



# REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

---

---

OCTUBRE 2024, VOL N°14.

Fundada en Santiago de Chile en 2001. Editada por la Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile.

En línea ISSN 0718-672X.  
Impreso ISSN 0718-6711.



# REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA

---

---

Octubre 2024, Vol N° 14.

## SOBRE LA REVISTA

La Revista Chilena de Estudiantes de Medicina (RCEM) es una revista estudiantil fundada el año 2001. Corresponde a una revista de carácter científico y académico, cuya misión es promover el desarrollo de la investigación en el área de la salud y las ciencias biomédicas a través de la promulgación de conocimiento científico, por medio de la edición cuatrimestral de Artículos Originales, Reportes de Casos, Revisiones Bibliográficas y Cartas al Editor.

La Revista tiene por objetivo asegurar la rigurosidad científica de las publicaciones, a través de la revisión de los manuscritos por un Comité Revisor, integrado por especialistas en el área de la salud y las ciencias biomédicas.

La RCEM está dirigida a estudiantes, profesionales y académicos de disciplinas afines al área de las ciencias de la salud, tanto de la Universidad de Chile como de otras universidades, dentro y fuera de Chile, que deseen contribuir a la divulgación de nuevo conocimiento científico.

Editada en Santiago de Chile por la Academia Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de Chile, Avenida Independencia 1027, Programa de Anatomía del Desarrollo, Block A, Oficina 1, Comuna de Independencia, Santiago de Chile.

[rcem.uchile.cl](http://rcem.uchile.cl)

Se autoriza la reproducción parcial o completa del presente número, bajo la condición de que se incluya la adecuada atribución a su origen, de conformidad con las disposiciones legales aplicables.

Rev Chil Estud Med.  
En línea ISSN 0718-672X.  
Impreso ISSN 0718-6711.

## EQUIPO EDITORIAL

### EDITORA EN JEFE

**Catalina Martínez Araya.**

Interna de Medicina, U. de Chile, Santiago.

### EDITORES EJECUTIVOS

**Constanza Rojas Mella.**

Estudiante de Medicina, U. de Chile, Santiago.

**Diego Aller Acuña.**

Estudiante de Medicina, U. de Chile, Santiago.

### EDITORES ASOCIADOS

**Diego Carmona Lioi.**

Estudiante de Medicina, U. de Chile, Santiago.

**Vicente Tagle Terrazas.**

Estudiante de Medicina, U. de Chile, Santiago.

**Vanessa Uberuaga Gutiérrez.**

Estudiante de Medicina, U. de Chile, Santiago.

**María Ignacia Concha Vera.**

Interna de Medicina, U. de Chile, Santiago.

**Rodrigo Rivera Martínez.**

Interno de Medicina, U. de Chile, Santiago.

### EDITORES CIENTÍFICOS

**Dra. Mónica Ahumada Olea.**

Médica Cirujana, U. de Chile.

Especialista en Medicina Interna, U. de Chile.

Especialista en Oncología Médica, CONACEM.

**Dr. Andrés Baloian Tataryan.**

Médico Cirujano, U. de Chile.

Especialista en Pediatría, CONACEM.

**Dra. Lucía Cifuentes Ovalle.**

Médica Cirujana, U. de Chile.

Magíster en Ciencias Biológicas Mención Genética, U. de Chile.

Magíster en Bioestadística, U. de Chile.

Especialista en Genética Básica, U. de Chile.

Profesora Titular Programa de Genética Humana ICBM - Facultad de Medicina U. de Chile.

**Mtr. Juan Correa Peña.**

Matrón, U. de Valparaíso.

Magíster en Salud Pública, Escuela de Salud Pública de la U. de Chile.

Profesor Asociado Escuela de Salud Pública - Facultad de Medicina U. de Chile.

**Dr. Felipe Farfán Flores.**

Médico Cirujano, U. de Chile.

Especialista en Cirugía General, U. de Chile.

Profesor Instructor Dpto. de Cirugía Oriente - Hospital del Salvador, Facultad de Medicina U. de Chile.

### EDITOR ASESOR

**Dr. Abraham Gajardo Cortez.**

Médico Cirujano, U. de Chile.

Diplomado en Metodología de la Investigación Clínica, MEDICHI de la U. de Chile.

Especialista en Medicina Interna, U. de Chile.

Doctor en Ciencias Médicas, U. de Chile.

Profesor Asistente Programa de Fisiopatología ICBM - Facultad de Medicina U. de Chile.

### JEFA DE COMUNICACIONES

**Enma Rojas Vargas.**

Estudiante de Medicina, U. de Chile, Santiago.

### DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN

**Camila Palma Soto.**

Diseñadora titulada de la U. de Chile, Santiago.

**Dr. Cristóbal Díaz Lorenzo.**

Médico Cirujano, U. de Chile.

Especialista en Ortopedia y Traumatología, U. de Chile.

Magíster en Educación en Ciencias de la Salud, U. de Chile.

Traumatólogo Hombro y Codo - Instituto Traumatológico de Santiago

Traumatólogo Hombro - Hospital Clínico U. de Chile.

Profesor Adjunto Dpto. Ortopedia y Traumatología - Facultad de Medicina U. de Chile.

**Dr. Manuel Figueroa Giralt.**

Médico Cirujano, U. del Desarrollo.

Especialista en Cirugía General, U. de Chile.

Especialista en Cirugía Digestiva, U. de Chile.

Curso Programa Entrenamiento Cirugía Laparoscópica. Johnson & Johnson Medical Innovation Institute.

Basic Course in Laparoscopic General Surgery. American Institute of Telesurgery. IRCAD.

Diplomado en Técnicas Básicas de Cirugía Laparoscópica Avanzada. Pontificia U. Católica de Chile.

Diplomado en Educación en Ciencias de la Salud. DECSA, U. de Chile.

Diploma Blended-Learning Simulación en Docencia Clínica, U. de Chile.

Diploma de Evaluación de Competencias en Educación Superior. UPERDOC, U. de Chile.

Profesor Asistente Dpto. de Cirugía Norte - Hospital Clínico de la U. de Chile, Facultad de Medicina U. de Chile.

**Dr. Abraham Gajardo Cortez.**

Médico Cirujano, U. de Chile.  
Diplomado en Metodología de la Investigación Clínica, MEDICHI de la U. de Chile.  
Especialista en Medicina Interna, U. de Chile.  
Doctor en Ciencias Médicas, U. de Chile.  
Profesor Asistente Programa de Fisiopatología ICBM - Facultad de Medicina U. de Chile.

**Dra. Romina Gallardo Arancibia.**

Médica Cirujana, U. Andrés Bello.  
Diplomado de Postítulo Manejo Clínico en Psiquiatría del Adulto para Atención Primaria, U. de Chile.  
Diplomado en Trauma Relacional y Trauma Complejo en Sexualidad. Intervenciones en niños, niñas, adolescentes y adultos/as. Mención Clínica y Psicosocial, Centro de Estudios de la Sexualidad Chile (CESCH).

**Dr. Cristián González Alarcón.**

Médico Cirujano, U. de Chile.  
Magíster en Salud Pública, Escuela de Salud Pública de la U. de Chile.  
Profesor Asociado Escuela de Salud Pública - Facultad de Medicina U. de Chile.

**Q.F Patricio González Hormazábal.**

Químico Farmacéutico, U. de Chile.  
Doctorado en Ciencias Biomédicas, U. de Chile.  
Profesor Asociado Programa de Genética Humana ICBM - Facultad de Medicina U. de Chile.

**Dr. Aníbal Hurtado Pinochet.**

Médico Cirujano, U. de Chile.  
Especialista en Dermatología, CONACEM.

**Dr. Guillermo Martínez Salinas.**

Médico Cirujano, U. Mayor.  
Especialista en Cirugía General, U. de Chile.  
Diplomado en Ética de la Investigación Biomédica, Pontificia U. Católica de Chile.  
Diplomado en Programa Mejora Continua de la Docencia, U. de Chile.  
Profesor Asistente Dpto. de Cirugía Centro - Hospital San Borja Arriarán, Facultad de Medicina U. de Chile.

**Flga. Carla Muñoz Ñancupil.**

Fonoaudióloga, U. de Concepción.  
Magíster en Salud Pública, Escuela de Salud Pública de la U. de Chile.

**Psicol. María Teresa Muñoz Quezada.**

Psicóloga, U. de La Serena  
Magíster en Psicología Mención Psicología Educativa, Pontificia U. Católica de Chile.  
Doctora en Salud Pública, U. de Chile.  
Profesora Asociada Escuela de Salud Pública - Facultad de Medicina U. de Chile.

**Dra. Valeria Sabaj Diez.**

Médica Cirujana, U. de Chile.  
Doctora en Ciencias Biomédicas, U. de Chile.  
Profesora Asociada Programa de Biología Celular y Molecular ICBM - Facultad de Medicina U. de Chile.

**T.M. Nelson Varela Figueroa.**

Tecnólogo Médico con Mención en Laboratorio Clínico, Hematología y Banco de Sangre, U. de Chile.  
Magíster en Ciencias Biológicas con Mención en Bioquímica y Biología Molecular, U. de Chile.  
Doctor en Ciencias Biomédicas, U. de Chile.  
Postdoctorado asociado al Proyecto Millennium Grant Nº IMII P09/016-F Kalergis, A. (PI).  
Profesor Asociado del Dpto. de Oncología Básico-Clínico - Facultad de Medicina U. de Chile.

**Dra. Javiera Venegas Bustos.**

Médica Cirujana con Minor en Ética Filosófica, U. de los Andes.  
Especialista en Psiquiatría Adultos, U. de Chile.  
Profesora Asistente del Dpto. de Psiquiatría y Salud Mental Sur - Facultad de Medicina U. de Chile.

**Klga. Karla Yohannessen Vásquez.**

Kinesióloga, U. de Playa Ancha Ciencias de la Educación.  
Diplomado en Toxicología, Pontificia U. Católica de Chile.  
Diplomado en Ergonomía, Escuela de Kinesiología de la U. de Chile.  
Magíster en Salud Pública, Escuela de Salud Pública de la U. de Chile.  
Doctora en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública, U. Autónoma de Barcelona.  
Profesora Asistente Escuela de Salud Pública - Facultad de Medicina U. de Chile.  
Profesora Asistente del Dpto. de Pediatría y Cirugía Infantil Norte - Facultad de Medicina U. de Chile.  
Investigadora Centro de Ciencia del Clima y la Resiliencia (CR2), U. de Chile.

# CONTENIDOS

<b>6</b>	<b>EDITORIAL</b>	
	RESURGE LA REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA: LA VOZ DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA ESTUDIANTIL. ....	<b>6</b>
<b>8</b>	<b>SECCIÓN 1: ARTÍCULOS ORIGINALES</b>	
	CÁNCER DE TIROIDES: ANÁLISIS DE TASA DE MORTALIDAD DURANTE EL PERÍODO 2017-2021 EN CHILE.....	<b>9</b>
<b>18</b>	<b>SECCIÓN 2: REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS</b>	
	ANSIEDAD ANTE LA MUERTE EN LA ENFERMEDAD ONCOLÓGICA.....	<b>19</b>
	EL PARADIGMA DE LA GASTRECTOMÍA TOTAL PROFILÁCTICA EN EL CÁNCER GÁSTRICO: ANTECEDENTES PARA EVALUAR SU ALCANCE TERAPÉUTICO.....	<b>27</b>
<b>35</b>	<b>SECCIÓN 3: REPORTES DE CASO</b>	
	TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL MÚLTIPLES EN PACIENTE JOVEN: REPORTE DE UN CASO.....	<b>36</b>
	MIOPATÍA PARANEOPLÁSICA SECUNDARIA A COLANGIOCARCINOMA: A PROPÓSITO DE UN CASO.....	<b>44</b>

# RESURGE LA REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA: LA VOZ DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA ESTUDIANTIL.

## RESURGENCE OF THE REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA: THE VOICE OF STUDENT SCIENTIFIC RESEARCH.

Constanza Rojas M<sup>1,2</sup>, Diego Aller A<sup>1,2</sup>.

(1) Estudiante de Medicina, U. de Chile, Santiago, Chile.

(2) Editor/a Ejecutivo, Revista Chilena de Estudiantes de Medicina.

Correspondencia: Constanza Rojas Mella (corojas@ug.uchile.cl)

### ESTIMADOS/AS LECTORES/AS,

La Revista Chilena de Estudiantes de Medicina, en adelante la Revista o RCEM, ha representado, desde su fundación en el año 2001, un símbolo de innovación, crecimiento y compromiso con la investigación científica a nivel estudiantil.

Remontándonos al pasado, la RCEM surgió a partir de un grupo de estudiantes de Medicina de la U. de Chile liderados por Tomás Stamm Moreno, primer Editor en Jefe, como un espacio necesario para que los futuros médicos/as de nuestro país pudieran dar a conocer su destreza científica y esfuerzos para realizar investigación desde su formación en pregrado, cultivando desde las etapas tempranas de su formación un espíritu crítico y riguroso, bajo los altos estándares éticos a nivel internacional y nacional. Hoy, con orgullo y convicción, damos un paso hacia su resurgimiento, conscientes de los desafíos que enfrentan los alumnos de Medicina, de las distintas U.es a lo largo de nuestro país, en el ámbito académico; como también de la relevancia e influencia que presenta la investigación científica para el desarrollo de nuestra profesión, y aún más primordial, para el bienestar de nuestra sociedad.

Cabe considerar, que la investigación en las ciencias biomédicas, no sólo genera respuestas a los grandes enigmas relacionados a nuestro organismo, sino que también, permite formar médicos/as comprometidos con la búsqueda constante de conocimiento. En un mundo, donde la Medicina progresa de manera exponencial, es imprescindible que los estudiantes comprendan la importancia de la ciencia para su práctica diaria. De esta forma, la Revista, renace como un vehículo para dar voz a los proyectos, estudios y reflexiones de los discípulos de Esculapio, incentivando la participación activa en el proceso guiado por el método científico. Lo anterior, considerando que la publicación de artículos de investigación, revisiones narrativas y/o reportes de caso desde la etapa universitaria fomenta el pensamiento crítico y analítico, a la vez que fortalece habilidades fundamentales, como la escritura científica y el trabajo en equipo, aspectos cruciales para el ejercicio de los profesionales de la salud.

No obstante, no es posible ignorar las dificultades que aquejan a los estudiantes al involucrarse desde sus inicios en el mundo

de la investigación. Las restricciones de tiempo, derivadas de la intensa carga académica y/o práctica clínica, en conjunto con el escaso acceso a financiamiento y mentorías especializadas, representan barreras significativas para el desarrollo de manuscritos científicos. Aún más, la falta de espacios formales que permitan difundir los hallazgos científicos a nivel estudiantil desalientan el esfuerzo y dedicación que reúne un trabajo de investigación. En este sentido, la RCEM se posiciona como un espacio de oportunidades, es más, como un puente que entrelaza a los estudiantes con la comunidad científica, permitiéndoles demostrar que el aporte de conocimientos no debe por qué estar reservado únicamente a profesionales consolidados.

Ha llegado el momento de reconocer el rol que desempeña el estudiante en la investigación como clave para el futuro de la Medicina. Son ellos/as el futuro de nuestra comunidad científica. El resurgimiento de la Revista no es exclusivamente un hito simbólico, sino que consiste en un llamado a la acción: los estudiantes no son meros receptores del conocimiento, sino

también generadores del mismo. Extendemos la invitación a cada alumno/a de las Facultades de Medicina de nuestro país a participar activamente, a desafiar el status quo, y a confiar en el valor de sus ideas y proyectos. Es así, que esperamos que esta revista sea un reflejo de nuestra generación: curiosa, crítica y decidida a contribuir al progreso de la Medicina en Chile.

*“La RCEM vuelve, no sólo como una publicación, sino como un compromiso con la formación de médicos y científicos capaces de transformar la realidad”.*

**Les saluda afectuosamente,  
Constanza Paz Rojas Mella  
y Diego Alejandro Aller Acuña.**

#### DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS Y FINANCIAMIENTO

Los(as) autores declaran no tener conflictos de interés ni haber recibido financiamiento en la realización de este trabajo.

#### CITAR COMO:

Rojas Mella C, Aller Acuña D. Resurge la Revista Chilena de Estudiantes de Medicina: la voz de la investigación científica estudiantil. Rev Chil Estud Med [Internet]. 2024;14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.5354/0718-672X.2024.77196>

© 2024 Autores(s). Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución de Creative Commons (CC-BY-NC4.0), que permite al usuario copiar, distribuir y transmitir el trabajo siempre que se acrediten el autor o autores originales y la fuente.

**SECCIÓN 1:**  
ARTÍCULOS ORIGINALES

---

---



# CÁNCER DE TIROIDES: ANÁLISIS DE TASA DE MORTALIDAD DURANTE EL PERÍODO 2017-2021 EN CHILE.

## THYROID CANCER: MORTALITY RATE ANALYSIS DURING THE PERIOD 2017-2021 IN CHILE.

Camila Concha Espinosa<sup>1</sup>, Khatalina Muñoz Leiva<sup>2</sup>, Sebastián Muñoz Chávez<sup>3</sup>, Tomás Oyarzún Cárcamo<sup>3</sup>, Andrés Torrealba Bustos<sup>4</sup>.

(1) Estudiante de Medicina, U. San Sebastián, Puerto Montt, Chile.

(2) Interna de Medicina, U. de la Frontera, Temuco, Chile.

(3) Estudiante de Medicina, U. de la Frontera, Temuco, Chile.

(4) Cirujano de Cabeza y Cuello, Hospital Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El cáncer tiroideo ha experimentado un aumento en su incidencia. Estudios han propuesto que este aumento en la incidencia se debe a la detección incidental, así como también a otros factores de riesgos ambientales, nutricionales y genéticos.

**OBJETIVO:** Describir la tasa de mortalidad por cáncer de tiroides en Chile entre los años 2017-2021.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio de tipo ecológico y descriptivo, con una población de estudio de 746 pacientes, hombres y mujeres, mayores de 15 años, cuyo diagnóstico de mortalidad fue por cáncer de tiroides entre los años 2017-2021 en Chile. Datos recolectados del Departamento de Estadística e Información de Salud y Censo 2017, fueron utilizados para calcular tasa de mortalidad según año, sexo y grupo etario con Microsoft 365 Excel®.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 746 defunciones por cáncer de tiroides, con una tasa de mortalidad en el período 2017-2021 de 1.06 por 100.000 habitantes. El grupo etario más afectado fue el de 80 y más años.

