción con los niños
Interacción con la pareja
Capacidad para tener niños
Problemas de salud en la familia
Problemas emocionales
Depresión
Miedos
Nerviosismo
Tristeza
Preocupación
Pérdida de interés en actividades habituales
Preocupación a nivel espiritual/religioso
Problemas físicos
Apariencia
Bañarse/vestirse
Respiración
Cambios en la orina
Estreñimiento
Diarrea
Alimentación
Fatiga/cansancio
Sensación de estar hinchado
Fiebre
Capacidad para moverse
Indigestión
Memoria/concentración
Úlceras en la boca
Náuseas
Nariz seca/congestionada
Dolor
A nivel sexual
Piel seca/picazón
Sueño
Uso de sustancias psicoactivas
Hormigueo en manos/pies
Otros problemas

Traducción inversa: se realizó la traducción inversa de la versión generada en la fase previa por parte de dos traductores. Se encontraron diferencias entre las traducciones en palabras textuales, pero se conservó la equivalencia semántica. En la primera parte de las instrucciones y el termómetro hubo diferencia en la palabra *distress/discomfort*, en las instrucciones de la lista de problemas no se encontró ninguna diferencia y en la lista de problemas se encontró diferencia en:

Practical problems:

Housing/home care

Family problems:

Dealing with children/child interaction

Dealing with partner/couple interaction

Ability to have children/parenting capacity

Family health issues/health problems in the family

Physical problems:

Bathing/dressing

Eating/feeding

Fatigue/tiredness

Getting around/ability to move

Tingling in hands/restless feelings in hands

El grupo de investigadores analizó las traducciones generadas en esta etapa y encontró que existía una equivalencia semántica de las mismas con la versión original, por lo que se dejó la versión en español realizada en la traducción directa que mantiene la estructura del termómetro y la estructura de los ítems de la tabla 2. Versión en español colombiano.

Prueba piloto: se realizó entre el 19 y 21 de junio de 2018 a 10 pacientes atendidos en consulta externa del INC, con una mediana de edad de 55 años con un rango entre 21 años a 68 años, la mayoría eran mujeres (n=8) con diagnóstico de cáncer, hispanohablantes y que sabían leer y escribir. Solo el 30% de los pacientes tenían acompañante en el momento de la realización del instrumento, las características de los pacientes se presentan en la tabla 3.

La escala fue respondida en un tiempo de 5 a 9 minutos con una mediana de 7 minutos, donde se incluía la explicación de las instrucciones y su posterior diligenciamiento. Ningún paciente reportó dificultades en la comprensión de las instrucciones y la marcación del termómetro.

Se realizó un cuestionario posterior a la prueba para evaluar la comprensión y la dificultad de cada pregunta, con la opción de escribir los comentarios respecto a cada pregunta y con un tiempo de respuesta de 10 a 15 minutos, junto con la realización de comentarios sobre las preguntas. Se encontró que algunos pacientes presentaron dificultad al responder los siguientes ítems:

Tabla 3. Características de los pacientes de la prueba piloto

VARIABLES	MUESTRA (n=10)	PORCENTAJE (%)
Género		
Femenino	8	80%
Masculino	2	20%
Edad		
21-40	3	30%
41-60	5	50%
61-68	2	20%
Procedencia		
Bogotá	5	50%
Zipaquirá - Cundinamarca	1	10%
Fusagasugá - Cundinamarca	1	10%
Espinal - Tolima	1	10%
Paipa - Boyacá	1	10%
Ciénaga - Boyacá	1	10%
Nivel de escolaridad		
Primaria	7	70%
Universidad	2	20%
Bachillerato	1	10%
Régimen de salud		
Subsidiado	7	70%
Contributivo	3	30%
Diagnóstico		
Cáncer de ovario (C56X)	2	20%
Leucemia linfoblástica aguda (C910)	2	20%
Cáncer de mama (C509)	1	10%
Cáncer de abdomen (C762)	1	10%
Cáncer de útero (C539)	1	10%
Cáncer de tiroides (C73X)	1	10%
Cáncer de estómago (C169)	1	10%
Cáncer del recto (C20X)	1	10%
Acompañante		
No	7	70%
Sí	3	30%
Resultado termómetro		
Mayor o igual a 4	9	90%
Menor o igual a 3	1	10%

Problemas prácticos:

Cuidado de los niños: un paciente preguntó si sólo se refería a hijos o también a hermanos.

Decisiones acerca de tratamientos médicos: un paciente recién diagnosticado quien no había iniciado aun tratamiento no sabía cómo responder a la pregunta.

Problemas familiares:

Capacidad para tener niños: tres pacientes respondieron que presentaron dificultad al entenderla y fue necesario aclararles que solo aplicaba si quería tener más hijos.

Problemas físicos:

Apariencia: un paciente que no había iniciado tratamiento no entendía a qué hacía referencia y se le explicó que la pregunta se refería a la percepción que tenía de su apariencia física.

Fatiga: un paciente preguntó si se podría adicionar cansancio para mejor comprensión y otro paciente preguntó si la fatiga hacía referencia a sentirse cansado.

Sensación de estar hinchado: un paciente no entendía a qué hacía referencia y se le explicó si sentía en alguna parte del cuerpo “inflamado o hinchado”.

A nivel sexual: dos pacientes dijeron que no causaba molestia, pero si incomodidad y pena al responder.

Uso de sustancias: a cuatro pacientes se les tuvo que explicar que hacía referencia a sustancias psicoactivas, dado que lo asociaban al uso medicamentos que tenían prescritos.

Durante la realización de termómetro si el paciente tenía alguna duda se le leyó la pregunta y se le explicó, por lo que contestaron al final que ninguno tuvo dificultades con la realización del termómetro.

De acuerdo con estos hallazgos se llegó a la decisión para mejorar la comprensión en las preguntas de adicionar “cansancio” al ítem de fatiga y referirse a uso de sustancias “psicoactivas” y realizar una explicación de las instrucciones previa a que los pacientes leyeran y diligenciaran el termómetro. De igual forma se les explicaba que si alguno de esos ítems no aplicaba a su vida o su situación colocaran de respuesta no. Si durante la realización de termómetro tenían alguna duda al responder algún ítem podían preguntar y explicar el ítem para mejorar la comprensibilidad; las sugerencias realizadas se señalan en negrilla en la tabla 2.

Discusión

En Colombia existen escasos métodos de tamización para detectar el malestar emocional en pacientes oncológicos durante su proceso de enfermedad, que sean fáciles de usar y que ayuden a un diagnóstico temprano de estas alteraciones para una remisión y tratamiento oportuno y eficaz, porque los métodos que existen son para enfermedades mentales particulares (27-30). Las escalas ayudan a la detección temprana de problemas y necesidades que no son fáciles de evaluar directamente y además permiten establecer la magnitud del cambio a lo largo de su enfermedad y tratamiento y usarse desde el diagnóstico de la enfermedad (32). La detección de malestar emocional es un objetivo del programa de atención psicosocial del INC y complementa los programas de apoyo que reciben los pacientes y cuidadores en el instituto, como parte fundamental en el seguimiento a su bienestar y como ayudante en su tratamiento habitual.

Para poder utilizar de la escala *Distress Management* del NCCN versión 2.2018 se realizó un proceso de traducción y de adaptación transcultural mediante una serie de etapas sistemáticas para generar una versión al español utilizado en Colombia, que conserva la equivalencia semántica y que es de fácil comprensión para evaluar el malestar emocional en pacientes con cáncer, lo que permitirá realizar posteriores estudios y determinar sus propiedades psicométricas.

Durante este proceso se sugirió una adición de términos en dos ítems de la lista de problemas para su fácil comprensión al ser aplicado a una diferente cultura. Es importante considerar la explicación del instrumento previo a la aplicación para una mayor comprensión y facilidad al diligenciar el instrumento.

Disponer de esta escala para su uso en Colombia permitirá evaluar el grado de malestar emocional en los pacientes y así definir su remisión y tratamiento, siendo una herramienta fácil de usar por cualquier profesional de la salud y requiriendo un tiempo corto para su realización.

La adaptación transcultural de la escala *Distress Management* del NCCN a una versión en español hablado en Colombia realizada en esta etapa tiene equivalencia semántica con el instrumento original del NCCN versión 2.2018 siendo necesario introducir dos ajustes en la lista de problemas para garantizar una mejor comprensibilidad al ítem. Esta versión puede utilizarse para determinar las propiedades psicométricas de la escala al aplicarse a pacientes con cáncer en Colombia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación

El estudio fue financiado con recursos del programa Investigación Nación del Instituto Nacional de Cancerología, institución gubernamental sin ánimo de lucro.

