

**SUPERVIVENCIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON
CÁNCER GÁSTRICO EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE III
NIVEL EN TUNJA DURANTE EL PERIODO 2009 A 2013**

Hildebrando Pulido García



**UNIVERSIDAD DEL BOSQUE
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ**

2017

**SUPERVIVENCIA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON
CÁNCER GÁSTRICO EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE III
NIVEL EN TUNJA DURANTE EL PERIODO 2009 A 2013**

Hildebrando Pulido García



Coautor

Luis José Gómez Meléndez

Director

Héctor Jaime Posso Valencia

**Tesis presentada como requisito para optar al título de
Magister en Epidemiología**

**UNIVERSIDAD DEL BOSQUE
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
BOGOTÁ**

2017

PÁGINA DE APROBACIÓN

Director de Investigaciones

Director de División de Postgrado

Director del Programa

Jurado

Jurado

Bogotá D.C., Fecha de aprobación

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo; sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo, en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Héctor Jaime Posso Valencia por su gran interés, dedicación, tiempo, experiencia y paciencia que hizo posible la realización este trabajo.

A la doctora Constanza Quintero, por su apoyo y colaboración incondicional.

A la doctora Alexandra Porras Ramírez, al doctor Alejandro Rico Mendoza, por su apoyo y motivación constante para alcanzar este logro.

A la doctora Lida Marcela Pérez Ramírez, a la jefe Nidia Esperanza Vargas, al grupo de archivo y estadística del Hospital San Rafael de Tunja por el apoyo y la colaboración brindada.

A los compañeros de la maestría por los momentos compartidos, por la comprensión, y amistad brindada.

A mi familia por el apoyo y comprensión en los momentos difíciles. Su sacrificio durante todo este tiempo.

A los profesores de la maestría de Epidemiología de la Universidad el Bosque por todo lo que me enseñaron tanto en el campo académico y profesional.

DEDICATORIA

Para *Braulio Antonio, Flor Ángela, Yolanda, Heiver y David Hernán*. Porque son el motivo de mi vida y quienes me inspiran a seguir adelante a pesar de las dificultades.

Nunca olviden lo importantes que son para mí.

Contenido

	Pág.
Introducción	20
1. Marco Teórico	25
1.1 Aspectos Generales del Cáncer Gástrico	25
1.1.1 Definición.	25
1.1.2 Etiología	26
1.1.3 Lesiones y condiciones precursoras del cáncer gástrico	27
1.1.4. Modelo etiológico propuesto por Pelayo Correa	28
1.2 Factores de Riesgo	29
1.2.1 Factores de Riesgo del cáncer gástrico.	29
Factores de riesgo Infecciosos	29
1.3 Epidemiología del cáncer gástrico	30
1.4 Clasificación	31
1.5 Signos y Síntomas del Cáncer Gástrico	32
1.6. Diagnóstico	33
1.7 Estadificación	34
1.8 Factores Pronósticos	35
1.8.1 Los factores pronósticos relacionados con el paciente.	36

1.8.2 Los factores pronósticos relacionados con el tumor	40
Marcadores tumorales	42
1.8.3 Factores biológicos citogenéticos.	43
1.8.4 Factores pronósticos relacionados con el tratamiento.	43
2. Planteamiento del Problema	49
3. Justificación	51
4. Objetivos	53
4.1 Objetivo General	53
4.2 Objetivos Específicos	53
5. Bases conceptuales de la metodología	54
5.1 Análisis de supervivencia	54
5.2 Modelo de regresión de Cox	59
6. Aspectos metodológicos	60
6.1 Tipo de diseño	60
6.2. Tamaño de la muestra	60
6.3 Población de estudio	61
6.4 Criterios de inclusión.	62
6.5 Criterios de exclusión.	62
6.6 Definición de caso	62
6.7 Tipo de análisis	63

6.8 Definición de variables.	64
6.9 Recolección de la información	66
6.10 Minimización del sesgo	66
6.11 Evaluación formal de los sesgos entre las variables de los sujetos censurados y los que presentaron el evento	67
7. Consideraciones Éticas	68
8. Análisis Estadístico	69
9. Resultados	74
9.1 Distribución porcentual por provincias de los pacientes con cáncer gástrico en el departamento de Boyacá	75
9.2 Características de los pacientes del estudio	76
9.3 Distribución anatómica de las lesiones, de acuerdo con la localización endoscópica.	77
9.4 Características del tratamiento recibido	78
9.5 Desenlaces	79
9.6 Análisis de supervivencia	80
9.7 Función de supervivencia	81
9.8 Estimación de la supervivencia global de los pacientes con cáncer gástrico	82
9.9 Análisis bivariado	84
9.10 Análisis grafico variables significativas	86

9.11 Validación gráfica del supuesto de riesgos proporcionales de Cox	89
9.12 Construcción del modelo de regresión	91
9.13 Regresión de Cox modelo final	92
9.14 Modelo alternativo de la Regresión de Cox	93
9.15 Ecuación del modelo	94
9.16 Análisis de los residuales	95
9.17 Evaluación formal de los sesgos	95
10. Discusión	99
11. Conclusiones	105
12. Limitaciones del Estudio	107
13. Referencias Bibliográficas	109

Índice de Figuras

	Pág.
Figura 1. Distribución Departamental de pacientes con cáncer gástrico por provincias	75
Figura 2. Localización endoscópica de las lesiones.	77

Índice de Gráficas

	Pág.
Gráfica 1. Tasas de supervivencia a 5 años para CG por estadio, tratado con cirugía (%)	47
Grafica 2. Supervivencia Global – Kaplan Meier.	83
Gráfica 3. Función de riesgo acumulado.	83
Gráfica 4. Supervivencia global de los pacientes	86
Gráfica 5. Supervivencia global de los pacientes por procedencia	87
Gráfica 6. Supervivencia global de los pacientes por metástasis	88
Gráfica 7. Supervivencia global de los pacientes por compromiso ganglionar	89
Gráfica 8. Supuesto de proporcionalidad tratamiento quirúrgico	90
Gráfica 9. Supuesto de proporcionalidad metástasis	90
Gráfica 10. Supuesto de proporcionalidad compromiso ganglionar	91
Gráfico 11. Riesgos y residuales de Cox Snell	95

Índice de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Clasificación del cáncer gástrico TNM	35
Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes	78
Tabla 3. Características del tratamiento	79
Tabla 4. Características de desenlaces	80
Tabla 5. Supervivencia de los pacientes método Kaplan Meier dado en meses.	81
Tabla 6. Supervivencia global de los pacientes	82
Tabla 7. Resultado del test de Log-Rank.	85
Tabla 8. Regresión de COX modelo final	92
Tabla 9. Censuras informativas Vs censuras administrativas	96
Tabla 10. Censuras informativas Vs fallas	97

Resumen

Objetivo: Identificar los factores pronósticos y estimar la supervivencia a cinco años de los pacientes diagnosticados con Cáncer Gástrico (CG) en el periodo 2009- 2013 en una institución de III nivel de Tunja (Colombia).

Métodos: Estudio observacional longitudinal de supervivencia en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, atendidos en un hospital de III nivel de referencia de Tunja Colombia. Los casos fueron pacientes diagnosticados con CG entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2013, los cuales fueron observados hasta el 31 de diciembre de 2015. Se realizó un análisis de supervivencia por el método no paramétrico de Kaplan Meier, Log Rank y regresión de Cox.

Resultados: De los 114 pacientes, 64,9% presentaron el evento, 41 fueron censurados; de los cuales 1 falleció por ECV, 7,9% finalizaron el estudio vivos y 27,2% perdidos. La mediana de la edad fue 66.5 años con rango de 18 a 93 años. Hubo predominio de hombres con el 63,1%. La mayoría de los pacientes provenían de área rural 78,9%. La supervivencia global a 5 años fue de 15,3% IC 95% (7,3-26,1). En el análisis bivariado, las variables edad, tipo histológico, grado histológico, pérdida de peso, metástasis y compromiso ganglionar fueron determinantes de supervivencia. En el modelo de regresión de Cox, el tratamiento quirúrgico, HR=0,53, IC 95% (0,31-0,92), la edad, HR por cada año adicional = 1,02, IC 95% (1,00-1,04) y la presencia de metástasis, HR 2,5, IC 95% (1,5-4,3), fueron predictores de la supervivencia en los pacientes del estudio.

Conclusiones: Los factores pronósticos de supervivencia en los pacientes con cáncer gástrico fueron la edad, el tratamiento quirúrgico y la metástasis. Los pacientes acceden al diagnóstico de CG en estadios avanzados, lo cual empobrece la supervivencia global, haciéndola inferior al promedio nacional y mundial. Siendo el CG la patología oncológica con mayor incidencia y mortalidad en el departamento de Boyacá, se deben formular programas de tamizaje, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno para mejorar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes.

Palabras clave: Factores pronósticos, supervivencia cáncer gástrico.

Abstract

Objective: To identify the prognostic factors and to estimate the five-year survival of patients diagnosed with Gastric Cancer (GC) during the 2009-2013 period in a 3rd level institution in Tunja (Colombia).

Methods: Longitudinal observational study of survival of patients with gastric cancer diagnosis, attended in the 3rd level hospital of reference in Tunja, Colombia. The cases were patients diagnosed with GC between January 1st, 2009 and December 31st, 2013, which were observed until December 31st, 2015. The survival analysis was performed by the Kaplan Meier nonparametric method, Log Rank test, and Cox regression.

Results: Out of 114 patients, 64.9% presented the event, 41 were censored; there was 1 who died of CVD, 7.9% finished the study alive and 27.2% were lost. The median age was 66.5 years old with a range of 18 to 93 years old. There was a predominance of men with 63.1%. The majority of the patients came from rural areas, 78.9%. Overall 5-year old survival was 15.3% CI 95% (7.3-26.1). In the bivariate analysis, the variables age, histological type, histological grade, weight loss, metastasis and lymph node involvement were determinants of survival. In the Cox regression model, surgical treatment, HR = 0.53, 95% CI (0.31-0.92), age, HR per year = 1.02, 95% CI (1.00-1.04), and metastases, HR = 2.5, 95% CI (1.5-4.3), were predictors of survival in study patients.

Conclusions: The prognostic factors of survival in patients with gastric cancer were age, surgical treatment and metastasis. Patients are diagnosed with GC in advanced stages, which

deteriorates the overall survival, making it inferior to the national and world average. As GC is the oncological pathology with the greatest incidence and mortality in the department of Tunja, programs of screening, early diagnosis and timely treatment should be formulated to improve the prognosis and survival of patients.

Keynado words: Prognostic factors, gastric cancer, survival.

Siglas

- AJCC: Comité Americano Conjunto sobre el Cáncer
- AND: Ácido desoxirribonucleico
- AVPP: Años de vida potencialmente perdidos
- CIE 10. Clasificación Internacional de las enfermedades
- CG: Cáncer gástrico
- CGHD: Cáncer gástrico hereditario
- EAPB: Empresas Administradoras de Planes de Beneficios
- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
- ECV: Evento cerebrovascular
- EVDA: Endoscopia de vías digestivas altas
- EPS: Empresa Promotora de Salud
- GIST: Tumor del estroma gastrointestinal
- HC: Historia clínica
- HR: Hazard ratio
- ICGCLC: Consorcio Internacional del cáncer gástrico
- IFN: Interferón
- OR: Odds ratio
- SEER: Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales
- SISPRO: Sistema Integral de Información de la protección Social
- SGSSS: Sistema general de Seguridad Social en Salud
- RIPS: Registros individuales de prestación de servicios
- RR: Riesgo relativo
- RUAF-D: Registro Único de Afiliados

RT: Radioterapia

TAC: Tomografía axial computarizada

TEP: Tomografía por emisión de positrones

TNF: Factor de necrosis tumoral

UICC: Unión Internacional contra el Cáncer

Introducción

El cáncer gástrico (CG) es el cuarto tumor maligno más frecuente en el mundo y la segunda causa de muerte por tumores sólidos (1)(2). Las tasas de incidencia y mortalidad varían en los diferentes continentes del mundo. Dentro de los países con las tasas más altas de esta enfermedad se encuentran China, Corea y Japón, en Asia oriental (3), en tanto que los de más baja incidencia son Estados Unidos y África (4). En Latinoamérica, se encuentra Costa Rica, Chile y Colombia, como los países con más altas tasas de incidencia y mortalidad por CG. En el mundo, se estimaron cerca de un millón de nuevos casos en el 2012 (952.000 casos). Más del 70% (677.000 casos), ocurrieron en países en vía de desarrollo. El CG es el cuarto tumor más frecuente en hombres, luego del cáncer de pulmón, próstata y colorectal; en mujeres es quinto, luego del cáncer de mama, colorectal, cérvix y pulmón(5). En Colombia el CG es el segundo tumor en incidencia, luego del cáncer de próstata, en tanto que en mujeres ocupa el cuarto lugar en incidencia luego del cáncer de mama, cérvix y colorectal.

El CG es una enfermedad crónica multifactorial polietápica, en cuyo proceso de carcinogénesis intervienen diferentes factores, dentro de los cuales se destacan: el polimorfismo genético del huésped, el medio ambiente y la infección por *H. pylori* (6). Aunque se considera que esta bacteria coloniza el estómago en el 50% de la población humana (7), solo del 2% al 3% llegan a desarrollar la enfermedad.

Existe una variedad importante de cánceres gástricos, sin embargo, el de mayor importancia es el adenocarcinoma gástrico, por ser el más frecuente, con más del 90% de los casos (8)(4). De éste, se han identificado dos tipos histológicos, el intestinal y el difuso,

descritos por Laurent en 1965. Estos dos tipos histológicos, tienen características clínicas, anatomopatológicas, epidemiológicas y pronósticas diferentes.

Debido a la sintomatología inespecífica que presentan los pacientes que padecen de CG(9)(10), la mayoría son diagnosticados en estado avanzado, lo cual empobrece el pronóstico de supervivencia. La resección quirúrgica del tumor en estado primario o localizado, es la piedra angular del tratamiento. Cuando el tumor compromete la pared del revestimiento gastrointestinal, la cirugía puede ser necesaria, sin embargo no es suficiente para lograr un proceso terapéutico, requiriendo además terapia adyuvante (quimio/radioterapia posoperatoria) o neoadyuvante (quimio/radioterapia preoperatoria), para mejorar la supervivencia de los pacientes.

La mayoría de los pacientes tienen más de 60 años al momento del diagnóstico (11), encontrándose en estadios avanzados, lo cual empobrece el pronóstico, con una supervivencia a 5 años menor a 40%. Se estima que la supervivencia a 5 años varía entre el 54%-58% cuando se realiza manejo quirúrgico (12) en tumores que comprometen únicamente la sub mucosa, conforme a la clasificación TNM. Sin embargo, cuando hay compromiso ganglionar y de la pared del revestimiento gástrico, la supervivencia se reduce al 20-30% a 5 años (13).

El cáncer gástrico (CG) constituye un problema de salud pública en el mundo por sus grandes repercusiones sociales, económicas y emocionales en la población. La carga social existente en el perfil de morbilidad y mortalidad tiene un impacto directo en la calidad de vida, lo cual implica un gran reto a nivel intersectorial en la formulación de políticas que permitan disminuir el número de personas que enferman y mueren por esta causa,

aumentando así la expectativa de supervivencia.

En las últimas décadas, las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer gástrico registran un tendencia decreciente en países desarrollados con mayor incidencia de esta enfermedad, como Corea del sur y Japón, donde la supervivencia global a 5 años después del diagnóstico de CG fue del 54-58% (12). En comparación, la supervivencia a cinco años en países de Suramérica en vía de desarrollo es más baja: Chile (18.0%), Colombia (16.6%-20%) (12) (14), aunque en estos últimos la incidencia es más baja, llegando a ser hasta un 50% menor en comparación con los países desarrollados (3). Sin embargo, este cambio a la baja en la mortalidad no es evidente en Colombia, donde la supervivencia global es menor del 25% (15). El cambio en la incidencia y mortalidad en los países desarrollados, se atribuye a mejoras en la refrigeración de los alimentos, programas de tamizaje diagnóstico y tratamiento oportuno (16), el control de factores de riesgo como la infección por *Helicobacter pylori* y programas de prevención de consumo de tabaco y alcohol.

En Colombia, el adenocarcinoma gástrico es considerado como la primera causa de muerte por tumores malignos en ambos sexos (1). En Boyacá es la primera causa de mortalidad en ambos sexos con una tasa estandarizada ajustada para el departamento en hombres de 18,3, y en mujeres 9,3 muertes X 100.000 por año (17).

La evidencia existente señala que hay una alta incidencia y mortalidad por CG en departamentos Andinos de alta cordillera, como Nariño, Boyacá, Cundinamarca, Tolima y Santander, en comparación con la de terrenos planos como los llanos orientales, cuencas de los ríos y zonas costeras (1) . En Nariño se encuentran los municipios de Túquerres y La Cruz donde se estimó una de las tasas de incidencia anuales más altas del mundo, 150 por 100.000

por año.

Entre los factores pronósticos que determinan la supervivencia de los pacientes con CG se encuentran los relacionados con el paciente (sexo, edad, etnia, estrato socioeconómico, y pérdida de peso), los relacionados con el tumor (estadio del tumor, compromiso ganglionar, la clasificación macroscópica de Borrmann, subtipo histológico Lauren 1965, y aquellos relacionados con el tratamiento (quirúrgico, quimioterapia, radioterapia) (18).