**DISCUSIÓN:** El cáncer de tiroides muestra un aumento notable de su incidencia en todo el mundo. Los resultados obtenidos muestran una tasa de mortalidad mayor a la reportada por otro estudio en el año 2020.

**PALABRAS CLAVE:** Neoplasias de la tiroides; Mortalidad; Grupos de edad.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Thyroid cancer has experienced an increase in its incidence. Studies have suggested that this rise in incidence is due to incidental detection, as well as other environmental, nutritional, and genetic risk factors.

**OBJECTIVE:** To describe the mortality rate from thyroid cancer in Chile between the years 2017-2021.

**MATERIALS AND METHODS:** This is an ecological and descriptive study involving a study population of 746 patients, both male and female, over 15 years of age, whose cause of death was thyroid cancer between the years 2017-2021 in Chile. Data collected from the Department of Statistics and Health Information and the 2017 Census were used to calculate the mortality rate by year, sex, and age group using Microsoft 365 Excel®.

**RESULTS:** A total of 746 deaths due to thyroid cancer were studied, with a mortality rate of 1.06 per 100.000 inhabitants in the period 2017-2021. The most affected age group was 80 years and older.

**DISCUSSION:** Thyroid cancer has shown a notable increase in incidence worldwide. The results obtained show a mortality rate higher than that reported by another study in 2020.

**KEYWORDS:** Thyroid neoplasms; Mortality; Age groups.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides habitualmente presenta un crecimiento lento y circunscrito a la glándula, pero en ocasiones puede infiltrar estructuras vecinas, comprometer ganglios regionales y producir metástasis a distancia. Aproximadamente 10% de los nódulos tiroideos tendrán un cáncer de tiroides<sup>1</sup>. Al cáncer de tiroides se han asociado múltiples factores de riesgo dentro de los cuales destacan la radiación ionizante en la región de la cabeza y el cuello, ingesta insuficiente de yodo, niveles altos de hormona estimulante de tiroides (TSH), presencia de nódulos y obesidad<sup>2,3</sup>.

En cuanto a la aproximación diagnóstica, un pilar fundamental es la anamnesis y el examen físico, particularmente la inspección y palpación apropiadas del cuello. En este sentido, frente a una sospecha de masa tiroidea, es relevante utilizar métodos imagenológicos que finalmente determinen características macro y microscópicas de la lesión<sup>4,5</sup>. Al existir un nódulo o bocios de gran tamaño, producirán compresión en las estructuras del cuello y se generará una masa visible<sup>6</sup>.

Respecto a la epidemiología internacional, se indica que la incidencia ha aumentado notablemente a nivel mundial durante los últimos 30 años, mientras que la mortalidad se ha mantenido estable<sup>7</sup>. En Estados Unidos se evidenció un aumento de la incidencia de 4.9 a 14.2 por 100.000 personas en las últimas dos décadas<sup>5</sup>. Estudios han propuesto que este aumento en la incidencia del cáncer de tiroides se debe a la detección incidental de lesiones de cáncer de tiroides pequeñas y asintomáticas<sup>5</sup>, así como también a otros factores de riesgos ambientales, nutricionales y genéticos que pueden conducir a un mayor riesgo de cáncer de tiroides<sup>8</sup>. La supervivencia a los 10 años del cáncer tiroideo supera el 90% y la mortalidad debida al cáncer tiroideo es del 1 al 2%<sup>9</sup>.

A nivel internacional, "Cancer Today" estimó la tasa de mortalidad (TM) por cáncer de tiroides

con datos de GLOBOCAN 2020 en distintos países<sup>10</sup>. De esta estimación, se destaca que, entre los países con mayores ingresos como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Francia, España y Alemania, es este último quien tiene la mayor TM. En América Latina, Perú y Chile presentan las mayores TM. Además, en todos los países que se estimó la TM, la TM por cáncer de tiroides del sexo femenino siempre es mayor que la del sexo masculino (Tabla 1). Cabe mencionar que, en Chile, la información científica disponible sobre la mortalidad por este cáncer es escasa y antigua.

El pronóstico va a depender de varios factores. Entre ellos: el tipo de cáncer tiroideo, el tamaño del tumor, la edad del paciente al momento del diagnóstico y la presencia de metástasis; por lo general, el cáncer tiroideo presenta un buen pronóstico cuando se diagnostica en forma temprana y se realiza un tratamiento multidisciplinario estándar, manteniendo seguimiento de por vida<sup>11</sup>.

Dada la creciente incidencia de la patología mencionada y la escasez de información epidemiológica en nuestro país, el siguiente estudio tuvo como objetivo describir la tasa de mortalidad por cáncer de tiroides en Chile entre los años 2017-2021. Además, se llevó a cabo una descripción diferenciada por sexo y grupo etario para obtener una perspectiva más detallada de la distribución de la mortalidad asociada a este cáncer.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio posee un diseño de tipo ecológico y descriptivo, con una población de estudio de 746 pacientes, hombres y mujeres, mayores de 15 años, cuyo diagnóstico de mortalidad fue por cáncer de tiroides entre los años 2017-2021 en Chile.

Se incluyen pacientes mayores a 15 años, debido a que rangos etarios inferiores no presentan mortalidad por cáncer de tiroides durante el tiempo del estudio. El período estudiado representa un tiempo cercano, además que con la

información de 5 años consecutivos se logra extrapolar conclusiones importantes sobre la mortalidad.

Los datos sobre defunciones por cáncer de tiroides fueron recolectados del Departamento de Estadística e Información de Salud (DEIS) y los datos poblacionales provienen desde el Censo 2017, estos datos fidedignos de páginas oficiales del Estado de Chile se utilizaron para calcular la Tasa de Mortalidad (TM) según año, sexo y grupo etario con la ayuda de Microsoft 365 Excel®, mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Tasa de Mortalidad: } \frac{\text{defunciones por cáncer de tiroides}}{\text{población}} \times 100.000$$

Al calcular la TM del período completo se utilizó como numerador la totalidad de defunciones de la población estudiada y como denominador la totalidad de la población mayor a 15 años del Censo 2017. En el caso de los subgrupos se calculó la TM con numerador las defunciones del grupo en cuestión y como denominador la población correspondiente.

No se solicitó aprobación del Comité de Ética Científico, ya que, los datos son anónimos y extraídos de base de datos de fuentes secundarias públicas (DEIS y Censo 2017).

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 746 defunciones, evidenciando una tasa de mortalidad de 1.06 por 100.000 habitantes durante el período 2017-2021. En 2017, se registró una TM de 1.1 por 100.000 habitantes, la cual disminuyó en 2018 alcanzando su punto más bajo con un valor de 0.98 por 100.000 habitantes. En 2019, se observa un incremento, marcando la tasa más elevada entre 2017 y 2021, con un valor de 1.3 por 100.000 habitantes. A partir de 2020, la TM presenta un descenso, alcanzando 1.04 por 100.000 habitantes, y en 2021, se registra la cifra más baja del período, con una TM de 0.88 por 100.000 habitantes.

Durante el período de estudio, se observó una TM de 1.41 por 100.000 habitantes en mujeres y de 0.69 por 100.000 habitantes en hombres. En el año 2019, las mujeres alcanzaron su TM más elevada, registrando 1.72 por 100.000 habitantes, mientras que en el año 2021 experimentaron su TM más baja, con 1.14 por 100.000 habitantes. Contrariamente, los hombres alcanzaron su mayor TM en 2019, con un valor de 0.85 por cada 100.000 habitantes, y en los años 2020 y 2021 registraron sus TM más bajas, ambas de 0.6 por cada 100.000 habitantes (Figura 1).

En cuanto a la edad, el grupo de 80 años y más presentó la TM más elevada con 57.14 por 100.000 habitantes, mientras que el grupo de 15 a 19 años registró una tasa nula. Se observa una tendencia ascendente en la TM a medida que aumenta el grupo etario (Figura 2).

La TM por grupos etarios según sexo exhibe un constante predominio en el sexo femenino de 2017 a 2021, siendo el año 2019 el período con la tasa más alta de 15.41 por 100.000 habitantes en el grupo de 80 años y más. En el sexo masculino, se registran TM más bajas, destacándose el grupo de 80 y más años con una tasa de 10.45 por 100.000 habitantes durante 2017 y 2018. En términos generales, el grupo de 80 y más años figura como el más impactado para ambos sexos (Figura 3).

## DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides ha experimentado un aumento notable de su incidencia en todo el mundo<sup>5</sup>. La supervivencia a un cáncer de este tipo es bastante alta cuando se detecta tempranamente, y es tratado de forma multidisciplinaria y oportuna<sup>11</sup>. Según los datos recabados entre los años 2017 y 2021, la TM por cáncer de tiroides en Chile fue de 1.06 por 100.000 habitantes.

Con respecto a la TM por cáncer de tiroides en el período estudiado, esta presenta un constante aumento hasta el año 2019 y a partir del año 2020 experimenta una caída consider-

able. Lo anterior se puede atribuir a la llegada de la pandemia por SARS-CoV-2 a nuestro país en marzo del año 2020, donde la población de alto riesgo, como los pacientes con cáncer de tiroides, se encuentran más susceptibles a adquirir esta infección debido a su sistema inmunológico comprometido<sup>12</sup>. Hay evidencia de que los pacientes infectados por SARS-CoV-2 y con cáncer en progresión tenían 5.2 veces más probabilidades de morir en un plazo de 30 días en comparación con los pacientes en remisión o sin evidencia de enfermedad<sup>13</sup>. Frente a lo expuesto, se puede explicar porqué durante la pandemia las personas padecientes de cáncer fallecieron por COVID-19, este último como causa desencadenante de su deceso, por lo que, disminuyó la TM por cáncer de tiroides, al igual que en otros tipos de cáncer<sup>12</sup>.

Junto con lo anterior, la pandemia llevó a un aplazamiento de muchos servicios médicos, incluyendo la detección del cáncer y su diagnóstico, cuantificándose la disminución de las pruebas de diagnóstico y el diagnóstico de cáncer en un -37.3% y -27%, respectivamente<sup>14</sup>.

En cuanto la TM del sexo femenino, se puede mencionar que presentó más del doble de tasa de mortalidad que el sexo masculino, lo cual está íntimamente relacionado con el alza en la incidencia femenina sobre la masculina<sup>15</sup>. Al comparar esto con otros países durante el año 2020, Chile, Brasil, México, Perú y Reino Unido tienen un comportamiento similar; sin embargo, Argentina y Bolivia tienen TM de mujeres y hombres más cercanas entre sí, al igual que Estados Unidos, Canadá, Francia, España y Alemania (Tabla 1). Además, es relevante que los resultados de TM calculada por sexo obtenidos en esta investigación en el año 2020 (TM de mujeres igual a 1.46 por 100.000 habitantes; TM de hombres igual a 0.6 por 100.000 habitantes), son superiores a los estimados por "Cancer Today" para ese mismo año (TM de mujeres igual a 1.2 por 100.000 habitantes; TM de hombres igual a 0.53 por 100.000 habitantes)<sup>10</sup>. A pesar de que esta patología presenta una tasa de mortalidad mayor para el sexo femenino, al mismo tiempo es uno de los cánceres que

posee una de las tasas de supervivencia más altas con un 98%<sup>16</sup>.

Cabe destacar que, a mayor grupo etario, más alto es el valor de la TM, lo que se atribuye a que la mayoría de las personas con cáncer de tiroides se concentran en rangos etarios superiores a 40 años<sup>15</sup>. Asimismo, este tipo de neoplasia tiene como característica ser más agresiva en pacientes de edad avanzada<sup>17</sup>, lo que explicaría una mayor cantidad de defunciones.

Gracias al contar con fuentes confiables como el Departamento de Estadística e Información de Salud (DEIS) y del Instituto Nacional de Estadísticas (INE), en este estudio se ha podido describir específicamente los grupos etarios y sexos más afectados por cáncer de tiroides, como también su comportamiento anual entre los años 2017-2021.

Por otro lado, una limitación significativa de nuestro estudio es la dependencia de los datos del Censo 2017 para obtener cifras poblacionales y calcular las tasas de mortalidad. Esta dependencia fue necesaria, ya que el Censo no se realiza anualmente, lo que resulta en la falta de datos poblacionales específicos de cada año. Además, la exclusión de datos regionales y la consideración de un período de tiempo más amplio representan tanto una limitación como un desafío para investigaciones futuras.

En conclusión, por medio de este estudio se han actualizado las tasas de mortalidad por cáncer de tiroides, según sexo y rango etario, siendo estas similares a las reportadas en la literatura internacional. Esto es de gran importancia, ya que, a nivel general este cáncer posee la mayor tasa de supervivencia, lo que ejemplifica que se está logrando una pesquisa y tratamiento oportuno en Chile. Finalmente, esta investigación proporciona información relevante sobre datos epidemiológicos nacionales actualizados que permitirán favorecer la prevención de esta patología.

## REFERENCIAS

- Gallegos JF. Aspectos fundamentales del nódulo tiroideo y el cáncer bien diferenciado de tiroides para los médicos general y familiar. *Gac Méd Méx* [Internet]. 2019 [citado 13 de abril 2023]; 155(6): 619-623. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132019000600619&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132019000600619&lng=es)
- Bogović T, Ilić M, Giroto N, Grbac S. Risk factors for thyroid cancer: What do we know so far? *Acta Clin Croat* [Internet]. 2020 [citado el 13 de abril de 2023];59(Suppl 1):66-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34219886/>
- Yildirim Simsir I, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of factors contributing to nodular goiter and thyroid carcinoma. *Med Princ Pract* [Internet]. 2019 [citado el 14 de abril de 2023];29(1):1-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542786/>
- Mistry R, Hillyar C, Nibber A, Sooriyamoorthy T, Kumar N. Ultrasound classification of thyroid nodules: A systematic review. *Cureus* [Internet]. 2020 [citado el 14 de abril de 2023];12(3):e7239. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/28505-ultrasound-classification-of-thyroid-nodules-a-systematic-review#!/>
- Lincango E, Solis P, El Kawkgi O, Salazar J, Garcia C, Ledesma T, et al. Triggers of thyroid cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* [Internet]. 2021[citado el 13 de abril 2023];72(3):644-59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-020-02588-8>
- Mora O, Navarro J, Rosales H, Toapaxi E. Tumores de la glándula tiroidea. *RECIAMUC* [Internet] 2022 [citado 12 de abril de 2023]; 6(2), 184-198. Disponible en: [https://doi.org/10.26820/reciamuc/6.\(2\).mayo.2022.184-198](https://doi.org/10.26820/reciamuc/6.(2).mayo.2022.184-198)
- Marzo M, Vela C. Sobrediagnóstico en cáncer. Atención Primaria [Internet]. 2018 [citado el 14 de abril de 2023];50 Suppl 2:51-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656718305493>
- Kruger E, Toraih EA, Hussein MH, Shehata SA, Waheed A, Fawzy MS, et al. Thyroid carcinoma: A review for 25 years of environmental risk factors studies. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 [citado 2 de diciembre de 2023];14(24):6172. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/24/6172>
- Do Cao C, Lion G, Wemeau JL. Cáncer tiroideo. EMC - Tratado de medicina [Internet] 2021 [citado 12 de abril de 2023]; 25(2):1-9 [Artículo E - 3-0500]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1636541021451093>
- Cancer today [Internet]. Estimated crude mortality rates in 2020. [citado el 27 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=crude\\_rate&sex=0&cancer=32&type=1&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1&projection=natural-earth&color\\_palette=default&map\\_scale=quantile&map\\_nb\\_colors=5&continent=3&show\\_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=crude_rate&sex=0&cancer=32&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=3&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D)
- Rubio N, Monsalve V, Molina P, Lineros V. Comportamiento del cáncer de tiroides en la Unidad de Cirugía Adulto del Hospital Clínico Herminda Martín de Chillán. Período 2017 al 2019. *Rev. cir.* [Internet]. 2021 [citado el 12 de abril de 2023]; 73( 6 ): 663-667. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2452-45492021000600663&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2452-45492021000600663&lng=es). <http://dx.doi.org/10.35687/s2452-45492021006894>
- El COVID-19 y las muertes por cáncer [Internet]. Cdc.gov. 2023 [citado el 11 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/cancer/dcpc/research/articles/covid-19-cancer-deaths.html>
- Smulever A, Abelleira E, Bueno F, Pitoia F. Thyroid cancer in the era of COVID-19. *Endocrine* [Internet]. 2020 [citado 2 de diciembre de 2023];70(1):1-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-020-02439-6>
- Angelini M, Teglia F, Astolfi L, Casolari G, Boffetta P. Decrease of cancer diagnosis during COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2023 [citado 3 de diciembre de 2023];38(1):31-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-022-00946-6>
- Sapunar J, Ferrer P. Epidemiología del cáncer de tiroides en un Instituto Oncológico. Efecto de las nuevas recomendaciones clínicas. *Rev Med Chile* [Internet]. 2020 [citado el 11 de abril de 2023];148(5):573-81. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872020000500573](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000500573)
- Howard J. La tasa de mortalidad por cáncer en EE.UU. cae un 33% desde 1991 gracias a avances en el tratamiento, a la detección temprana y al menor tabaquismo, según un informe [Internet]. CNN. 2023 [citado el 11 de abril de 2023]. Disponible en: <https://cnnespanol.cnn.com/2023/01/12/tasa-mortalidad-cancer-ee-uu-cae-33-informe-trax/>
- Braunstein GD. Cáncer de tiroides [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado el 11 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-cl/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-tiroideos/c%C3%A1ncer-de-tiroides>

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS Y FINANCIAMIENTO

Los(as) autores declaran no tener conflictos de interés ni haber recibido financiamiento en la realización de este trabajo.

### CITAR COMO:

Concha Espinosa C, Muñoz Leiva K, Muñoz Chávez S, Oyarzún Cárcamo T, Torrealba Bustos A. Cáncer de tiroides: análisis de tasa de mortalidad durante el período 2017-2021 en Chile. Rev Chil Estud Med [Internet]. 2024;14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.5354/0718-672X.2024.77195>

© 2024 Autores(s). Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución de Creative Commons (CC-BY-NC4.0), que permite al usuario copiar, distribuir y transmitir el trabajo siempre que se acrediten el autor o autores originales y la fuente.