Bibliografía

1. Hernández M, Cruzado JA, Prado C, Rodríguez E, Hernández C, González MA, et al. Salud mental y malestar emocional en pacientes con cáncer. *Psicooncología*. 2012; 9(2-3):233-57. DOI: https://doi.org/10.5209/rev_PSIC.2013.v9.n2-3.40895
2. Almanza-Muñoz JJ., Juárez I, Silva-Ortiz J, de la Huerta-Sánchez R. Distrés psicosocial y trastornos mentales en una muestra de pacientes mexicanos con cáncer. *Rev Sanid Milit Mex*. 2009;63(4):148-55.
3. Van't Spijker A, Trijsburg RW, Duivenvoorden HJ. Psychological Sequelae of cancer diagnosis: A meta-analytical review of 58 studies After 1980. *Psychosom Med*. 1997;59:280-93. <https://doi.org/10.1097/00006842-199705000-00011>
4. Singer S, Szalai C, Briest S, Brown A, Dietz A, Einenkel J, et al. Co-morbid mental health conditions in cancer patients at working age - prevalence, risk profiles, and care uptake. *Psychooncology*. 2013;22(10):2291-7. <https://doi.org/10.1002/pon.3282>

5. Holland J, Deshields T, Andersen B, Braun I, Breitbart W, Brewer B, et al. Distress Management. National Comprehensive Cancer Network. 2018; 2:1-89.
6. National Comprehensive Cancer Network-NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Distress Management. 2013; 2:1-64. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2003.0008>
7. Zabora JR, Blanchard CG, Smith ED, Roberts CS, Glajchcn M, Sharp JW, et al. Prevalence of Psychological Distress Among Cancer Patients Across the Disease Continuum. *J Psychosoc Oncol.* 1997;15(2):73-87. https://doi.org/10.1300/J077v15n02_05
8. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantados S. The prevalence of psychological by cancer site. *Psychooncology.* 2001;10(1):19-28. [https://doi.org/10.1002/1099-1611\(200101/02\)10:1<19::AID-PON501>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1099-1611(200101/02)10:1<19::AID-PON501>3.0.CO;2-6)
9. Hegel MT, Moore CP, Collins ED, Kearing S, Gillock KL, Riggs RL, et al. Distress, psychiatric syndromes, and impairment of function in woman with newly diagnosed breast cancer. *Cancer.* 2006;107(12):2924-31. <https://doi.org/10.1002/cn-cr.22335>
10. Kendall J, Glaze K, Oakland S, Hansen J, Parry C. What do 1281 distress screeners tell us about cancer patients in a community cancer center? *Psychooncology.* 2011;20(6):594-600. <https://doi.org/10.1002/pon.1907>
11. Fawzy FI. Psychosocial interventions for patients with cancer: What works and what doesn't. *Eur J Cancer.* 1999;35(11):1559-64. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(99\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00191-4)
12. Fann JR, Ell K, Sharpe M. Integrating psychosocial care into cancer services. *J Clin Oncol.* 2012;30(11):1178-86. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.7398>
13. Ryan H, Schofield P, Cockburn J, Butow P, Tattersall M, Turner J, et al. How to recognize and manage psychological distress in cancer patients. *Eur J Cancer Care.* 2005;14(1): 7-15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2005.00482.x>
14. Bultz BD, Carlson LE. Emotional distress: the sixth vital sign -- future directions in cancer care. *Psychooncology.* 2006;15(2):93-5. <https://doi.org/10.1002/pon.1022>
15. Mitchell AJ, Waller A, Carlson LE. Implementing a screening programme for distress in cancer settings: Science and Practice. *Psicooncología.* 2012;9(2-3):259-75. https://doi.org/10.5209/rev_PSIC.2013.v9.n2-3.40896
16. Sollner W, DeVries A, Lukas P, Sprinzl G, Rumpold G, Maislinger S. How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counseling? *Br J Cancer.* 2001;84(2):179-85. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1545>
17. Fallowfield L, Ratcliffe D, Jenkins V, Saul J. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2001;84(8):1011-5. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1724>
18. Wermer A, Stenner C, Schuz J. Patient versus clinician symptom reporting: how accurate is the detection of distress in the oncologic after-care. *Psychooncology.* 2012;21(8):818-26. <https://doi.org/10.1002/pon.1975>
19. Absolom K, Holch P, Pini S, Hill K, Liu A, Sharpe M, et al. The detection and management of emotional distress in cancer patients: the views of health-care professionals. *Psychooncology.* 2011;20(6):601-8. <https://doi.org/10.1002/pon.1916>
20. Mitchell AJ, Kaar S, Coggan C, Herdman J. Acceptability of common screening methods used to detect distress and related mood disorders-preferences of cancer specialists and non-specialist. *Psychooncology.* 2008;17(3):226-36. <https://doi.org/10.1002/pon.1228>
21. Adler NE, Page AE (Editors). Cancer care for the whole patient: Meeting psychosocial health needs. Institute of Medicine. Washington, DC: The National Academies Press (US);2008:153-240.
22. Carlson LE, Bultz BD. Cancer distress screening. Needs, models and methods. *Journal Psychosom Res.* 2003;55:403-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00514-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00514-2)
23. Jacobsen PB, Wagner LI. A new quality standard: the integration of psychosocial care into routine cancer care. *J Clin Oncol.* 2012;30(11):1154-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.5046>
24. Fernandez B, Bejar E, Campos M. Primer impacto: programa de detección de estrés y atención psicosocial para paciente recién diagnosticado y sus familiares. *Psicooncología.* 2012;9(2-3):317-34. https://doi.org/10.5209/rev_PSIC.2013.v9.n2-3.40900
25. Carlson LE. Screening alone is not enough: The importance of appropriate triage, referral, and evidence-based treatment of distress and common problems. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3616-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4315>
26. Jacobsen PB, Holland JC, Steensma DP. Caring for the whole patient: the science of psychosocial care. *J Clin Oncol.* 2012;30(11):1151-3. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.4078>
27. Rico J, Restrepo M, Molina M. Adaptación y validación de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HAD) en una muestra de pacientes con cáncer del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Avances en medición.* 2005;3(1):73-86.
28. Moreno A, Krikorian A, Palacio C. Malestar emocional, ansiedad y depresión en pacientes oncológicos colombianos y su relación con la competencia percibida Avances en Psicología Latinoamericana. 2015;(33):517-29. <https://doi.org/10.12804/apl33.03.2015.10>
29. Ministerio de salud y protección social - Colciencias. Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente. Guía de práctica clínica, 2013 abril. 54-169.
30. Murillo R, Wiesner C, Acosta J, Piñeros M, Pérez J, Orozco M. Modelo de cuidado del paciente con cáncer. Serie de documentos técnicos INC. 2015 junio; (5):1-56.
31. Kulis D, Bottomley A, Velikova G, Greimel E, Koller M. EORTC Quality of Life Group 2017. European Organization for Research and Treatment of Cancer. 2017;(4):1-26.
32. Sánchez R, Gómez C. Conceptos básicos sobre validación de escalas. *Revista Colombiana de Psiquiatría.* 1998;XX-VII(2):121-30.

REPORTE DE CASO

Osteosarcoma de alto grado originado en un tumor filodes maligno

High grade osteosarcoma originated in a malignant phyllodes tumor

Patricia López^a, Juan Carlos Vergel-Martínez^b, Luis Guzmán^b, Carlos Lehmann^b

^a Patología Oncológica, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^b Clínica de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Juan Carlos Vergel-Martínez Correo electrónico: jcv88@hotmail.com

Fecha de sometimiento: 06/11/2018 Fecha de aprobación: 09/04/2019

Disponible en Internet el 6 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE:

Tumor filoide;
Osteosarcoma;
Cirugía;
Quimioterapia

KEYWORDS:

Phyllodes tumor;
Osteosarcoma;
Surgery;
Chemotherapy

Resumen

El tumor filodes maligno con componente estromal (sic) de osteosarcoma es un tumor de muy baja incidencia. La identificación de esta enfermedad se ha convertido en un desafío para la medicina actual debido a su difícil diagnóstico histopatológico, imagenológico y clínico. El tratamiento principal se basa en el manejo quirúrgico y las opciones de terapia adyuvante aún no presentan un sustento científico sólido para su utilización como tratamiento estándar. Su pronóstico no es bueno y la variante osteoblástica presenta un comportamiento muy agresivo, con un riesgo del 38% para compromiso metastásico y riesgo de muerte debido a la enfermedad del 33%. Se presenta el caso de una paciente y se describe cómo se diagnosticó y se trató la enfermedad.

Abstract

Malignant phyllodes tumor with osteosarcomatous differentiation has a very low incidence. The assessment of this tumor has become a challenge for current medicine due to its difficult histopathological, imaging and clinical diagnosis.

The main treatment is based on surgical management, and the options of adjuvant therapy have not yet presented a solid evidence for its use as standard of care. Its prognosis is not good. The osteoblastic subtype, especially, has a very aggressive behavior, with a risk of 38 % for metastatic compromise and risk of death due to pathology of 33 %.

We present the case of a patient and describe how the disease was diagnosed and treated.