La supervivencia de pacientes con CG tiende a ser mucho menor en países en desarrollo, siendo los grupos más afectados los de la sexta a la octava década de la vida, en promedio 71 años (16), donde se conjugan múltiples factores contribuyentes como el diagnóstico tardío en estadios avanzados con enfermedad metastásica, donde la supervivencia promedio no alcanza los 6 meses (19). La identificación y el conocimiento de factores pronósticos permitirá el acceso al tratamiento oportuno que prolongue la supervivencia de los pacientes con CG (15). De acuerdo con los estudios de supervivencia a 5 años realizados en diferentes países del mundo, la tasa de supervivencia más alta para CG está en países asiáticos como Japón, cuando el diagnóstico se hace en estadios tempranos (20). En Europa es menor, muy similar a la de Estados Unidos. Estas diferencias se podrían explicar por el estadio, metástasis y compromiso ganglionar al momento del diagnóstico. La supervivencia global a 5 años oscila entre el 10% y el 30% en el cáncer gástrico resecable, con una supervivencia media a 24 meses de 20%-30% (21).

En Colombia se realizó un estudio con los registros poblacionales de cáncer gástrico de Cali, que estimó una tasa de supervivencia global a 5 años del 17% (22). Según la literatura

disponible, se puede concluir que la supervivencia de los pacientes con CG en los países desarrollados es del 10 - 35% más alta que en Colombia.

Las tasas de incidencia de CG en Colombia y Boyacá son del 50% menores, en comparación con la de los países desarrollados de Europa oriental y Asia oriental, sin embargo las tasas de mortalidad por esta causa, puede ser iguales o mayores a las de estos países (3), lo cual constituye un problema de salud pública, que requiere intervenciones oportunas y efectivas para lograr un impacto favorable en la supervivencia de los pacientes, mediante el conocimiento de los factores pronósticos de los pacientes.

Este estudio pretende realizar una investigación para obtener estimaciones sobre la supervivencia de los pacientes con CG, reconocido como prioridad de salud pública en Colombia, mediante la identificación de los principales factores pronósticos. Esta información podría ser muy útil para formular estrategias de vigilancia y control, para mejorar la supervivencia de esta patología oncológica, para evaluar su eficacia y su relación de costo-efectividad.

1. Marco Teórico

1.1 Aspectos Generales del Cáncer Gástrico

1.1.1 Definición. El cáncer de estómago, conocido también como cáncer gástrico (CG), es un tumor que se origina en el estómago. Algunas investigaciones recientes proponen que la génesis del cáncer gástrico en el ser humano, está precedida por cambios en las células del revestimiento gástrico, donde algunos factores infecciosos, metabólicos y relacionados con los alimentos causan cambios (mutaciones) en el ADN de las células del epitelio del estómago, dando lugar al crecimiento anormal de las mismas(23). Estos cambios en el epitelio del revestimiento gástrico, pueden conducir a un crecimiento celular descontrolado con la correspondiente proliferación celular, dando lugar a un tumor.

Las células tumorales tienen la capacidad de invadir tejidos con patrón de propagación local involucrando estructuras adyacentes (infiltración) o de comprometer órganos a distancia por vía linfática o hematógena (metástasis). Cuando estas alteraciones celulares se presentan a nivel del estómago, se considera que se está frente a un cáncer gástrico (CG) o de estómago.

El tipo más frecuente e importante de CG es el adenocarcinoma gástrico con el 90% de los casos, de éste, se conoce el tipo intestinal (50%-54%) y difuso (32%-33%) (4)(24), que se originan en la mucosa del estómago. Otros tumores gástricos menos frecuentes son; el linfoma gástrico, con el 4%, los tumores carcinoides con el 3%, los cuales se originan en células productoras de hormonas del estómago, y una mínima proporción de tumores del

estroma gastrointestinal (GIST), los cuales se originan en las células intersticiales de Cajal, y se pueden encontrar en cualquier parte del tubo digestivo (25).

En 1965, Lauren (24), basado en la histología del tumor, clasificó el adenocarcinoma gástrico, en el tipo intestinal y difuso, estas dos variedades de CG, manifiestan diferentes características etiológicas, patológicas y epidemiológicas, las cuales, les confiere diferente pronóstico.

1.1.2 Etiología. Una serie de factores geográficos, ambientales, étnicos y genéticos están implicados como causas de cáncer gástrico, así también como la dieta y la infección por *H. pylori*; se plantea una fuerte asociación con las tasas de portadores de la bacteria en zonas endémicas (26).

El CG intestinal, descrito por Pelayo Correa, se desarrolla en la mucosa gástrica y está asociado a la infección por *H. pylori*, en cuyo proceso secuencial, se desarrolla la gastritis aguda, gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y cáncer (1). Esta variedad, tiende a formar glándulas similares a las del tracto gastrointestinal, en particular las del colon. En contraste, el tipo difuso, se origina en la mutación de la proteína E-cadherina, que está codificada por un gen relacionado con la supresión de tumores (27), lo cual conlleva a proliferación de tejido e invasión de la lámina propia, este mecanismo, hace que se pierda la fuerza de cohesión celular, llevando a crecimiento celular descontrolado, con patrón de infiltración y metástasis de la submucosa, esta variedad es de peor pronóstico que el tipo intestinal.

El CG difuso, también llamado cáncer hereditario (CGHD), en el cual, los portadores de este gen alterado tienen un riesgo del 70-80% para presentar CG durante la vida (27). Su característica histológica principal, es la formación de células en anillo de sello (28)

El Consorcio Internacional del cáncer gástrico (IGCLC), en la clasificación genética del CG, ha tipificado dos subtipos histológicos: El cáncer gástrico intestinal familiar y el cáncer gástrico difuso familiar. Al primer tipo corresponde aproximadamente el 5 % de la carga total de cáncer gástrico, se piensa que es debido a mutaciones de la línea germinal que causan una predisposición autosómica dominante altamente penetrante. Dentro de los países con alta incidencia de este tipo de cáncer se encuentran: Corea, Japón y China.

Un estudio realizado por Shin y colaboradores en Corea, tomó 428 casos y 368 controles, determinó el riesgo de cáncer gástrico en familiares de primer grado y encontró un RR de 2,85 con un familiar de primer grado. Este RR aumenta a 5 o más, si además los casos tienen la infección por *H. pylori* en un pariente de primer grado (29).

1.1.3 Lesiones y condiciones precursoras del cáncer gástrico. La Sociedad Colombiana de Gastroenterología, en las guías de manejo en cirugía del CG, establece que existen cambios histológicos en el epitelio gástrico, dado por lesiones y condiciones precursoras, las cuales en conjunto, aumentan el riesgo y favorecen el proceso de carcinogénesis. Las lesiones precursoras son: gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, adenomas gástricos y la enfermedad de Ménétrier. Las condiciones precursoras son: Infección por *H. pylori*, úlcera péptica gástrica, antecedente de gastrectomía parcial y anemia perniciosa.

1.1.4. Modelo etiológico propuesto por Pelayo Correa. Pelayo Correa (2011) propuso el modelo etiológico del CG, el cual comprende la interacción entre el huésped, la bacteria y el ambiente externo (dieta), en un prolongado y complejo proceso precanceroso, donde la causa primaria es la infección por *H. pylori*. También se sabe que muchas personas infectadas por esta bacteria nunca llegan a desarrollar cáncer.

El *H. pylori* expresa su virulencia mediante la secreción de la toxina citotóxica CagA y la toxina vacuolizadora VacA (7), lo cual conduce a una inflamación crónica de la mucosa gástrica que induce al desarrollo de tumores. En el primer caso, la toxina es inyectada al citoplasma celular, donde es fosforilada, y de esta forma modifica el citoesqueleto de la célula del epitelio gástrico. En el segundo caso, la toxina VacA, actúa sobre la membrana celular del epitelio gástrico, destruyendo la uniones intercelulares y formando vacuolas intracitoplasmáticas. Este mecanismo, le permite al *H. pylori*, posicionarse en las uniones intercelulares, donde captura y metaboliza la úrea, hidrolizándola, y formando CO₂ y NH₄, de esta forma se cambia el PH ácido a básico, que favorece la proliferación bacteriana (30). La hipoacidez, induce atrofia de la mucosa, para avanzar en la carcinogénesis en células tumorales. La interleucina (IL)-1 β , IL-6, IL-8, y el factor de necrosis tumoral (TNF- ∞), y el interferón- γ (IFN- γ) están elevados en la mucosa gástrica infectada por *H. Pylori*, estas citoquinas son las responsables de la inflamación crónica, lo cual conduce la mucosa hacia la atrofia, metaplasia y neoplasia(4).

En la secuencia de la cascada precancerosa, que comienza en la mucosa gástrica normal, gastritis no atrófica, atrofia gástrica multifocal, metaplasia intestinal, displasia y

adenocarcinoma, los factores etiológicos están relacionados con procesos inflamatorios precedidos por la infección por *H. pylori*. Esta asociación causal con la úlcera péptica, fue demostrada por Robin Warren y Barry Marshall, premio Nobel de medicina (2005).

1.2 Factores de Riesgo

1.2.1 Factores de Riesgo del cáncer gástrico.

Factores de Riesgo Ambientales. La variación de las tasas de incidencia y mortalidad por CG en las diferentes regiones del mundo (3) ha impulsado investigaciones para explicar cuáles son las variables que determinan estos cambios, y dentro de éstas, se han investigado la dieta y el estilo de vida. El CG está correlacionado con la ingesta crónica de pescado salado, sal excesiva en la dieta, carne ahumada, y con el tabaquismo (31). Las frutas y verduras pueden tener un efecto protector (26).

El CG en su origen carcinogénico, esta precedido por un proceso multietápico multifactorial prolongado, donde involucra el polimorfismo genético del individuo, los factores étnicos(6). Acorde con la teoría propuesta por Pelayo Correa, se origina en la mucosa gástrica normal, gastritis crónica atrófica, con progresión a CG. Los factores de riesgo ambientales, la dieta y los estilos de vida están relacionados con el cáncer gástrico de tipo intestinal, en tanto que el tipo difuso se relaciona con mutaciones genéticas en las células epiteliales del revestimiento gástrico (24).

Factores de riesgo Infecciosos. En algunos casos la infección por *H. pylori* se ha

relacionado con la ocurrencia del CG, y la transmisión se produce habitualmente a través de contactos familiares en la infancia y conduce a la gastritis atrófica (32). Sin embargo, la bacteria no es suficiente para causar por sí sola cáncer gástrico, sugiriendo interacciones complejas al unirse al antígeno Lewis del grupo sanguíneo A (33). El *H. pylori* está implicado consistentemente como un factor de riesgo asociado principalmente con el cáncer gástrico de tipo intestinal. Estudios realizados en una variedad de poblaciones de alto y bajo riesgo han encontrado OR que van desde 2,56 hasta 6 para el cáncer gástrico (34).

El virus de Epstein-Barr ha sido recientemente implicado en aproximadamente 10 % de los carcinomas gástricos en todo el mundo(4), se estiman 80.000 nuevos casos anualmente. La asociación del virus de Epstein-Barr en la etiología del CG muestra algunas características clínico patológicas especiales, como el predominio en hombres, predisposición al estómago proximal, y una alta proporción de CG de tipo difuso (35).

1.3 Epidemiología del cáncer gástrico

El adenocarcinoma gástrico es el cuarto tumor maligno más frecuente en el mundo y la segunda causa de muerte por tumores sólidos a partir del 2010 (16) (36)(37). En el mundo, cada año se producen 900.000 nuevos casos y 700 000 muertes relacionadas con CG(4). Las tasas de incidencia y prevalencia varían ampliamente en los diferentes continentes del mundo. En Asia oriental (reportando incidencia X 100.000 por año), se encuentran los países de más alto riesgo, donde se incluyen Corea (41,4), China (41,3), Japón (31,1), Portugal (34,4). Colombia se encuentra dentro de los países de alto riesgo con (20,3 X100.000 por año) (14). Países de riesgo intermedio, Malasia, Singapur y Taiwán (11 a 19, respectivamente). En los países de bajo riesgo, se encuentra Tailandia, Norte de Europa,

Australia, India, y América del Norte (8, 5.6, 5.4, 5.3 y 4. 3 respectivamente).

Se estima que más del 70% de los casos están ocurriendo en países en vía de desarrollo, y que la relación hombre mujer es de 2 a 1 (38). La edad media al momento del diagnóstico de CG, está alrededor de los 71 años, y la supervivencia global a 5 años es menor del 20% (39). Se estima, que tan solo el 24% del CG se encuentra localizado al momento del diagnóstico, un 30% ya presenta compromiso ganglionar, y otro 30% presenta enfermedad metastásica (14). En pacientes con enfermedad localizada, la tasa de supervivencia global a 5 años alcanza el 60%.

1.4 Clasificación

En 1926, Borrmann hizo la primera clasificación pronóstica de supervivencia del cáncer de estómago, según el aspecto morfológico macroscópico de la lesión, agrupándolo en cinco categorías: lesión polipoide, lesión ulcerada con bordes sobre-elevados, lesión ulcerada infiltrante, lesión infiltrante difusa y otras lesiones no clasificadas. Las lesiones ulceradas o infiltrantes se asocian con un peor pronóstico.

En 1965, Lauren clasificó el CG en dos tipos histopatológicos con valor pronóstico en supervivencia: El tipo intestinal y el tipo difuso, en los que también se ha observado distinta distribución epidemiológica y diferencia en sus lesiones precursoras. El tipo intestinal forma estructuras glandulares similares a las glándulas intestinales y se relaciona con factores etiológicos como la dieta, condiciones ambientales e infección por *H. pylori*. El tipo difuso

se caracteriza histológicamente por células que invaden los tejidos sin formar glándulas, y se asocia con peor pronóstico.

Los dos subtipos tienen distintas vías de carcinogénesis. El tipo intestinal presenta una serie de lesiones precursoras: gastritis superficial, gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia. En el tipo difuso no pueden distinguirse lesiones pre neoplásicas y son otros factores moleculares, como la ausencia de cadherinas, las que intervienen en su carcinogénesis.

1.5 Signos y Síntomas del Cáncer Gástrico

Cuando el cáncer gástrico se encuentra en fases iniciales, generalmente es superficial y potencialmente curable, puede ser asintomático entre un 4% a 17% (40), factor que contribuye a la dificultad para su detección temprana (21). Dentro de los signos y síntomas más frecuentes se encuentran: Dolor y malestar abdominal epigástrico, anorexia 95%, plenitud post prandial luego de la ingesta de una comida pequeña, pirosis, indigestión, náuseas, vómito, pérdida inexplicable de peso.

Desafortunadamente la sintomatología gastrointestinal es inespecífica, y con frecuencia es causada por otras patologías abdominales, y también puede darse en otros tipos de cáncer. El examen físico del cáncer gástrico precoz suele ser poco informativo, en tanto que en estadios avanzados puede presentar masa abdominal palpable, síndrome pilórico (obstrucción intestinal).

En muchos casos los signos y síntomas del CG aparecen de forma tardía, cuando la

enfermedad está avanzada (1). En Estados Unidos, uno de cada cinco cánceres son diagnosticados en etapas tempranas, antes de hacer metástasis a otros órganos [1].

1.6. Diagnóstico

Dentro de las ayudas diagnósticas disponibles en la actualidad, el método usado con mayor frecuencia para detectar el cáncer gástrico, es la endoscopia de vías digestivas altas (EVDA) más la biopsia y estudio histológico (41). En países desarrollados, como Japón, este estudio alcanza una sensibilidad entre el 70% y 75% en cáncer gástrico temprano, en tanto que en países en vía de desarrollo, se ha calculado que es del 10%-15% solamente.

Otras técnicas diagnósticas utilizadas son la Eco tomografía, que permite detectar metástasis hepáticas, con una sensibilidad del 50%-85%. La tomografía axial computarizada (TAC), es útil para la estadificación del tumor, con sensibilidad del 43%-82%. La tomografía por emisión de positrones (TEP), usada para evaluar el compromiso ganglionar, con una sensibilidad del 56% y una especificidad del 96% (1). Acorde con lo reportado en la literatura, la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas, es muy variable y baja, lo cual contribuye a que se hagan diagnósticos de CG tardíamente, lo cual impacta negativamente la supervivencia de los pacientes.

1.7 Estadificación

Clasificación TNM. Es el sistema del Comité Americano Conjunto Sobre el Cáncer (AJCC). Es el más usado para clasificar por estadios el CG, la profundidad de invasión tumoral y la afectación ganglionar, son los factores pronósticos independientes más importantes en el CG. Basados en estos tres factores se define el sistema de estadiaje TNM, es el más utilizado y fue adoptado en la 7ª Edición de la (AJCC) en 2010. La octava y última actualización del Manual Sobre Estadificación TNM del Cáncer se realizó en octubre de 2016. Esta versión está disponible a partir del primero de enero de 2017, la cual tiene énfasis en la individualización del paciente y el tratamiento de su patología oncológica. En comparación con ediciones anteriores, esta nueva edición mantiene énfasis en la afección ganglionar, metástasis y estadios del tumor, los cuales son los factores pronósticos de supervivencia más importantes.

La letra **T** describe la extensión del tumor primario, así como su crecimiento hacia la pared estomacal y órganos adyacentes.

La **N** describe el grado de compromiso hacia los ganglios linfáticos cercanos y distantes.

La **M** indica si el tumor ha hecho metástasis a diferentes partes del cuerpo; dentro de las más frecuentes se encuentran el hígado y el peritoneo.

Los números y las letras (“x” significa “no puede ser evaluado”, y “is” significa “carcinoma in situ”) que aparecen luego de T, N, M proveen información más detallada del grado de gravedad en orden ascendente.

Este sistema permite clasificar por estadios todos los tumores del estómago, excepto los originados en la unión gastroesofágica, los cuales son clasificados y tratados de acuerdo con la clasificación del cáncer de esófago. La Tabla 1 muestra la clasificación TNM.

Tabla 1. Clasificación del cáncer gástrico TNM

0	Tis	No	Mo
IA	Tis	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0
II	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T2a/b	N2	M0
IIIA	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T3	N2	M0
IV	T4	N1-3	M0
	T1-	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente. Guías de manejo en cirugía cáncer gástrico Asociación Colombiana de Cirugía.