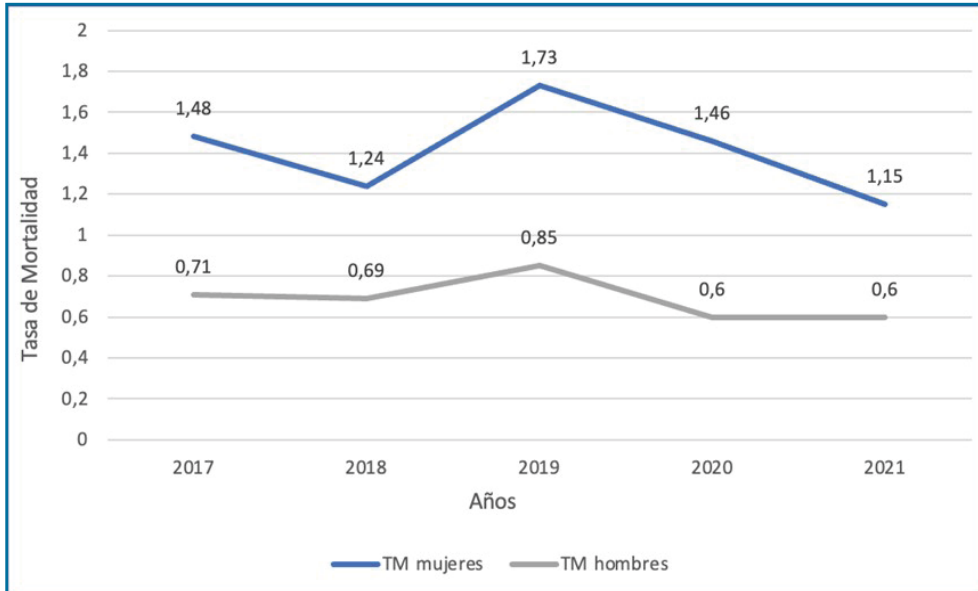
# ANEXOS

## 1. TABLAS

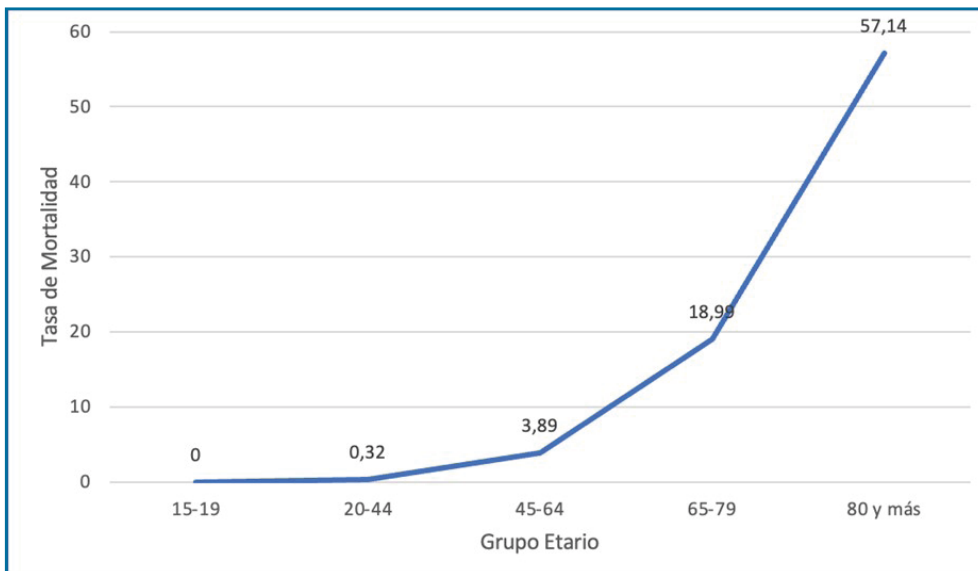
País	TM	TM sexo femenino	TM sexo masculino
Estados Unidos	0.65	0.67	0.63
Canadá	0.69	0.75	0.62
Reino Unido	0.64	0.82	0.45
Francia	0.71	0.78	0.64
España	0.72	0.88	0.55
Alemania	1.1	1.2	0.85
Bolivia	0.43	0.46	0.39
Brasil	0.51	0.65	0.36
Argentina	0.64	0.72	0.56
México	0.74	1.0	0.47
Chile	0.85	1.2	0.53
Perú	1.1	1.6	0.65

**Tabla 1.** Tasa de mortalidad (TM) estimadas por 100.000 habitantes por cáncer de tiroides según sexo, en distintos países, durante el año 2020. Elaboración propia en base a: Cancer today. Estimated crude mortality rates in 2020.

## 2. FIGURAS

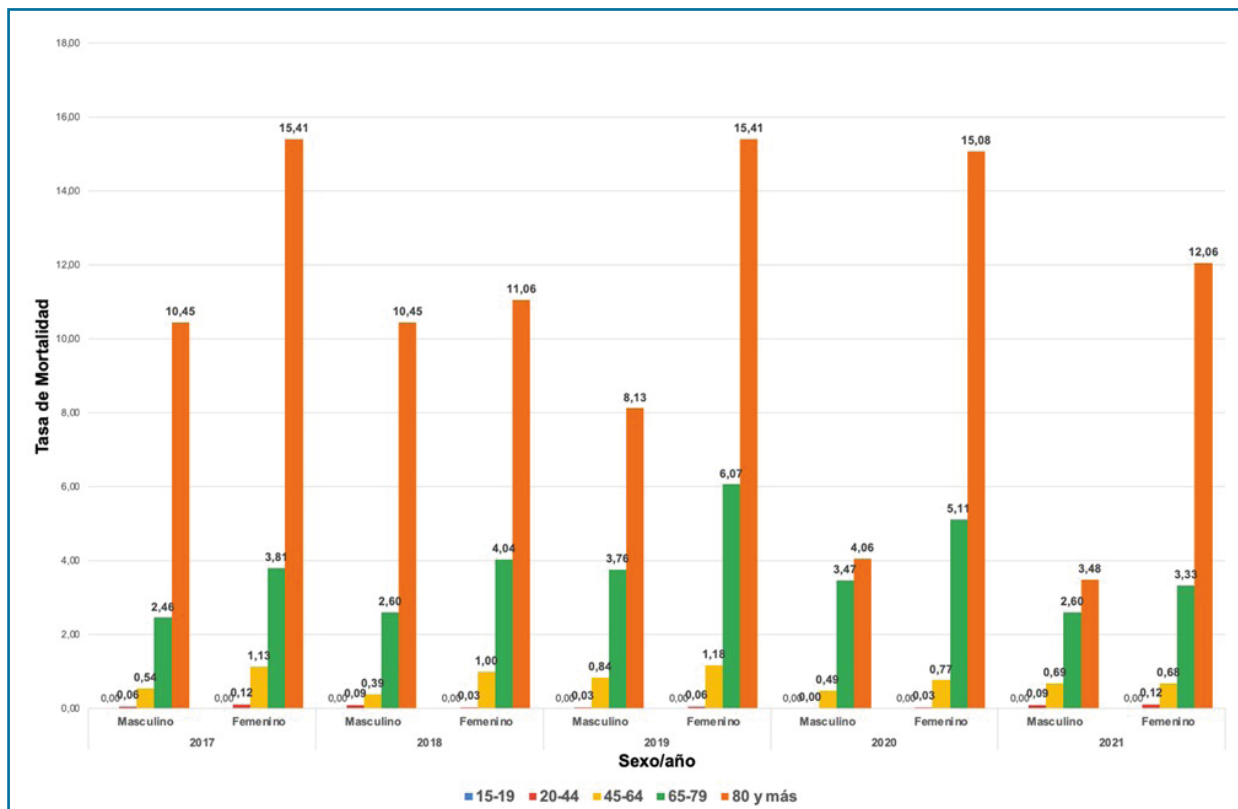


**Figura 1.** Tasa de mortalidad por cáncer de tiroides según sexo y año entre los años 2017 y 2021 en Chile. TM: tasa de mortalidad por 100.000 habitantes.



**Figura 2.** Tasa de mortalidad por cáncer de tiroides según grupo etario entre los años 2017 y 2021 en Chile. TM: tasa de mortalidad por 100.000 habitantes.





**Figura 3.** Tasa de mortalidad por cáncer de tiroides según grupo etario y sexo entre los años 2017 y 2021 en Chile, por 100.000 habitantes.  
M: Mujeres, H: Hombres.

## **SECCIÓN 2:** REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS

---

---

# ANSIEDAD ANTE LA MUERTE EN LA ENFERMEDAD ONCOLÓGICA.

## DEATH ANXIETY IN ONCOLOGICAL DISEASE.

Sofía Segovia Cereceda<sup>1</sup>, Bruno Acuña Acuña<sup>1</sup>, Andrea Muñoz Garrido<sup>1</sup>, Nataly Becerra López<sup>1</sup>, Daniela Campusano Villablanca<sup>1</sup>, Sebastián Cantin Alfaro<sup>1</sup>.

(1) Estudiante de Medicina, U. de Chile, Santiago, Chile.

Correspondencia: Bruno Acuña Acuña (brunoacuna@ug.uchile.cl)

### RESUMEN

La ansiedad ante la muerte es un fenómeno común y significativo en pacientes con enfermedades oncológicas, pero carece de un diagnóstico específico en las Clasificaciones Internacionales de Enfermedades. Su falta de tratamiento adecuado puede afectar negativamente el pronóstico, la adherencia terapéutica y la calidad de vida. Si bien, hay limitada evidencia sobre el manejo farmacológico de la ansiedad ante la muerte, se enfatiza el manejo no farmacológico. Este incluye intervenciones basadas en el significado, que ayudan a los pacientes a enfrentar temas existenciales y pérdidas, y las centradas en la dignidad, que promueven la reflexión sobre conflictos vitales. En Chile, a pesar de los avances legislativos, se necesita un enfoque multidisciplinario y la implementación de protocolos específicos en el ámbito de los cuidados paliativos para abordar adecuadamente esta problemática.

**PALABRAS CLAVE:** Ansiedad ante la muerte; Salud mental; Cuidados paliativos.

### ABSTRACT

Death anxiety is a common and significant phenomenon among patients with oncological diseases, but it lacks a distinct diagnosis in International Disease Classifications. The absence of appropriate treatment can adversely impact prognosis, therapeutic adherence, and quality of life. While there is limited evidence concerning the pharmacological treatment of death anxiety, non-pharmacological management is emphasized. This includes meaning-based interventions, which help patients cope with existential issues and loss, and dignity-focused interventions, which promote reflection on life conflicts. In Chile, despite legislative advances, a multidisciplinary approach and the implementation of specific protocols in the field of palliative care are needed to address this issue adequately.

**KEYWORDS:** Death anxiety; Mental health; Palliative care.

## INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo<sup>1</sup>. Este es, en su mayoría, diagnosticado en fases avanzadas y tratado en el 90% de los casos en países desarrollados, mientras que en países de bajos ingresos, sólo se trata en un 30%, según datos del año 2017. En América, esta patología provocó más de 1,4 millones de muertes en el año 2020, y se registraron 4 millones de nuevos casos. Se espera que estos números continúen aumentando, y que para el año 2023, el cáncer sea la principal causa de muerte en Chile<sup>2,3</sup>.

Por otra parte, la enfermedad oncológica conlleva síntomas y limitaciones que pueden ir acompañados de problemas emocionales. En la literatura chilena, la ansiedad se destaca por su alta prevalencia en estos pacientes, estimada en alrededor del 11,7%, en un estudio realizado en pacientes oncológicos del Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez (FALP)<sup>4</sup>.

Otro estudio, reciente, investigó la correlación entre los síntomas de ansiedad y los síntomas físicos en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia. En este, se identificaron factores predictivos de esta relación, y se concluyó que los síntomas emocionales y físicos están interrelacionados en los pacientes oncológicos, siendo la ansiedad un síntoma frecuente. Sin embargo, pese a que sus valores están por debajo de lo que se considera "clínico", los resultados de este estudio no permiten descartar que la presencia de sintomatología ansiosa interfiera con una mejor evolución y adaptación a la enfermedad. Por lo tanto, es importante investigar más a fondo la repercusión clínica de este fenómeno y comprenderlo mejor<sup>4</sup>.

La ansiedad hacia la muerte es un proceso normal que forma parte de nuestra naturaleza humana. No obstante, se vuelve patológica cuando afecta la funcionalidad y calidad de vida del paciente, teniendo como consecuencia la falta de adherencia a tratamiento, y empeoramiento del pronóstico de su patología oncológica<sup>5</sup>.

Aunque no existe una definición formal de "ansiedad ante la muerte", esta se puede describir como una serie de preocupaciones interrelacionadas; incluyendo el miedo al sufrimiento en un proceso de muerte prolongado, el arrepentimiento de oportunidades perdidas en la vida, el impacto de la propia muerte sobre los seres queridos y la falta de preparación ante la muerte inminente<sup>6</sup>; que no se limita a pacientes que presentan enfermedades oncológicas.

En Chile, en una experiencia reciente en la FALP se utilizó la Escala de Angustia y Muerte al Morir (DADDS-Sp, por sus siglas en inglés) en 74 pacientes. Esta, corresponde a un cuestionario de autoaplicación que consta de 15 ítems cuyo propósito es evaluar los pensamientos y sentimientos que se relacionan con la vida, muerte y proceso de morir. Se encontró que el 80% de los pacientes experimentaban ansiedad y miedo ante la muerte, y que el 10% de ellos tenía ansiedad severa, siendo relevante para su manejo clínico, puesto que es fundamental aliviar su angustia y prevenir el empeoramiento de su pronóstico<sup>7</sup>.

Ahora bien, la ausencia de tratamiento para dicha ansiedad puede causar angustia significativa, pérdida de control y dificultades para planificar el futuro, elevando el riesgo de ideación suicida. Tratarla no sólo alivia estos síntomas, sino que también refuerza redes de apoyo, incrementa el sentido de vida, y previene trastornos psiquiátricos asociados a enfermedades oncológicas<sup>8</sup>.

Esta revisión, tiene por objetivo ofrecer herramientas actualizadas para identificar pacientes con ansiedad ante la muerte, y destacar opciones terapéuticas, farmacológicas y no farmacológicas.

## APROXIMACIONES DIAGNÓSTICAS

Actualmente, la ansiedad ante la muerte no posee un diagnóstico específico en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), ni en el Manual Diagnóstico y Estadístico de

los Trastornos Mentales (DSM), en ninguna de sus versiones. Sin embargo, la North American Nursing Diagnosis Association, la considera un diagnóstico propio, en la cual se define como una aprensión, preocupación o miedo relacionado con la propia muerte o la agonía<sup>9,10</sup>.

Este fenómeno, se caracteriza por diversas preocupaciones: el impacto de la muerte en seres queridos, impotencia ante la agonía, anticipación del dolor, tristeza profunda, miedo al proceso de morir, temor a sobrecargar a cuidadores por incapacitación progresiva, inquietudes sobre el encuentro con un ser superior o dudas sobre su existencia, miedo a perder control sobre aspectos de la muerte, percepción negativa de la muerte, temor a un fallecimiento demorado o prematuro que impida cumplir metas, preocupación por el duelo que causará, dejar a la familia, enfrentar una enfermedad terminal, y negación de la mortalidad o de la cercanía de la muerte<sup>9,10,11</sup>. Es importante señalar que estas características definitorias son una enumeración de síntomas, y que no cuentan con criterios mínimos de diagnóstico o una temporalidad asociada que permita evaluar la ansiedad ante la muerte o clasificarla según algún criterio de gravedad.

Por otro lado, existen métodos de medición que han evolucionado a lo largo del tiempo, siendo el más utilizado en la actualidad la Death Anxiety Scale (DAS), que consta de 15 ítems dicotómicos para proporcionar un puntaje total de ansiedad ante la muerte. Aunque esta escala ha sido adaptada en diferentes idiomas y culturas, existen pocos estudios que evalúen su utilidad o posibles aplicaciones en el sistema de salud en países de América Latina<sup>12</sup>.

Un estudio reciente en Argentina, indicó que la Escala de Ansiedad ante la Muerte de Templer presentaría buenas propiedades psicométricas, al eliminar algunos ítems que mejorarían la validez y confiabilidad del instrumento, reduciéndolo a 14 preguntas. Dado que esta escala es un autoinforme breve, con buena validez y confiabilidad, podría utilizarse como un rápido método de detección para identificar a

personas con alta ansiedad ante la muerte, y realizar intervenciones para mejorar la calidad de vida y la salud mental de pacientes oncológicos<sup>12</sup>. Sin embargo, es importante destacar que aún se requiere llevar a cabo un proceso de validación en la población chilena.

La ansiedad ante la muerte, angustia existencial y desmoralización, son conceptos que están íntimamente relacionados, siendo difícil de establecer un límite, aunque en la literatura se intentan definir y entender de forma separada. La mayoría de los autores consideran que la angustia existencial es el que está más relacionado con la ansiedad ante la muerte. Esta, se define como un estado psicológico que resulta de una situación que genera sufrimiento espiritual, provocando que las personas ante una enfermedad cuestionen sus creencias, perdiendo su paz y propósito vital<sup>13,14,15,16</sup>. Dicha angustia, puede surgir al recibir un diagnóstico, experimentar la progresión o la recurrencia de una enfermedad oncológica; y conlleva un malestar existencial significativo que puede llevar a que el paciente cuestione la utilidad de un tratamiento<sup>16,17</sup>.

El síndrome de desmoralización, por su parte, se caracteriza por la sensación de sentirse indefenso, de haber fallado en la vida, y la incapacidad de encontrarle un sentido y luchar por ella<sup>13</sup>. En la guía GES de Cuidados Paliativos Universales en Chile, el concepto de desmoralización se describe de la siguiente manera: “la pérdida de la moral (entendida como un estado de ánimo positivo, o confianza en las propias capacidades) se tiende a expresar como un amplio espectro, desde una leve pérdida de confianza o desánimo, hasta la pérdida total de la esperanza y la vivencia de una sensación de profunda impotencia, de sentirse atrapado y no saber qué hacer; donde el propósito y sentido de la vida se pierden, abarcando también las relaciones sociales”<sup>18</sup>. También, se intenta diferenciar la depresión de desmoralización, y hasta la actualización de la guía en el año 2021, no se incorpora el concepto de ansiedad ante la muerte.