Introducción

El tumor filodes fue descrito por Johannes Müller en 1838 bajo la denominación de cistosarcoma filodes caracterizado por tener un crecimiento de apariencia carnosa de comportamiento biológico variado, con incidencia menor del 1% entre todos los tumores mamarios (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define tres tipos de variantes histológicas: benigna, limitrofe y maligna (2). La variante

maligna se diagnostica más frecuentemente en pacientes mayores de 40 años y puede llegar a presentarse hasta en un tercio de los casos (3), confiriéndole mayor agresividad y riesgo de recurrencia local y a distancia (4).

A nivel mundial se han descrito 37 casos de tumor filodes maligno con diferenciación osteosarcomatosa, de los cuales: 11 presentaban componente osteoblástico; 9 componente osteoclástico; 12 componente fibroblástico, y los

restantes 5 sin reporte de componente (5). El componente de osteosarcoma tiene una incidencia del 1,3% de los tumores filodes y los subtipos osteoblástico y osteoclástico tienen el peor pronóstico (6).

El diagnóstico imagenológico de los tumores filodes se realiza mediante mamografía y se identifican como masas de aspecto benigno semejante a un fibroadenoma de gran tamaño, sin existir alguna característica específica que pueda diferenciar una variante benigna de una maligna (7).

Mediante ecografía mamaria se logran describir como nódulos sólidos, hipoeoicos, redondeados, de márgenes bien circunscritos que pueden presentar regiones quísticas dispersas (8, 9).

En resonancia magnética los tumores filodes exhiben un patrón típico de tumores benignos, mostrando realce lento en la fase inicial, con realce continuo y progresivo en la fase retardada, siendo útil para la planeación del abordaje quirúrgico y definiendo la extensión tumoral (10, 11).

Para realizar el estudio histológico inicial se debe tomar biopsia Tru-Cut®, y obtener muestras de tejido que ofrezcan más información. En el contexto del tumor filodes maligno este tipo de muestras proveen una aproximación diagnóstica y ayudan a definir la conducta a seguir, por lo que es necesario realizar un muestreo extenso en el espécimen quirúrgico para poder identificar el componente epitelial del tumor filodes, que en ocasiones puede ser de tipo focal (12).

Histológicamente, los tumores filodes muestran una distribución en forma de folias. La variante maligna se caracteriza por el hallazgo de: acentuada proliferación celular y sobrecrecimiento del componente del estroma; pleomorfismo nuclear; aumento de la actividad mitótica (más de 10 por campo de mayor aumento), y bordes infiltrantes; la sola presencia de elementos heterólogos sarcomatosos con diferenciación a liposarcoma (la más frecuente), rhabdomyosarcoma, condrosarcoma y osteosarcoma los clasifica como tumor maligno (13, 14). Uno de sus diagnósticos diferenciales es el carcinoma metaplásico que presenta elementos epiteliales malignos, en contraste, el tumor filodes maligno forma folias recubiertas por epitelio benigno. Su diagnóstico se puede aclarar mediante técnicas de inmunohistoquímica, dado que el tumor filodes maligno presenta negatividad en un 95% para las citoqueratinas AE1/AE3, CK5/6, 34bE12, CAM 5.2 y en un 43% para el marcador miopitelial P63, mientras que el carcinoma metaplásico tiene expresión de estas proteínas (15).

En tumores filodes malignos en los análisis de expresión génica e inmunohistoquímica se han identificado la expresión de *PAX3* y *SIX1* (16, 17), confirmando un pobre pronóstico clínico. Se ha propuesto una clasificación molecular de estos tumores basada en pruebas de hibridación genómica comparativa para identificar las inestabilidades cromosómicas. En la variante maligna, las más frecuentes son la ganancia en 1q y la pérdida en 13q, sin embargo, estas aberraciones cromosómicas no son específicas de los tumores filodes (18). En los perfiles de expresión génica, estos tumores se clasifican como bajos en claudina y basaloides (19). Se han descrito mutaciones en los genes *RB1*, *NF1*, *PIK3CA*, *ERBB4*, *IGF1R* y *EGFR* como de gran relevancia para la oncogénesis y la progresión de los tumores filodes (20).

El manejo quirúrgico es el pilar fundamental en el tratamiento de estos tumores (21). Históricamente se ofrecían tratamientos radicales con mastectomía simple o radical modificada logrando tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de hasta el 95,5% (22).

Actualmente se dispone de técnicas quirúrgicas conservadoras equivalentes a los tratamientos radicales con tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 82,3% vs. 83,3%, respectivamente (23).

Los estudios del grupo de Milán mostraron en las pacientes que fueron sometidas a cirugía conservadora tasas de recurrencia local del 13%, recurrencia a distancia del 6,5% y supervivencia global específica a 10 años del 92%. Para el control de márgenes se sugiere la obtención de márgenes mayores de 1 cm, con una tasa de recaída a 5 años del 36% vs. 69% en escisiones con compromiso de bordes quirúrgicos (24).

Para tumores de gran tamaño (mayores a 10 cm) se prefiere ofrecer manejo radical con mastectomía simple y logrando tasas de recurrencia local del 5% al 12% (25, 26).

En el paciente con tumor filodes maligno no se recomienda realizar el manejo de la axila de forma rutinaria debido al bajo compromiso ganglionar que presenta esta enfermedad (menor al 5%) (24).

Por otro lado, no se ha logrado un consenso para el tratamiento adyuvante con radioterapia en los tumores filodes malignos debido a que los resultados obtenidos en los diferentes estudios realizados no ofrecen evidencia sólida y tienen un poder estadístico limitado (24), por lo que su administración se basa en la extrapolación de las terapias ofrecidas a pacientes con sarcomas de tejidos blandos (27). Los estudios de la Universidad de Chicago (28) y del grupo de Milán (24) no mostraron mejoría en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en las pacientes a las que se les ofreció tratamiento adyuvante con radioterapia. A pesar de esto, hoy en día hay una tendencia creciente para su uso, con indicaciones puntuales en pacientes con factores de mal pronóstico como el tamaño tumoral mayor a 10 cm en pacientes con cirugía conservadora, el compromiso ganglionar y los bordes de sección cercanos o comprometidos.

Con respecto al tratamiento sistémico con quimioterapia no se ha podido definir su utilidad ya que los esquemas propuestos son igualmente derivados de estudios en pacientes con sarcomas (22). Mayormente se ofrece esta alternativa terapéutica a pacientes con compromiso metastásico pulmonar y abdominal o con recurrencias locales (27).

Debido a la alta expresión de receptores hormonales mostrada por el componente epitelial de los tumores filodes (27), la manipulación hormonal se muestra como una alternativa de tratamiento, aunque su utilidad es dudosa debido a dos principios fundamentales: que en la variante maligna la expresión de estos receptores solamente se identifica en el 13,3% de los casos y que el componente del estroma solamente expresa receptores hormonales en un 2,4% de los casos y este componente es el que rige el comportamiento biológico tumoral más que el componente epitelial (24, 29, 30).

Con relación al pronóstico del tumor filodes maligno, se han reportado tasas de recurrencia local del 21% y de

metástasis del 25% (27, 30, 31). En cuanto a factores de riesgo para recurrencia local y sistémica, las márgenes de sección positivas y el tamaño tumoral mayor a 10 cm proveen un riesgo cuatro ($HR = 4,9$, $p = 0,008$) y siete ($HR=11,1$; $p = 0,006$) veces mayor, respectivamente (27). La tasa de supervivencia global a 5 años es del 54% al 65% y a 10 años del 23% (26).

El estudio colombiano publicado por Rodríguez *et al.* en 1994 mostró una tasa de recurrencia del 13% para los tumores filodes, con supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 70% para la variante maligna (32).

El compromiso metastásico se presenta en un 10% al 15% de los casos, se da mediante vía hematógena y afecta los pulmones (70-80%), la pleura (60-70%) y los huesos (25-30%) (19, 22).

En la serie de casos de Silver y Tavassoli publicada en 1999, que incluyó 22 individuos, el 38% de las pacientes presentó compromiso metastásico y el 33% de ellas murieron por causa relacionada con el tumor filodes (33).

Para el seguimiento de las pacientes con tumores filodes malignos se recomienda realizar control imagenológico y clínico semestral durante los primeros 5 años luego del tratamiento quirúrgico y continuar de forma anual posteriormente, haciendo énfasis en la localización del lecho tumoral (25).

Se presenta el caso de una paciente con osteosarcoma de alto grado originado en un tumor filodes maligno. Se describe la aproximación diagnóstica y terapéutica, y el pronóstico para estos tumores basados en los hallazgos histopatológicos.

Presentación del caso

Mujer de 56 años con un cuadro clínico de cuatro meses de evolución consistente en la aparición de una masa en la mama derecha con crecimiento progresivo sin ninguna otra sintomatología asociada.

La mamografía fue reportada BI-RADS 6 (*Breast Imaging Report And Data System 6*) dado el hallazgo de una masa densa en cuadrante inferoexterno de la mama derecha, de morfología redondeada y contornos lobulados, con dimensiones de 55 x 56 x 54 mm, sin describir adenopatías axilares (fig. 1). La ecografía mamaria complementaria reportó BI-RADS 6 por masa en mama derecha en relación con hallazgo mamográfico.