1.8 Factores Pronósticos

Los factores pronósticos son muy importantes en el conocimiento del curso natural del cáncer gástrico. El conocimiento de éstos permitirá identificar subgrupos de pacientes y la condición basal de la enfermedad, de esta forma se puede ofrecer la opción terapéutica más adecuada para mejorar la probabilidad de supervivencia a un tiempo determinado.

Los factores pronósticos dependientes del huésped son: la edad, el sexo, la etnia, el estrato socioeconómico. Los factores pronósticos dependientes del tumor son el estadio en el momento del diagnóstico (42), el cual se hace con base en la clasificación TNM de los

tumores malignos de la 7° edición de la Comisión Americana Conjunta sobre el Cáncer/ Unión Internacional Contra el Cáncer AJCC/UICC (43).

1.8.1 Los factores pronósticos relacionados con el paciente.

Edad

Se ha observado que el cáncer gástrico afecta principalmente a personas de edad avanzada, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 71 años (39), y el 60% son mayores de 65 años. El riesgo de que cualquier persona padezca este cáncer en cualquier momento de su vida es de 1 en 111, con un mayor riesgo en los hombres que en las mujeres (44).

En las dos últimas décadas ha mejorado la supervivencia de los pacientes con CG, atribuible a mejores programas de cribado, tratamiento quirúrgico, quimiorradioterapia, y a la inclusión de terapias biológicas. El Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, llevó a cabo un estudio con datos de 9 registros poblacionales de cáncer del programa de vigilancia epidemiológica y resultados finales (SEER 9), entre 1990 y 2009, incluyendo 39.997 pacientes con CG, para analizar y evaluar en el tiempo las diferencias en la mejor supervivencia por raza, edad y sexo (45). El estudio encontró una proporción decreciente de pacientes blancos afectados, y una proporción creciente de afroamericanos afectados por CG. En general, las tasas de supervivencia fueron más bajas para afroamericanos, para personas de edad avanzada, también fueron más bajas entre hombres que en mujeres. Al estratificar por edad, se encontró una mejor supervivencia en el tiempo para los más jóvenes. El Hazard ratio ajustado por edad, evidenció mejor supervivencia para el grupo de 20 a 49 años, HR 0.75 (IC 95% 0,66-0,83), con respecto a los pacientes de 75-84 años, HR 0.83 (IC 95% 0,80-

0,94). Como se puede observar, la supervivencia del cáncer gástrico es más baja en los pacientes de mayor edad, lo cual podría ser explicado por el diagnóstico tardío y por presentar enfermedad en estadio avanzado.

Cuando se estima la supervivencia a 5 años, la edad avanzada es un factor de mal pronóstico. En un estudio realizado en China con 980 pacientes, se estimó una tasa de supervivencia global a 5 años del 48.2% en pacientes con 61 años o más, la cual fue menor comparada con 54.4% en menores de 60 años (46). En otro estudio, realizado con 920 pacientes con CG tratados quirúrgicamente entre 2003-2007, los cuales se dividieron en tres grupos: (edad < 50 años, de 50-69 años y ≥ 70 años), se evaluó el impacto de la edad en la supervivencia global. El estudio evidenció tasas de supervivencia global a 5 años menores en los pacientes de mayor edad con respecto a los más jóvenes (20% Vs 36.6%, Vs 38%) respectivamente. Se puede concluir que de acuerdo con los resultados de los diferentes estudios, la edad avanzada es un factor de mal pronóstico para la supervivencia global a 5 años.

En nuestro medio, el diagnóstico de CG se hace el 90% en estadios avanzados, con sobrevida global a 5 años menor del 20%. Un estudio realizado en un hospital universitario de Bogotá (2006-2010), el cual evaluó factores de diagnóstico clínico, endoscópico e histológico en 15.500 pacientes divididos en dos grupos, menores y mayores de 40 años, encontró que el adenocarcinoma gástrico fue el diagnóstico más frecuente, con el 90% de los casos (47). Este estudio, estimó un tiempo promedio de sobre vida de 11 meses.

Sexo

El sexo femenino se considera factor protector con mejor pronóstico que en los hombres, y su relación es de 1:2 respectivamente mujer-hombre (39).

En España se realizó un estudio basado en los registros poblacionales de cáncer de hospitales de tres ciudades: (Soria, n=405. Barcelona, n=249. Mataró, n=197), para evaluar si existía diferencia en la supervivencia entre hombres y mujeres que padecían CG. Luego de ajustar por edad y estadio del tumor, se observó que las mujeres tenían una supervivencia significativamente mayor que los hombres en Barcelona HR 0,578, $p < 0,001$, en tanto que no fue significativo en las ciudades de Soria HR =0.788, $p = 0,09$, y Mataró HR=0,895, $p = 0,54$ (48). Estas diferencias, podrían ser explicadas por el tamaño de la muestra y el estadio del tumor. De acuerdo con la literatura, se sabe que la incidencia de CG es mayor en los hombres que en las mujeres.

Etnia

El origen étnico se ha encontrado como un factor pronóstico importante en pacientes con CG, los diferentes estudios realizados al respecto continúan evidenciando la ventaja en supervivencia de la etnia Asiática (49). Este estudio tomó 12.773 pacientes de los registros del programa de vigilancia epidemiológica y resultados finales (SEER), a los cuales les realizaron tratamiento quirúrgico, y encontró que la supervivencia a 5 años fue mejor en 12% para los asiáticos con respecto a los caucásicos. Uno de los aspectos que llamó la atención entre los dos grupos, fue el diagnóstico temprano en los asiáticos (66.8 vs 68.5), también el número de ganglios linfáticos examinados fue mayor en este grupo (15 frente a 13). La razón de la diferencia no es clara, sin embargo, el estadio del tumor y el número de ganglios

positivos examinados, son los factores pronósticos más importantes en el resultado del estudio.

Otro estudio realizado con la base de datos del SEER (1998-2008) con 49.058 pacientes con indicación quirúrgica teniendo en cuenta los ganglios linfáticos, evaluó la supervivencia global y específica de acuerdo con el origen étnico y estadio del adenocarcinoma. Los pacientes de origen asiático tuvieron mejor supervivencia global y específica por estadios con respecto a los negros (50). Los estudios evidencian mejor supervivencia en asiáticos, sin embargo estas diferencias pueden ser explicadas por el número de ganglios evaluados, el estadio del tumor, por los factores sociodemográficos de los grupos estudiados, y así como la existencia de programas de cribado en la etnia de asiáticos.

Seguridad social en salud

Entre el año 2003 y 2009 se realizó en el área metropolitana de Bucaramanga un estudio en 1.039 pacientes con CG, donde se evaluó la supervivencia global de los pacientes en relación con la afiliación al sistema general de seguridad social en salud (SGSS) y el estrato socioeconómico. El estudio evidenció mayor supervivencia en los pacientes afiliados al SGSS y estrato socioeconómico alto, frente a los pacientes no afiliados y de estrato socioeconómico bajo, con $HR = 0,89$ (IC 95% 0,83; 0,96) y $HR = 1,20$ (IC 95% 1,00; 1,43) respectivamente (51). Esta diferencia podría ser explicada por la falta de oportunidad en el acceso a los servicios de salud en la población pobre y no afiliada, lo cual retrasa el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

El nivel socioeconómico bajo se asocia a un mayor índice de enfermedad localmente

avanzada metastásica (52). Considerándolo independientemente del estadio, es un factor pronóstico que se relaciona además con mayor riesgo de presentar enfermedades asociadas (53)

La infección por *H. pylori*, la dieta y el estado nutricional del paciente con CG se relacionan directamente con la evolución de la enfermedad (52), además, es un factor independiente de mal pronóstico de supervivencia en estos pacientes. La dieta rica en verduras y frutas mejora el pronóstico de los pacientes con CG (54).

1.8.2 Los factores pronósticos relacionados con el tumor.

Factores relacionados con la localización del tumor. Los tumores localizados en el tercio proximal de la unión esofagogástrica son de peor pronóstico con respecto a los tumores distales, y el número de casos ha aumentado en las últimas décadas, debido a factores de riesgo como la dieta y el reflujo(55). Petrelli, F; et al, realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de 50 estudios con 128.268 pacientes con CG. Desde su inicio hasta septiembre de 2016, se tuvo en cuenta la localización como factor pronóstico independiente, comparando la supervivencia global en los tumores del tercio superior versus los distales. Los tumores localizados en el tercio superior y en el cardias se asociaron con menor supervivencia (HR= 1,31; (IC 95%: 1,17-1,46 $p<0,001$), en comparación con los tumores distales, HR=1,18; (IC 95%: 1,01-1,37 $p=0,04$).

Factores relacionados con el tipo histológico del tumor. En una revisión retrospectiva en 504 pacientes se analizó el tipo histológico como factor pronóstico y la supervivencia global del (CG), dividiendo los tumores en bien diferenciados y pobremente diferenciados. Son tumores bien diferenciados los adenocarcinomas papilares y tubulares. Los carcinomas medulares, mucinosos y el carcinoma de células en anillo de sello se consideran pobremente diferenciados. Este carcinoma es un subtipo poco frecuente que constituye de 3% al 5% de los tumores gástricos. Se asocia a un peor pronóstico en supervivencia porque se relaciona con tumores más avanzados (56). De acuerdo con los resultados de esta revisión, el tipo histológico, no es un factor pronóstico importante de supervivencia en pacientes con CG.

Ganglios linfáticos regionales. Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios perigástricos que se encuentran a lo largo de la curvatura menor y mayor, y los localizados a lo largo de las arterias gástricas izquierda, hepática y esplénica. Para el estudio patológico ganglionar, un espécimen de linfadenectomía regional contiene ordinariamente, por lo menos 15 ganglios linfáticos. El compromiso tumoral de otros ganglios linfáticos intraabdominales, como los hepato-duodenales, retro-pancreáticos, mesentéricos y para-aórticos, se clasifica como metástasis a distancia.

En el cáncer gástrico, la ubicación, profundidad y el nivel de compromiso metastásico ganglionar son factores pronósticos de supervivencia muy importantes(56). Un estudio realizado por Adachi Y, et al, con 106 pacientes tratados con gastrectomía radical y resección ganglionar (D2-D3), donde el nivel de metástasis ganglionar fue clasificado en 3 niveles: Nivel I (perigástricos N° 1-6), nivel II (intermedio n°7-9), y nivel III (n° distantes 10-16). La tasa de supervivencia global a 5 años fue del 51%, del 62% con nódulos positivos de nivel

II (0-1), y de 19% con 2 o más nódulos positivos, $p < 0.01$. La supervivencia global a 5 años, fue determinada por el nivel y el número de ganglios linfáticos comprometidos. La clasificación por niveles es considerada como el factor pronóstico independiente más potente en pacientes con CG.

De acuerdo con los estudios existentes en pacientes con CG, el número de ganglios afectados, la biología tumoral y el estadio TNM son los factores pronósticos más importantes de supervivencia global, y no el tipo de abordaje quirúrgico.

La tasa de supervivencia disminuye significativamente cuando el número de ganglios perigástricos es mayor de 3. Comparado con los pacientes con ganglios positivos de 0-2 (57). El número de ganglios perigástricos metastasicos, la profundidad, invasión y tamaño tumoral, junto con la edad avanzada son factores pronósticos importantes de supervivencia.

Existe una relación directa entre la profundidad de invasión en la pared del estómago y la supervivencia. En 1962, La Sociedad Japonesa de gastroenterología definió el cáncer gástrico precoz como una lesión que afecta la mucosa o submucosa. Esta entidad constituye alrededor del 20% de los tumores diagnosticados en Japón y el 5-15% en países occidentales. Se asocia a un buen pronóstico, con una supervivencia del 90% con gastrectomía total (58). El riesgo de afectación ganglionar se incrementa con la presencia de mayor invasión submucosa de la pared, la cual conlleva un peor pronóstico con una supervivencia del 57%.

Marcadores tumorales.

La medición de marcadores tumorales séricos en pacientes con cáncer gástrico puede

resultar de utilidad como factor pronóstico o como medidor de respuesta al tratamiento. El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una proteína de superficie celular altamente glicosilada que se encuentra elevada en el 15-65% de los pacientes con cáncer gástrico. La elevación del (CEA) se ha correlacionado con afectación ganglionar y metástasis peritoneales.

La elevación de Ca 125 puede ser un factor predictor de la presencia de metástasis peritoneales y un factor de mal pronóstico en cáncer gástrico avanzado. Existen otros marcadores como el Ca 19.9, Ca 72, que se pueden utilizar en conjunto y son de utilidad pronóstica.

1.8.3 Factores biológicos citogenéticos.

El gen supresor p53 localizado en el cromosoma 17, interviene en la reparación del daño del DNA interrumpiendo el ciclo celular en el paso G1-S e induce a la célula a entrar en apoptosis. La alteración en este gen es la más frecuente en tumores humanos. En el cáncer gástrico aparece en el 35-50% de los pacientes y se correlaciona con invasión serosa linfática y un peor pronóstico en supervivencia.

El análisis de los factores biológicos permite tener un mejor conocimiento del pronóstico de los pacientes para mejorar el diagnóstico y el tratamiento. Además estos factores pueden ser utilizados para mejorar la estadificación tumoral, de otra forma no identificable por métodos radiológicos o clínicos.

1.8.4 Factores pronósticos relacionados con el tratamiento.

El CG, es una patología de difícil tratamiento, conlleva un mal pronóstico y tiene bajas

tasas de supervivencia, a pesar de las diferentes terapias disponibles en la actualidad, como la quimioradioterapia adyuvante (quimio/radioterapia posoperatoria) y neoadyuvante (quimio/radioterapia preoperatoria) (59). El tratamiento quirúrgico es la opción terapéutica definitiva, sin embargo existen recidivas frecuentes. De acuerdo con Bozzetti y colaboradores, no existe diferencia en la supervivencia entre pacientes con gastrectomía total y subtotal (60). En un meta-análisis realizado para estimar la tasa de complicaciones quirúrgicas, la tasa de morbilidad post operatoria y la tasa de supervivencia global a 5 años luego de gastrectomía total, en comparación con gastrectomía subtotal, no hubo diferencias significativas en la supervivencia a 5 años entre los dos grupos (OR=0,68, IC 95%: 0,39 - 1,19, p=0.18) (61). Según la mejor evidencia científica disponible a la fecha, no existe diferencia en la supervivencia global a 5 años entre los pacientes que son sometidos a gastrectomía total frente a los que son sometidos a gastrectomía subtotal. Se puede concluir que la supervivencia de los pacientes con CG está determinada por los factores pronósticos, como la edad, estadio y metástasis, y no por el tipo de gastrectomía realizada.

El grado de compromiso tumoral y la localización anatómica del CG guían la intención curativa o paliativa del tratamiento, y se correlacionan directamente con los resultados. De acuerdo con los estudios epidemiológicos occidentales, la localización más frecuente del CG es el estómago proximal, con estadios avanzados y peor pronóstico con respecto a los países de oriente, donde el cáncer gástrico distal es más común.

El tratamiento quirúrgico es el único potencialmente curativo en cáncer gástrico. Sin embargo, éste depende del estadio en el cual se encuentre el tumor al momento de la cirugía. A pesar de que se ha avanzado en el conocimiento en la historia natural del CG, existen aún

muchas controversias en el manejo quirúrgico de estos pacientes.

La indicación gastrectomía total o subtotal, se debe a la afectación intramural extensa del tumor y al compromiso ganglionar. En tumores distales de cuerpo y antro se indica la gastrectomía subtotal; en tumores proximales se indica la gastrectomía total.

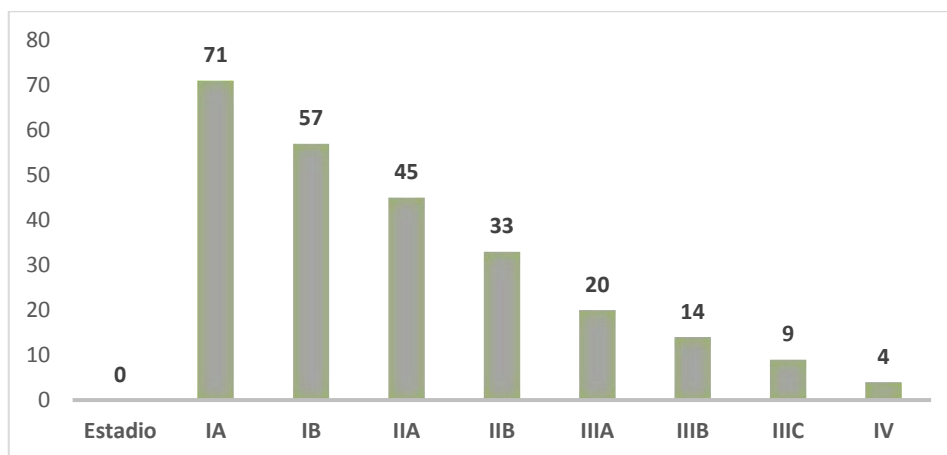
Linfadenectomía. Desde hace 30 años la linfadenectomía ha sido propuesta por la Sociedad de Japón para el Estudio del Cáncer Gástrico (JRSCG). De acuerdo con ésta, el tratamiento estándar es la linfadenectomía ampliada D2, que incluye a los ganglios perigástricos (D1), y la resección en bloque del segundo escalón, en el que se encuentran los ganglios de la arteria hepática, arteria esplénica, tronco celíaco, arteria gástrica izquierda y el epiplón. Esta indicación ha sido avalada por estudios retrospectivos japoneses y asiáticos (62). En Holanda, se realizó un ensayo clínico aleatorizado, entre (1989-1993), con 1.078 pacientes con CG resecable, con el objetivo de evaluar el resultado de la linfadenectomía D2 Vs D1, y la supervivencia global, luego del tratamiento con intención curativa. Luego de un seguimiento de 15.2 años, se estimó una supervivencia de 29% para D2, frente a 21% en D1 (63). Los resultados, de los estudios realizados en Japón, y del ensayo clínico Holandés, son evidencia, a favor de la linfadenectomía D2, como abordaje quirúrgico recomendado en pacientes con CG resecable.