## TRATAMIENTOS PARA LA ANSIEDAD ANTE LA MUERTE

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La evidencia sobre el uso de fármacos para el tratamiento de la ansiedad ante la muerte, en contexto de cuidados paliativos, es limitada. Ahora bien, la primera línea farmacológica en pacientes con trastornos de ansiedad corresponden a los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) como escitalopram, y como segunda línea y/o tratamiento para crisis las benzodiacepinas, por un corto período de tiempo y con la menor dosis posible. Mientras que, en casos en que el paciente presente depresión como comorbilidad asociada al trastorno ansioso, se puede considerar el uso de paroxetina debido a su efecto sedante<sup>18</sup>.

La mirtazapina es otra alternativa recomendable a tener en cuenta, ya que, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la depresión, la ansiedad y los trastornos del sueño, debido a su efecto sedante. Asimismo, presenta beneficios en el alivio de las náuseas y el dolor neuropático, asociados con el cáncer, y actúa como un estimulador del apetito, lo cual puede ser beneficioso en casos de anorexia en pacientes oncológicos. Además, este fármaco se caracteriza por su seguridad, siendo la somnolencia y los mareos los efectos secundarios más comunes. Cabe destacar, que puede administrarse en una sola dosis diaria, lo que contribuye a reducir la polifarmacia<sup>19</sup>.

Aunque la mayoría de los estudios se centran en su uso para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, es relevante mencionar la trazadona, que destaca por su utilidad en el manejo de la ansiedad generalizada y sus síntomas somáticos, especialmente en los trastornos del sueño. La evidencia disponible indica que este fármaco ha demostrado efectos positivos, como el aumento del tiempo total de sueño, y la reducción en la latencia para conciliar el sueño<sup>20</sup>.

Por otra parte, la pregabalina, un analgésico neuropático, tendría un rol ansiolítico y

mejoraría el sueño en pacientes con insomnio primario o secundario, tratándose de una buena opción terapéutica<sup>21</sup>. Sin embargo, se debe tener en cuenta sus efectos anticolinérgicos y la interacción que puede presentar con otros medicamentos, por lo que se recomendaría evitar el uso de antidepresivos tricíclicos por sus múltiples efectos secundarios, mientras que los ISRS debieran ser iniciados de manera paulatina en dosis bajas<sup>18,22</sup>. También, es fundamental que antes de iniciar un tratamiento terapéutico con psicofármacos se realice una anamnesis exhaustiva, con la finalidad de buscar posibles interacciones farmacológicas, tanto por el tratamiento oncológico, como con otros fármacos que el paciente pueda estar utilizando, para así, evitar la polifarmacia y los potenciales efectos adversos.

### TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Los tratamientos no farmacológicos son clave para manejar la ansiedad ante la muerte, destacando la relevancia de un abordaje multidisciplinario. Según Grossman et al. (2018), las terapias que abordan las preocupaciones existenciales en los cuidados paliativos, especialmente en cánceres avanzados, son mayormente implementadas por psiquiatras, psicólogos clínicos o trabajadores sociales, resaltando la necesidad de un enfoque multidisciplinario<sup>23</sup>. Fulton et al. (2018) también resaltan que intervenciones realizadas por profesionales de la salud mental son más efectivas que las llevadas a cabo por otros profesionales de la salud<sup>24</sup>.

Ahora bien, pese a que muchas de las terapias que se mencionan a continuación no poseen como objetivo principal la reducción de la ansiedad ante la muerte, es debido a la correlación que existe entre esta ansiedad y los dominios relacionados con la disminución del sufrimiento existencial que aborda cada terapia, que sus resultados también pueden ser considerados significativos para abordar dicho propósito<sup>23,25</sup>.

Estas intervenciones se pueden clasificar en dos tipos: las basadas en el significado, que se centran en discutir cuestiones existenciales y

ayudar a los pacientes a afrontar la pérdida y el duelo, renegociar sus objetivos de vida, hacer las paces con las oportunidades perdidas y vivir con la incertidumbre; y las basadas en la dignidad, que se centran en la reflexión y revisión de los conflictos y cuestiones relevantes para la vida del paciente<sup>23</sup>.

Dentro de las intervenciones basadas en el significado, destacan dos en particular. Una de ellas es la psicoterapia conocida como “Manejo del Cáncer y Vida Significativa” o CALM, por sus siglas en inglés. Esta, se enfoca en pacientes con cáncer y tiene por objetivo prevenir la depresión y angustia previo, durante o en el fin de la vida. CALM ha demostrado ser una terapia factible, aceptable y eficaz para estos pacientes, lo que permite la mantención de la doble consciencia<sup>26,27</sup>. Esta intervención, descrita como una psicoterapia breve, individualizada y semiestructurada, es la única que ha demostrado una disminución significativa ( $p < 0.009$ ) de ansiedad ante la muerte en una escala que la cuantifica de forma directa (DADDS)<sup>23</sup>.

Otra terapia basada en el significado corresponde a la psicoterapia centrada en el significado y su aplicación individual. Se observó en un ensayo controlado aleatorizado que la aplicación individual de esta terapia presenta efectos significativos de cuantía pequeña a moderada en comparación con el tratamiento usual, y mejoras de menor cuantía al compararlo con la psicoterapia de apoyo en cuanto a angustia existencial y espiritual en pacientes oncológicos<sup>28,29</sup>. Mientras tanto, en su versión grupal, dos ensayos controlados aleatorizados realizados por Brenbart et al. mostraron mejorías significativas, en diversos aspectos, dos meses posteriores a la aplicación de dicha terapia en pacientes oncológicos con enfermedad avanzada.

En su estudio realizado en el año 2010, con una cohorte de 253 pacientes con tumores sólidos avanzados categorizados como etapa III o IV, o con linfoma no Hodgkin, se encontró una mejoría significativa en cuanto a calidad de vida ( $p < 0.01$ ); bienestar emocional, depresión y desesperanza (cada una con un  $p < 0.001$ ); deseo

por muerte acelerada ( $p < 0.05$ ) y síntomas físicos de angustia ( $p < 0.001$ )<sup>30</sup>. En el año 2015, con una cohorte de 90 pacientes oncológicos con enfermedad avanzada, se encontró una mejoría significativa en cuanto al bienestar individual ( $p = 0.0001$ ), significado ( $p = 0.0001$ ), fê ( $p = 0.0006$ ), ansiedad ( $p = 0.02$ ) y deseo de muerte acelerada ( $p = 0.04$ ), en aquellos pacientes en que se realizó la psicoterapia centrada en el significado en su aplicación grupal<sup>31</sup>.

Dentro de las intervenciones centradas en la dignidad, destaca la terapia de la dignidad desarrollada por Chochinov et al., cuyo propósito es aliviar la angustia existencial mediante intervenciones breves e individualizadas, con el objetivo de inspirar significado en la vida del paciente, con la generación y entrega de un documento legado. Esta, demostró una mejoría significativa en cuanto al sufrimiento, ánimo depresivo, calidad de vida y dignidad ( $p = 0.032$ ,  $p = 0.05$ ,  $p = 0.001$ , y  $p = 0.002$ , respectivamente). Sin embargo, no mostró una mejoría significativa en cuanto a diversas angustias existenciales<sup>23,27</sup>.

Otra intervención similar es la revisión de vida, que también presentaría beneficios similares a la terapia recién descrita, con una mejoría significativa sobre el bienestar espiritual, ansiedad y depresión, finalización de la vida, esperanza y sufrimiento existencial (todas con  $p < 0.001$ )<sup>23</sup>. No obstante, en un ensayo controlado aleatorizado de tamaño moderado realizado por Vuksanovic et al., se encontró que la revisión de vida presentaba resultados ligeramente menores en términos de generatividad e integridad del ego, debido a la falta de producción del documento legado<sup>32</sup>. Pese a lo previamente descrito, los resultados de esta terapia son inconsistentes en cuanto a la estabilidad de sus efectos a largo plazo<sup>24</sup>.

La terapia cognitivo conductual y las intervenciones basadas en el mindfulness también pueden ser consideradas. Ambas han presentado mayores efectos sobre la sintomatología depresiva y ansiosa que las intervenciones basadas en la dignidad<sup>29</sup>. Además, se han observado beneficios en dos casos mediante el uso de estimulación magnética transcraneal

acelerada en pacientes oncológicos avanzados con angustia existencial, y en base a las conclusiones de un estudio sistemático y metaanálisis, el uso de psilocibina podría ser efectivo en la reducción de síntomas depresivos y ansiosos. Estos hallazgos presentan interesantes alternativas para investigaciones futuras<sup>33,34</sup>.

Es crucial destacar la importancia de un enfoque multidisciplinario en el tratamiento de la ansiedad ante la muerte en pacientes oncológicos. La colaboración de equipos multidisciplinarios, que incluyen médicos, psiquiatras, psicólogos, trabajadores sociales, terapeutas físicos y dietistas, ha demostrado mejorar significativamente los resultados en pacientes con cáncer<sup>35</sup>. Asimismo, el modelo de clínica CARE para adultos mayores con cáncer, descrito en *BMC Geriatrics* (2021), evidencia cómo la integración de profesionales de la salud mejora la movilidad, nutrición y bienestar general del paciente. También, la revisión presentada en ESMO 2021 resalta cómo un enfoque coordinado y multidisciplinario promueve la toma de decisiones compartida y permite una atención integral a través de una variedad de especialidades médicas y apoyos<sup>36</sup>. Este enfoque abarca no sólo el tratamiento médico, sino también el apoyo psicológico y social, crucial para abordar la ansiedad ante la muerte y mejorar la calidad de vida del paciente.

## DISCUSIÓN

Una de las principales limitaciones corresponde a la falta de un diagnóstico específico para la ansiedad ante la muerte en las Clasificaciones Internacionales de Enfermedades, como CIE o DSM. La ausencia de un diagnóstico formal puede tener implicancias significativas en la atención médica y psicológica de los pacientes, provocando retrasos en la intervención temprana y el apoyo psicológico necesario para quienes sufren esta condición.

Otro aspecto importante a abordar se relaciona con los profesionales encargados de tratar la ansiedad ante la muerte en el contexto de la atención médica en el país, siendo esta una preocupación que abarca tanto a la atención

primaria de salud (APS) como a la atención secundaria, involucrando a diversos profesionales<sup>18</sup>. Los médicos de APS desempeñan un papel fundamental en la detección temprana, mientras que la atención secundaria juega un rol crucial en el tratamiento, especialmente en las etapas avanzadas de la enfermedad, donde es más probable que los pacientes experimenten síntomas.

Es importante comprender que el manejo de la ansiedad ante la muerte puede requerir diferentes niveles de atención y un enfoque multidisciplinario. En el caso de la APS, es factible que el médico realice el diagnóstico y la aplicación de las pruebas mencionadas anteriormente, y derive al paciente a consultorías de salud mental con especialistas en psiquiatría en el nivel secundario. Además, la terapia no farmacológica puede ser proporcionada en los Centros de Salud Familiar (CESFAM), y sus psicólogos pueden llevar a cabo terapias en conjunto con el tratamiento médico<sup>33</sup>.

Finalmente, se destaca la ausencia de protocolos o guías multidisciplinarias específicas para manejar la ansiedad ante la muerte. A pesar de los avances legislativos, como la Ley N° 21.375, aún falta un protocolo claro para enfrentar esta problemática. Se subraya la necesidad de un modelo de atención que entienda la complejidad de esta condición y fomente un manejo integral.

## REFERENCIAS

1. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures [Internet]. Cancer.org. [Actualizado 2021, Consultado el 8 de oct 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2021.html>
2. Carrasco-García MA, Neira-Mellado C, Klett B, Cárcamo-Ulloa L. Representación de la incidencia y de la mortalidad por cáncer en los medios de comunicación chilenos. *Rev Med Chile*. 2021; 149(5).
3. Pan American Health Organization. Cáncer [Internet]. PAHO.org [Actualizado 2020; Consultado el 8 de oct 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer>
4. Villoria E, Lara L, Salcedo R. Estado emocional de pacientes oncológicos: evaluación de la ansiedad y la



- depresión en función de variables clínicas y sociodemográficas. *Rev Med Chile*. 2021; 149(5): 708-715.
5. Yang H, Lu Y, Gu Y, Wang Z, Zheng S, Hou X, et al. Death anxiety among advanced cancer patients: a cross-sectional survey. *Support Care Cancer*. 2022;3531-9.
  6. Vehling S, Malfitano C, Shnall J, Watt S, Panday T, Chiu A, et al. A concept map of death-related anxieties in patients with advanced cancer. *BMJ Support Palliat Care*. 2017;7:3531-9.
  7. Fernández-González L, Russo NM, Lagos R, Bravo P, Troncoso A, Acevedo EC. Validación de la Escala de Muerte y Angustia al Morir (DADDS-Sp) en una población con cáncer avanzado en Chile. *ecancer*. 2021;15:1326.
  8. Philipp R, Mehnert-Theuerkauf A, Koranyi S, Härter M, Vehling S. The role of attachment avoidance: A longitudinal mediation model predicting existential distress in patients with advanced cancer. *Psycho-Oncology*. 2021;30:1059-67.
  9. Miers L. J. (1991). NANDA's definition of nursing diagnosis: a plea for conceptual clarity. *Nursing diagnosis : ND : the official journal of the North American Nursing Diagnosis Association*, 2(1), 9-18. <https://doi.org/10.1111/j.1744-618x.1991.tb00325.x>
  10. Herdman T, Kamitsuru S, Takão C. Diagnósticos enfermeros. Definiciones y clasificación. 2021-2023. 12va. ed. Elsevier; 2021.
  11. Bruera E, Dev R. Overview of managing common non-pain symptoms in palliative care [Internet]. Uptodate. 2021 [citado el 10 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-managing-common-non-pain-symptoms-in-palliative-care?search=Overview%20of%20managing%20common%20non-pain%20symptoms%20in%20palliative%20care&source=search\\_result&selectedTitle=1-150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-managing-common-non-pain-symptoms-in-palliative-care?search=Overview%20of%20managing%20common%20non-pain%20symptoms%20in%20palliative%20care&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1)
  12. Resett S, Kenserbaum M, González Caino P. Validación Preliminar de la Escala de Ansiedad ante la Muerte de Templer en una Muestra Argentina. *psykhe*. 2021; 30(1).
  13. Vehling, S, Kissane, DW. Existential distress in cancer: Alleviating suffering from fundamental loss and change. *Psycho-Oncology*. 2018; 27: 2525-2530.
  14. Costanza A, Vasileios C, Ambrosetti J, Shah S, Amerio A, Aguglia A, et al. Demoralization in suicide: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2022;157:110788.
  15. Ueland V, Dysvik E, Hemberg J, Furnes B. Cancer survivorship: existential suffering. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2021; 16(1), 2001897.
  16. Di Risio M, Thompson A. Current practices in managing end-of-life existential suffering. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2023; 17(2), 119-124.
  17. González-Ling A, Galindo-Vázquez Ó. Terapia de la dignidad en pacientes con cáncer: una revisión sistematizada de la literatura. *Gac Mex Oncol*. 2020; 19(3), 99-106.
  18. Ministerio de Salud de Chile. Orientación técnica cuidados paliativos universales. MINSAL 2022. [Internet]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/07/Orientacion-Tecnica-Cuidados-Paliativos-Universales.pdf>
  19. Economos G, Lovell N, Johnston A, Higginson IJ. What is the evidence for mirtazapine in treating cancer-related symptomatology? A systematic review. *Support Care Cancer*. 2020;28(4):1597-1606. doi:10.1007/s00520-019-05229-7.
  20. Fagiolini A, González-Pinto A, Miskowiak KW, Morgado P, Young AH, Vieta E. Role of trazodone in treatment of major depressive disorder: an update. *Ann Gen Psychiatry*. 2023;22(1):32. doi:10.1186/s12991-023-00465-y.
  21. Cross AL, Viswanath O, Sherman AL. Pregabalin. [Actualizado el 14 de noviembre de 2022]. En: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470341/>
  22. Scott A, Hirst J. Overview of anxiety in palliative care [Internet]. Uptodate. 2022 [citado el 10 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-anxiety-in-palliative-care?search=overview%20of%20anxiety&source=search\\_result&selectedTitle=1-150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-anxiety-in-palliative-care?search=overview%20of%20anxiety&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1)
  23. Grossman C, Brooker J, Michael N, Kissane D. Death anxiety interventions in patients with advanced cancer: A systematic review. *Palliat Med*. 2018; 32(1), 172-184.
  24. Fulton JJ, Newins AR, Porter LS, Ramos K. Psychotherapy targeting depression and anxiety for use in palliative care: a meta-analysis. *J Palliat Med*. 2018; 21(7), 1024-1037.
  25. Ando M, Morita T, Akechi T, et al. Efficacy of short-term life-review interviews on the spiritual well-being of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2010; 39(6): 993-1002.
  26. Miyamoto S, Yamazaki T, Shimizu K, et al. Brief, manualised and semistructured individual psychotherapy programme for patients with advanced cancer in Japan: study protocol for Managing Cancer and Living Meaningfully (CALM) phase 2 trial. *BMJ Open*. 2022;12:e056136.
  27. Rodin, GM. Psychotherapeutic Interventions Near the End of Life: Theory, Evidence, and Future Directions. *Aust Psychol*. 2017; 52: 335-339.
  28. Breitbart W, Pessin H, Rosenfeld B, Applebaum AJ, Lichtenthal WG, Li Y, et al. Individual meaning-centered psychotherapy for the treatment of psychological and existential distress: A randomized controlled trial in patients with advanced cancer. *Cancer*. 2018; 124(15), 3231-3239.
  29. Von Blanckenburg P, Leppin N. Psychological interventions in palliative care. *Curr Opin Psychiatry*. 2018; 31(5), 389-395.
  30. Breitbart W, Rosenfeld B, Gibson C, et al. Meaning-centered group psychotherapy for patients with advanced cancer: a pilot randomized controlled trial. *Psychooncology*. 2010; 19(1): 21-28.
  31. Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H, et al. Meaning-centered group psychotherapy: an effective intervention for improving psychological well-being in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(7): 749-754.
  32. Vuksanovic D, Green HJ, Dyck M, Morrissey SA. Dignity therapy and life review for palliative care patients: a

- randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2017; 53:162–170.
33. Chambers SK, Occhipinti S, Foley E, et al. Mindfulness-based cognitive therapy in advanced prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35:291–297.
  34. Watt C L, Lapenskie J, Kabir M, Lalumiere G, Dionne M, Rice J, et al Accelerated RTMS for existential distress in palliative care: A report of two cases. *Brain Stimul.* 2022; 15(1), 197–200.
  35. Presley CJ, Krok-Schoen JL, Wall SA, et al. Implementing a multidisciplinary approach for older adults with Cancer: geriatric oncology in practice. *BMC Geriatr.* 2020;20:231. doi:10.1186/s12877-020-01625-5.
  36. Scott B. Multidisciplinary Team Approach in Cancer Care: A Review of the Latest Advancements Featured at ESMO 2021. *EMJ Oncol.* 2022;10(Suppl 6):2-11.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS Y FINANCIAMIENTO

Los(as) autores declaran no tener conflictos de interés ni haber recibido financiamiento en la realización de este trabajo.