Se tomó biopsia Tru-Cut® de la masa en la mama derecha y se observó un tumor maligno con células fusocelulares y pleomorfias atípicas con frecuentes mitosis, necrosis y escasas células multinucleadas con material eosinófilo similar al osteoide. No se identificó componente epitelial (fig. 2).

Las tinciones de inmunohistoquímica fueron negativas para las citoqueratinas AE1/AE2, CK5/6, CAM5.2, 34BE12, CD10, los receptores de estrógeno y de progesterona, *HER2*, mientras que se evidenció reactividad focal para GATA3 y P63, con un índice de proliferación celular Ki67 del 20%. Con los anteriores hallazgos histopatológicos descritos, se consideró que la paciente cursaba con una neoplasia fusocelular y pleomorfa sin componente epitelial con presencia de material similar al osteoide, lo que

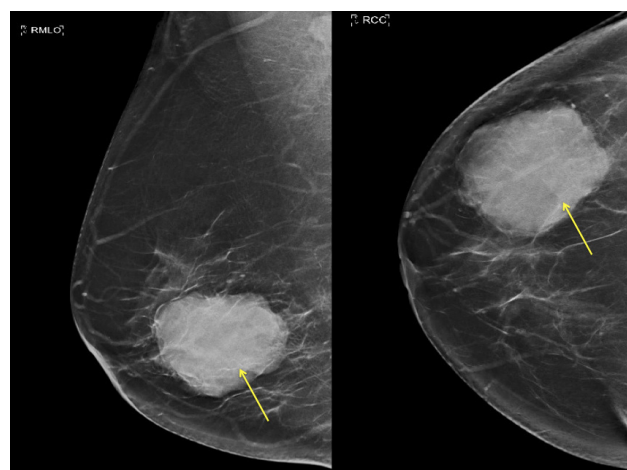


Figura 1. Proyecciones mediolateral oblicua y craneo-caudal en mamografía de la mama derecha que permitió la sospecha de un tumor filodes maligno (flechas) en el cuadrante inferoexterno.

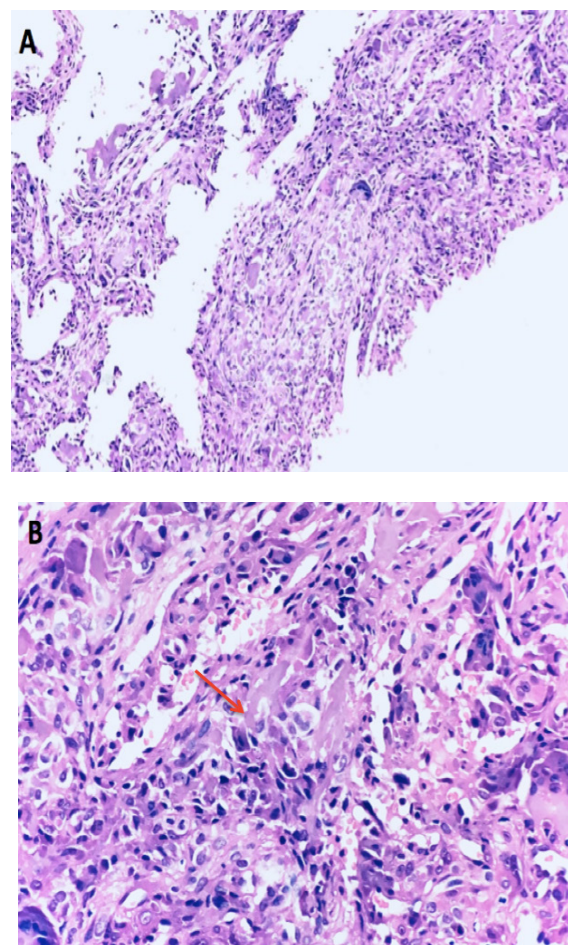


Figura 2. A. Proliferación neoplásica de células fusocelulares y pleomorfas con frecuentes figuras mitóticas. Hematoxilina y eosina, 4X. B. Material eosinófilo similar al osteoide (flecha). Hematoxilina y eosina, 40X.

planteó dos posibles diagnósticos diferenciales: tumor filodes maligno vs. sarcoma primario de la mama, siendo requerida la resección completa de la lesión para obtener un diagnóstico definitivo.

Se solicitaron estudios de extensión (tomografía axial computarizada torácica y abdominopélvica, gammagrafía ósea) reportados como negativos para compromiso metastásico.

Dentro de este escenario planteado y los diagnósticos presuntivos anteriormente mencionados, la paciente fue llevada a mastectomía simple de la mama derecha sin presentar complicaciones durante el procedimiento, con hallazgo intraoperatorio de un tumor en cuadrante inferoexterno de 60 x 50 mm, móvil, no adherido a planos profundos.

En el estudio de patología se observó macroscópicamente una lesión nodular, parcialmente circunscrita de aspecto carnososo, de color blanquecino con zonas induradas, de 60 x 60 x 25 mm (fig. 3).

En los cortes histológicos del espécimen quirúrgico se pudo identificar una lesión tumoral maligna con: proliferación celular aumentada del estroma; formada por células fusocelulares y pleomorfas atípicas; con frecuentes mitosis atípicas (hasta 16 por campo de mayor aumento); presencia de matriz osteoide con componente osteoblástico y fibroblástico; focos de necrosis (menos del 50%) y escaso componente epitelial benigno, sin invasión linfocelular ni perineural y con las márgenes de sección libres de tumor. A partir de estos hallazgos se realizó el diagnóstico definitivo de tumor filodes maligno con componente estromal (sic) de osteosarcoma osteoblástico y fibroblástico (fig. 4).

Como tratamiento adyuvante se administró radioterapia conformada tridimensional a nivel de la reja costal derecha en 25 fracciones de 2 Gy con buena tolerancia por parte de la paciente. Además, la paciente fue valorada por el Servicio de Oncología Clínica que consideró que no se beneficiaba al recibir quimioterapia y dejaron abierta la posibilidad de ofrecer este tratamiento al momento de llegar a presentar recurrencia local o sistémica.

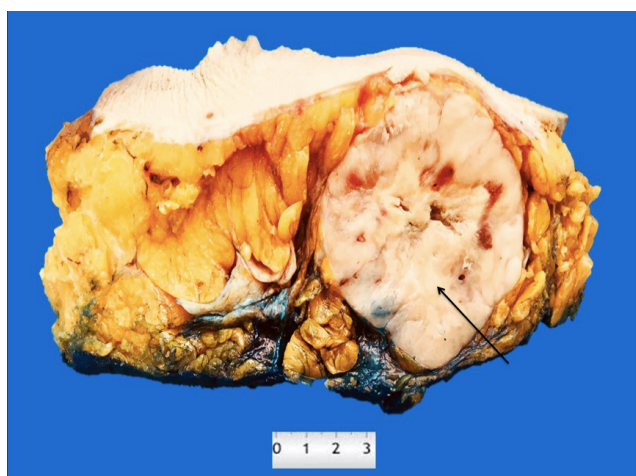


Figura 3. Lesión nodular parcialmente circunscrita (flecha) y de aspecto carnososo con zonas induradas.

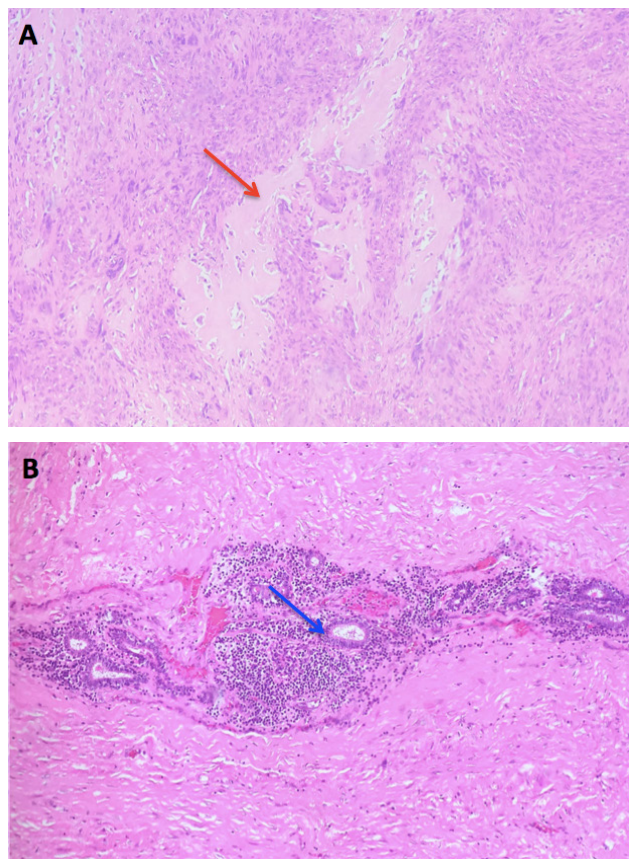


Figura 4. Características histológicas del tumor filodes maligno: estroma con aumento de la proliferación celular, células fusocelulares y pleomorfas con frecuentes mitosis. A. Matriz osteoide (flecha roja). Hematoxilina y eosina, 10X. B. Escaso componente epitelial benigno (flecha azul). Hematoxilina y eosina, 10X.