Estadio del tumor. Con el objeto de estimar la supervivencia a 5 años, teniendo en cuenta la clasificación TNM de la AJCC/UICC(42), Msika S, et al, realizaron un estudio en una población de 494.000 pacientes con CG, donde se tomó 649 cánceres gástricos resecados con intención curativa, entre 1975 y 1995. El presente estudio estimó una tasa de supervivencia a 5 años de 81.2% en el estadio IA, de 76.9% en el estadio IB, de 50.4% en el estadio II, de

24.4% en el estadio IIIA, de 5.6% en el estadio IIIB, y de 5.2% en estadio IV (64). Los resultados del estudio permiten concluir que el estadio del tumor es un factor pronóstico de supervivencia, la cual es más alta cuando el diagnóstico del CG se hace tempranamente. En otro estudio realizado en China entre los años 2000 y 2006 en 980 pacientes con CG, los cuales recibieron tratamiento quirúrgico con intención curativa, teniendo en cuenta la 6° y 7° edición de la clasificación TNM de la (AJCC/UICC), se estimó una tasa supervivencia global a 5 años de 82.5%, 58.7%, y 52.6% para estadios I, II, y III respectivamente. En tanto, la tasa de supervivencia global a 5 años, de acuerdo con la clasificación de la 7° edición TNM fue de 93.2%, 72.4%, 39.1% y 5.2% para estadios I, II, III y IV respectivamente (46). Como lo evidencian los estudios, la clasificación TNM es la base para estimar el valor pronóstico del estadio del CG y la supervivencia global a 5 años. Las diferencias observadas en la proporción de supervivencia podrían ser explicadas por el estadio del tumor al momento del diagnóstico.

Las tasas de supervivencia son muy variables, y uno de los factores pronósticos independientes a tener en cuenta en esa variabilidad, es el estadio del tumor al momento del diagnóstico del CG. Las tasas de supervivencia más altas se alcanzan cuando se realiza gastrectomía con intención curativa en etapas tempranas del tumor, como lo muestra la Gráfica 1.

Gráfica 1. Tasas de supervivencia a 5 años para CG por estadio, tratado con cirugía (%)



Fuente. Sociedad Americana del Cáncer (2014).

Terapia adyuvante. La quimio terapia adyuvante y neoadyuvante realizada por médicos oncólogos en hospitales que cuentan con esta especialidad, ha demostrado gran beneficio en la supervivencia global de los pacientes con CG tratados quirúrgicamente, como lo demuestran los estudios clínicos aleatorizados (ECA). Sin embargo, la frecuencia con que se realiza este tipo de tratamiento es relativamente baja en la actualidad (65). Esta situación puede explicar en parte las bajas tasas de supervivencia global del CG en países desarrollados y en vía de desarrollo.

El estudio MAGIC fase III evaluó los factores pronósticos propios del paciente, del tumor y del tratamiento quirúrgico frente a la quimioterapia perioperatoria en pacientes con adenocarcinoma gástrico y criterios de resecabilidad con intención curativa. Al evaluar la supervivencia global a 5 años frente a estas dos opciones terapéuticas, se evidenció una mejor respuesta del tratamiento quirúrgico más quimioterapia frente al tratamiento quirúrgico solo, con supervivencia de (36% vs 23%) respectivamente, HR 0,75 IC 95% (0,6-0,93); $p=0,009$ (66).

El ensayo intergrupar (INT 0116. 1995-2004) llevado a cabo en 22,982 pacientes con CG, los cuales fueron tratados quirúrgicamente con intención curativa además de recibir radioterapia (RT) adyuvante, demostró beneficio en la supervivencia a tres años de 32,2% a 34.5%. En el análisis multivariado, el uso de radioterapia, se asoció con mejor supervivencia, HR=0,65 IC 95% (0,48-0,88); p=0,005 (67). Tal como lo muestran estos ensayos clínicos aleatorizados ECA, la terapia adyuvante o neoadyuvante aporta un beneficio mayor en la supervivencia global de los pacientes con CG en comparación con la cirugía sola. Luego de la publicación de los ECA, se ha observado un aumento en el tratamiento con quimioradioterapia en pacientes con CG.

Supervivencia de pacientes con cáncer gástrico en el mundo

El estudio CONCORD 2, llevado a cabo desde 1995 a 2009, analizó 279 bases de datos de los registros poblacionales de cáncer en 67 países. El estudio estimó la supervivencia global de CG a 5 años, la cual fue de 50% a 60% en países de Asia oriental; en países Europeos y el Reino Unido fue aproximadamente de 30% a 40%, y 20%, respectivamente (68); en Estados Unidos de 29.1%, y en países de América Latina como Colombia y Chile, fue de 16.6 % y 18%, respectivamente. Un estudio realizado en Cali con los registros poblacionales de CG, estimó una supervivencia global a 5 años del 15% (IC 95% 13-18) entre 1995 y 1999, y de 17% (IC95% 14-18) entre 2000 y 2004 (22).

2. Planteamiento del Problema

El aumento en la expectativa de vida dada por el crecimiento y envejecimiento de la población conlleva implícitamente un aumento en las tasas de incidencia y mortalidad de las enfermedades crónicas con respecto a las infecciosas o transmisibles, determinando que cada vez sea mayor el número de pacientes que enferman por estas causas y que acuden a consulta a los centros de atención de mayor complejidad con patologías crónicas como cáncer, hipertensión y diabetes, entre otras. El cáncer gástrico se encuentra dentro de las diez primeras causas de egreso en el Hospital de referencia más importante de Tunja (Boyacá).

Se estima que cada año son atendidos en los servicios de consulta externa, urgencias y hospitalización del hospital de Tunja, entre 475 y 500 pacientes con algún tipo de diagnóstico relacionado con patología oncológica, (3.5% de la consulta anual según los registros individuales de prestación de servicios RIPS), y el cáncer de estómago se encuentra ocupando el tercer lugar como causa de egreso hospitalario dentro de este grupo de enfermedades. El servicio que más demandó consulta de patología oncológica fue consulta externa, seguida de hospitalización, y en tercer lugar, urgencias.

En el hospital de Tunja, acorde con el perfil epidemiológico del año 2013, al realizar la clasificación de los diagnósticos por grupo de enfermedades de acuerdo con el CIE 10, las neoplasias ocupan el octavo lugar como causa de morbilidad por egreso hospitalario, el décimo lugar en consulta externa, y el décimo séptimo lugar en el servicio de urgencias con respecto a los demás grupos diagnósticos. En cuanto al egreso por sexo, la mayor proporción correspondió a hombres con el 60%, respecto a mujeres, con el 40%.

Se desconoce cuál es la supervivencia y los factores pronósticos del CG en la población de

Boyacá, por lo cual se propone la realización de este estudio para establecer la situación actual de esta patología oncológica.

Siendo el CG la principal causa de mortalidad por patología oncológica en el departamento, se hace indispensable realizar un estudio observacional longitudinal de supervivencia para identificar los principales factores pronósticos que están implicados en la supervivencia de los pacientes, con el fin de hacerles seguimiento y buscar mecanismos que permitan establecer alertas tempranas de detección y control.

Así, este trabajo trata de responder la pregunta de investigación: ¿Cuáles son los principales factores pronósticos capaces de influenciar la supervivencia en pacientes con cáncer gástrico en una institución de referencia de III nivel de complejidad en Tunja (Colombia) en el quinquenio 2009 – 2013?

3. Justificación

En el mundo, el cáncer gástrico es la cuarta causa de enfermedad por tumores y la segunda en mortalidad (15), en tanto que en países del lejano oriente como Corea, China y Japón, es considerada como la primer causa de neoplasia y también la primera en mortalidad (69).

Acorde con el anuario estadístico 2011 del Instituto Nacional de Cancerología (INC), en Colombia, y en particular en Boyacá, el CG es la primera causa de mortalidad por patologías oncológicas (17), lo cual supone un reto para los programas de salud pública en el país y el departamento, con la implementación de programas de endoscopia dirigida a poblaciones con factores de riesgo, el diagnosticarlo en fases incipientes, para brindar el tratamiento estándar oportuno que permita mejorar la supervivencia de los pacientes que enfrentan este problema.

En el Análisis de la Situación de Salud en el Departamento de Boyacá (2005-2011) se analizó el comportamiento de las defunciones por grandes causas mediante la medida años de vida potencialmente perdidos (AVPP), y se observó que el 16% corresponde a neoplasias, que es una proporción muy alta y se encuentra en tercer lugar, luego de las causadas por enfermedades del sistema circulatorio (37%), y de las demás causas (27%), de acuerdo con el Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO – MSPS.

De acuerdo con el Análisis de la Situación en Salud en Boyacá 2005-2011, el cáncer gástrico ocupa el primer lugar como causa de mortalidad por patología oncológica en ambos sexos en el departamento (70), y la carga de la enfermedad tiene un impacto directo en el tiempo de vida que se pierde por la muerte de la población económicamente activa. Las mujeres aportan mayor carga asociada a neoplasias (19%) de AVPP frente al 11.5% de AVPP

en hombres, según el SISPRO – MSPS, lo cual requiere medidas importantes de intervención.

El conocimiento de los factores pronósticos es necesario para estimar la supervivencia de los pacientes diagnosticados con CG en el departamento. La supervivencia se puede mejorar con un diagnóstico temprano, con la participación activa de los trabajadores de la salud, de las Empresas Administradoras de Planes de Beneficios (EAPB) y del sector político, para alcanzar las metas propuestas en las líneas estratégicas del Plan Decenal para el Control del Cáncer (71). En Boyacá no se tiene conocimiento de que se haya realizado un estudio de supervivencia ni de los factores pronósticos en pacientes con cáncer gástrico. Por tal razón se plantea la necesidad de hacer un estudio de este tipo para determinar los factores pronósticos del CG en Boyacá.

4. Objetivos

4.1 Objetivo General

Identificar los factores pronósticos para mortalidad y estimar la supervivencia a cinco años de los pacientes diagnosticados con cáncer gástrico en el periodo 2009-2013 en un Hospital de referencia de III nivel en Tunja (Colombia)

4.2 Objetivos Específicos

- Describir las características sociodemográficas y epidemiológicas de los pacientes con cáncer gástrico diagnosticados en el periodo 2009-2013 en un Hospital de referencia de III nivel en Tunja (Colombia).

- _ Estimar la supervivencia global a cinco años en los pacientes con cáncer gástrico del mismo hospital y periodo de tiempo

- _ Estimar la asociación de diversos factores pronósticos con la supervivencia en los pacientes con cáncer gástrico diagnosticados entre 2009 y 2013 en un Hospital de referencia de III nivel en Tunja.

- _ Estimar un modelo estadístico multivariado de la supervivencia de los pacientes con CG diagnosticados entre 2009 y 2013 en un hospital de III nivel de Tunja, en función de una selección de factores pronósticos putativos (sexo, edad, régimen de afiliación al SGSSS, urbanicidad, clasificación de Borrmann, tipo y grado histológico, antecedente de pérdida de peso, metástasis, compromiso ganglionar y ubicación endoscópica del tumor.

5. Bases conceptuales de la metodología

5.1 Análisis de supervivencia

El “análisis de sobrevida” o “análisis de supervivencia” comprende un conjunto de procedimientos estadísticos de análisis de datos, donde la variable de interés es el “tiempo al evento”(72), es el más usado en estudios relacionados con el cáncer, dado que no siempre el evento se presenta en todos los individuos del estudio, y que el tiempo puede ser diferente en los que lo presentan. El análisis de sobrevida se puede realizar mediante técnicas paramétricas (distribución exponencial, lognormal, de Weibull) y no paramétricas (Kaplan Meier, Log -Rank y regresión de Cox (73).

El análisis de sobrevida es utilizado en estudios de cohortes y ensayos clínicos, mediante el seguimiento a individuos, en los que cada uno es seguido durante un determinado periodo de tiempo. La variable respuesta es el tiempo que hay entre un evento inicial (inclusión) y un evento final (falla) que ocurre cuando el individuo presenta la característica que se quiere estudiar: muerte, desarrollo de la enfermedad, curarse, recaída, egreso hospitalario etc. En el análisis, también se tiene en cuenta el tiempo de observación aportado por los pacientes que no presentaron el evento. El tiempo puede estar expresado en años, meses, semanas, días.

Definición de algunos términos utilizados en el análisis de sobrevida

Inicio: momento del diagnóstico, momento del inicio de la hospitalización, momento del inicio o finalización del tratamiento, etc.

Evento: aparición de la enfermedad, curación, recaída, aparición o desaparición de un

síntoma, o muerte.

Censura: cuando no se presenta el evento terminal durante el periodo de seguimiento u observación. Al respecto, la censura debe cumplir con tres supuestos; el de censura aleatoria, independiente y no informativa(74). En la censura aleatoria (la tasa de falla de los sujetos censurados es igual a la tasa de falla de los sujetos en riesgo). En la censura independiente (la censura es independiente siempre que sea aleatoria), se supone que los sujetos censurados en el tiempo “t”, deben ser representativos de los sujetos que permanecen en riesgo en el momento “t” con respecto a la supervivencia como si hubieran sido seleccionados aleatoriamente. En la censura no informativa (asume que el pronóstico de los sujetos censurados es comparable con el de los que presentaron el evento, si los tiempos de seguimiento hubiesen sido completos), y la censura informativa (el paciente se retira antes de tiempo, o que muere por otra causa, e indirectamente da información pronóstica)(75). La asunción de la censura no informativa o informativa, depende de dos distribuciones: (1) la distribución de la variable tiempo-evento (2). La distribución de la variable tiempo a censura(74).

Sobrevida: tiempo en años, meses, semanas, días, u horas desde el comienzo del seguimiento hasta que el evento ocurre. Aunque el tiempo de sobrevida es una variable continua, ocasionalmente se considera una variable discreta.

Variable resultado: tiempo hasta cuando un evento ocurra.

Fuentes de no comparabilidad entre grupos: En los estudios epidemiológicos, existen

4 formas en que la no comparabilidad puede presentarse entre grupos de expuestos y no expuestos (76). Estas son: “1- debido al azar en el proceso de muestreo (probabilidad aleatoria), por casualidad, la muestra del estudio puede tener una distribución desigual de otras causas de enfermedad del indicador de interés, disminuye aumentando el tamaño de la muestra y la precisión de las medidas. 2- debido a causas asociadas, dos o más grupos pueden ser diferentes entre sí de múltiples maneras, afectando el indicador de interés en salud. 3- debido a una selección inadecuada de los sujetos del estudio o por pérdida de seguimiento (selección y seguimiento del asunto de estudio), la no comparabilidad puede surgir si hay pérdida de seguimiento en el tiempo, la cual está relacionada con la exposición y el indicador de interés, ya que pueden afectar las estimaciones del estudio, posiblemente en el resultado. 4- debido a una clasificación errónea de la exposición y el estado de la enfermedad, se puede dar cuando el muestreo está basado en el estado de la enfermedad, donde la atención está puesta entre los expuestos y no expuestos, que son comparables en todas las otras causas de la enfermedad, y no entre aquellos con y sin el indicador de interés (76).

Error de medición: Resulta del registro equivocado del valor de una variable de interés de un sujeto del estudio, pueden haber problemas en la codificación de las respuestas en una base de datos. Existen diferentes tipos de errores de medición que pueden afectar las estimaciones de la asociación, los cuales pueden provenir de numerosas fuentes. El error puede ser: (a) error aleatorio, (b) error asociado con el estado de exposición pero no con el resultado; (c) error asociado con el resultado pero no con la exposición; (d) el error puede estar asociado tanto con el resultado como con el estado de exposición(76).

Se deben reconocer las diferencias entre grupos de expuestos y no expuestos, para tenerlas en cuenta en el diseño y el análisis del estudio. Estas diferencias intergrupales, son las que se

denominan factores de confusión en los estudios epidemiológicos, las cuales contribuyen a la no comparabilidad entre expuestos y no expuestos.

Sesgo: “se define como el resultado de un error sistemático en el diseño o la conducción de un estudio” (77), aunque se han definido diferentes tipos de sesgos, la mayoría se agrupan en estas tres categorías; sesgo de selección, de medición y de confusión.

Sesgo de selección: son distorsiones resultantes del procedimiento usado en la selección de los sujetos que participan en el estudio y de factores que influyen en el resultado(78). Estos comprenden diferentes tipos de sesgos dados en el procedimiento donde los individuos son seleccionados en el análisis(79). La estructura de este, puede representarse mediante el siguiente diagrama: $A \rightarrow Y \rightarrow C$, donde A representa el tratamiento dicotómico, Y el resultado y C el efecto común, donde además existe una relación entre A y C. El sesgo es el resultado del condicionamiento de un efecto común de dos variables, donde una es el tratamiento o una causa del tratamiento y la otra es el resultado o una causa del resultado. A continuación se mencionaran algunos tipos de sesgos de selección donde los individuos se seleccionan en el análisis.

Sesgo de Berkson: se da cuando tanto la exposición como la enfermedad afectan de forma descendente la posibilidad de aumentar la selección de los sujetos(78).

Sesgo de información: una vez que se han identificado los sujetos a ser comparados, se debe recolectar la información en ellos para el análisis. Los errores en la estimación pueden estar dados por la medición o en la información obtenida(78). La dirección y la magnitud

están dadas por la distribución de los valores reales de la variable.

Pérdida diferencial de seguimiento: cuando un paciente abandona el estudio o se pierde, también referido como sesgo debido a la censura informativa, ya sea por la gravedad de la enfermedad, o por alguna condición clínica en particular que no pudo ser medida(79).

Falta de datos, sesgo de no respuesta: la variable “C” puede representar datos faltantes, y no por la pérdida de seguimiento, lo cual restringe el análisis en los sujetos con información completa.

Sesgo de tiempo de ejecución: “Existe una sobreestimación de la duración de la supervivencia entre los casos detectados por cribado frente a los casos detectados por clínica, cuando esta se mide a partir del diagnóstico”(80).