## CITAR COMO:

Segovia Cereceda S, Acuña Acuña B, Muñoz Garrido A, Becerra López N, Campusano Villablanca D, Cantin Alfaro S. Ansiedad ante la muerte en la enfermedad oncológica. *Rev Chil Estud Med [Internet].* 2024;14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.5354/0718-672X.2024.76959>

© 2024 Autores(s). Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución de Creative Commons (CC-BY-NC4.0), que permite al usuario copiar, distribuir y transmitir el trabajo siempre que se acrediten el autor o autores originales y la fuente.

# EL PARADIGMA DE LA GASTRECTOMÍA TOTAL PROFILÁCTICA EN EL CÁNCER GÁSTRICO: ANTECEDENTES PARA EVALUAR SU ALCANCE TERAPÉUTICO.

## THE PROPHYLACTIC TOTAL GASTRECTOMY PARADIGM IN GASTRIC CANCER: BACKGROUND TO EVALUATE ITS THERAPEUTIC SCOPE.

Pablo Celis Rubio<sup>1</sup>, Alina Berenguela Mazo<sup>1</sup>, Diego Berrezueta Ocaranza<sup>1</sup>, Antonia González Sandoval<sup>1</sup>.

(1) Estudiante de Medicina, U. de Chile, Santiago, Chile.

Correspondencia: Pablo Celis Rubio (pablocelis@ug.uchile.cl)

### RESUMEN

El cáncer gástrico (CG) es el 5° cáncer más común a nivel mundial y 1° causa de mortalidad en Chile en hombres relacionada a cáncer. Su etiología es desconocida, de momento solo existen factores de riesgo, destacando la infección por *Helicobacter Pylori* (HP) y los antecedentes familiares de CG. Dentro del espectro de cáncer gástrico hereditario (CGH) resalta el Cáncer Gástrico Difuso Hereditario (CGDH), donde la mutación de *CDH1* ha sido ampliamente estudiada. Se sabe que la gastrectomía total profiláctica (GTP) es la mejor alternativa preventiva y terapéutica para el CGDH causado por esta mutación, aunque, su recomendación ha sido limitada a pacientes con mutaciones *CDH1*. No obstante, recientemente se estableció la primera estimación de riesgo acumulado de desarrollar CGDH en pacientes portadores de mutaciones de *CTNNA1* y se ha planteado la posibilidad de realizar GTP. En paralelo, se han descrito múltiples variantes genéticas patogénicas y factores como la ascendencia amerindia que en relación con HP elevan considerablemente el riesgo de desarrollar CG. Los objetivos de esta revisión son describir las principales causas genéticas del CG y CGH, centrado en el CGDH y exponer evidencia que sustente el uso de la GTP en pacientes asintomáticos portadores de mutaciones distintas a *CDH1*, tal como *CTNNA1* o que presenten alto riesgo acumulado debido a la interacción *CTNNA1* u otras variantes genéticas patógenas con la infección por HP y/o el potencial riesgo de su ascendencia, incentivando el desarrollo de futuras investigaciones que promuevan esta indicación.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer gástrico; Cáncer gástrico hereditario; *Helicobacter Pylori*; Gastrectomía total profiláctica.

### ABSTRACT

Gastric cancer (GC) is the fifth most common cancer worldwide and stands as the leading cause of cancer-related mortality in men in Chile. Its etiology remains unknown, with identified risk factors including *Helicobacter Pylori* (HP) infection and a family history of GC. Within the spectrum of hereditary gastric cancer (HGC), Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC) stands out, characterized by mutations in *CDH1* that have been extensively studied. Prophylactic total gastrectomy (PTG) is recognized as the optimal preventive and therapeutic approach for *CDH1*-related HDGC. However, the first estimate of the cumulative risk of developing CGDH in patients carrying *CTNNA1* mutations was recently established, and the possibility of performing PTG has also been raised. Concurrently, multiple other pathogenic genetic variants and factors, such as Amerindian ancestry and HP infection, have been described as significantly elevating the risk of GC development. This review aims to describe the leading genetic causes of GC and HGC, focusing on HDGC, and to present evidence supporting the use of PTG in asymptomatic patients carrying mutations other than *CDH1*, such as *CTNNA1* or presenting

a high cumulative risk due to the interaction of *CTNNA1* or other pathogenic genetic variants with *HP* infection and/or the potential risk of their ancestry, encouraging the development of future research to promote this indication.

**KEY WORDS:** Gastric cancer; Hereditary gastric cancer; *Helicobacter Pylori*; Prophylactic total gastrectomy.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es el quinto cáncer más común a nivel mundial y la cuarta causa de mortalidad relacionada al cáncer<sup>1</sup>. El informe de vigilancia de cáncer de Chile 2023 del Departamento de Epidemiología de la Subsecretaría de Salud Pública, que analiza el período 2010-2019, muestra que las mayores tasas de mortalidad por cáncer se registran en primer lugar por el cáncer de próstata (21.5 muertes por 100.000 hombres), seguido del cáncer de estómago (16.4 muertes por 100.000 habitantes). Particularmente, la tasa de mortalidad de cancer gástrico en hombres es mayor que en mujeres (hombres: 24.9/100.000; mujeres: 9.8/100.000)<sup>2</sup>, representando la primera causa de muerte por cáncer en el sexo masculino, revelando el impacto de esta enfermedad en nuestro país<sup>2,3</sup>. El pronóstico depende del diagnóstico precoz; en estadios iniciales aumenta la tasa de curación con altas tasas de sobrevida. En etapas avanzadas la sobrevida tiene un promedio de 6 meses. En Chile, alrededor del 50% se presenta con metástasis ganglionares o de órganos vecinos al momento del diagnóstico<sup>4</sup>.

La etiología del CG todavía permanece desconocida<sup>5</sup>, de momento sólo se distinguen factores de riesgo, dentro de los cuales la infección por *Helicobacter Pylori* (*HP*) destaca como el factor más importante, así como también la historia familiar de CG<sup>6</sup>.

Los casos de CG se pueden dividir en etapas incipientes o avanzadas. Las etapas incipientes están limitadas a la muscular de la submucosa independientemente del tamaño de la lesión y propagación hacia nódulos linfáticos. Los CG que se extienden más allá de la muscular de la

mucosa para invadir la capa muscular gástrica son cánceres en etapas intermedias, mientras que si éste se infiltra desde la subserosa a órganos cercanos o hace metástasis, se considera como cáncer gástrico avanzado, el cual incluye tumores intermedios y avanzados<sup>4,5</sup>.

También el CG se puede clasificar de acuerdo a su aparición histológica (difuso, intestinal, mixto o indeterminado), su ubicación anatómica (cardias, esofágico distal o subcárdico) y según características moleculares<sup>4</sup>.

Un tipo importante de CG es el cáncer gástrico hereditario (CGH), aunque su prevalencia es baja (corresponden del 1% a 3% del total de CG) poseen una alta morbimortalidad<sup>7</sup>. Los tres principales síndromes de CGH son: el Cáncer Gástrico Difuso Hereditario (*CGDH*), el Adenocarcinoma Gástrico y Poliposis Proximal del Estómago (*AGPPE*), y el Cáncer Gástrico Intestinal Familiar (*CGIF*)<sup>8</sup>.

La gastrectomía total profiláctica (GTP) se considera el procedimiento de elección para el *CGDH*, sin embargo, el rol que podría desempeñar esta cirugía en otros contextos de alto riesgo para desarrollar CG como ascendencias de alto riesgo, la presencia de otras variantes genéticas patogénicas como *CTNNA1*; y su asociación a la virulencia de *HP*, aún requiere de mayor profundización. Es por esto que los objetivos de esta revisión son exponer en primer lugar las principales bases genéticas del CG y CGH, con especial énfasis en el *CGDH*, el cual ha sido ampliamente estudiado debido a las mutaciones que presenta en *CDH1* y en *CTNNA1*, y discutir sobre la evidencia que apoye la utilización de la GTP en pacientes asintomáticos portadores de mutaciones distintas a *CDH1*, tal como *CTNNA1* o que presenten un alto riesgo acumulado debido a la interacción *CTNNA1* u otras variantes

genéticas patógenas con la infección por *HP* y/o el potencial riesgo de su ascendencia, incentivando el desarrollo de futuras investigaciones que promuevan esta indicación.

## BASES GENÉTICAS

### FORMAS HEREDITARIAS

Aproximadamente entre el 5 y el 10% de los pacientes con CG son portadores de mutaciones en la línea germinal de forma hereditaria<sup>8</sup>. Un total de 30-40% de los casos con *CGDH* albergan mutaciones o cambios en el número de copias en el gen *CDH1*, que codifica para E-cadherina, de las cuales se han descrito más de 50 mutaciones que se encuentran en todo el gen<sup>9</sup>.

Estudios concluyen que la penetrancia *CGDH* en portadores de mutaciones alcanza una cifra del 80% indistintamente para cada sexo, a los 80 años de edad. Además, existe un riesgo combinado del 90% de presentar, agregado al CG, cáncer de mama en mujeres de 80 años<sup>8</sup>.

El gen *CTNNA1* que codifica para de la  $\alpha$ -E-catenina en los últimos años también se ha relacionado con el *CGDH* a través de mutaciones de la línea germinal, incluyendo mutaciones sin sentido y de desplazamiento de marco<sup>10</sup>. Sin embargo, su presencia es menos frecuente en comparación a *CDH11*.

Por otro lado, respecto al AGPPE, un estudio que incluyó el análisis de una serie de casos en la genealogía de 3 familias que presentaban este síndrome, logró concluir la presencia de una transmisión autosómica dominante de pólipos en las glándulas fúndicas, que incluye áreas de displasia o adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, situado en el estómago proximal y sin evidencia poliposis colorrectal, duodenal u otros síndromes de cáncer gastrointestinal hereditario. Este síndrome se caracteriza por una penetrancia incompleta y tampoco se ha logrado describir sus alteraciones moleculares, por lo que en AGPPE aún no se identifican las alteraciones genéticas en particular que serían capaz de desencadenar la enfermedad<sup>12</sup>.

En el CGIF también ha sido observado un patrón de herencia autosómico dominante en numerosas familias que presentan cáncer gástrico intestinal<sup>13</sup>. Este síndrome debe considerarse un diagnóstico potencial cuando los resultados histopatológicos indican un adenocarcinoma de tipo intestinal, que no está incluido en los grupos familiares de poliposis gástrica. Actualmente las causas o alteraciones genéticas específicas no han sido identificadas, por lo que su patogenia sigue sin aclararse. Además, las recomendaciones y formas de abordar el manejo clínico de pacientes en riesgo de esta patología son acotadas<sup>14</sup>.

### *CDH1* Y EXPERIENCIA CON GASTRECTOMÍA PROFILÁCTICA

Las mutaciones de *CDH1* son las más frecuentes en *CGDH* por lo que han sido ampliamente estudiadas. Sobre esto, encontramos que el riesgo general de desarrollar cáncer gástrico en portadores de esta mutación es del 1% a los 20 años y aumenta al 4% a los 30 años. El riesgo acumulado estimado de desarrollar este cáncer a los 80 años es del 67% para los hombres y del 83% para las mujeres<sup>15</sup>.

Se han buscado estrategias diagnósticas efectivas para lograr detección temprana de focos cancerosos sin éxito, lo que ha llevado a la recomendación de GTP, siendo el procedimiento de elección como tratamiento definitivo<sup>16</sup>. En numerosos estudios y reportes de casos se consiguen pacientes portadores de la mutación de *CDH1* con endoscopías normales, pero al efectuar la gastrectomía y posterior análisis del tejido gástrico se detectaron uno o más focos de células cancerosas<sup>16,17,18</sup>.

La mayoría de los pacientes no sufre complicaciones después de la cirugía<sup>16,19,20,21</sup> y la mortalidad perioperatoria reportada es baja, entre 0% y 2.5%<sup>19,22</sup>. Por otra parte, el signo más reportado posterior a la GTP es la baja de peso<sup>16,20,21,22</sup>, con diverso impacto nutricional, por lo que algunos pacientes consultan posteriormente para lidiar con este impacto<sup>20</sup>.

Sobre las consecuencias en la vida de las personas de este procedimiento se reportan pocos

conflictos de decisión o arrepentimiento<sup>23</sup>. Con respecto a la calidad de vida posterior a la gastrectomía la evidencia diverge, puesto que un estudio consigna buena calidad de vida general posterior al procedimiento<sup>24</sup>, mientras que otro informa una baja en la calidad de vida<sup>23</sup>.

### CTNNA1 Y EXPERIENCIA CON GASTRECTOMÍA PROFILÁCTICA

El gen *CTNNA1* en los últimos años también ha sido relacionado con el cáncer gástrico hereditario<sup>10</sup>, sin embargo, su aparición ha sido catalogada como infrecuente en comparación a *CDH111* y aún se requieren más estudios para entender completamente el impacto de *CTNNA1*. A pesar de esto, nuevos estudios han profundizado la relación entre *CTNNA1* con el *CGDH*<sup>25,26,27</sup>. A mediados del 2023, una investigación realizó la primera estimación de riesgo acumulado de desarrollo de *CGDH* en portadores de variantes patogénicas de *CTNNA1*. A partir de una cohorte 13 familias que incluía 46 portadores de variantes patogénicas se estimó un riesgo que varía entre el 49% y 57%<sup>28</sup>.

En la actualidad no existe evidencia que sustente la realización de GTP en pacientes portadores asintomáticos de *CTNNA1*. Hace 4 años un estudio novedoso reportó los únicos dos casos disponibles en la literatura de GTP en pacientes asintomáticos portadores de *CTNNA1*<sup>29</sup>. Uno de ellos presentaba una endoscopia y biopsia negativa para focos primarios de cáncer, sin embargo, se sugirió realizar la GTP donde se evidenciaron 3 focos de CG difuso. El segundo paciente presentó con anterioridad una endoscopia que evidenció focos de cáncer por lo que se sometió a GTP<sup>29</sup>.

La evidencia expuesta permite situar y ampliar la discusión respecto a la indicación de la GTP más allá del gen *CDH1*, incluyendo a *CTNNA1*. Las futuras investigaciones y recomendaciones deberían apuntar a determinar con mayor exactitud los beneficios de la GTP en pacientes asintomáticos con antecedentes familiares que su determinación genética evidencie la presencia de mutaciones patogénicas en *CTNNA1*. En la actualidad la única recomendación establecida relacionada a la detección de *CTNNA1*, es

en pacientes con sospecha de *CGDH* que son negativos para *CDH1*. Sin embargo, los autores concluyen que también se debería realizar la GTP en pacientes portadores de variantes patogénicas de *CTNNA1*<sup>29</sup>.

### IMPORTANCIA DE LA SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA EN LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Aparte de los síndromes de CG hereditarios propiamente tal, también existen otras variantes genéticas que junto a la infección por *HP* tienen un alto riesgo de desarrollar CG.

### PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

La *HP* es una bacteria carcinógena la cual es un gran factor de riesgo para el desarrollo de CG, siendo el único reservorio natural de *HP* el estómago humano<sup>30</sup>. Los factores de virulencia más estudiados asociados a la patogenicidad del CG son citotoxina asociada al gen A (CagA) y citotoxina vacuolizante A (VacA), siendo CagA el factor más virulento<sup>31</sup>. CagA puede ser fosforilada y unirse a dominios Src Homology 2 (SH2) dentro de las proteínas tirosina fosfatasa, activando una vía de señalización que induce la mitosis y una proliferación celular anormal<sup>32</sup>. Por otro lado el CagA no fosforilado disocia el complejo E-cadherina y  $\beta$ -Catenina, disminuyendo la adhesión entre los tejidos<sup>33</sup>. Además, CagA promueve la desdiferenciación de las células epiteliales, las cuales son más susceptibles de sufrir mutaciones<sup>31</sup>. Por otro lado, VacA puede separar las uniones estrechas entre células epiteliales de la mucosa gástrica, como resultado puede atravesarlas. También puede producir vacuolizaciones, alterar la membrana mitocondrial e inhibir la activación y proliferación de linfocitos T<sup>34</sup>.

### OTRAS VARIANTES GENÉTICAS Y SU INTERACCIÓN CON *HELICOBACTER PYLORI*

Actualmente existe evidencia de variantes patogénicas de la línea germinal en *BRCA1* y *BRCA2* en genes de recombinación homóloga que aumentan sustancialmente el riesgo de cáncer gástrico<sup>35</sup>. Junto a estas variantes se

han reportado otras 7 variantes patogénicas en genes de recombinación homóloga (*ATM* y *PALB2*), genes reparadores de desajustes (*MLH1*, *MSH6* y *MSH2*) y otros (*APC* y *CDH1*) que confieren una predisposición a CG, mostrando una asociación significativa. Estas variantes (incluyendo *BRCA1* y *BRCA2*) mostraron una prevalencia igual o mayor que la de *CDH1*<sup>36</sup>.

El efecto combinado de las variantes de genes de recombinación homóloga (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* y *PALB2*) con la infección por *HP* es mucho mayor que con otras variables ambientales (fumar, consumo de alcohol, obesidad y consumo de sodio) para la carcinogénesis. Los pacientes portadores de estas variantes presentaron un Odds Ratio (*OR*) de 22.45 de desarrollar CG, comparado con los pacientes no portadores infectados, quienes tienen *OR* de 5.76 veces de desarrollar CG, obteniendo un riesgo relativo producto de la interacción entre estas 2 variables de 16.01<sup>36</sup>.