Durante el seguimiento postoperatorio, la paciente presentó adecuada evolución y manifestó un buen control analgésico y satisfacción con el resultado estético obtenido.

Discusión

Este caso es de interés científico debido a que el osteosarcoma de alto grado originado en tumor filodes maligno es un tumor de muy baja incidencia.

Teniendo en cuenta su composición, diferenciación y biología tumoral, es mandatorio diagnosticarlo de forma acertada. Por tal razón fue necesario someter a la paciente a mastectomía simple para conseguir la resección total del tumor y poder identificar el componente epitelial tumoral que ayudara a descartar los diagnósticos diferenciales (sarcoma primario de la mama y carcinoma metaplásico) y obtener el diagnóstico definitivo de tumor filodes maligno con componente estromal (sic) de osteosarcoma osteoblástico y fibroblástico.

Debido al comportamiento agresivo de este tumor se consideró el manejo quirúrgico radical como pilar fundamental del tratamiento y se obtuvieron márgenes de

sección libres mayores de 1 cm y así disminuir el riesgo de recurrencia local, regional y sistémica.

Como tratamiento adyuvante se administró radioterapia conformada tridimensional a la reja costal con muy buena tolerancia por parte de la paciente y sin efectos secundarios mayores.

Se decidió no ofrecer manejo sistémico con quimioterapia debido a la no disponibilidad de evidencia sólida que recomendara dicha opción de tratamiento, sin embargo, se dejó abierta la posibilidad de administrarlo en caso de recurrencia local o sistémica.

Conflicto de interés

Los autores declaramos no presentar ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Müller J. Über den feineren Bau und die Form der krankhaften Geschwülste. Berlin, Germany: G Reimer; 1838.
- Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumors: tumors of the breast and female genital organs. IARC Press, 2003:99-103.
- Pietruszka M, Barnes L. Cystosarcoma phyllodes: a clinicopathologic analysis of 42 cases. *Cancer*. 1978; 41(5):1974-83. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197805\)41:5<1974::AID-CNCR2820410543>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197805)41:5<1974::AID-CNCR2820410543>3.0.CO;2-C)
- Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer*. 2000; 89(7):1502-11. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20001001\)89:7<1502::AID-CNCR13>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001001)89:7<1502::AID-CNCR13>3.0.CO;2-P)
- Yilmaz E, Sal S, Lebe B. Differentiation of phyllodes tumors versus fibroadenomas. *Acta Radiol*. 2002; 43(1):34-9. <https://doi.org/10.1080/028418502127347619>
- Tsubochi H, Sato N, Kaimori M, Imai T. Osteosarcomatous differentiation in lung metastases from a malignant phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol*. 2004;57:432-4. <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.012336>
- Nieto-Coronel T, Salazar-Campos JE, León D, Díaz-Molina R, Vázquez-Romo R, Bargalló-Rocha E. Tumor phyllodes con transformación a osteosarcoma. *Rev. méd. Chile*. 2017;145(8):1076-82. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017000801076>
- Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA, Dershaw DD. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology*. 1996;198(1):121-4. <https://doi.org/10.1148/radiology.198.1.8539362>
- Chao TC, Lo YF, Chen SC, Chen MF. Sonographic features of phyllodes tumors of the breast. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(1):64-71. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00736.x>
- Wurdinger S, Herzog AB, Fischer DR, Marx C, Raabe G, Schneider A, et al. Differentiation of phyllodes breast tumors from fibroadenomas on MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(5):1317-21. <https://doi.org/10.2214/AJR.04.1620>
- Yabuuchi H, Soeda H, Matsuo Y, Okafuji T, Eguchi T, Sakai S, et al. Phyllodes tumor of the breast: correlation between MR findings and histologic grade. *Radiology*. 2006;241(3):702-9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2413051470>
- Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Kent Osborne C. Diseases of the breast: Fifth edition. Wolters Kluwer Health Adis, 2014. 1224p.
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt, SJ, Tan, PH, van de Vijver, MJ. WHO Classification of Tumours, Volume 4. 2012.
- Huang CC, Liu TP, Cheng SP, Chang YC. Surgical treatment of phyllodes tumor of the breast with the trend. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*. 2014;6(5):161-5. <https://doi.org/10.1016/j.jecm.2014.08.002>
- Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes tumor of the breast: histopathologic features, differential diagnosis, and molecular/genetic updates. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(7):665-71. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0042-RA>
- Tan WJ, Thike AA, Bay BH, Tan PH. Immunohistochemical expression of homeoproteins Six1 and Pax3 in breast phyllodes tumours correlates with histological grade and clinical outcome. *Histopathology*. 2014;64(6):807-17. <https://doi.org/10.1111/his.12329>
- Jones AM, Mitter R, Poulson R, Gillet C, Hanby AM, Tomlinson IP, et al. mRNA expression profiling of phyllodes tumours of the breast: identification of genes important in the development of borderline and malignant phyllodes tumours. *J Pathol*. 2008;216(4):408-17. <https://doi.org/10.1002/path.2439>
- Lae M, Vincent-Salomon A, Savignoni A, Huon I, Fréneaux P, Sigal-Zafrani B, et al. Phyllodes tumors of the breast segregate in two groups according to genetic criteria. *Mod Pathol*. 2007;20(4):435-44. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800756>
- Vidal M, Peg V, Galván P, Tres A, Cortés J, Ramón y Cajal S, et al. Gene expression-based classifications of fibroadenomas and phyllodes tumours of the breast. *Mol Oncol*. 2015;9(6):1081-90. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.01.003>
- Tan J, Ong CK, Lim WK, Ng CC, Thike AA, Ng LM, et al. Genomic landscapes of breast fibroepithelial tumors. *Nat Genet*. 2015;47(11):1341-5. <https://doi.org/10.1038/ng.3409>
- Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):185-94. <https://doi.org/10.1002/jso.20334>
- Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surg Oncol*. 2003;12(1):27-37. [https://doi.org/10.1016/S0960-7404\(03\)00005-7](https://doi.org/10.1016/S0960-7404(03)00005-7)
- Mituś J, Reinfuss M, Mituś JW, Jakubowicz J, Blecharz P, Wysocki WM, et al. Malignant phyllodes tumor of the breast: treatment and prognosis. *Breast J*. 2014;20(6):639-44. <https://doi.org/10.1111/tbj.12333>
- Spitaleri G, Toesca A, Botteri E, Bottiglieri L, Rotmensz N, Boselli S, et al. Breast phyllodes tumor: a review of literature and a single center retrospective series analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(2):427-36. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.06.005>

25. August DA, Kearney T. Cystosarcoma phyllodes: mastectomy, lumpectomy, or lumpectomy plus irradiation. *Surg Oncol.* 2000;9(2):49-52. [https://doi.org/10.1016/S0960-7404\(00\)00022-0](https://doi.org/10.1016/S0960-7404(00)00022-0)
26. Abdalla HM, Sakr MA. Predictive factors of local recurrence and survival following primary surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2006;18(2):125-33.
27. Kapisiri I, Nasiri N, A'Hern R, Healy V, Gui GP. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(8):723-30. <https://doi.org/10.1053/ejso.2001.1207>
28. Gnerlich JL, Williams RT, Yao K, Jaskowiak N, Kulkarni SA. Utilization of radiotherapy for malignant phyllodes tumors: analysis of the National Cancer Data Base, 1998-2009. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(4):1222-30. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3395-6>
29. Sapino A, Bosco M, Cassoni P, Castellano I, Arisio R, Cserni G, et al. Estrogen receptor-beta is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol.* 2006;19(4):599-606. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800574>
30. Wang H, Wang X, Wang CF. Comparison of clinical characteristics between benign borderline and malignant phyllodes tumors of the breast. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(24):10791-5. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.24.10791>
31. Lightner AL, Shurell E, Dawson N, Omidvar Y, Foster N. A single-center experience and review of the literature: 64 cases of phyllodes tumors to better understand risk factors and disease management. *Am Surg.* 2015;81(3):309-15.
32. Rodríguez-Rojas A, Gutiérrez R. *Revista Colombiana de Cirugía.* 1994;9(3):157-62.
33. Silver SA, Tavassoli FA. Osteosarcomatous differentiation in phyllodes tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:815-21. <https://doi.org/10.1097/00000478-199907000-00010>

REPORTE DE CASO

Pseudoaneurisma micótico por embolismo séptico en paciente pediátrico con leucemia linfoblástica aguda

Mycotic aneurism for septic embolism in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia

Amalia Ojeda^a, Juliana Jiménez^b, Adalberto Gómez^c, Rubén Montoya^{d,e}, Roy Sanguino^f

^a Residente radiología, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D. C., Colombia

^b Residente radiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C., Colombia

^c Residente radiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá, D. C., Colombia

^d Servicio de Radiología, Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia, Bogotá, D. C., Colombia

^e Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

^f Cardiología pediátrica, Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Amalia Ojeda Correo electrónico: ameliog.8@gmail.com

Fecha de sometimiento: 21/12/2018 Fecha de aprobación: 26/02/2019

Disponible en Internet el 06 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE:

Aneurisma falso;
Aneurisma infectado;
Aneurisma ilíaco;
Aneurisma roto

KEYWORDS:

Aneurysm, False
Aneurysm, Infected
Iliac Aneurysm
Aneurysm, Ruptured

Resumen

Los aneurismas pediátricos son raros y pueden ser causados por infección al dañar la pared arterial formando una saculación ciega contigua a su lumen denominada pseudoaneurisma micótico. La mayoría de los casos reportados son de pacientes ancianos con comorbilidades y los agentes causantes más frecuentes son *Staphylococcus spp*, *Salmonella spp*, *Streptococcus spp* y raramente hongos.