Sesgo de duración: “Existe sobreestimación de la duración de la supervivencia entre los casos detectados cuando la enfermedad es rápidamente progresiva, frente a los casos en que la enfermedad es lentamente progresiva”(80).

Sesgo de sobre diagnóstico: “sobreestimación de la duración de la supervivencia entre los casos de enfermedad subclínica, donde el sujeto muere por otra causa, frente a los casos de enfermedad que nunca se vuelven clínicamente evidentes al paciente”(80).

Evaluación de los sesgos: Para poder establecer si los sujetos censurados fueron semejantes o diferentes frente a los que presentaron el evento, se utilizó el test estadístico de

chi cuadrado (χ^2), mediante las tablas de contingencia 2x2, las cuales han sido ampliamente usadas en los estudios epidemiológicos, en pruebas diagnósticas (estándar de oro), sensibilidad, especificidad, para medir concordancia, para cuantificar asociación, para contraste de hipótesis(80). El chi cuadrado debe cumplir con dos supuestos: no más del 20% de las celdas deben tener valores esperados menores de 5, y ninguna celda debe tener un valor esperado menor que 1, cuando no se cumplen estos supuestos, se recomienda utilizar el test exacto de Fisher(81).

5.2 Modelo de regresión de Cox

El modelo de regresión de Cox, permite estimar el efecto de las variables pronósticas en la supervivencia, expresa la función tasa de riesgo instantáneo de morir en el tiempo t para cada individuo j , e función de los coeficientes de regresión $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_p$, de los valores de las p covariables $x_1, x_2, x_3, \dots, x_p$, y de la función base de riesgo $h_0(t)$ que es la función riesgo cuando todas las covariables toman el valor 0.

- La expresión es la siguiente:
- $h_j(t|x_{1j}, x_{2j}, x_{3j}, \dots, x_{pj}) = h_0(t) e^{B_1 X_{1j} + B_2 X_{2j} + B_3 X_{3j} + \dots + B_p X_{pj}}$
- Las variables $x_1, x_2, x_3, \dots, x_p$ se puede expresar como una función exponencial para explicar de manera multivariada la función riesgo instantáneo.
- Los valores de los coeficientes $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_p$ se estiman a partir de los datos.

6. Aspectos metodológicos

6.1 Tipo de diseño

Estudio observacional longitudinal de supervivencia en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico.

6.2. Tamaño de la muestra

No se incluyó una muestra probabilística, ya que se tomó la totalidad de casos disponibles que fueron atendidos y diagnosticados con CG en el hospital de referencia de III nivel en Tunja en el periodo de estudio. Sin embargo, se hizo el ejercicio de calcular el tamaño muestral necesario para detectar diferencias en la supervivencia correspondientes a una razón de hazards de 2.5. A continuación, se describe la fórmula utilizada para calcular el tamaño muestral en estudios de supervivencia por el modelo de regresión de Cox (83), donde: $(Z_{1-\frac{\alpha}{2}})$ = es el valor obtenido de la distribución normal estándar correspondiente a un nivel de confianza del 95%, $Z_{1-\beta}$ = el valor de la distribución normal estándar correspondiente al poder (en este caso del 80%), Ψ = proporción de censuras (informativas y no informativas), RR = es el valor aproximado de la razón de hazards, en este caso se calculó con 2.5, y p = proporción de sujetos expuestos.

Según este ejercicio, se necesitaría al menos una muestra de $n=56$, para realizar este estudio, por lo cual, la corte de 114 pacientes reclutados, permite hacer estimaciones

estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes con CG, siempre y cuando la asociación estimada efectivamente sea mayor o igual a 3 en una escala multiplicativa, un $n= 81$, cuando la asociación estimada sea mayor o igual a 2,5, y un $n= 413$, cuando la asociación estimada sea mayor o igual a 1,5. A continuación se describe el cálculo del tamaño de la muestra.

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\log(RR)^2 (1 - \Psi)(1 - p)p}$$

$$n = \frac{(1,96 + 0,842)^2}{\log(2,5)^2 (1 - 0,35)(1 - 0,76)0,23} \quad n=81$$

6.3 Población de estudio

La población de referencia son los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico que consultaron en el hospital de III nivel en Tunja Colombia en el periodo de estudio. Población geográficamente accesible son los pacientes con diagnóstico endoscópico e histológico de CG que fueron atendidos en el hospital entre 2009 y 2013.

La población de estudio, fueron los pacientes con diagnóstico de (CG), atendidos entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2013 en el Hospital San Rafael de Tunja (HSRT). El código del diagnóstico en cada caso, fue de acuerdo con la clasificación internacional de las enfermedades para oncología (CIE 10) códigos C160-C169 (84). Los pacientes ($n= 120$) se identificaron mediante la base de datos de los registros individuales de prestación de servicios (RIPS) entregados por el departamento de sistemas y estadística del (HSRT). La elegibilidad se tomó para adultos (mayores de 18 años o más) que fueron diagnosticados con

cáncer gástrico entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2013. Se excluyeron del estudio 6 casos diagnosticados antes del año 2009. Menos del 10% de los pacientes tenían registros repetidos durante el periodo de estudio; se tuvo en cuenta un solo registro por paciente). Un total de 114 pacientes mayores de 18 años fueron incluidos en la muestra final para el análisis.

6.4 Criterios de inclusión.

Pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, realizado por médico especialista (Gastroenterólogo), mediante endoscopia de vías digestivas altas (EVDA), confirmado con estudio histológico, desde el 1 de enero 2009 hasta el 31 de diciembre de 2013.

6.5 Criterios de exclusión.

Pacientes diagnosticados con CG antes del 1 de enero de 2009, pacientes con diagnóstico de otra neoplasia.

6.6 Definición de caso

Se incluyeron en el análisis, pacientes de ambos sexos con diagnóstico endoscópico de cáncer gástrico (C160-C169) confirmado mediante biopsia y estudio histológico, desde el 1 de enero 2009 hasta el 31 de diciembre de 2013.

6.7 Tipo de análisis

Se definió la variable dependiente como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el desenlace fatal, o la censura. Las variables independientes se describen en la sección 6.8. Se consideraron como datos censurados todos los pacientes que no presentaron el evento, es decir, que fueron perdidos durante el seguimiento o que una vez finalizado el estudio no presentaron el evento o falla a causa de CG. Los sujetos que llegaron al final del seguimiento y no presentaron el evento (censura administrativa) podrían con mayor probabilidad ser censuras no informativas, mientras que los sujetos que se perdieron durante el seguimiento o que murieron por otra causa, tuvieron mayor probabilidad de tratarse de censuras informativas(76). En el caso de las censuras informativas, ante la imposibilidad de observar si ocurrió o no el evento desenlace, se presume la probabilidad de que los sujetos estuvieron expuestos y efectivamente el evento ocurrió, donde el tiempo de censura no fue estadísticamente independiente del tiempo de falla. El caso de los sujetos que efectivamente presentaron el evento, probablemente fueron una muestra sesgada de la totalidad de los sujetos participantes.

Otras variables que también fueron tenidas en cuenta en el diseño y análisis del estudio, fueron los factores de confusión, los cuales pudieron haber tenido su origen en las causas asociadas, cuyo efecto pudo determinar la no comparabilidad entre dos grupos de expuestos y no expuestos, dado que fueron diferentes entre sí, que se comportaron como factores adversos de salud, por ejemplo las variables sociodemográficas, la procedencia y la clasificación macroscópica del tumor.

6.8 Definición de variables.

Fueron seleccionadas las siguientes variables: la edad al momento del diagnóstico, el sexo, afiliación al sistema general de seguridad social en salud (EPS), procedencia, el estadio del tumor, el tipo histológico, el grado histológico, tipo de tratamiento, la pérdida de peso, metástasis, compromiso ganglionar, sitio primario del tumor (ubicación endoscópica), y estado vital al último contacto. Estos datos fueron codificados en una base de datos de Excel. El objetivo primario de este estudio fue estimar la supervivencia global en meses definida desde el diagnóstico hasta la muerte. Para los pacientes que continuaban vivos al último seguimiento, la supervivencia global fue censurada en la fecha del último seguimiento o el 31 de diciembre de 2015, al finalizar el estudio.

La edad en años, se centró en el dato menor, es decir que se restó 18 años a todos los demás sujetos del estudio para que la función hazard de referencia para todos los contrastes estime la variación instantánea en la probabilidad de ocurrencia del evento a la edad de 18 años, y no a la edad de 0 años.

La procedencia: Los sujetos fueron clasificados en “urbano” (incluyendo los que provenían de las principales cabeceras de provincia como Tunja, Duitama, Sogamoso, Chiquinquirá, Paipa y Moniquita) y “rural” (incluidos los que provenían de los demás municipios del departamento).

El estadio: Los registros en las historias clínicas (H.C) relacionados con esta variable fueron incompletos, ya que fue muy escasa la información registrada, referente a la

clasificación TNM

Clasificación de Borrmann. Se realizó la caracterización macroscópica de los tumores gástricos teniendo en cuenta el grado 1, 2, 3, 4, o 5, de acuerdo con la descripción realizada en la EVDA. En los que no se encontró información relacionada, se clasificaron como otros, y en esta categoría se incluyeron, los dos registros encontrados en grado 1 y 2

El tipo histológico: Los tipos histológicos fueron definidos como carcinoma intestinal, difuso, y el resto de tipos que no fueron clasificados o que no se encontró información como “otros”.

El grado histológico: Los grados histológicos fueron definidos en pobremente diferenciado, moderadamente diferenciado, bien diferenciado y otros.

Tipo de tratamiento: El tipo de tratamiento se definió como “quirúrgico” para los pacientes que se sometieron a cirugía (gastrectomía total, sub total), y recibieron terapia de quimioterapia y/o radioterapia. “Tratamiento paliativo” para el resto de los pacientes.

Pérdida de peso, metástasis, y compromiso ganglionar: Se definieron como variables dicotómicas, “sí” con pérdida de peso, con metástasis o con compromiso ganglionar; “no” sin pérdida de peso, sin metástasis o sin compromiso ganglionar.

Ubicación endoscópica del tumor: Se definió de acuerdo a la división anatómica del estómago, “cardias” parte superior y fondo, “cuerpo” parte media, “antro” parte inferior o

distal.

6.9 Recolección de la información

Como fuente de información primaria, se consultaron los registros de las historias clínicas en medio físico suministradas por del departamento de estadística y archivo del hospital, las bases de datos de los registros individuales de prestación de servicios RIPS suministrados por del departamento de sistemas, y la base de datos de estadísticas vitales RUAF-D de epidemiología. Para la recolección de la información se utilizó el software Excel 2013. Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión a las historias clínicas. La supervivencia de los pacientes, se constató telefónicamente. Los datos fueron recolectados por el investigador principal del estudio.

6.10 Minimización del sesgo

El estudio estuvo sujeto a cierto margen de error, en torno a los pasos de selección, seguimiento de los sujetos del estudio (sesgo de selección y seguimiento), así como la comparación entre los grupos de expuestos y no expuestos (sesgo de confusión)(85), por lo cual fue muy importante conocer las posibles fuentes de sesgos, y así mismo, establecer los mecanismos de control disponibles para minimizar su impacto en la validez de los resultados. Para el sesgo de selección se propuso controlarlo en el diseño del estudio, y para el sesgo de confusión en el análisis estratificado del estudio.

Otra posible fuente de sesgos fue la mala clasificación no diferencial de la variable CG, debido a los datos incompletos, errores en la clasificación CIE-10, en los diagnósticos de

neoplasias, en los RIPS y en el RUAF-D.

6.11 Evaluación formal de los sesgos entre las variables de los sujetos censurados y los que presentaron el evento

Conforme al programa estadístico OpenEpi, Se verificó la posible existencia de sesgos mediante la tabla 2x2, de contingencia o tetracórica, la cual permitió estimar la fuerza de asociación entre las variables de los grupos expuestos y no expuestos. La información de las variables se ingresó en las filas y columnas de acuerdo con el diseño del estudio. En este estudio se utilizó el Ji (χ^2) para comparar la proporción observada frente a la proporción que se esperaría si los dos grupos fueran independientes, cuando la cantidad de las frecuencia observada y la esperada fue pequeña, se interpreta que los grupos son independientes. Cuando existió dependencia, el valor de las frecuencias observadas fue mayor con respecto al de las esperadas. Las hipótesis que se plantearon fueron: H0: las dos variables en estudio son independientes y Ha: las dos variables en estudio son dependientes, con un valor de $p < 0,05$ se acepta H0, y con un valor de $p > 0,05$ se rechaza Ho. Además se debió cumplir con los supuestos de la distribución de (χ^2), si no se violaron dichos supuestos, se confió en el resultado.

7. Consideraciones Éticas

De acuerdo con los principios 6, 7, 8, 9, y 10 establecidos en Declaración de Helsinki; y las disposiciones generales de la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993, y debido a que esta investigación se considera sin riesgo, y en cumplimiento con los aspectos mencionados con la normativa vigente, en esta investigación prevalecerán los principios científicos y éticos para producir y obtener el conocimiento deseado, ya que no existe otro medio idóneo. Debíó además prevalecer la seguridad de los pacientes y expresar claramente que no existió ningún riesgo para estos, lo cual no contradijo en ningún momento, el artículo 11 de esta resolución.

El estudio de supervivencia se llevó a cabo con la autorización del representante legal de la institución investigadora y de la institución donde se realizó la investigación, y con la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de la institución.

8. Análisis Estadístico

En el análisis de supervivencia se utilizaron técnicas no paramétricas (Kaplan-Meier, Log-Rank test y regresión de Cox), para hacer el seguimiento a la cohorte del estudio. La variable respuesta fue el tiempo en meses (considerando periodos homogéneos de 30 días) entre la fecha del diagnóstico de CG (DD/MM/AAA), y la fecha en el momento en que se presentó el evento final (falla) (DD/MM/AAA).

Las variables dicotómicas se codificaron como 0 y 1. Las variables categóricas se trasformaron en dummy. La variable edad se registró en años cumplidos.

Las variables seleccionadas fueron aquellas que de acuerdo con la literatura revisada, pueden llegar a tener una relación de causalidad con el pronóstico de supervivencia en pacientes con CG, de plausibilidad en su capacidad pronóstica (procedencia y clasificación macroscópica de Borrmann) o que fueron de interés clínico (tratamiento quirúrgico). Se calcularon los estadísticos descriptivos para las variables categóricas mediante frecuencias y proporciones y medidas de tendencia central para las variables cuantitativas, de acuerdo con el tipo de distribución de los datos (86).

La edad de los sujetos del estudio se registró en años cumplidos al momento del diagnóstico, centrándola en el dato inferior del rango (18 años), restando este valor a la edad de los demás pacientes. Para las variables con dos categorías, tales como (sexo, procedencia, pérdida de peso, metástasis, compromiso ganglionar y tratamiento), se generaron variables, codificadas con “0” y “1”. Para las variables con más de una categoría (EPS, clasificación de

Borrmann, grado histológico, y localización endoscópica), se etiquetaron por estratos.

El periodo de seguimiento se determinó desde la fecha del diagnóstico endoscópico e histológico de CG hasta la fecha en que se presentó el evento o falla.

El periodo de inclusión estuvo comprendido entre el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de diciembre de 2013, y el periodo de observación está comprendido desde el momento del diagnóstico endoscópico más biopsia e histología hasta el 31 de diciembre de 2015 donde finalizó el estudio.

La pérdida del paciente, migración, muerte por otra causa o no haber presentado el evento al finalizar el estudio, se consideró como censura (informativa y no informativa). El resultado final fue una variable dicotómica, vivo o muerto (0:1). Seguidamente se calculó la probabilidad de supervivencia y el riesgo de morir por cada intervalo de tiempo observado.

En el análisis gráfico mediante el método de Kaplan-Meier se realizó la curva de supervivencia para comparar los resultados de los diferentes grupos de covariables. La comparación visual de éstas permitió establecer preliminarmente su relación de igualdad o diferencia para predecir el comportamiento de la supervivencia en los grupos (86).

Se evaluaron como factores pronósticos de supervivencia en pacientes con CG, aquellos relacionados con el paciente, con el tumor, y los factores relacionados con el tratamiento. No fue posible evaluar el estadio del tumor y los marcadores tumorales, debido a que los registros fueron incompletos en las historias clínicas revisadas.

El análisis de la información se realizó en el software Stata 11.0, mediante pruebas no

paramétricas de Kaplan Meier, Log Rank y regresión de Cox para determinar y estimar la supervivencia y el HR (Hazard Ratio).

La función de supervivencia se describió mediante el método de Kaplan Meier, donde cada periodo de seguimiento se define tan breve como sea necesario para que solo se pueda observar un evento a la vez (muerte por CG). Cuando ocurrió una censura en el mismo momento, se consideró que sucedió inmediatamente después del evento, permaneciendo en el denominador el mismo número de sujetos en riesgo en ese momento (86). La probabilidad de supervivencia se estimó basándose en los tiempos de observación del evento (falla) y de la pérdida (censurado). Se estimó la mediana de supervivencia en lugar del promedio, ya que la primera no requiere conocer el tiempo de sobrevivencia de todos los pacientes.

Mediante la prueba no paramétrica *log. Rank*, se compararon los grupos de pacientes con factores pronósticos diferentes. Con esta prueba se estimó un valor comparable mediante la distribución χ^2 , que dio un valor “P”, que permitió evaluar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las categorías de las variables pronósticas de supervivencia. Se tomó el valor de significancia <0.05 , excepto la variable tratamiento quirúrgico, la cual fue incluida en el análisis por su importancia clínica.

El análisis realizado anteriormente permitió seleccionar las variables para ingresar al modelo multivariado, cuyo criterio de ingreso fue el valor de $p < 0.05$, y la importancia clínica, en el caso de la variable tratamiento. El análisis multivariado se llevó a cabo mediante el modelo de peligros proporcionales de Cox, que tiene como supuesto básico que el hazard entre los distintos grupos de pacientes que se están comparando es proporcional en todo

momento. Las variables cuyo valor de p fue <0.05 se dejaron en el modelo final. La variable compromiso ganglionar fue excluida del modelo final, dado que en el modelo de regresión inicial, no fue estadísticamente significativa, con un valor de $p= 0.146$.