Entre las personas infectadas por *HP*, el riesgo acumulado de los pacientes portadores de estas variantes patogénicas en genes homólogos recombinantes (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*) fue mayor que el riesgo acumulado de los no portadores (45.5% versus 14.4%) hasta los 85 años<sup>36</sup>. Como posible mecanismo de acción que explique este aumento del riesgo, se plantea que las variantes patogénicas de estos genes homólogos recombinantes contribuyen a la inestabilidad del ADN, dado que presentan roturas en la doble cadena del ADN e incapacidad de reparar el ADN libre de errores, potenciando el daño al ADN generado por el *HP*, debido a que hay una menor capacidad de reparación del daño al material genético, contribuyendo a la carcinogénesis gástrica<sup>37,38,39,40</sup>.

Junto a las variantes genéticas mencionadas anteriormente, existen polimorfismos específicos en genes codificantes de citoquinas inflamatorias que aumentan el riesgo de CG entre personas infectadas por *HP*. Incluso, se ha demostrado un riesgo de desarrollo de cáncer gástrico hasta 87 veces mayor en pacientes portadores de polimorfismo en *IL-1B* infectados por cepas *VacA s1* y 80 veces mayor para el mismo polimorfismo infectado por cepas *CagA*<sup>41</sup>. Por

lo que, la interacción de los factores genéticos del hospedero y el genotipo de la *HP* puede variar considerablemente el riesgo de la aparición y desarrollo de lesiones cancerosas.

#### RELACIÓN DE LA ASCENDENCIA GENÉTICA CON LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

La prevalencia de la infección por *HP* en África es extremadamente alta, pero la incidencia de cáncer gástrico es extremadamente baja. En términos cuantificables, personas con una ascendencia 95% africana infectadas con cepas africanas de *HP* (las cuales son de alta virulencia presentando *CagA*+ > 50%)<sup>42</sup> se estima que sólo presentarían gastritis no atrófica, sin embargo, personas con una ascendencia 95% amerindia, infectados por la misma cepa africana, se estima que presentarían una severa y extensa metaplasia intestinal. Ahora bien, para estas mismas personas con 95% de ascendencia amerindia, infectados con cepas amerindias de *HP* (de menor virulencia), se estima que presentarían gastritis atrófica<sup>43</sup>.

En lo que respecta a los ancestros del genoma chileno, se estima que a nivel global, Chile tiene un 44.74% de ascendencia amerindia, un 52.25% europea, y un 3.01% africana<sup>44</sup>. Por lo que, desde el ámbito de la ascendencia, la población chilena presenta un mayor riesgo para el desarrollo y progresión de lesiones gástricas (gastritis atrófica o metaplasia), debido a que menos del 5% de nuestro genoma es africano, siendo esta ascendencia la que parece tener un rol protector para el desarrollo de CG en concomitancia con infección con *HP*. Por otro lado, casi la mitad de la ascendencia global de la población es amerindia, la cual ha mostrado mayor riesgo para el desarrollo de CG en el contexto de infección por *HP*<sup>43</sup>.

Respecto a la virulencia de cepas en Chile, un estudio reciente aisló las cepas de los pacientes infectados para el estudio de estas y evidenció que el 45.33% de estas eran *CagA*+ y a su vez un 40% de las bacterias eran *VacA s1*, por lo que la virulencia de las cepas que afectaron a los pacientes de este estudio es alta, como también ocurre en cepas africanas<sup>45</sup>.

Por lo que, recordando lo mencionado anteriormente, esta interacción entre factores genéticos de la persona y de la *HP*, puede variar el riesgo de la aparición y desarrollo de lesiones cancerosas. Existe en Chile un mayor riesgo producto de nuestra ascendencia, y aún más si la infección es por cepas de alta virulencia, las cuales, como revisamos anteriormente, tienen una alta prevalencia en nuestro país.

## DISCUSIÓN

Debido a la alta tasa de incidencia y mortalidad de CG a nivel mundial, y particularmente en Chile, es necesario buscar nuevas alternativas diagnósticas y terapéuticas. Frente a esto, nuevas propuestas de diagnóstico han surgido en los últimos años, dentro de estas destacan herramientas de análisis genético. Las personas con dos o más casos familiares de CG a cualquier edad o con al menos un caso de CG de tipo difuso confirmado se les recomienda que realicen pruebas genéticas para detectar cambios anormales en el gen *CDH1*<sup>7</sup>. Los médicos pueden recomendar a quienes den positivo en estas pruebas realizar GTP<sup>46</sup>.

Esta alternativa ha demostrado ser segura y eficaz en la prevención del *CGDH*. Sin embargo su indicación actual está centrada en la mutación en el gen *CDH1*. En esta revisión, mostramos una novedosa evidencia que propone que la GTP también ha sido efectiva para otra mutación como lo es la del gen *CTNNA1*<sup>29</sup>.

Esto último abre la discusión para plantear la GTP como estrategia preventiva para otras condiciones en las cuales la genética del hospedero interactúa con otros factores elevando el riesgo acumulado de desarrollar CG. En pacientes portadores de variantes patogénicas en genes de recombinación homóloga como *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* y *PALB2*, al estar infectados por *HP* tienen un riesgo relativo de 16 veces más de presentar CG que otros infectados no portadores, y también tendrían un riesgo acumulado hasta los 85 años de 45.5% de presentar CG<sup>36</sup>.

Además, se mencionaron otros polimorfismos en genes codificantes de citoquinas inflamatorias, los cuales de por sí tienen mayor riesgo de desarrollar CG al momento de infectarse por *HP* en comparación a infectados no portadores, pero que, incluso uno de estos polimorfismos (*IL-1B*), en presencia de una cepa de alta virulencia, puede presentar un riesgo de hasta 87 veces más de desarrollar CG<sup>41</sup>.

Por lo que, si sumamos diversos factores tales como la ascendencia amerindia en Chile, variantes genéticas patogénicas e infección de *HP* por cepas altamente virulentas, tenemos como resultado un riesgo muy elevado de desarrollar CG<sup>44,45</sup>. Esto abre un campo a investigar en nuestra realidad nacional, con el objetivo de detectar alteraciones genéticas, como las mencionadas en esta revisión, en las cuales una posible GTP podría plantearse como alternativa preventiva, segura y terapéutica en todos estos casos y no sólo en presencia de mutaciones *CDH1* como se recomienda actualmente.

## REFERENCIAS

1. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 May;20(5):338-349. doi: 10.1038/s41571-023-00747-0. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36959359.
2. Departamento de Epidemiología - Subsecretaría de Salud. Informe de vigilancia de cáncer 2023. 2023, Marzo. Disponible en: [https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/04/Informe\\_Tendencia\\_Mortalidad\\_AVPP\\_Cancer\\_2000\\_2019\\_Marzo\\_2023.pdf](https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/04/Informe_Tendencia_Mortalidad_AVPP_Cancer_2000_2019_Marzo_2023.pdf)
3. Parra-Soto Solange, Petermann-Rocha Fanny, Martínez-Sanguinetti María Adela, Leiva-Ordeñez Ana María, Troncoso-Pantoja Claudia, Ulloa Natalia et al. Cáncer en Chile y en el mundo: una mirada actual y su futuro escenario epidemiológico. *Rev. méd. Chile*. 2020 Oct; 148( 10 ): 1489-1495. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872020001001489&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020001001489&lng=es) <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020001001489>
4. Musleh M, Lucchini V. Cáncer Gástrico. En: Rojas M, Marinkovic B, editores. *Cirugía en medicina general: Manual de enfermedades quirúrgicas*. Santiago, Chile: Centro de Enseñanza y Aprendizaje, Facultad de Medicina, U. de Chile; 2020. p. 199-207.
5. Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer.



- Tumour Biol. 2017 Jul;39(7):1010428317714626. doi: 10.1177/1010428317714626. PMID: 28671042.
6. Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. Korean J Intern Med. 2016 Nov;31(6):1042-1053. doi: 10.3904/kjim.2016.147. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27809451; PMCID: PMC5094936.
  7. Gamble LA, Heller T, Davis JL. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome and the Role of *CDH1*: A Review. JAMA Surg. 2021 Apr 1;156(4):387-392. doi: 10.1001/jama-surg.2020.6155. PMID: 33404644.
  8. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):e60-70. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71016-2. PMID: 25638682.
  9. Röcken C. Molecular classification of gastric cancer. Expert Rev Mol Diagn. 2017 Mar;17(3):293-301. doi: 10.1080/14737159.2017.1286985. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28118758.
  10. Majewski IJ, Kluijft I, Cats A, Scerri TS, de Jong D, Kluijn RJ, et al. An  $\alpha$ -E-catenin (*CTNNA1*) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. J Pathol. 2013 Mar;229(4):621-9. doi: 10.1002/path.4152. PMID: 23208944.
  11. Guerra J, Pinto C, Pinto P, Pinheiro M, Santos C, Peixoto A, et al. Frequency of *CDH1*, *CTNNA1* and *CTNND1* Germline Variants in Families with Diffuse and Mixed Gastric Cancer. Cancers (Basel). 2023 Aug 29;15(17):4313. doi: 10.3390/cancers15174313. PMID: 37686589; PMCID: PMC10486404.
  12. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, Schrader KA, Healey S, Kaurah P, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. Gut. 2012 May;61(5):774-9. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300348. Epub 2011 Aug 3. Erratum in: Gut. 2012 Sep;61(9):1305. PMID: 21813476.
  13. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. J Med Genet. 1999 Dec;36(12):873-80. PMID: 10593993; PMCID: PMC1734270.
  14. Corso G, Roncalli F, Marrelli D, Carneiro F, Roviello F. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. Biomed Res Int. 2013;2013:385132. doi: 10.1155/2013/385132. Epub 2012 Dec 26. PMID: 23484115; PMCID: PMC3591243.
  15. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in *CDH1* (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. Gastroenterology. 2001 Dec;121(6):1348-53. doi: 10.1053/gast.2001.29611. PMID: 11729114.
  16. Pandalai PK, Lauwers GY, Chung DC, Patel D, Yoon SS. Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline *CDH1* mutation. Surgery. 2011 Mar;149(3):347-55. doi: 10.1016/j.surg.2010.07.005. Epub 2010 Aug 17. PMID: 20719348.
  17. Molinaro V, Pensotti V, Marabelli M, Feroce I, Barile M, Pozzi S, et al. Complementary molecular approaches reveal heterogeneous *CDH1* germline defects in Italian patients with hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) syndrome. Genes Chromosomes Cancer. 2014 May;53(5):432-45. doi: 10.1002/gcc.22155. Epub 2014 Feb 3. PMID: 24493355.
  18. Gullo I, Devezas V, Baptista M, Garrido L, Castedo S, Morais R, et al. Phenotypic heterogeneity of hereditary diffuse gastric cancer: report of a family with early-onset disease. Gastrointest Endosc. 2018 Jun;87(6):1566-1575. doi: 10.1016/j.gie.2018.02.008. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29454568.
  19. Hebbard PC, Macmillan A, Huntsman D, Kaurah P, Carneiro F, Wen X, et al. Prophylactic total gastrectomy (PTG) for hereditary diffuse gastric cancer (HDGC): the Newfoundland experience with 23 patients. Ann Surg Oncol. 2009 Jul;16(7):1890-5. doi: 10.1245/s10434-009-0471-z. Epub 2009 May 1. PMID: 19408054.
  20. Van der Kaaij RT, van Kessel JP, van Dieren JM, Snaebjornsson P, Balagué O, van Coevorden F, et al. Outcomes after prophylactic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer. British Journal of Surgery, vol. 105, no. 2, January 2018, pp. e176-e182, <https://doi.org/10.1002/bjs.10754>
  21. DiBrito SR, Blair AB, Prasath V, Habibi M, Harmon JW, Duncan MD. Total Gastrectomy for CDH-1 Mutation Carriers: An Institutional Experience. J Surg Res. 2020 Mar;247:438-444. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.062. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31685251.
  22. Strong VE, Gholami S, Shah MA, Tang LH, Janjigian YY, Schattner M, et al. Total Gastrectomy for Hereditary Diffuse Gastric Cancer at a Single Center: Postsurgical Outcomes in 41 Patients. Ann Surg. 2017 Dec;266(6):1006-1012. doi: 10.1097/SLA.0000000000002030. PMID: 27759617.
  23. Muir J, Aronson M, Esplen MJ, Pollett A, Swallow CJ. Prophylactic Total Gastrectomy: a Prospective Cohort Study of Long-Term Impact on Quality of Life. J Gastrointest Surg. 2016 Dec;20(12):1950-1958. doi: 10.1007/s11605-016-3287-8. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27752808.
  24. Kaurah P, Talhouk A, MacMillan A, Lewis I, Chelcun-Schreiber K, Yoon SS, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: cancer risk and the personal cost of preventive surgery. Fam Cancer. 2019 Oct;18(4):429-438. doi: 10.1007/s10689-019-00133-9. PMID: 31273560; PMCID: PMC8164729.
  25. Marwitz T, Hüneburg R, Spier I, Lau JF, Kristiansen G, Lingohr P, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer: A Comparative Cohort Study According to Pathogenic Variant Status. Cancers (Basel). 2020 Dec 11;12(12):3726. doi: 10.3390/cancers12123726. PMID: 33322525; PMCID: PMC7763201.
  26. Clark DF, Michalski ST, Tondon R, Nehoray B, Ebrahimzadeh J, Hughes SK, et al. Loss-of-function variants in *CTNNA1* detected on multigene panel testing in individuals with gastric or breast cancer. Genet Med. 2020 May;22(5):840-846. doi: 10.1038/s41436-020-0753-1. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32051609; PMCID: PMC7200596.
  27. Lobo S, Benusiglio PR, Coulet F, Boussemart L, Golmard L, Spier I, et al. Cancer predisposition and germline *CTNNA1* variants. Eur J Med Genet. 2021 Oct;64(10):104316. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104316. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34425242.
  28. Coudert M, Drouet Y, Delhomelle H, Svrcek M, Benusiglio PR, Coulet F, et al. First estimates of diffuse gastric cancer risks for carriers of *CTNNA1* germline pathogenic variants. J Med Genet. 2022 Dec;59(12):1189-1195. doi: 10.1136/jmg-2022-108740. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36038258.

29. Benusiglio PR, Colas C, Guillerme E, Canard A, Delhomeille H, Warcoin M, et al. Clinical implications of *CTNNA1* germline mutations in asymptomatic carriers. *Gastric Cancer*. 2019 Jul;22(4):899-903. doi: 10.1007/s10120-018-00907-7. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30515673.
30. Osman AGA. Molecular detection of *Helicobacter Pylori* GLmM gene among gastritis and duodenitis patients in Albogaa Specialized Hospital-Omdurman. *Sudan University Sci Technol*. 2019.
31. Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of *Helicobacter Pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2016 Jan;150(1):64-78. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.004. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26385073; PMCID: PMC4691563.
32. Alipour M. Molecular Mechanism of *Helicobacter Pylori*-Induced Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2021 Mar;52(1):23-30. doi: 10.1007/s12029-020-00518-5. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32926335; PMCID: PMC7487264.
33. Olea-Flores M, et al. Extracellular-signal regulated kinase: a central molecule driving epithelial-mesenchymal transition in cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2885.
34. Chauhan N, Tay ACY, Marshall BJ, Jain U. *Helicobacter Pylori* VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: an overview. *Helicobacter*. 2019;24(1):e12544.
35. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, et al. Expansion of cancer risk profile for *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants. *JAMA Oncol*. 2022;8:871-8.
36. Usui Y, Taniyama Y, Endo M, Koyanagi YN, Kasugai Y, Oze I, et al. *Helicobacter Pylori*, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Mar 30;388(13):1181-1190. doi: 10.1056/NEJMoa2211807. PMID: 36988593.
37. Imai S, Ooki T, Murata-Kamiya N, et al. *Helicobacter Pylori* CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. *Cell Host Microbe* 2021;29(6):941.e10- 958.e10.
38. Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, et al. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:14944-9.
39. Hanada K, Uchida T, Tsukamoto Y, et al. *Helicobacter Pylori* infection introduces DNA double-strand breaks in host cells. *Infect Immun*. 2014;82:4182-9.
40. Bauer M, Nascakova Z, Mihai AI, et al. The ALPK1/TIFA/NF-κB axis links a bacterial carcinogen to R-loop-induced replication stress. *Nat Commun*. 2020;11:5117.
41. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. *Helicobacter Pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94:1680-7. [PubMed: 12441323].
42. Palamides P, Jolaiya T, Idowu A, Loell E, Onyekwere C, Ugiagbe R, et al. *Helicobacter Pylori* patient isolates from South Africa and Nigeria differ in virulence factor pathogenicity profile and associated gastric disease outcome. *Sci Rep*. 2020 Jul 10;10(1):11409. doi: 10.1038/s41598-020-66128-0. PMID: 32651394; PMCID: PMC7351988.
43. Kodaman N, Pazos A, Schneider BG, et al. Human and *Helicobacter Pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111:1455-60. [PubMed: 24474772].
44. Eyheramendy S, Martinez FI, Manevy F, Vial C, Repetto GM. Genetic structure characterization of Chileans reflects historical immigration patterns. *Nat Commun*. 2015 Mar 17;6:6472. doi: 10.1038/ncomms7472. PMID: 25778948; PMCID: PMC4382693.
45. Troncoso C, Pavez M, Cerda Á, Manríquez V, Prado A, Hofmann E, et al. Association of Progranulin Gene Expression from Dyspeptic Patients with Virulent *Helicobacter Pylori* Strains; In Vivo Model. *Microorganisms*. 2022 May 10;10(5):998. doi: 10.3390/microorganisms10050998. PMID: 35630441; PMCID: PMC9145319.
46. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol*. 2019 ;14(1):26-38. doi: 10.5114/pg.2018.80001. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30944675; PMCID: PMC6444111.

#### DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS Y FINANCIAMIENTO

Los(as) autores declaran no tener conflictos de interés ni haber recibido financiamiento en la realización de este trabajo.

#### CITAR COMO:

Celis Rubio P, Berenguela Mazo A, Berrezueta Ocaranza D, González Sandoval A. El paradigma de la gastrectomía total profiláctica en el cáncer gástrico: antecedentes para evaluar su alcance terapéutico. *Rev Chil Estud Med [Internet]*. 2024;14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.5354/0718-672X.2024.76937>

© 2024 Autores(s). Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución de Creative Commons (CC-BY-NC4.0), que permite al usuario copiar, distribuir y transmitir el trabajo siempre que se acrediten el autor o autores originales y la fuente.