Se presenta el caso de un niño de 3 años con: diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda de precursores B en remisión; alto riesgo de recaída por tratamiento incompleto y antecedente de bacteremia por *Staphylococcus epidermidis* y fungemia por *Candida tropicalis*; vegetaciones cardiacas que hacen embolismo a hígado, bazo, pulmón y cerebro, y pseudoaneurisma micótico parcialmente trombosado de la arteria ilíaca común y externa. El diagnóstico temprano de esta entidad es de vital importancia por el riesgo de ruptura y el manejo quirúrgico dependerá de la localización, el tamaño y las complicaciones asociadas.

Abstract

Pediatric aneurysms are rare and can be caused for damaging of the arterial wall secondary to an infection, forming a blind sacculatation contiguous to its lumen called mycotic pseudoaneurysm. The majority of reported cases are from elderly patients with comorbidities. The most frequent involucre microorganisms are *Staphylococcus spp*, *Salmonella spp*, *Streptococcus spp* and rarely fungi.

We present the case of a 3-year-old boy, with a recent diagnosis of acute lymphoblastic leukemia of B precursors in remission, with a high risk of relapse due to incomplete treatment and a history of bacteremia due to *Staphylococcus epidermidis* and fungemia due to *Candida tropicalis*; with cardiac vegetations that produce liver, spleen, lung and brain embolism, in whom a partially thrombosed mycotic pseudoaneurysm of the common and external iliac artery is found. The early diagnosis of this entity is of vital importance because of the risk of rupture. Surgical management will depend on the

location, size and associated complications.

Introducción

Los aneurismas pediátricos son raros y son causados por infección, trauma, enfermedades de tejido conectivo, vasculitis o idiopática (1). Los secundarios a infección pueden dañar la pared arterial formando una saculación ciega contigua a su lumen denominada pseudoaneurisma micótico (2-4).

En 1885, William Osler usó por primera vez el término “pseudoaneurisma micótico” en un caso asociado a vegetaciones de la válvula aórtica en un paciente de 30 años; hoy en día, a pesar de que “micótico” significa literalmente “fúngico”, se sigue usando este término sin tener en cuenta el microorganismo causante (2,3,5). Las bacterias más frecuentemente asociadas son: *Staphylococcus spp*, *Salmonella spp* y *Streptococcus spp*; solamente el 2% de los agentes infecciosos son hongos, entre esos se encuentran *Aspergillus spp* y *Candida albicans* (3,5).

En la literatura se encuentran pocos casos de pseudoaneurismas micóticos reportados y son aún más raros en la población pediátrica, lo que hace difícil determinar exactamente la incidencia, las causas, la historia natural y el pronóstico de estos aneurismas (1). La prevalencia aproximada de los pseudoaneurismas micóticos es de 0,7% a 1% de todos los aneurismas tratados quirúrgicamente (2). El radiólogo juega un importante papel para el diagnóstico, la localización, la caracterización y la identificación de complicaciones (2). La primera línea de diagnóstico es la angiografía por tomografía multidetector y su diagnóstico temprano es importante para realizar un tratamiento rápido y evitar complicaciones, como la ruptura (2,4,6).

Descripción del caso

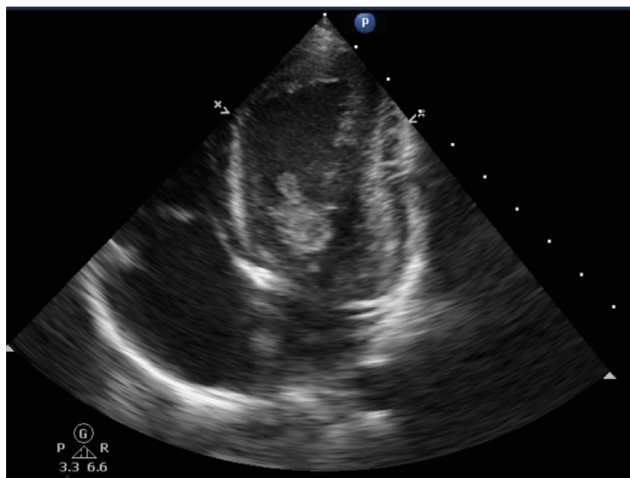


Figura 1. Ecocardiograma transtorácico (ETT) febrero/2018, plano de 4 cámaras apical. Masa ecogénica de densidad heterogénea, bordes irregulares, con masas satélites más pequeñas en el aparato subvalvular mitral. Vegetaciones. Unidad de Cardiología-Fundación Hospital Misericordia.

Paciente hombre de 3 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores B riesgo intermedio diagnosticada en septiembre del 2017, que en septiembre recibió protocolo de inducción y posteriormente protocolo de consolidación ALLIC 2009 (Protocolo IB), desde octubre hasta noviembre del 2017. En el momento del diagnóstico se demostró hepatomegalia en la tomografía de abdomen con contraste, sin lesiones focales ni otros hallazgos anormales y falla cardíaca por cor anémico sin presencia de vegetaciones en el ecocardiograma.

Terminado el protocolo IB de quimioterapia, se encuentra recaída intratratamiento de alto riesgo en la citometría de flujo de control, por lo que se inicia tratamiento intratecal triple HR. En diciembre 2017 y enero del 2018 recibió quimioterapia HR2 y HR3.

El paciente requirió hospitalización prolongada por neutropenia febril, colitis neutropénica e infección de vías urinarias bajas por *Pseudomona aeruginosa*. En esta hospitalización se reportó bacteremia por *Staphylococcus epidermidis*.

A finales de febrero del 2018 requirió su primer catéter venoso central (yugular interno derecho). Posteriormente presentó fiebre prolongada y crecimiento de *Candida tropicalis* en los hemocultivos tomados por este catéter asociado a presencia de vegetaciones en el ventrículo izquierdo con disfunción ventricular en el ecocardiograma tomado en febrero (fig.1), por lo que deciden iniciar manejo con caspofungina y voriconazol, este último por galactomanano positivo. Con diagnóstico de endocarditis micótica, el paciente es traslado a unidad de cuidado intensivo pediátrico donde requirió soporte inotrópico y antihipertensivo.

Los estudios imagenológicos de extensión, realizados en marzo del 2018, mostraron hallazgos en relación con embolismo séptico con compromiso de múltiples órganos: en la tomografía de abdomen simple se encontraron lesiones focales hipodensas en hígado y bazo; en la resonancia magnética cerebral se evidenciaron lesiones focales puntiformes corticales bilaterales que restringían la difusión, microabscesos que realzaban con el medio de contraste en tálamo, una sustancia blanca profunda del hemisferio izquierdo y cambios por leucoencefalomalacia asociada al metrotexate, y en la tomografía de tórax de alta resolución se relacionaban múltiples nódulos pulmonares con densidad de tejidos blandos no cavitados (fig. 2). Hasta ese momento, tanto el mielograma como la citometría de flujo de médula ósea reportaban remisión de la enfermedad.

A finales de abril del 2018 el paciente es llevado a junta médica por crecimiento de las vegetaciones cardíacas y se remite a clínica cardiovascular para manejo quirúrgico, sin embargo, los padres no aceptaron la cirugía. Un mes después el paciente reingresa al servicio de urgencias, con dolor en extremidad inferior izquierda, arcos de movilidad limitados e imposibilidad para la marcha, asociado a trauma por caída desde 60 cm de altura. La paciente estaba febril al examen físico, con extremidad inferior izquierda en flexión y abducción con disminución del pulso pedio ipsilateral. Los hallazgos de las radiografías de cadera y fémur fueron normales.