El método gráfico fue utilizado para comprobar el supuesto de proporcionalidad del modelo de Cox. En éste se graficaron los logaritmos naturales del tiempo de supervivencia en el eje de las abscisas (X), y la función $\log(-\log(S))$ de la probabilidad de supervivencia para cada categoría de la exposición en el eje de las ordenadas (Y), donde las curvas correspondientes a esta última serie de funciones no se deben cruzar, y deben ser más o menos paralelas para cumplir con la proporcionalidad.

Se comparó la supervivencia entre los grupos definidos por los valores de las covariables edad, tratamiento y metástasis. Estas covariables cumplieron con los supuestos gráficos de proporcionalidad de Cox y se incluyeron en el modelo. Se estimaron Hazard Ratios (HR) con intervalos de confianza del 95%. Los HR menores a uno indican un factor protector, iguales a 1 indican que no hay asociación, y mayores a 1 indican un factor de riesgo, de menor supervivencia o mortalidad aumentada.

Todos los análisis se realizaron utilizando el valor de $P < 0,05$ como punto de referencia para establecer el nivel de significancia. Las diferencias entre los pares de curvas de supervivencia se confirmaron mediante el valor de p obtenido por medio del estadístico no paramétrico de Log-Rank y los intervalos de confianza. Las variables con significancia estadística ($p < 0.05$). Los análisis estadísticos se realizaron con el software Stata 11.0. Al final, se evaluó la bondad de ajuste del modelo mediante los residuales de Cox Snell, donde

estos residuales deben formar una línea de pendiente = 1, o de 45°, si el modelo ajusta bien (87).

El modelo de regresión usado tiene la siguiente forma general:

$$HR = e^{(\beta_1 x_{1j} + \beta_2 x_{2j} + \beta_3 x_{3j})}$$

- Ejemplo :
- 1. Tratamiento, que toma el valor 0 para tratamiento quirúrgico, y
el valor 1 para el tratamiento paliativo
- 2. Edad en años, variable cuantitativa
- 3. Metástasis, que toma el valor 0 para ausencia de metástasis, y,
el valor 1 para presencia de metástasis.

9. Resultados

De la base de datos de RIPS suministrada por el departamento de sistemas del hospital, se obtuvo registros de 150 sujetos con diagnóstico de cáncer gástrico, de acuerdo con el CIE10 (C160 a C169). Estos pacientes consultaron y fueron atendidos entre enero del 2009 y diciembre del 2013. De estos se excluyeron 30 registros por encontrarse repetidos en el periodo de estudio. Se excluyeron 5 registros cuyo diagnóstico de CG fue anterior al año de inclusión (2009), se excluyó un registro donde el diagnóstico fue un sarcoma del retro peritoneo. La base de datos resultante fue de 114 pacientes diagnosticados con cáncer gástrico durante los años 2009-2013 en un Hospital de referencia de Tercer nivel de Tunja Colombia.

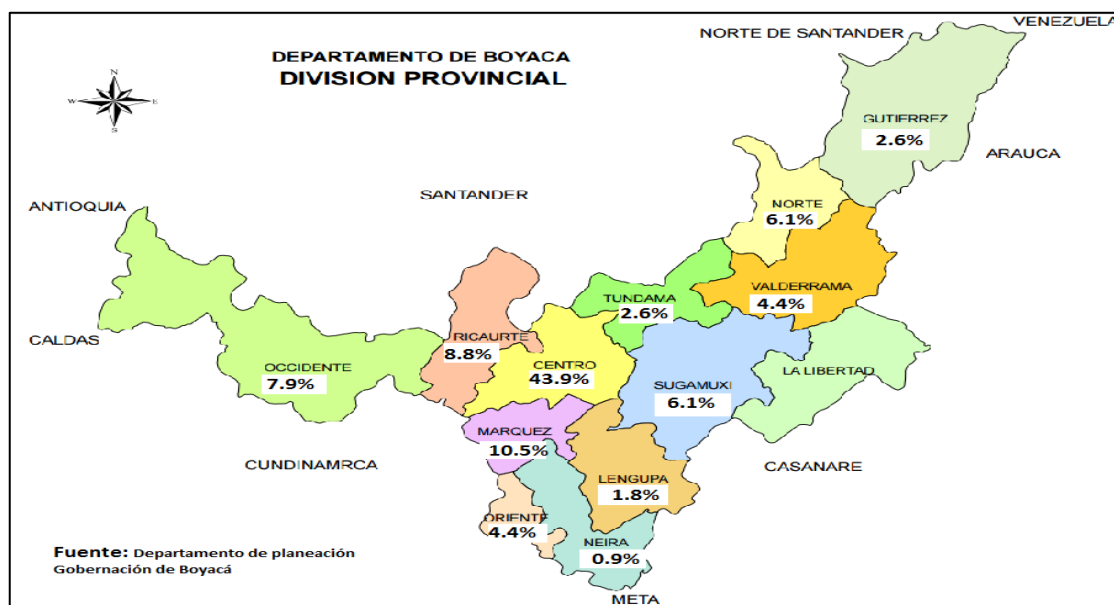
Los datos fueron recopilados de los registros hospitalarios de las historias clínicas, de los RIPS, y base de datos RUAF-D. El periodo de observación fue desde el momento del diagnóstico hasta el momento en que presentaron el evento. El periodo de seguimiento se extendió hasta el 31 de diciembre de 2015.

El estado vital de los pacientes en el último contacto fue constatado en los registros de las historias clínicas, RUAF-D y telefónicamente. De los 114 pacientes incluidos en el estudio, 73 pacientes presentaron el evento (fallecieron), y 41 pacientes fueron censurados; de los cuales, 9 finalizaron el periodo de observación (censuras administrativas) y 31 se perdieron en el seguimiento (censuras informativas).

9.1 Distribución porcentual por provincias de los pacientes con cáncer gástrico en el departamento de Boyacá

De acuerdo con la localización geográfica, los pacientes del estudio provenían de las diferentes provincias del departamento distribuidos así: la mayoría se ubicaron en la provincia del Centro con el 44.7% (50 pacientes), Márquez 10.5% (12 pacientes), Ricaurte 8.8% (10 pacientes), Norte y Occidente 7.9% (de a 8 pacientes), Oriente y Sugamuxi 4.4% (de a 5 pacientes), Tundama 2.6% (3 pacientes), Gutiérrez y Lengupa 1.8% (de a 2 paciente) y Neira 0.9% (1 paciente). La distribución geográfica por provincia de los pacientes con CG se presenta en la figura 1.

Figura 1. Distribución Departamental de pacientes con cáncer gástrico por provincias



Fuente: Departamento de planeación Gobernación de Boyacá

9.2 Características de los pacientes del estudio

Entre enero de 2009 y diciembre de 2015 se siguieron 114 pacientes de ambos sexos con diagnóstico endoscópico e histológico de cáncer gástrico, de estos la mediana de la edad fue de 66,5 años, con un rango entre 18 y 93 años. Hubo predominio de hombres, los cuales representaron el 63.1% de los casos. La mayoría de los pacientes provenían del área rural con el (79.8%).

En cuanto a la distribución por régimen de afiliación al sistema general de seguridad social en salud (EPS), la mayoría correspondían al régimen subsidiado con el 81.5%, y al régimen contributivo, con el 18.4%. En este último grupo se clasificaron también los afiliados al régimen especial, como el de la policía nacional.

De acuerdo con la clasificación de Borrmann, se identificó el estadio Borrmann 3 en 22.8% (26 pacientes), Borrmann 4 en 13.1% (15 pacientes), Borrmann 5 en 24.5% (28 pacientes) y sin dato u otro en 39.4% (45 pacientes). La mayoría de los pacientes se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

El diagnóstico histológico se dividió en el subtipo histológico intestinal con el 38.6% (44 pacientes), difuso con el 36.8% (42 pacientes), otro con el 24.5% (28 pacientes); en este último grupo se incluyó el tumor del estroma gastrointestinal (GIST), linfoma gástrico, y no reportado.

La distribución de los tumores por grado histológico fue la siguiente: pobremente diferenciados 49.1% (56 pacientes), moderadamente diferenciados 21.9% (25 pacientes),

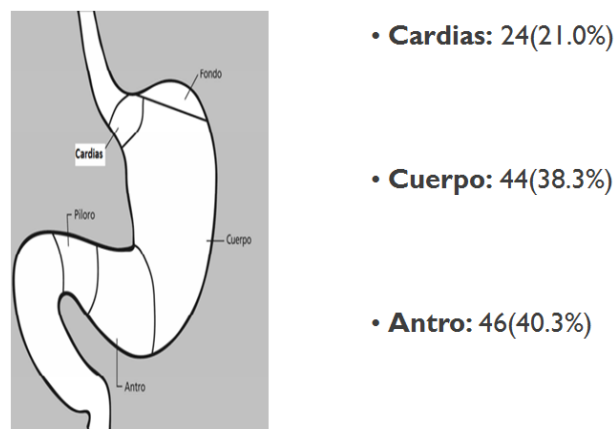
bien diferenciado 13.1% (15 pacientes). Sin dato (otro) 15.7% (18 pacientes)

El 75.4% de los pacientes presentaron pérdida de peso. En el 55.2% de los casos se encontraron metástasis, de acuerdo con los estudios imagenológicos, como ultrasonido abdominal y TAC de abdomen. En el 57% de los casos hubo compromiso ganglionar, según el reporte de los estudios de imágenes diagnósticas. Las características de los pacientes del estudio se resumen en la tabla 2.

9.3 Distribución anatómica de las lesiones, de acuerdo con la localización endoscópica.

En cuanto a la localización endoscópica de las lesiones; de forma predominante los pacientes tuvieron compromiso en el antro 40.3% (46 pacientes), cuerpo 38.6% (44 pacientes), y cardias 21.0% (24 pacientes). La localización endoscópica de las lesiones se muestra en la figura 2.

Figura 2. Localización endoscópica de las lesiones



Fuente: 2014 Copyright American Cancer Society

Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes

Características de los pacientes del estudio			
Categoría	%(N°)	Grado histológico	%(N°)
Edad mediana	66.5 años	Bien diferenciado	13.1% (15)
Rango	18-93	Moderadamente diferenciado	21.9% (25)
		Pobrememente diferenciado	49.1% (56)
Sexo		Otro	15.8% (18)
Masculino	63.2% (72)	Estadio	
Femenino	36.8% (42)	Borrmann 3	22.9% (26)
Categoría		Borrmann 4	13.1% (15)
Urbano	20.2% (23)	Borrmann 5	24.5% (28)
Rural	79.8% (91)	Otro	39.5% (45)
EPS		Ubicación del tumor	
Contributivo	18.4% (21)	Antro	40.3% (46)
Subsidiado	81.6% (93)	Cardias	21.1% (24)
Pérdida de peso		Cuerpo	38.6% (44)
Si	75.4% (86)	Metástasis	
No	24.6% (28)	Si	55.3% (63)
Tipo histológico		No	44.7% (51)
Intestinal	38,6 (44)	Compromiso ganglionar	
Difuso	36.8%(42)	Si	57.1% (65)
Otro	24.6% (28)	No	42.9% (49)

Fuente: Autor.

9.4 Características del tratamiento recibido

De los 114 pacientes, de forma general se realizó manejo quirúrgico al 23.6% (27 pacientes), distribuidos de la siguiente forma: gastrectomía total 14% (16 pacientes), gastrectomía sub total 8.8% (10 pacientes), esofagogastrectomía 0.9% (1 paciente), con indicación de manejo paliativo 76.3% (87 pacientes). Dentro de este último grupo, se incluyeron 15 pacientes con criterios de irsecabilidad que equivalieron al 13.2%. En el presente estudio se consideraron 2 categorías, manejo quirúrgico y paliativo, debido al desbalance de las variables al realizar los análisis.

El 10.5% de los pacientes recibieron tratamiento adyuvante post-operatorio, el 7.0% (8 pacientes) recibieron terapia adyuvante con quimio y/o radioterapia, 3.5% (4 pacientes) recibieron quimioterapia solamente. Las características del tratamiento de los pacientes se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Características del tratamiento

Características del tratamiento recibido	
Categoría	%(N°)
Resección quirúrgica	
Gastrectomía total	14% (16)
Irresecable	13,2% (15)
Gastrectomía subtotal	8,8% (10)
Esofagogastrectomía	0,9% (1)
Sin dato	63,2% (72)
Tratamiento adyuvante	
Quimio radioterapia	7% (8)
Quimioterapia	3,5% (4)
Sin dato	89,5% (102)

Fuente: Autor.

9.5 Desenlaces

Los pacientes a quienes se realizó manejo quirúrgico fueron remitidos para continuar manejo por oncología clínica, y en ellos además se efectuaron controles anuales a nivel institucional. De éstos, 6 pacientes presentaron recaída y 1 paciente no presentó recaída. En muchos de los casos no se conoce su evolución por los cambios en la dinámica contractual de la EPS del paciente, lo cual no permitió hacer un mejor seguimiento de estos casos. Los desenlaces de los pacientes se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Características de desenlaces

Tabla Desenlaces	
Categoría	%(N°)
Recaída	
Si	5,2% (6)
No	0,8% (1)
Sin Dato	93,8% (107)
Estado vital último contacto	
Vivo	35,9% (41)
Muerto	64,0% (73)

Fuente: Autor.

9.6 Análisis de supervivencia

Se realizó el análisis de supervivencia de 114 pacientes, incluyendo 27 con gastrectomía. Para tal propósito se empleó el programa estadístico STATA 11.0. Se incluyeron en el análisis todos los pacientes de las provincias del departamento de Boyacá que consultaron desde enero de 2009 hasta diciembre de 2013, el periodo de seguimiento fue hasta el 31 de diciembre de 2015.

Durante los 84 meses de seguimiento que se tuvieron en cuenta para el análisis de supervivencia, 73 pacientes fallecieron por cáncer gástrico y 41 pacientes fueron censurados, de los cuales 9 finalizaron vivos, 1 falleció por evento cerebrovascular (ECV) y 31 fueron pérdidas de seguimiento. El tiempo medio de seguimiento fue de 76.5 días.

De acuerdo con la información presentada anteriormente, el 64.1% fueron fallas y el 35.9% censuras, incluyendo los pacientes vivos al final del estudio, aquellos que murieron por otra causa y los pacientes que luego de la fecha de último contacto vivos, no se tuvo información al finalizar el estudio (censuras informativas y no informativas).

En el análisis de supervivencia, el tiempo dado en días desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha del evento se transformó en meses, dividiéndolo entre 30.

9.7 Función de supervivencia

En la tabla 5 se muestra la función de supervivencia observada en los pacientes, mediante el método Kaplan Meier, con la probabilidad de supervivencia y sus respectivos intervalos de confianza.

Tabla 5. *Supervivencia de los pacientes método Kaplan Meier dado en meses*

Intervalo		Total	Muertes	Pérdidas	Sobrevivida acumulada	IC (95%)	
						Inferior	Superior
0	12	114	54	28	0.4600	0.3603	0.5539
12	24	32	6	2	0.3710	0.2707	0.4712
24	36	24	9	1	0.2289	0.1408	0.3299
36	48	14	1	4	0.2098	0.1240	0.3109
48	60	9	2	3	0.1539	0.0732	0.2619
60	72	4	1	1	0.1099	0.0356	0.2319
72	84	2	0	2	0.1099	0.0365	0.2319

Fuente: Autor.

En la salida de Stata se estima la supervivencia por intervalos de tiempo dado en meses por el método de Kaplan-Meier; entre el mes 0 y el mes 12 habían 114 pacientes en los cuales ocurrieron 54 eventos y 28 censuras, con una probabilidad de supervivencia de 46%, IC 95% (0.36-0.55)

La tasa de supervivencia a uno, tres y cinco años fue: del 46%, 22.9% y 15.4% respectivamente, como se muestra en la tabla 5.

Tabla 6. Supervivencia global de los pacientes

Total observaciones 114
Exclusiones 0
Fallas 73
Tiempo total de análisis de riesgo 1371.733 t=0
Lista de entrada observada t=0
Ultima salida observada t=76.5
Falla_d: estado_vital_ultimo_contacto==1
Tiempo de análisis: (fecha final nuevo origen/30
Origen: tiempo fecha diagnóstico

	Tiempo a riesgo	Tasa de incidencia	Número de sujetos	Tiempo de supervivencia		
				25%	50%	75%
Total	1371.73333	0.0532173	114	1.466667	6.566667	31.66667

Fuente: Autor.

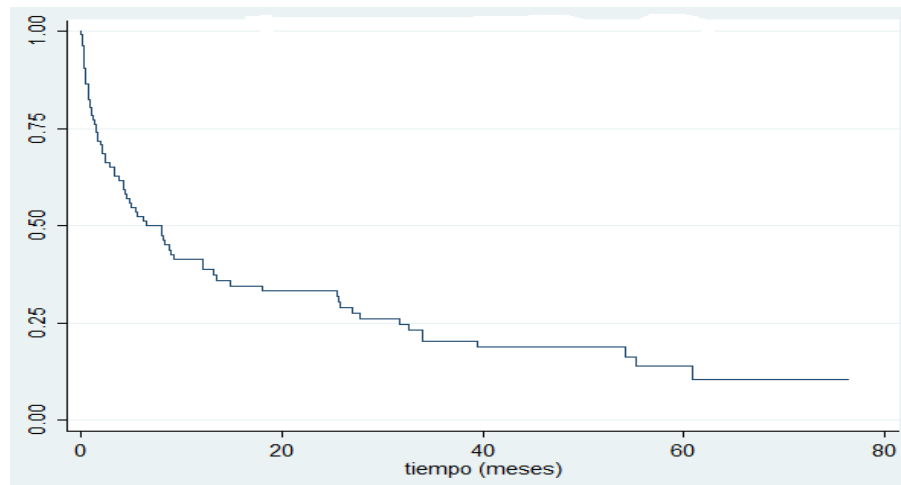
En la salida de Stata se puede evidenciar que se realizaron 114 observaciones, cero exclusiones, se presentaron 73 eventos, con un tiempo de observación de 1371.733 meses en total. La mediana de la supervivencia fue de 6.5 meses.