# **SECCIÓN 3:**

## REPORTES DE CASO

---

---

# TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL MÚLTIPLES EN PACIENTE JOVEN: REPORTE DE UN CASO.

## MULTIPLE GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS IN A YOUNG PATIENT: A CASE REPORT.

Javiera Tobar Carmona<sup>1</sup>, Vania Szwarcfiter Neiman<sup>1</sup>.

(1) Interna de Medicina, Pontificia U. Católica de Chile, Santiago, Chile.

Correspondencia: Javiera Tobar Carmona (jrtobar@uc.cl)

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son neoplasias mesenquimales, de las células intersticiales de Cajal. Son tumores poco frecuentes, se presentan principalmente en adultos mayores y habitualmente son tumores solitarios. Su diagnóstico se confirma con histopatología e inmunohistoquímica (IHC). Se debe realizar un estudio mutacional, pues tiene implicancia terapéutica y pronóstica.

**PRESENTACIÓN DEL CASO:** Mujer de 24 años, consulta por fatiga progresiva, palpitations, cefalea ortostática y somnolencia. Presenta taquicardia, palidez y llene capilar enlentecido. Estudio inicial evidencia anemia severa microcítica hipocrómica y ferropenia marcada. Se realiza endoscopia digestiva alta (EDA) encontrándose un pólipo gástrico y una lesión de aspecto subepitelial. En el scanner se observan dos lesiones gástricas y nódulos omentales. Biopsia del pólipo, resulta en muestra compatible con GIST gástrico. Se decide manejo quirúrgico y se realiza un estudio genético, lo que desestima la necesidad de inmunoterapia.

**DISCUSIÓN:** Los GIST son neoplasias mesenquimales del tubo digestivo poco frecuentes, se presentan predominantemente en adultos mayores, y de forma solitaria. Lo anterior evidencia lo inusual de que se presente un caso como el expuesto, en un paciente a edad poco frecuente y en una cantidad atípica. El estudio mutacional se vuelve fundamental para definir si requerirá tratamiento a largo plazo y porque define pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Tumores del estroma gastrointestinal (GIST); Tumores mesenquimales; Tumores gástricos infrecuentes; Estudio oncológico mutacional.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) are mesenchymal neoplasms originating from the interstitial cells of Cajal. They are rare tumors, mainly occurring in older adults and typically presenting as solitary masses. Diagnosis is confirmed through histopathology and immunohistochemistry (IHC). Mutational analysis is necessary as it carries therapeutic and prognostic implications.

**CASE PRESENTATION:** A 24-year-old woman presents with rapidly progressive fatigue, palpitations, orthostatic headache, and sleepiness. Physical examination reveals tachycardia, pallor, and slowed capillary refill. Initial studies show severe microcytic hypochromic anemia and marked iron deficiency. Upper gastrointestinal endoscopy reveals a gastric polyp and a subepithelial lesion. Scans show two gastric lesions and omental nodules. A biopsy of the polyp confirms gastric GIST. Surgical management is decided upon. Genetic testing is performed, ruling out the need for immunotherapy.

**DISCUSSION:** GISTs are rare mesenchymal neoplasms of the digestive tract, predominantly affecting older adults and usually presenting as solitary masses. The rarity of the case presented above is underscored by the atypical age of onset and the unusual presentation. In this context, mutational analysis becomes crucial to determine the need for long-term treatment and prognosis.

**KEYWORDS:** Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST); Mesenchymal Tumors; Rare Gastric Tumors; Mutational Oncologic Study.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por su abreviatura en inglés) son neoplasias mesenquimales, originadas en las células intersticiales de Cajal<sup>1</sup>.

Su ubicación más frecuente es en el estómago (55.6%), en segundo lugar el intestino delgado (31.8%), luego colorrectal (6.0%), otra/varias ubicaciones (5.5%) y esófago (0.7%)<sup>2</sup>.

La presentación clínica depende tanto de su localización en el tubo digestivo, diferenciándose entre alta y baja; así como de la edad de presentación, existiendo diferencias entre la presentación característica en el grupo de pacientes pediátricos, adolescentes, adultos jóvenes, y adultos mayores.

Epidemiológicamente destaca que son tumores poco frecuentes, representando entre el 1-2% de los cánceres gastrointestinales primarios<sup>3</sup>. Se presentan principalmente en adultos mayores, con una edad media al diagnóstico de 65 años<sup>2</sup>. Los GIST en pacientes jóvenes son inusuales, pues comprenden sólo el 1-2% del total de GIST. Además, son habitualmente tumores solitarios, y excepcionalmente pueden presentarse como lesiones múltiples (dos o tres lesiones sincrónicas) en el mismo o diferentes órganos<sup>4</sup>.

El diagnóstico de los GIST se confirma con histopatología e inmunohistoquímica (IHC)<sup>5</sup>. Se debe realizar además un estudio mutacional de la biopsia puesto que tiene implicancias en el manejo y pronóstico.

A continuación se presenta el caso de una paciente joven con GIST gástricos múltiples, destacando lo inusual de su presentación y la relevancia de un estudio adecuado para su correcto manejo.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 24 años, con antecedentes de depresión tratada y déficit atencional en tratamiento, consulta en urgencias por fatigabilidad de 7 días de evolución rápidamente progresiva llegando a ser de mínimos esfuerzos, asociada a palpitations, y en las últimas 24 horas se agrega cefalea opresiva holocránea pulsátil, de intensidad 10/10 en escala visual análoga (EVA), de carácter ortostático, que inicialmente aparecía con la bipedestación, pero que progresa hasta llegar a ser permanente a pesar de estar completamente supina, disminuyendo parcialmente sólo con la elevación de piernas, acompañada de marcada astenia y somnolencia. Al interrogatorio, refiere desde hace algunos meses notarse más pálida, tener dificultad para concentrarse y aprender, a pesar del tratamiento con metilfenidato, sentir más sueño y menor ánimo, pero no consultó por estos síntomas por suponer que eran parte del cuadro depresivo aún en remisión. Niega melena, rectorragia, hematemesis, hemoptisis, hematuria, menstruaciones abundantes, equimosis, síntomas Pica, pérdida de conciencia, fiebre, trauma ni baja de peso involuntaria (índice de masa corporal estable en 19.8 Kg/m<sup>2</sup>).

Al examen físico destaca taquicardia, presión arterial dentro de rango aunque cerca del límite inferior, piel y mucosas pálidas, llene capilar de

5 segundos, sin masas palpables en abdomen y examen neurológico sin alteraciones.

En el estudio inicial destaca anemia severa microcítica hipocrómica sin otras citopenias, ferropenia marcada, parámetros inflamatorios bajos, con bilirrubina y pruebas de coagulación normales (Tabla 1).

Como manejo inicial, se transfunden 3 unidades de glóbulos rojos con lo que la hemoglobina llega a 7.9 g/dL y disminuyen los síntomas, posteriormente es dada de alta con indicación de hierro oral.

Tres semanas después se hospitaliza por segunda vez, para administración de hierro endovenoso y continuar estudios. Se realiza una endoscopia digestiva alta (EDA) donde se encuentra un pólipo de 3-5 cm en cuerpo gástrico, pediculado, sin patrón mucoso reconocible, sugerente de pólipo fibroide inflamatorio, que se biopsia. Además en el antro se observa una lesión de aspecto subepitelial de 1-1.5 cm. Se realiza también biopsia duodenal y estudio de anticuerpos antitransglutaminasa, que resultan negativos. Por los hallazgos descritos se complementa estudio con un scanner de abdomen y pelvis con contraste en el que se observa un nódulo sólido submucoso en antro gástrico, asociado a nódulos omentales, y una lesión polipoidea corporal gástrica de aspecto tomográfico inespecífico (Figura 1) sin otras imágenes sospechosas de compromiso a distancia.

Se realiza polipectomía, con pólipo sangrando espontáneamente al momento del procedimiento, la pieza se envía a biopsia (Figura 2). Además se realiza endosonografía de lesión subepitelial de cuarta ecocapa, de 21 mm entre cuerpo y antro (Figura 3).

Es dada de alta a la espera del resultado de la biopsia, la que indica muestra compatible con GIST gástrico, subtipo epitelioides, con estudio inmunohistoquímico positivo para CD117 y DOG1, e índice de proliferación Ki-67 de 10%. Dado el cuadro clínico y etiología de éste, se decide manejo quirúrgico.

Se ingresa para resección por vía laparoscópica de ambas lesiones, en la cirugía se observa una tercera lesión en la superficie externa del cuerpo gástrico, por lo que se decide realizar una gastrectomía subtotal con una "Y de Roux", con resección de ganglios perigástricos y mesentéricos. Cursa un postoperatorio sin complicaciones y es dada de alta posteriormente. El resultado de la biopsia quirúrgica revela tres tumores de GIST gástricos, de subtipo epitelioides, de bajo grado histológico, con infiltración tumoral hasta la serosa, ausencia de necrosis tumoral y márgenes negativos, sin compromiso ganglionar. Además en el estudio IHC expresaba c-KIT. A los 3 meses se realiza colonoscopia para completar el estudio, la que descarta la presencia de más tumores.

Finalmente, el oncólogo tratante decide realizar un estudio genético de los tumores (Tabla 2), con lo que se desestimó la necesidad de terapia sistémica.

## DISCUSIÓN

Los GIST son neoplasias mesenquimales del tubo digestivo poco frecuentes, con una incidencia anual de 0.02 por millón de habitantes<sup>1</sup> y son sólo un 1 a 2% de todos los cánceres gastrointestinales primarios<sup>3</sup>, además se presentan predominantemente en adultos mayores, y como una lesión solitaria<sup>4</sup>. Lo anterior evidencia lo inusual de que se presente un caso como el expuesto anteriormente.

Su presentación clínica es amplia, destacando que un porcentaje considerable de pacientes son asintomáticos<sup>6</sup>, siendo diagnosticados de forma incidental en imágenes o procedimientos que se realizan por otra causa, o incluso como hallazgos en autopsias. Los síntomas y signos clínicos que pueden presentar dependen tanto de la localización del tumor, separándose clásicamente entre los ubicados en el tubo digestivo alto, con manifestaciones como disfagia, sangrado digestivo y/o ictericia obstructiva, y los del tubo digestivo bajo, que se asocian más a constipación y síntomas de obstrucción intestinal; así como también dependen de la edad de

presentación, ya que en los pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes es más común que se presenten con hemorragia gastrointestinal, fatiga y anemia, mientras que la presentación típica de los adultos comprende sangrado digestivo (evidente u oculto), dolor abdominal, abdomen agudo, masa abdominal o son un hallazgo asintomático. En el caso expuesto, la paciente se presentó con fatiga y anemia por sangrado digestivo, lo que corresponde con la clínica descrita para un paciente joven, y además el sangrado también es característico de la localización alta de sus tumores.

Su diagnóstico se realiza mediante histopatología, IHC y la identificación de mutaciones características de estas neoplasias. Su histopatología se clasifica en 3 tipos, en orden de frecuencia son: fusiformes (70%), epitelioides (20%) y mixto (10%)<sup>5</sup>. El tipo epitelioides suele presentar mutaciones del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA) y están presentes con mayor frecuencia en el estómago<sup>7</sup>, lo que concuerda con el caso presentado. Cabe destacar, que el 95% de los GIST son positivos para la sobreexpresión del receptor de tirosin kinasa (proteína KIT o CD117) en IHC y la mayoría se debe a mutaciones del gen KIT (70%), sin embargo, existen tumores que normalmente se tiñen en IHC para KIT, pero son gen KIT *wild type* (es decir, no tienen mutaciones detectables del gen KIT), estos tipos de tumores en específico tienen una mala respuesta al imatinib<sup>3</sup>; este es el caso de la paciente presentada, lo que justifica que se haya decidido no iniciar terapia sistémica en ella.

El caso expuesto es particular pues, si bien los GIST son los tumores mesenquimales más frecuentes, en comparación con todas las neoplasias su incidencia es significativamente más baja, y representan sólo un pequeño porcentaje de las neoplasias gastrointestinales, por lo tanto, el sólo hecho de presentarlos, ya es poco común. Además, la mayoría de los casos se desarrollan en adultos sobre los 60 años, sin embargo, la paciente fue diagnosticada a los 24 años, lo que hace que este caso sea aún más peculiar. Por otro lado, los GIST se presentan como lesiones solitarias, y los casos aislados en que se presentan como lesiones múltiples

sincrónicas, en general están asociados a síndromes como el síndrome GIST familiar primario, la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), el síndrome de Carney-Stratakis y la tríada de Carney. Estos síndromes son causantes de alrededor del 5% de todos los casos de GIST. Se debe mencionar que los casos familiares de GIST son similares a los casos esporádicos en términos de fenotipo, histología y características moleculares<sup>8</sup>, es por esto que los pacientes diagnosticados con GIST que también presentan características clínicas compatibles con estos síndromes, tal como la paciente del caso reportado, deben tener asesoramiento genético.

Estas peculiaridades de haber desarrollado una neoplasia poco frecuente, a una edad poco común para ese tipo de tumores y en una cantidad atípica, hicieron sospechar que la paciente fuera portadora de una mutación asociada a un síndrome genético.

En este contexto, el estudio mutacional se vuelve fundamental para definir si los pacientes requerirán tratamiento a largo plazo con terapia sistémica molecularmente dirigida, el seguimiento que se debe realizar, la necesidad de consejería genética para ellos y su familia, y el pronóstico asociado al tipo de mutación que presenten.

## REFERENCIAS

1. Morales A, Covarrubias G, Ríos C, Larios T, Millán L, Galván V. Tumor de GIST Pediátrico. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. Bol Clin Hosp Infant Edo Son [Internet]. 2017;34(2):127-35. Disponible en: <http://www.hies.gob.mx/img/boletin/boletin1.pdf>
2. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulush VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. Cancer Epidemiol [Internet]. 2016;40:39-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.031>
3. Arzoun H, Srinivasan M, Adam M, Thomas SS, Kuta A, Sandoval S. Evaluation of and current trends in the management of gastrointestinal stromal tumors: A systematic review. Cureus [Internet]. 2022;14(7):e26848. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.26848>
4. Díaz M, Hernández A, Sánchez M, Pereira S, Prieto E, Jiménez M, González-Cámpora R. Tumores del estroma gastrointestinal múltiples no metastásicos. Aspectos diferenciales. Rev Esp Enf Dig (Madrid) [Internet].

- 2010;102(8):489-497. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v102n8/es\\_punto\\_vista.pdf](https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v102n8/es_punto_vista.pdf)
5. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, Grasso SA, Issack PS, Duarte DA, Urayeneza O, Vahdat S, Qiao JH, Hinika GS. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2018;10(1):144-154. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/jgo.2018.08.20>
  6. Yubal BJ, Khalailah A, Abu-Gazala M, Shachar Y, Keidar A, Mintz Y, Nissan A, Elazary R. The true incidence of gastric GIST—a study based on morbidly obese patients undergoing sleeve gastrectomy. *Obes Surg* [Internet]. 2014;24(12):2134-2137. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-014-1336-5>
  7. Wardelmann E, Hrychuk A, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, Goldstein J, Hohenberger P, Losen I, Manegold C, Büttnner R, Pietsch T. Association of platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$  mutations with gastric primary site and epithelioid or mixed cell morphology in gastrointestinal stromal tumors. *J Mol Diagn* [Internet]. 2004;6(3):197-204. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1525-1578\(10\)60510-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1525-1578(10)60510-7)
  8. Ricci R. Syndromic gastrointestinal stromal tumors. *Hered Cancer Clin Pract* [Internet]. 2016;14(15). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13053-016-0055-4>

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS Y FINANCIAMIENTO

Los(as) autores declaran no tener conflictos de interés ni haber recibido financiamiento en la realización de este trabajo.

## CITAR COMO:

Tobar Carmona J, Szwarcfiter Neiman V. Tumores del estroma gastrointestinal múltiples en paciente joven: reporte de un caso. *Rev Chil Estud Med* [Internet]. 2024;14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.5354/0718-672X.2024.76100>

© 2024 Autores(s). Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución de Creative Commons (CC-BY-NC4.0), que permite al usuario copiar, distribuir y transmitir el trabajo siempre que se acrediten el autor o autores originales y la fuente.