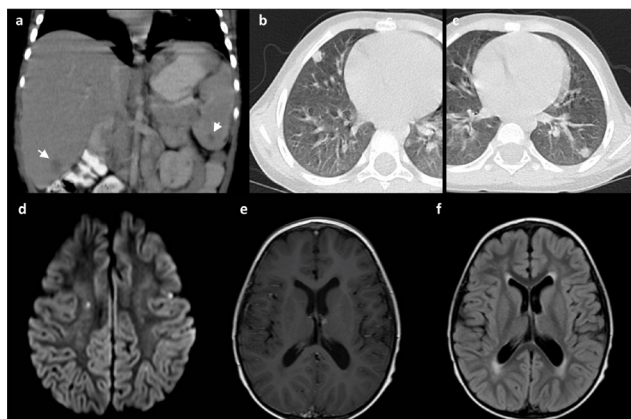


Figura 2. Estudios de marzo 2018. **a.** Tomografía de abdomen simple, reconstrucción coronal. Lesión hipodensa de bordes mal definidos en el polo inferior del parénquima esplénico y en el segmento VI hepático. **b.** y **c.** Tomografía de tórax de alta resolución, se observan múltiples nódulos con densidad de tejidos blandos aleatorios de predominio periféricos, no cavitados. **d.**, **e.** y **f.** Resonancia magnética cerebral contrastada. Secuencias DWI, lesiones focales corticales puntiformes en ambos hemisferios cerebrales que restringen la difusión (**d**). Axial T1 con contraste, microabscesos que se observan como lesiones focales mal definidas en tálamo y sustancia blanca profunda izquierdos que realzan con el medio de contraste (**e**). Axial FLAIR, lesiones hiperintensas localizadas en los centros semiovais y sustancia blanca periventricular por leucoencefalomacia asociada al metotrexate (**f**). Unidad de Radiología-Fundación Hospital Misericordia.

Ante la sospecha de artritis séptica se hace una ecografía articular de cadera la cual no muestra aumento del líquido intrarticular ni signos de sinovitis, pero incidentalmente se encuentra una masa paravesical izquierda con flujo vascular que se evalúa con ecografía Doppler color y espectral del miembro inferior izquierdo. En el Doppler se encuentra una masa hipoeoica sacular con material ecogénico en su interior, dependiente de la arteria iliaca común izquierda y extensión a la arteria iliaca externa, con flujo de entrada y salida en su interior (“signo de ying-yang”) a la exploración Doppler color y flujo *to and fro* a la exploración espectral y aumento de la ecogenicidad del tejido perivascular, hallazgos compatibles con pseudoaneurisma parcialmente trombosado. La evaluación de los vasos arteriales distales mostró compromiso hemodinámico con presencia de ondas monofásicas de baja velocidad y baja aceleración. (fig. 3).

Se realiza angiografía por tomografía multidetector observando masa sacular hipodensa originada de la pared lateral de la arteria iliaca común izquierda y extensión a la arteria iliaca externa, con ocupación de más del 60% de la luz por trombo y compresión del músculo psoas (fig. 4).

Sospechando embolización séptica de las vegetaciones cardíacas ya conocidas y por la ausencia del antecedente de punción femoral en esa extremidad, se repitió ecocardiograma donde se demostró disminución del tamaño de las vegetaciones. Con el diagnóstico de “pseudoaneurisma

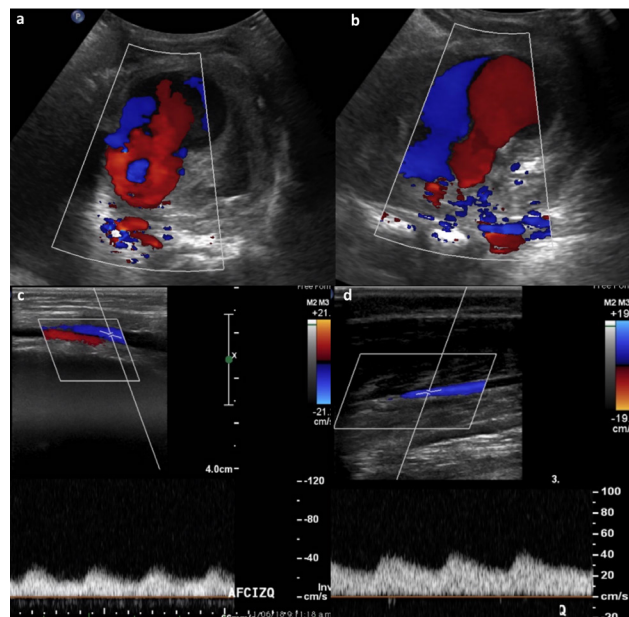


Figura 3. Ecografía Doppler color y espectral, mayo 2018. **a.** Masa hipoeoica sacular con material ecogénico en su luz, con aumento en la ecogenicidad del tejido adyacente. **b.** Pseudoaneurisma de la arterial iliaca común izquierda con extensión a la arteria iliaca externa que muestra el signo del ying-yang en el Doppler color. **c.** y **d.** Doppler color y espectral de la arteria femoral y arteria tibial anterior izquierda que muestran ondas monofásicas de baja velocidad pico sistólica. Unidad de Radiología-Fundación Hospital Misericordia.

micótico”, el paciente fue remitido a cirugía vascular extrahospitalaria para manejo quirúrgico, bypass femoral con prótesis; sin embargo, un mes después (agosto 2018) el paciente reingresa contrarremetido a la institución porque los padres no aceptaron nuevamente el procedimiento. El paciente en ese momento se encontraba con buena evolución clínica, sin dolor, con pulsos pedios simétricos y con adecuada movilización de la extremidad inferior. En esta última hospitalización el paciente cumplió dos meses y medio sin recibir quimioterapia, pero con mielograma y citometría de flujo de médula ósea sin hallazgos de recaída. Se realizó intervención multidisciplinaria a los padres, se les explicó los riesgos de ruptura y trombosis y no cambiaron de opinión por lo que se dio de alta al paciente con anticoagulación y voriconazol (hasta completar 1 año) con seguimiento ambulatorio.

Discusión

La dilatación arterial igual o mayor a 1,5 veces de su diámetro normal se denomina aneurisma; si el saco aneurismático tiene las tres capas de la pared arterial se llamará verdadero y si sólo tiene una capa de tejido fibroso se llamará falso o pseudoaneurisma. Su diferenciación, además de la histología, se puede hacer por ecografía Doppler color y Doppler espectral (2).

Los aneurismas son más comunes en adultos, principalmente ancianos con antecedente de aterosclerosis; los pediátricos son raros y secundarios a causas diferentes (1,6).

La mayoría de los pseudoaneurismas micóticos ocurren en pacientes que abusan de drogas ilícitas endovenosas, especialmente en adultos o adolescentes (7), inmunosuprimidos o aquellos que fueron llevados a un procedimiento intravascular invasivo (1,2) y en pacientes pediátricos la causa más común es la endocarditis bacteriana (1,2,8,9).

Los patógenos más frecuentemente asociados son *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp* y *Salmonella spp* (3,5,10). Otros microorganismos menos frecuentes son las bacterias Gram negativas como el *E. Coli*, la *Klebsiella spp* y la *Pseudomona spp*. El *Mycobacterium spp* y los hongos como la *Candida albicans* y *Aspergillus spp* son aún más raros, solo el 2% (1).

El paciente de este estudio se encontraba inmunocomprometido (11), con bacteremia por *Staphylococcus spp* y fungemia por *Candida tropicalis* y con hallazgos imagenológicos de embolismo séptico a múltiples órganos. Sus hemocultivos fueron positivos, sin embargo, estos pueden ser negativos hasta en el 18% al 50% de los pacientes (2).

Como en el caso de este paciente, las infecciones pueden diseminarse vía hematogena por microembolismo de las vegetaciones cardíacas, alcanzando la *vasa vasorum* de una arteria de calibre normal o con aneurisma preexistente (2); también puede ocurrir por contigüidad (12) o por inoculación directa del microorganismo en la pared vascular.

El paciente tenía antecedente de múltiples punciones vasculares, pero no de vasos femorales. La arteritis infecciosa destruye la pared arterial y se forma subsecuentemente el pseudoaneurisma. Cuando la pared se infecta, al mismo tiempo hay compromiso del tejido perivascular con formación de hematomas y depósito de tejido fibroso e inflamatorio (1,2,9).

El pseudoaneurisma micótico puede localizarse en cualquier arteria, las más afectadas en orden descendente son: la aorta, las arterias periféricas, cerebrales y viscerales (2). La arteria femoral es la arteria periférica que más se afecta y estos casos en los adultos están asociados la mayoría de las veces al abuso de drogas endovenosas. Los aneurismas micóticos pueden ser sincrónicos o metacrónicos en el 20% al 36% de los casos (2,3,6). En este paciente, el pseudoaneurisma micótico estaba en la arteria iliaca común, una localización no muy frecuente.

La presentación clínica es diversa pues puede tener síntomas sistémicos o síntomas localizados adyacentes a la arteria comprometida o incluso ser silente (2,6,12). Los pseudoaneurismas micóticos periféricos tienen una mortalidad menor que los aórticos, entre 0% al 15%, al parecer porque se diagnostican más tempranamente que los pseudoaneurismas de otras localizaciones (2).

La complicación más grave en las arterias periféricas es la ruptura del pseudoaneurisma. Saye *et al.* encontraron que el 24% de los pacientes pediátricos tuvieron ruptura del aneurisma antes de la cirugía, el 61% ruptura contenida y solo el 15% permanecieron intactos (1).