Los factores pronósticos de supervivencia global a 5 años en los pacientes con CG, estuvieron en relación con la edad, el tratamiento, metástasis y compromiso ganglionar.

9.8 Estimación de la supervivencia global de los pacientes con cáncer gástrico

A continuación se presenta la gráfica Kaplan Meier con la supervivencia global de los pacientes con cáncer gástrico.

Grafica 2. Supervivencia Global – Kaplan Meier.

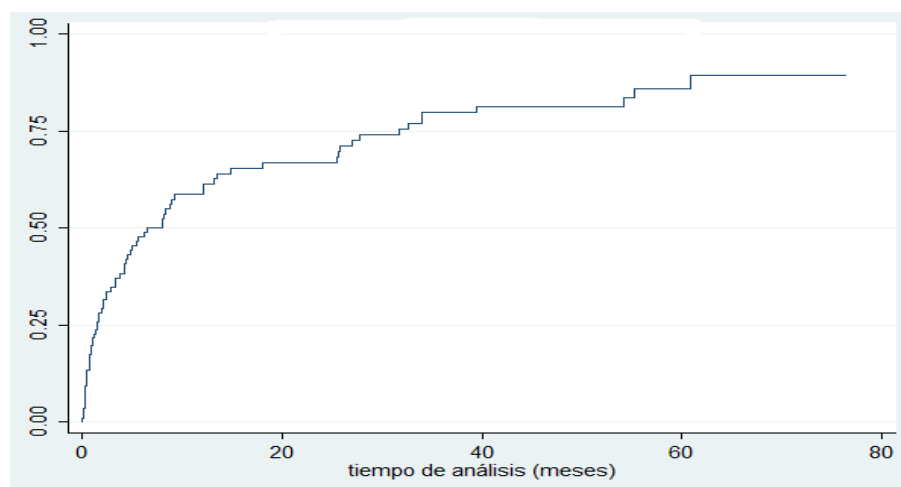


Fuente: Autor.

En la gráfica 2, se muestra la supervivencia global de los pacientes con CG. Se evidencia una rápida caída en los primeros 5 meses, la cual se suaviza en seguida de este tiempo, y se mantiene hasta los 60 meses. La mediana de supervivencia es de 5.6 meses.

A continuación se presenta la gráfica de fallas de los pacientes con cáncer gástrico

Gráfica 3. Función de riesgo acumulado.



Fuente: Autor.

9.9 Análisis bivariado

Para analizar las covariables de interés para el modelo del estudio con respecto al tiempo, se utilizó el test de Log-Rank, mediante el cual se evaluó la hipótesis nula (la supervivencia es igual) de la función de supervivencia para los grupos de estas variables a través de la distribución Chi cuadrado.

El valor de P derivado de la prueba de Chi cuadrado para las variables que tuvieron significancia estadística fue la siguiente: Edad ($P < 0.001$), grado histológico ($P < 0.001$), pérdida de peso ($P = 0.0047$), metástasis ($P = 0.0002$), compromiso ganglionar ($P = 0.0032$); luego se rechaza la hipótesis nula de no asociación de estas variables con el pronóstico en cáncer gástrico, concluyendo que las distribuciones no son iguales, que no tienen la misma función de supervivencia. La covariable tratamiento ($p = 0.0502$) se incluyó en el modelo de Cox aunque no fue estadísticamente significativa, sin embargo se incluyó en el modelo final por interés clínico.

El valor de P derivado del test de Chi cuadrado para las covariables donde no hubo diferencia estadísticamente significativa fueron las siguientes: sexo ($P = 0.7679$), EPS ($P = 0.5135$), procedencia ($P = 0.0663$), clasificación de Borrmann ($P = 0.0502$), ubicación endoscópica del tumor ($P = 0.8144$). El resultado del test de Log-Rank se muestra en la tabla 7. Se realizó además un modelo alternativo de la regresión de Cox, donde se incluyeron las variables procedencia y clasificación macroscópica de Borrmann, dado su plausibilidad biológica, e interés clínico.

Tabla 7. Resultado del test de Log-Rank.

Características	Log-Rank test		P
	Eventos observados	Eventos esperados	
Sexo			
Femenino	25	26.21	0.7679
Masculino	48	46.79	
Edad	73	73.000	0.000
EPS			
Contributivo	15	17.36	0.5135
Subsidiado	58	55.64	
Procedencia			
Urbano	11	17.68	0.0663
Rural	62	55.32	
Clasificación de Borrmann			
Borman3	19	17.07	0.0502
Borman4	11	5.89	
Borman5	17	14.53	
Otro	26	35.51	
Tipo histológico			
Difuso	29	25.48	0.0157
Intestinal	24	34.85	
Otro	20	12.67	
Grado Histológico			
Pobremente diferenciado	39	34.25	0.0101
Moderadamente diferenciado	18	18.03	
Bien diferenciado	14	9.32	
Otro	2	11.41	
Tratamiento			
Gastrectomía	19	12.91	0.0586
Paliativo	54	60.09	
Pérdida de peso			
No pérdida de peso	12	22.93	0.0047
Si pérdida de peso	61	50.07	
Metástasis			
No metástasis	26	41.4	0.0002
Si metástasis	47	31.6	
Compromiso ganglionar			
No compromiso ganglionar	25	37.36	0.0032
Si compromiso ganglionar	48	35.64	
Ubicación endoscópica del tumor			
Antro	29	28.26	0.8144
Cardias	16	14.32	
Cuerpo	28	30.41	

Fuente: Autor.

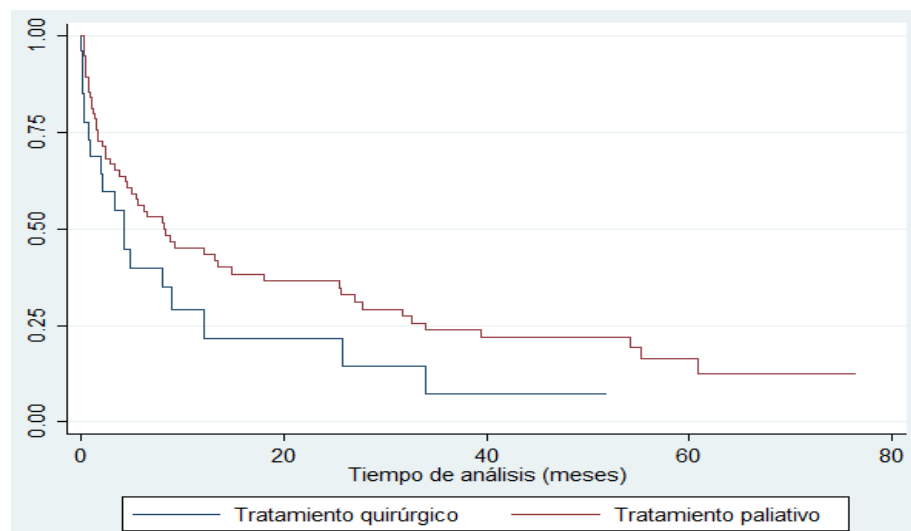
9.10 Análisis grafico variables significativas

En las siguientes gráficas se analiza los tiempos de supervivencia de tratamiento (por interés clínico), procedencia, metástasis y compromiso ganglionar, las cuales fueron estadísticamente significativas en el test de Log-Rank.

Gráfica de supervivencia de Kaplan-Meier para la variable tratamiento

A continuación se presenta la gráfica de supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico que recibieron tratamiento quirúrgico frente a los que recibieron tratamiento paliativo.

Gráfica 4. Supervivencia global de los pacientes por tratamiento quirúrgico



Fuente: Autor.

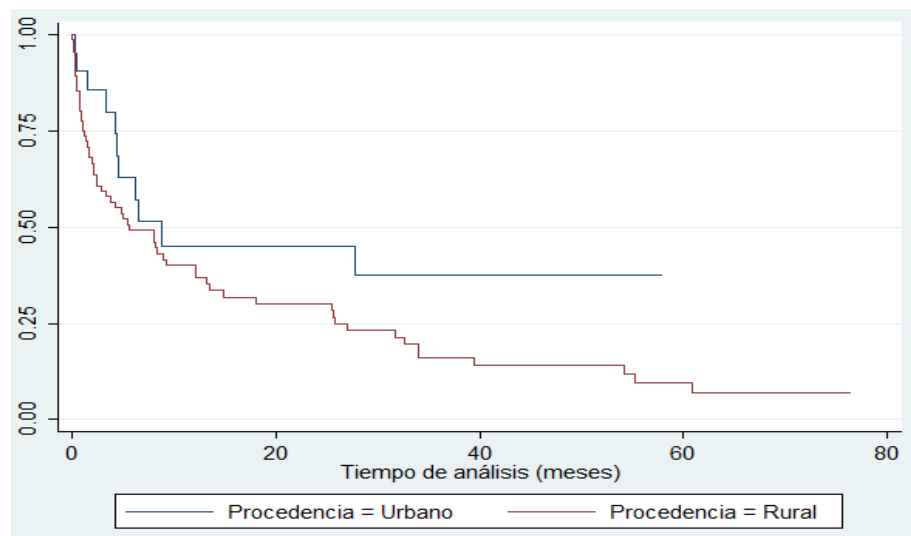
En la gráfica 4 se analiza el tiempo de supervivencia de los pacientes con CG teniendo en cuenta el tratamiento, se observa una diferencia muy estrecha entre los grupos contrastados, el tratamiento quirúrgico conlleva menor supervivencia, mientras el tratamiento paliativo está

asociado a mayor sobrevida.

Gráfica de supervivencia de Kaplan-Meier para la variable procedencia.

A continuación se presenta la gráfica de supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico, por procedencia urbano frente a rural.

Gráfica 5. Supervivencia global de los pacientes por procedencia



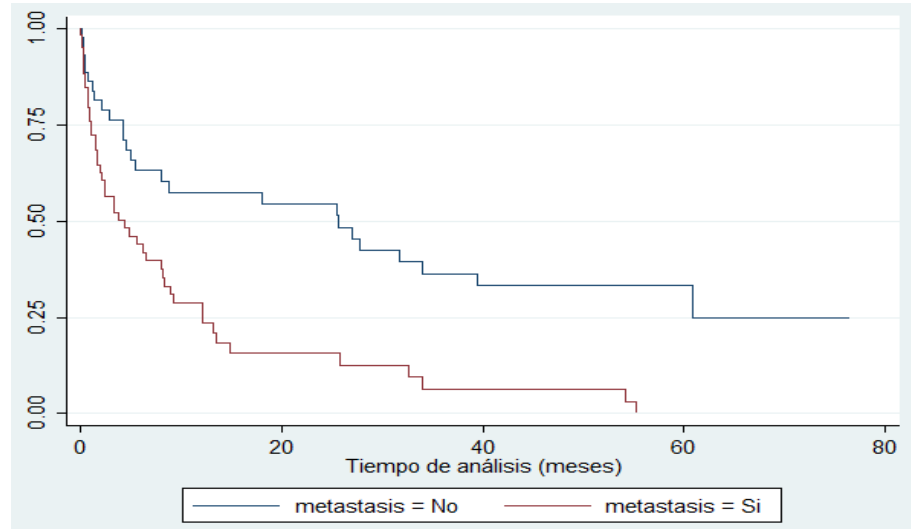
Fuente: Autor.

En la gráfica 5, se analiza el tiempo de supervivencia de los pacientes teniendo en cuenta la procedencia, aunque las medianas de supervivencia son similares, la supervivencia es mejor para los pacientes de zona urbana.

Gráfica de supervivencia de Kaplan-Meier para la variable metástasis.

A continuación se presenta la gráfica de supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico con presencia de metástasis frente a no metástasis.

Gráfica 6. Supervivencia global de los pacientes por metástasis



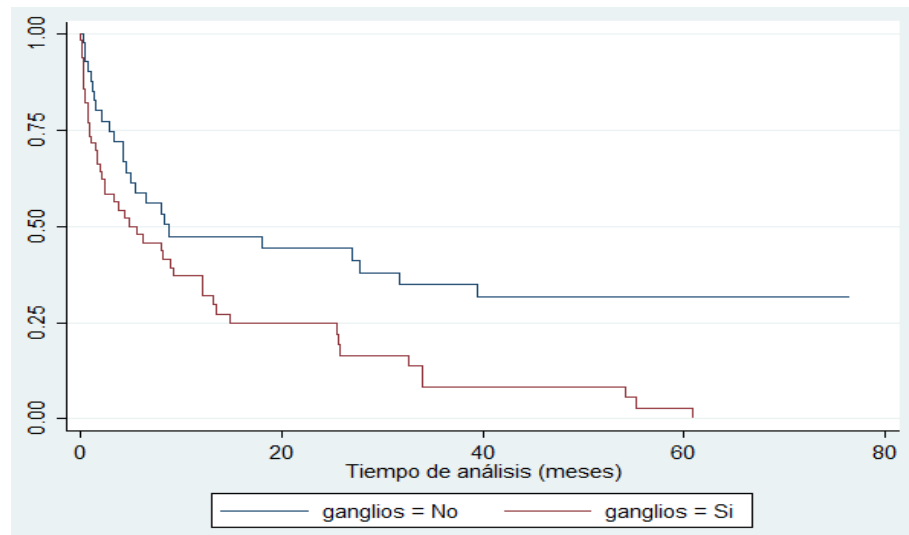
Fuente: Autor.

En la gráfica 6, se analiza el tiempo de supervivencia de los pacientes con CG teniendo en cuenta la presencia de metástasis, se evidencia una diferencia importante en la mediana de supervivencia, donde los pacientes sin metástasis viven más que los que tienen metástasis.

Gráfica de supervivencia de Kaplan Meier para la variable compromiso ganglionar.

A continuación se presenta la gráfica de supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico, con compromiso ganglionar y sin compromiso ganglionar.

Gráfica 7. Supervivencia global de los pacientes por compromiso ganglionar



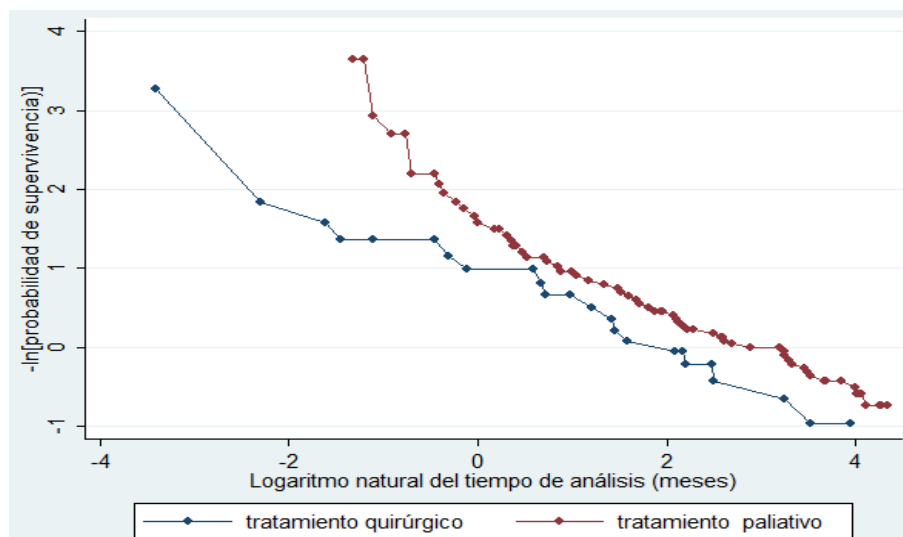
Fuente. Autor.

En la gráfica 7, se analiza el tiempo de supervivencia de los pacientes con CG, teniendo en cuenta el compromiso ganglionar, se observa que el tiempo de supervivencia es mejor para los pacientes que no tienen compromiso ganglionar, frente a los que sí lo tienen.

9.11 Validación gráfica del supuesto de riesgos proporcionales de Cox

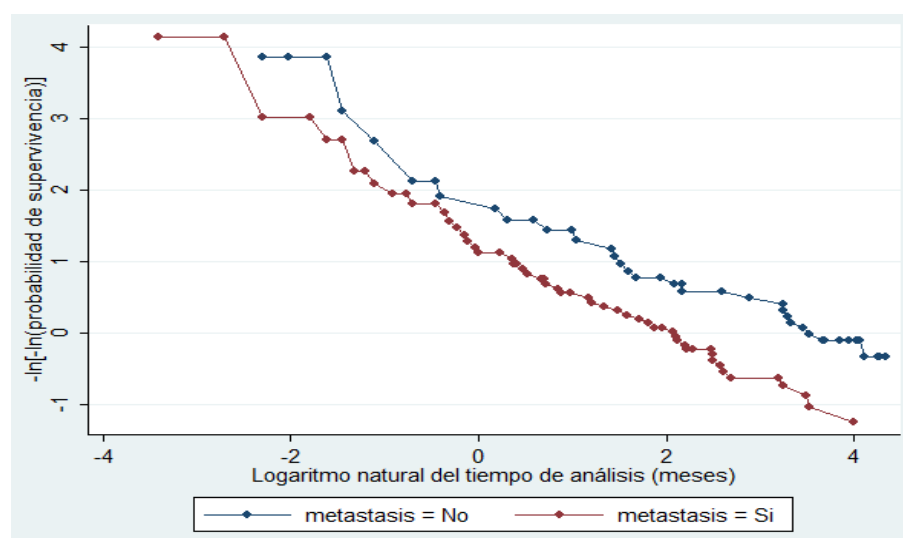
El análisis gráfico permitió evidenciar que las variables que cumplen con el supuesto de los riesgos proporcionales de Cox fueron el tratamiento quirúrgico, metástasis y compromiso ganglionar. Para aceptar el supuesto, las curvas de las gráficas no se deben cruzar y ser más o menos paralelas. En el eje de las abscisas “X”, se encuentra el logaritmo natural del tiempo de análisis de supervivencia, y en el eje de las ordenadas “Y”, el logaritmo del logaritmo negativo de la probabilidad de supervivencia. La validación de los supuestos de proporcionalidad de Cox se presenta en las gráficas 8, 9 y 10.