# ANEXOS

## 1. TABLAS

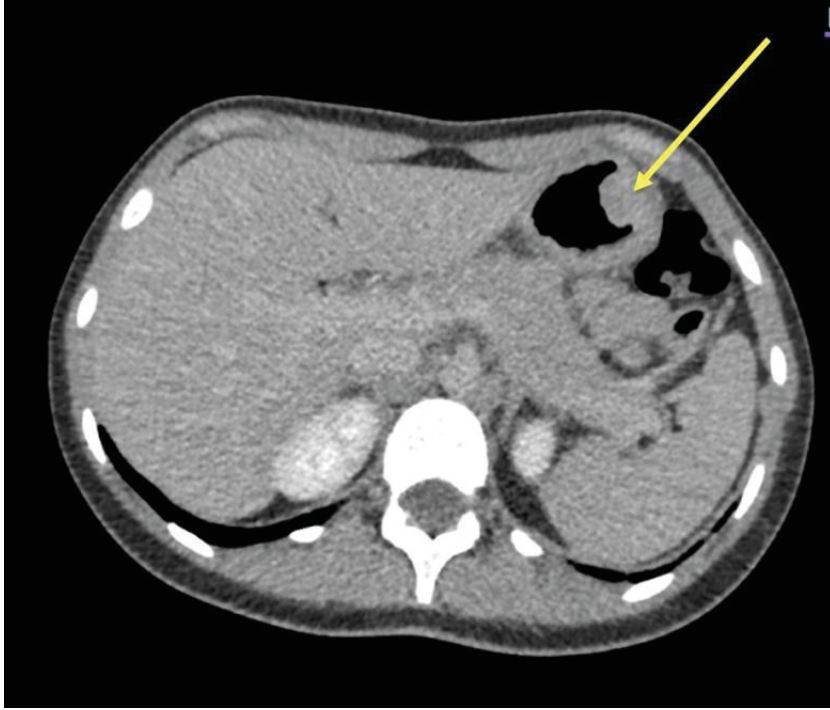
Hemoglobina	4.4 g/dL	Frotis	Sin alteraciones
Hematocrito	14.1%	PCR (LSN 10)	6 mg/dL
VCM	77 fL	VHS	2 mm/h
CHCM	31.2%	Bilirrubina total	0.1 mg/dL
Leucocitos	7900/uL	LDH	128 U/L
Plaquetas	411.000/uL	TP	92%
Ferremia	< 10 ug/dL	TTPA	25 s
Ferritina	3.1 ng/mL	Bilirrubina total	0.1 mg/dL
TIBC	390 ng/mL	Proteínas totales	6.3 g/dL
Saturación transferrina	3%		

**Tabla 1.** Laboratorio de ingreso.

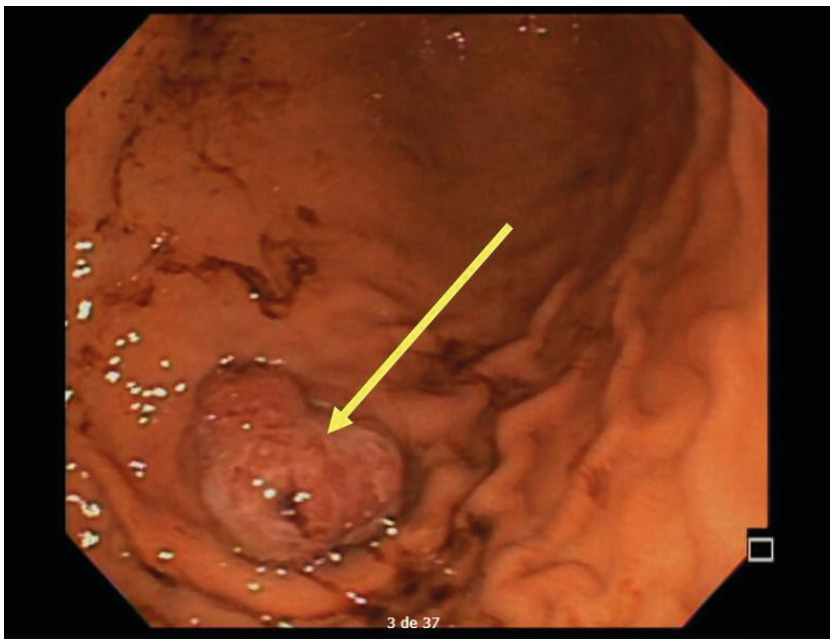
<i>PDGFRA</i>	c.1701A>G. p.P567P en exón 12	<i>SDHC</i>	p.L84Ffs*13
<i>CCND1</i>	Copy number gain	<i>TRAF7</i>	Copy number gain
<i>FANCA</i>	Copy number loss	<i>CDKN1B</i>	Copy number gain
<i>PMS2</i>	Copy number loss	<i>CDKN2C</i>	Copy number gain
<i>HRAS</i>	Copy number gain	<i>TP53</i>	Copy number loss
<i>SRSF2</i>	Copy number gain		

**Tabla 2.** Mutaciones somáticas detectadas en estudio genético de biopsia tumoral.

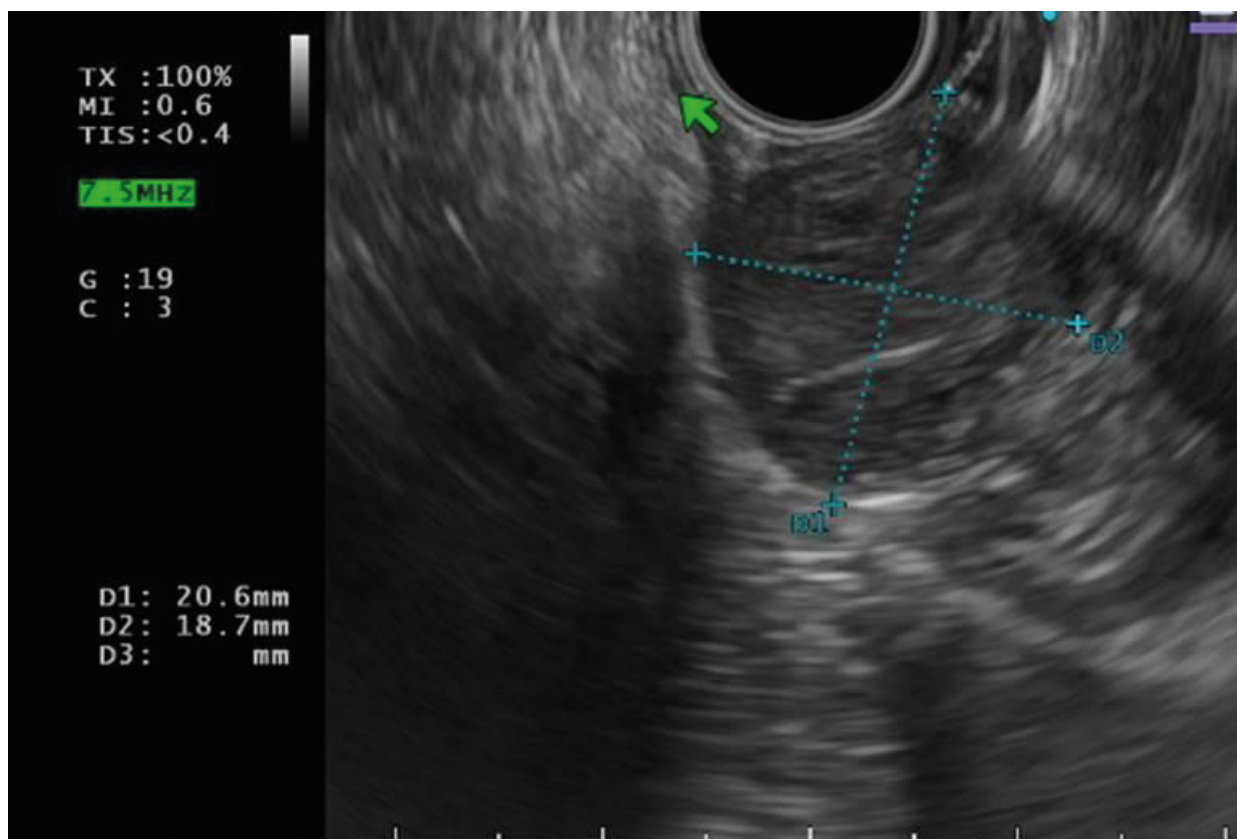
## 2. FIGURAS



**Figura 1.** Scanner Abdomen y Pelvis con imagen de una de las lesiones sospechosas (flecha).



**Figura 2.** EDA en que se realiza polipectomía de pólipo espontáneamente sangrante (flecha).



**Figura 3.** Endosonografía de lesión gástrica sospechosa, de morfología ovalada, hipocogénica, homogénea, de 21x19 mm, que emerge de la cuarta ecocapa.

# MIOPATÍA PARANEOPLÁSICA SECUNDARIA A COLANGIOCARCINOMA: A PROPÓSITO DE UN CASO.

## PARANEOPLASTIC MYOPATHY SECONDARY TO CHOLANGIOCARCINOMA: A CASE REPORT.

Carolina Quintero Fuentes<sup>1</sup>, Camila Ayala Vergara<sup>1</sup>, Marian Avello Medrano<sup>2</sup>.

(1) Interna de Medicina, U. de Santiago de Chile, Santiago, Chile.

(2) Médico Cirujano, Servicio de Salud Metropolitano Sur, Santiago, Chile.

Correspondencia: Carolina Quintero Fuentes (carolina.quintero@usach.cl)

### RESUMEN

#### INTRODUCCIÓN:

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo poco frecuente de enfermedades que se manifiestan principalmente con afectación muscular. Se ha descrito su asociación con neoplasias, siendo las más frecuentes el adenocarcinoma gastrointestinal, pulmón y mama. El colangiocarcinoma (CCA) es una neoplasia poco frecuente originada a partir de las células epiteliales de los conductos biliares, cuya principal manifestación es el síndrome colestásico.

#### PRESENTACIÓN DEL CASO:

Paciente femenina de 74 años presenta cuadro de un mes de evolución de coluria, acolia, ictericia, prurito generalizado, baja de peso significativa y debilidad muscular proximal que progresa hasta la postración. Al laboratorio destaca patrón colestásico con hiperbilirrubinemia de 16.9 mg/dL de predominio directo; Tomografía Computarizada de tórax, abdomen y pelvis evidencia dilatación de vía biliar intrahepática y engrosamiento parietal de vía extrahepática; Colangiografía describe lesión sospechosa de CCA Bismuth IV. Dado estado funcional de la paciente y nivel de compromiso de la vía biliar se determina inicialmente manejo paliativo.

Evaluada por Reumatología dado sospecha de MII paraneoplásica, se complementa estudio con creatinina-quinasa (CK) 1257 mg/dL, electromiografía con patrón miopático y panel de miositis negativo, descartando origen autoinmune. Se inician corticoides sistémicos logrando recuperación completa de movilidad. Ante evolución favorable, se realiza biopsia endobiliar que confirma colangiocarcinoma, reafirmando asociación entre miopatía y neoplasia.

#### DISCUSIÓN:

La importancia de sospechar una miopatía paraneoplásica en pacientes con neoplasia activa y debilidad muscular, radica en la posibilidad de optimizar el estado funcional, permitiendo ampliar el manejo neoplásico para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Tumores del estroma gastrointestinal (GIST); Tumores mesenquimales; Tumores gástricos infrecuentes; Estudio oncológico mutacional.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a rare group of diseases that mainly manifest with muscle involvement. Their association with neoplasms has been described, especially with gastrointestinal adenocarcinoma, lung and breast cancer. Cholangiocarcinoma (CCA) is a

rare neoplasm originating from the epithelial cells of the bile ducts, whose primary manifestation is cholestatic syndrome.

**CASE PRESENTATION:** A 74-year-old female has a one-month history of acholia, jaundice, generalized pruritus, significant weight loss, and proximal muscle weakness progressing to prostration. Laboratory findings show a cholestatic pattern with direct hyperbilirubinemia of 16.9 mg/dL; Computed Tomography of the chest, abdomen, and pelvis reveals intrahepatic bile duct dilation and thickening of the extrahepatic bile duct wall; Cholangioresonance describes a suspicious lesion of CCA Bismuth IV. Given the patient's functional status and the level of bile duct involvement, palliative management is initially determined.

Evaluated by Rheumatology due to suspicion of paraneoplastic IIM, further studies include creatine kinase 1257 mg/dL, electromyography showing a myopathic pattern, and a negative myositis panel, ruling out an autoimmune origin. Systemic corticosteroids are started, achieving complete mobility recovery. Due to a favorable evolution, an endobiliary biopsy is performed, confirming cholangiocarcinoma and reaffirming the association between myopathy and neoplasm.

**DISCUSSION:** The importance of suspecting a paraneoplastic myopathy in patients with active neoplasms and muscle weakness lies in the possibility of optimizing functional status and allowing for broader neoplastic management to improve patients' quality of life.

**KEYWORDS:** Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST); Mesenchymal Tumors; Rare Gastric Tumors; Mutational Oncologic Study.

## INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo poco frecuente de enfermedades que se manifiestan principalmente con afectación muscular de predominio proximal. Se ha descrito su asociación con neoplasias, siendo las más frecuentes el adenocarcinoma gastrointestinal, el cáncer de pulmón y mama<sup>1</sup>. El colangiocarcinoma (CCA) es una neoplasia poco frecuente originada a partir de las células epiteliales de los conductos biliares, cuya principal manifestación es el síndrome colestásico<sup>2</sup>.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 74 años, con antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia, en tratamiento farmacológico con metformina, losartán y atorvastatina.

Consulta en el Servicio de Urgencias del Hospital Barros Luco Trudeau por cuadro de un mes de evolución de coluria, acolia, ictericia de piel y

mucosas, prurito generalizado, baja de peso significativa (aproximadamente 10 kilogramos en 1 mes), marcado compromiso del estado general y debilidad muscular de predominio proximal que progresa hasta la postración. Al ingreso, se describe en regulares condiciones generales con signos de deshidratación, abdomen blando, depresible, indoloro, sin masas ni visceromegalías. Al examen neurológico motor destaca fuerza M0 en todas las extremidades según la Medical Research Council scale (MRC). Al laboratorio destaca patrón colestásico con hiperbilirrubinemia de 16.9 mg/dL de predominio directo, se realiza una Tomografía Computarizada de abdomen y pelvis contrastada que informa dilatación de la vía biliar intrahepática y un dudoso engrosamiento parietal de la vía biliar extrahepática (Figura 1). Por tanto, en contexto de síndrome icterico obstructivo se decide hospitalización en Unidad de Cirugía para completar estudio y definir su manejo. Durante la hospitalización se realiza Colangioresonancia que informa lesión neoplásica con compromiso de la confluencia de los conductos hepáticos y conducto hepático proximal, siendo probablemente un Colangiocarcinoma Bismuth Corlette IV. Frente al mal

estatus funcional de la paciente, el equipo quirúrgico desestima el manejo con intención curativa y se decide instalación de prótesis de vía biliar a través de Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica (ERCP) como manejo paliativo. El procedimiento se lleva a cabo sin complicaciones, sin embargo, en esta instancia no se realiza biopsia de la lesión.

Ante debilidad muscular de inicio reciente, de predominio proximal asociado a CK elevada, se solicita evaluación por equipo de Reumatología, quienes confirman la presencia de un síndrome miopático y planean como principales diagnósticos diferenciales la miopatía inflamatoria paraneoplásica versus miopatía por estatinas. Se decide la suspensión de atorvastatina y se inicia manejo con bolos de metilprednisolona endovenoso y se complementa estudio con serología que informa anticuerpos negativos, factor reumatoideo negativo y complemento normal, AntiHMG-COA negativo, panel de miositis negativo, electromiografía con hallazgos de miopatía y neuropatía (Tabla 1). Posteriormente se mantiene con tratamiento corticoides y se realiza traslape a vía oral, la paciente evoluciona favorablemente, con buena respuesta desde el punto de vista muscular, logrando recuperar marcha con fuerza M5 según MRC en todas las extremidades, normalización de CK total (85 mg/dL) y mejoría en las pruebas hepáticas.

Frente a mejoría de estatus funcional equipo quirúrgico decide ampliar estudio con el fin de evaluar las posibles opciones terapéuticas. Se realiza biopsia endobiliar de la lesión, la cual confirma colangiocarcinoma, lo cual reafirma la asociación entre miopatía y neoplasia. Se discute el caso en conjunto con Radiología y se determina que debido al compromiso de la unión de los conductos hepáticos la lesión es irreseccable, por lo que, se solicita a Radiología Intervencional la instalación de un drenaje biliar. Post procedimiento la paciente evoluciona favorablemente, sin interurrencias por lo que se decide alta hospitalaria, con controles ambulatorios con equipo de Cirugía Digestiva y Reumatología, además de enlace a Unidad de Cuidados Paliativos.

## DISCUSIÓN

La importancia de sospechar una miopatía paraneoplásica en pacientes con neoplasia activa y debilidad muscular, radica en la posibilidad de optimizar el manejo, tanto de la neoplasia como del síndrome miopático, a través de una evaluación multidisciplinaria con el objetivo de mejorar el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes.

El presente caso tiene como finalidad aportar conocimientos sobre la vasta cantidad de manifestaciones clínicas posibles en contextos neoplásicos. Esto permite barajar las diferentes opciones terapéuticas en relación al contexto y padecimientos de los usuarios, con objetivo de alcanzar la mejor calidad de vida posible para estos.

## REFERENCIAS

1. Gaspar BL. Immune-Mediated Myopathies and Neuropathies: Current Trends and Future Prospects [Internet]. Springer Singapore. 2023; 289 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-981-19-8421-1>
2. Rahman SU, Sana MK, Tahir Z, Ali A, Shah PA. Paraneoplastic syndromes in cholangiocarcinoma. *World J Hepatol.* 2020;12(11):897-907. Disponible en: <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i11.897>
3. Henry K. Seminars in Diagnostic Pathology Paraneoplastic syndromes: Definitions, classification, pathophysiology and principles of treatment. 2019;36(4):204-210. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.01.002>
4. Lowe R, Anderson C, Kowdley K. Clinical manifestations and diagnosis of cholangiocarcinoma [Internet]. Uptodate. 2023 [Cited 2023 Oct 10]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cholangiocarcinoma?search=paraneoplastic%20myopathy%20%20%20cholangiocarcinoma&source=search\\_result&selectedTitle=3-150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cholangiocarcinoma?search=paraneoplastic%20myopathy%20%20%20cholangiocarcinoma&source=search_result&selectedTitle=3-150&usage_type=default&display_rank=3)
5. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16(12):689-701. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00515-9>

## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS Y FINANCIAMIENTO

Los(as) autores declaran no tener conflictos de interés ni haber recibido financiamiento en la realización de este trabajo.

### CITAR COMO:

Quintero Fuentes C, Ayala Vergara C, Avello Medrano M. Miopatía paraneoplásica secundaria a colangiocarcinoma: a propósito de un caso. Rev Chil Estud Med [Internet]. 2024;14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.5354/0718-672X.2024.76153>

© 2024 Autores(s). Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución de Creative Commons (CC-BY-NC4.0), que permite al usuario copiar, distribuir y transmitir el trabajo siempre que se acrediten el autor o autores originales y la fuente.

## ANEXOS

## TABLAS

Bilirrubina total	16.91 mg/dL	<b>TOMOGRAFÍA TÓRAX ABDOMEN Y PELVIS:</b> severa dilatación de vía biliar intrahepática con cambio de calibre en el hilio porta secundario a una lesión de aspecto tumoral de aproximadamente 3.3 cm, no completamente caracterizable por este método de estudio. En el colédoco distal se observa neumobilia. No hay líquido libre intraabdominal. No se observan adenopatías abdominales, retroperitoneales ni pelvianas.
Fosfatasa alcalina	476 mg/dL	
Aspartato aminotransferasa	623 U/L	
Alanina aminotransferasa	358 U/L	
Creatinina-Quinasa	1257 mg/dL	<b>COLANGIORESONANCIA:</b> Lesión de aspecto neoplásico que determina compromiso de la confluencia de los conductos hepáticos y conducto hepático común proximal, debiéndose considerar colangiocarcinoma. Posible Bismuth Corlette IV. Linfonodos prominentes en hilio hepático y espacio portocava de características indeterminadas
AntiHMG- COA	-	
Panel de miositis	-	

**Tabla 1.** Exámenes de laboratorio e imágenes.

## FIGURAS



**Figura 1.** Endosonografía de lesión gástrica sospechosa, de morfología ovalada, hipoecogénica, homogénea, de 21x19 mm, que emerge de la cuarta ecocapa.







[rcem.uchile.cl](http://rcem.uchile.cl)