Actualmente la primera línea diagnóstica es la angiografía por tomografía multidetector (2). Las reconstrucciones

multiplanares, las proyecciones de máxima intensidad (MIP), las reconstrucciones volumétricas y la segmentación vascular permiten una mejor valoración del aneurisma por tomografía (2). El pseudoaneurisma se encuentra como una masa vascular lobulada con pared arterial irregular, edema y masa de tejido blandos perianeurismático que puede realzar en anillo con medio de contraste. Otros hallazgos, pero menos comunes son: gas perianeurismático, trombo aneurismático, calcificación de la pared del aneurisma y disrupción de la calcificación en el sitio de infección (2, 4, 10).

El uso de la resonancia magnética se ha descrito poco y las desventajas frente a la tomografía son el tiempo del examen y los artefactos de movimiento. Sin embargo, se han desarrollado nuevas herramientas que permiten mejorar la adquisición de las imágenes como opción para aquellos que no pueden ser llevados a angiografía por tomografía (2).

Por otro lado, la ecografía Doppler permite el diagnóstico de aneurismas de arterias periféricas de manera no invasiva, pero no tiene la misma importancia en los aneurismas viscerales o cerebrales (2,4). El caso presentado se diagnosticó por medio de la ecografía Doppler y en el modo B el aneurisma micótico se ve como una lesión circunscrita hipoeoica adyacente a una arteria. Los aneurismas grandes presentan flujo turbulento, el signo del “ying-yang” en el Doppler color y las ondas *to and fro* en el Doppler espectral. Las ondas *to and fro* se producen por el flujo de la sangre entrando al aneurisma durante la sístole y saliendo durante la diástole (1,2,4). La inflamación concéntrica o excéntrica de los tejidos blandos y los hematomas periarteriales se verán como un aumento de la ecogenicidad alrededor del aneurisma (2). En el caso presentado se mostró un gran compromiso de los tejidos adyacentes, incluyendo el músculo psoas ipsilateral.

La ecografía Doppler tiene una sensibilidad del 94% y especificidad del 97% para detectar pseudoaneurismas femorales, pero no permite diferenciar si el aneurisma es micótico o no, por lo que se requiere de la clínica y otras modalidades imagenológicas (2).

Anteriormente, los estudios de primera línea fueron la arteriografía convencional y la gammagrafía con leucocitos marcados con gadolinio o indio, sin embargo, ambos métodos diagnósticos han sido reemplazados por estudios menos invasivos como la tomografía computarizada y la resonancia magnética, que además permiten la detección de cambios extravasculares (2,4).

El tratamiento tardío o no tratar el pseudoaneurisma micótico, trae consecuencias graves, incluso la muerte por sepsis fulminante y hemorragia (1). La importancia de la reconstrucción de estos aneurismas en la edad pediátrica radica en el tamaño de los vasos y la necesidad de permitir el crecimiento normal del niño (7). El manejo específico del aneurisma micótico se debe individualizar y depende de las características del aneurisma, como su localización, morfología y presencia o no de hemorragia (2).

Las opciones terapéuticas incluyen: cirugía, manejo médico o una combinación de estas. En general, los pseudoaneurismas micóticos pequeños pueden ser tratados con antibióticos endovenosos por 4 a 6 semanas (13). La

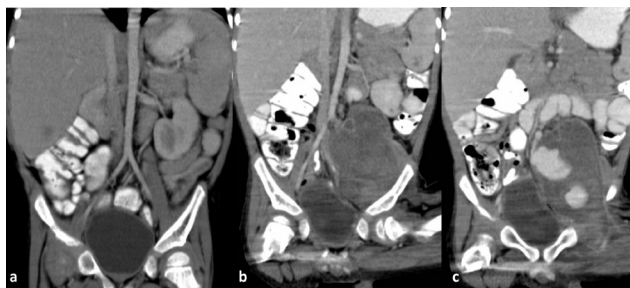


Figura 4. a. Tomografía abdominal con medio de contraste de marzo 2018, reconstrucción coronal con aorta abdominal y arterias ilíacas comunes normales. b. y c. Angiografía por tomografía multidetector de junio 2018, reconstrucciones coronales, se observa masa sacular hipodensa, originada de la pared lateral de la arteria ilíaca común izquierda con extensión a la arteria ilíaca externa y ocupación de más del 60% de la luz por presencia de trombo, sin extravasación del medio de contraste. Unidad de Radiología-Fundación Hospital Misericordia.

respuesta al manejo médico es muy variable y si hay un aneurisma residual debe ser llevado a cirugía (2,3). Por otro lado, los pseudoaneurismas micóticos grandes o sintomáticos requieren manejo urgente con cirugía abierta en combinación con manejo antibiótico endovenoso (2). La cirugía abierta, el stent endovascular y la embolización endovascular son algunos de los procedimientos invasivos que se pueden realizar (14).

En conclusión, los aneurismas pediátricos son infrecuentes y algunos casos son secundarios a infecciones ocasionando un pseudoaneurisma micótico. El diagnóstico temprano es de vital importancia por el riesgo de ruptura que se ha reportado en la literatura, de ahí el rol del radiólogo a la hora de identificarlo y caracterizarlo, ya sea por ecografía Doppler o angiografía por tomografía multidetector. El manejo quirúrgico es variable y se debe individualizar (2,5). El caso presentado expone una evolución tórpida en un paciente inmunosuprimido con una complicación no frecuente y refleja una situación común en los niños colombianos respecto a la decisión de los padres de adherirse o no al tratamiento propuesto.

Conflicto de interés

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses.

Financiación

Ninguno de los autores recibió financiación para este artículo.

Bibliografía

1. Ahmed Sayed, Ahmed Elsadatand Marwa Mashaal. Aneurysms in pediatric age: a challenging and rare disease entity. *Annals of Pediatric Surgery* 2015, 11:192-196. <https://doi.org/10.1097/01.XPS.0000469363.71793.b5>
2. Lee WT, Mossop PJ, Little AF, Fitt GJ, et al. Infected (Mycotic) Aneurysms: Spectrum of Imaging Appearances and Management. *RadioGraphics* 2008; 28:1853-1868. <https://doi.org/10.1148/rg.287085054>
3. Woodrum DT, Welke KF, Fillinger MF, et al. Candida infection associated with a solitary mycotic common iliac artery aneurysm. *J Vasc Surg* 2001;34:166-8. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.115381>
4. Rolando Cocio Arcos, Mario Zérega Ruiz, Sebastián Yévenes Aravena, Leonardo Lidid Alonso, Felipe Zumaeta Valenzuela, Alejandro Hollstein Gutiérrez. Septic embolism and embolic source, what and how to look for? URL: <http://www.eurorad.org/case.php?id=13289>.
5. León LR, Mills JL. Diagnosis and Management of Aortic Mycotic Aneurysms. *Vascular and endovascular Surgery* 44(1) 5-13. 2010.<https://doi.org/10.1177/1538574409344225>
6. Müller BT, Wegener OR, Grabitz K, et al. Mycotic aneurysms of the thoracic aorta and abdominal aorta and iliac arteries: experience with anatomic and extra-anatomic repair in 33 cases. *J Vasc Surg* 2001;33:106e13.<https://doi.org/10.1067/mva.2001.110356>
7. Peirce C, Coffey C, O'Grady H, Aly S, O'Malley K, O'Donohoe M. The management of mycotic femoral pseudoaneurysms in intravenous drug abusers. *Ann Vasc Surg* 2009; 23: 345-9. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2008.08.013>
8. Semba CP, Sakai T, Slonim SM, et al. Mycotic aneurysms of the thoracic aorta: repair with use of endovascular stent-grafts. *J Vasc Interv Radiol.* 1998;9:33e40.
9. Bayer AS, Scheld WM. Endocarditis and intravascular infections. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5 ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2000. p. 888-92
10. Joshi S, Mitta N. Mycotic Aneurysm of Iliac Artery: A Rare Complication of Salmonella Infection. *Indian Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2014; 1-1. <https://doi.org/10.4103/0972-0820.142365>
11. Semin Chonga, Kyung Soo Lee a, Chin A Yia, Myung Jin Chunga, Tae Sung Kima, Joungho Hanb. Pulmonary fungal infection: Imaging findings in immunocompetent and immunocompromised patients. *European Journal of Radiology* 59 (2006) 371-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.04.017>
12. Chandler BT, Ryer EJ, Keyser BM, Elmore JR. A hybrid approach to appendicitis with right external iliac artery pseudoaneurysm: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2017;33:99-101. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.03.001>
13. Brown SL, Busuttill RW, Baker JD, Machleder HI, Moore WS, Barker WF. Bacteriologic and surgical determinants of survival in patients with mycotic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1984;1:541-7. [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(84\)90040-5](https://doi.org/10.1016/0741-5214(84)90040-5)
14. Chino S, Kato N, Noda Y, Oue K, Tanaka S, Hashimoto T, Higashigawa T, et al. Treatment of infected aneurysms of the abdominal aorta and iliac artery with endovascular aneurysm repair and percutaneous drainage. *Ann Vasc Surg.* 2016; 36:289.e11-289.e15. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.02.026>