Gráfica 8. Supuesto de proporcionalidad tratamiento quirúrgico



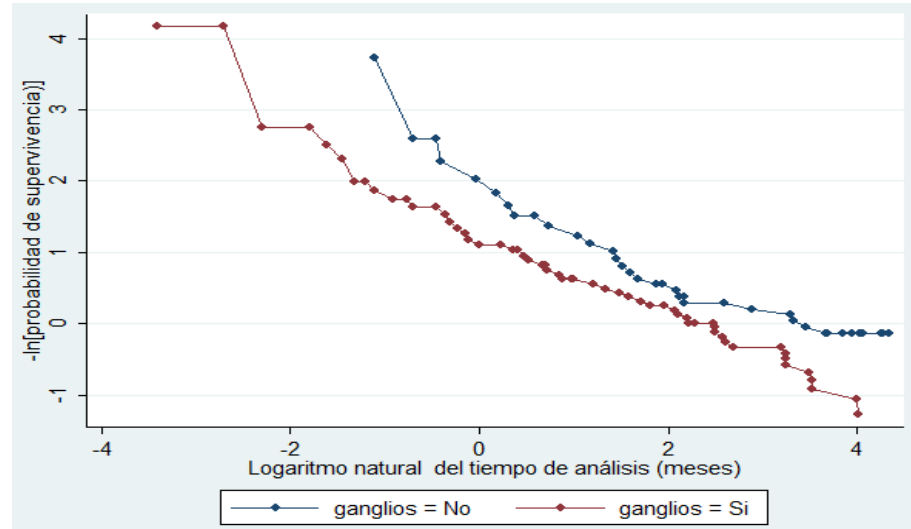
Fuente. Autor.

Gráfica 9. Supuesto de proporcionalidad metástasis



Fuente. Autor.

Gráfica 10. Supuesto de proporcionalidad compromiso ganglionar



Fuente. Autor.

9.12 Construcción del modelo de regresión

Previo a la construcción del modelo, se realizó la verificación gráfica de los supuestos de riesgos proporcionales de Cox de los diferentes grupos de variables, donde se observó que cumplieron con estos supuestos para ser ingresadas al modelo, las variables metástasis y compromiso ganglionar. El tratamiento quirúrgico se incluyó en el modelo por interés clínico, ya que no fue estadísticamente significativa en el análisis bivariado $p=0,0596$.

Teniendo en cuenta el resultado del análisis gráfico y el resultado del análisis bivariado del test de Log-Rank, las variables que fueron estadísticamente significativas para ingresarlas en el modelo de regresión de Cox fueron: tratamiento quirúrgico, edad, metástasis y compromiso ganglionar. Una vez realizado este primer análisis, se observó que continuaban siendo estadísticamente significativas: tratamiento quirúrgico, HR = 0,53 (IC 95%: 0,31-0,92,

p=0,025), edad, HR = 1,02 (IC 95%: 1,00-1,04, p=0,006), y metástasis, HR = 2.5 (IC 95%: 1,5-4,3, p<0,000), en tanto que no fue estadísticamente significativo el compromiso ganglionar, con un HR = 0,6 (IC 95%: 0,30-1,19, p=0.146); por tal razón, esta última variable se excluyó del modelo final. En el modelo ajustado de la regresión de Cox, el tratamiento quirúrgico, presentó un cambio de dirección con respecto al análisis bivariado, resultado que sería atribuible posiblemente al sesgo de confusión generado por las covariables procedencia, compromiso ganglionar y clasificación macroscópica de Borrmann, así como el aventajamiento en el diagnóstico.

9.13 Regresión de Cox modelo final

Tabla 8. Regresión de COX modelo final

Regresión de Cox ajustado	HR	IC (95%)		P
		Inferior	Superior	
Tratamiento qx	0.5366084	0.3119213	0.9231448	0.025
Edad	1.026626	1.007625	1.045985	0.006
Metástasis	2.578089	1.535449	4.328729	0.000

Fuente: Autor

En los pacientes con cáncer gástrico que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, se observó que tuvieron una disminución del riesgo de morir en un 46.4%, a lo largo del estudio, en comparación de aquellos que no recibieron tratamiento quirúrgico, cuando se ajusta por las covariables edad y metástasis.

- Por cada año más de edad que tenga cada paciente, aumenta el riesgo de morir en un 2.6%, cuando se ajusta por las covariables tratamiento quirúrgico y metástasis.

- El hecho de tener metástasis es un factor que aumenta en un 2,57% el riesgo de morir por cáncer gástrico, cuando se ajusta por las demás covariables.

9.14 Modelo alternativo de la Regresión de Cox

Tabla 9. Regresión de COX modelo alternativo

Regresión de Cox	HR	IC (95%)		P
		Inferior	Superior	
Tratamiento Qx	0,4537	0,2570	0,8008	0,006
Edad	1,0277	1,0072	1,0485	0,008
Metástasis	2,1821	1,2794	3,7219	0,004
Procedencia	1,4725	0,7669	2,9030	0,264
Clasificación Borrmann				
1	1,8254	0,8166	4,0802	0,143
2	1,0145	0,5120	2,0090	0,967
3	0,691	0,3791	1,2594	0,228

Fuente: Autor

En la tabla 9 se presenta el modelo alternativo de la regresión de Cox, donde se incluyeron además las variables procedencia y clasificación macroscópicas de Borrmann, consideradas de interés clínico, en las cuales se observó en el análisis bivariado plausibilidad clínica con un valor de $p=0.06$ y 0.05 respectivamente. El objeto de este modelo fue evaluar el posible sesgo de confusión, donde se evidenció que se intensificó el efecto a favor del tratamiento quirúrgico.

9.15 Ecuación del modelo

$$HR = e^{(\beta_1 \text{Tratamiento} + \beta_2 \text{Edad} + \beta_3 \text{Metástasis})}$$

El modelo no hace suposiciones sobre la forma de $h_0(t)$.

Según el modelo, **la razón de hazards** entre el individuo j y el individuo m, es:

$$\frac{h_j(t/x_{1j}, x_{2j}, x_{3j}, \dots, x_{pj})}{h_m(t/x_{1m}, x_{2m}, x_{3m}, \dots, x_{pm})} = \frac{e^{B_1 X_{1j} + B_2 X_{2j} + B_3 X_{3j} + \dots + B_p X_{pj}}}{e^{B_1 X_{1m} + B_2 X_{2m} + B_3 X_{3m} + \dots + B_p X_{pm}}}$$

Si todos los valores de las variables, excepto los de la variable x_1 , son iguales para los individuos j y m, entonces la razón de hazards de j y m, dado que $x_{1j} = 1$ y $x_{1m} = 0$, es:

$$h_j(t/x_{1j} = 1)/h_m(t/x_{1m} = 0) = \frac{e^{B_1(1)}}{e^{B_1(0)}} = e^{B_1}, \text{ entonces,}$$

$$h_j(t/x_{1j} = 1) = h_m(t/x_{1m} = 0) e^{B_1}$$

Es decir que el hazard para el individuo j que tiene el valor 1 en la variable X_1 , es igual a e^{B_1} veces el hazard para el individuo m que tiene el valor 0 en la variable X_1 .

$$h_j(t/x_{1j}, x_{2j}, x_{3j}) = h_0(t) e^{B_1 X_{1j} + B_2 X_{2j} + B_3 X_{3j}}$$

X_1 = tratamiento

X_2 = edad

X_3 = metástasis

$$h_j(t/x_{1j}, x_{2j}, x_{3j}) = h_0(t) e^{B_1 \text{tratamiento} + B_2 \text{Edad} + B_3 \text{metástasis}}$$

$\beta_1 = -0.6225$, entonces la razón de riesgos, e^{β_1} , es igual a 0.5366. $\beta_2 = 0.02628$, entonces la razón de riesgos, e^{β_2} es igual a 1.0266. $B_3 = 0.9470$ entonces la razón de riesgos, e^{β_3} , es igual a 2.5780.

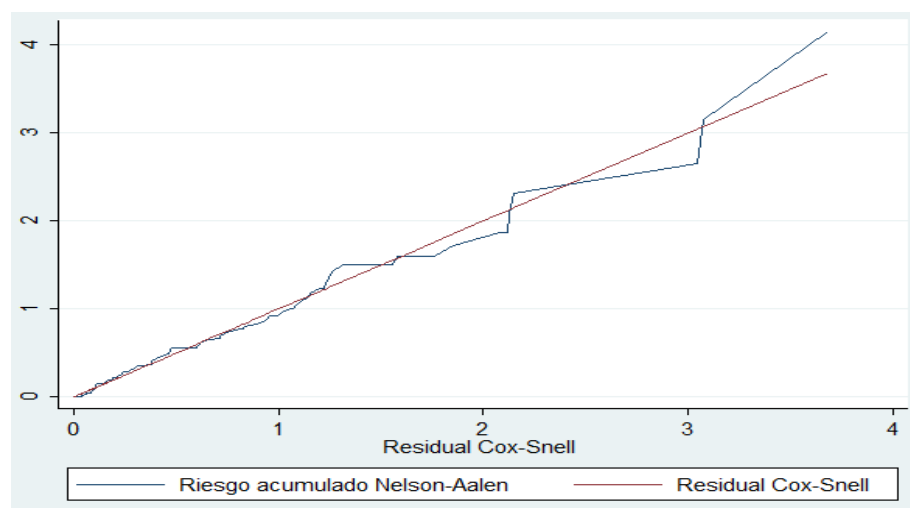
9.16 Análisis de los residuales

A continuación se presenta el gráfico de los residuales de Cox-Snell por medio del cual se examina la bondad de ajuste del modelo.

En el gráfico se puede observar que el modelo se ajusta bien a los datos, desde el inicio del periodo de seguimiento hasta aproximadamente la mitad del tiempo de análisis, de ahí en adelante, el ajuste pareciera ser relativamente bueno, en el resto del periodo de seguimiento.

En el gráfico 11 se presenta el riesgo y residuales de Cox Snell.

Gráfico 11. Riesgos y residuales de Cox Snell



Fuente: Autor.

9.17 Evaluación formal de los sesgos

Censuras informativas Vs censuras administrativas o no informativas

En la tabla 9 se presenta la evaluación formal de la relación de las censuras informativas vs censuras no informativas, mediante el test de Chi cuadrado (χ^2).

Tabla 9. Censuras informativas Vs censuras administrativas

Características	Test exacto de Fisher
	P
Sexo	
Femenino	0.565
Masculino	
EPS	
Contributivo	0.1075
Subsidiado	
Procedencia	
Urbano	0.2321
Rural	
Tratamiento	
Gastrectomía	0.4271
Paliativo	
Pérdida de peso	
No pérdida de peso	0.0009
Si pérdida de peso	
Metástasis	
No metástasis	0.0036
Si metástasis	
Compromiso ganglionar	
No compromiso ganglionar	0.0037
Si compromiso ganglionar	

Fuente: Autor.

Se evaluó la asociación de las variables de los grupos expuestos y no expuestos, para comparar su semejanza o diferencia, en esta primera parte se compararon las censuras informativas Vs las censuras no informativas. En el resultado obtenido, las variables sexo, EPS, procedencia, y tratamiento quirúrgico, presentaron un valor de $p > 0.05$, por lo cual la decisión fue no rechazar H_0 , concluyendo que en este grupo de variables son independientes, en tanto que en las variables pérdida de peso, metástasis y compromiso ganglionar se obtuvo un valor de $p < 0.05$, por lo cual la decisión fue rechazar H_0 y se concluyó que las variables son dependientes, que efectivamente hay asociación entre estas.

Censuras informativas Vs fallas

A continuación en la tabla 10 se presenta el resultado de las medidas de asociación entre los sujetos que fueron censurados por pérdida de seguimiento (censura informativa) frente a los sujetos que presentaron el evento (falla). En el análisis se presentan las variables que cumplieron con los supuestos del estadístico chi cuadrado (χ^2). Las variables tipo histológico y grado histológico no cumplieron con dichos supuestos, por lo cual debieron ser analizadas con el test exacto de Fisher.

Tabla 10. Censuras informativas Vs fallas

Características	χ^2		P
	Falla	Censura informativa	
Sexo			
Femenino	25	13	0.2656
Masculino	48	19	
EPS			
Contributivo	15	3	0.081
Subsidiado	58	9	
Procedencia			
Urbano	11	8	0.1121
Rural	62	24	
Tratamiento			
Gastrectomía	19	7	0.325
Paliativo	54	25	
Pérdida de peso			
No pérdida de peso	12	8	0.1528
Si pérdida de peso	61	24	
Metástasis			
No metástasis	26	16	0.0831
Si metástasis	47	16	
Compromiso ganglionar			
No compromiso ganglionar	25	15	0.1102
Si compromiso ganglionar	48	17	

Fuente: Autor.

Al realizar las medidas de asociación entre las variables de los pacientes censurados vs los que presentaron el evento, mediante el estadístico chi cuadrado, ninguna variable tuvo un valor $p < 0,05$, por lo cual la decisión fue no rechazar H_0 , la conclusión fue que las variables son independientes, es decir que no hay asociación. De acuerdo con el estadístico, entre estas variables no hay asociación, lo cual implica que hay un sesgo en las estimaciones del estudio. Las variables grado histológico y tipo histológico no cumplieron con los supuestos de chi cuadrado, por lo cual se utilizó la test exacto de Fisher.

10. Discusión

-El estudio encontró que los factores pronósticos asociados a la supervivencia de los pacientes con CG en el departamento de Boyacá fueron el tratamiento quirúrgico, la edad y el grado de compromiso metastásico. La muestra de los 114 pacientes diagnosticados está distribuida en todo el territorio de los diferentes municipios que conforman las 13 provincias del departamento, excepto La Libertad, donde no se registró ningún caso en el periodo de observación.

- El estudio encontró que fue bajo el número de pacientes con indicación quirúrgica (23.6%) con respecto al total de la muestra. Debido a que al momento del diagnóstico la mayor proporción de pacientes presentaban CG en estadios avanzados, como consecuencia la supervivencia global a 5 años fue del 15.3%, siendo menor que el promedio nacional de 16% (12). Dentro de las razones a mencionar que pueden explicar estos pobres resultados en supervivencia de los pacientes con CG estudiados en el hospital de referencia, se destacan las siguientes: Las posibles fuentes de sesgo en el estudio, las cuales estuvieron dadas en torno a la forma de seleccionar la muestra, ya que al comienzo del estudio se tomó un grupo de sujetos que fueron atraídos hacia el principal centro de referencia de III nivel de complejidad en el departamento, los cuales pudieron contribuir con un sesgo de inmigración (sesgo de selección), adicionalmente, los pacientes que se perdieron durante el seguimiento, o que murieron por otra causa (censura informativa) introdujeron un sesgo emigrativo por pérdida de seguimiento, lo cual pudo afectar las estimaciones obtenidas en los sujetos que efectivamente presentaron el evento. De otra parte la no comparabilidad entre dos grupos de expuestos y no expuestos, pudo ser causa de sesgo de confusión. Para el control de los sesgos

de selección y pérdidas durante el seguimiento, se propuso realizarlo mediante el diseño metodológico del estudio, en tanto que el control de los sesgos de confusión se realizó mediante el análisis estratificado.

El estudio pudo haber tenido otro problema asociado con la supervivencia, y fue un posible sesgo de aventajamiento en el tiempo de diagnóstico(80), dado que el tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico se relaciona con el pronóstico; un grupo de sujetos pudieron haber tenido un tiempo de evolución considerable con la enfermedad no detectada, frente a otros sujetos que pudieron haber llevado un tiempo más corto con la enfermedad, este aspecto también debió ser considerado en el resultado de la estimación de la supervivencia, sobre todo en el tratamiento quirúrgico.

Los pacientes sintomáticos deben ser remitidos al III nivel de complejidad del departamento para ser diagnosticados y tratados (71), donde los tiempos de acceso y la oportunidad al diagnóstico son prolongados y están limitados por los trámites administrativos de las autorizaciones entre la IPS de tercer nivel y las empresas administradoras de planes de beneficios (EAP).

-En el análisis visual de los tiempos de supervivencia, mediante el método Kaplan Meier, y en el análisis bivariado, los pacientes con tratamiento paliativo, tuvieron mejor supervivencia, con respecto a los que recibieron tratamiento quirúrgico, sin embargo esa diferencia no fue estadísticamente significativa con un valor de $p= 0.0596$. Este resultado fue atribuible a diferentes razones: En el estudio hubo un sesgo de selección, ya que al comienzo del estudio, el grupo de sujetos que conformaron la muestra fueron atraídos al principal centro de referencia del departamento por la necesidad de un diagnóstico y tratamiento terapéutico, lo cual constituyó un sesgo de tipo inmigrativo. Otros factores importantes, fueron las

características del tumor y de los pacientes, capaces de influenciar la supervivencia, dentro de estas se destacaron el grado y tipo histológico, la procedencia, el estatus socioeconómico. El condicionamiento de los sujetos del estudio a ser remitidos al principal centro de tercer nivel referencia, por un lado, y por otro, las características del tumor y de los pacientes, pudieron distorsionar las asociaciones existentes entre el tratamiento y la sobrevida. La mayoría de los pacientes, a 16 de 27 operados, les realizaron tratamiento quirúrgico agresivo, con gastrectomía total, la cual tiene mayor morbilidad (61). El tratamiento quirúrgico mejora la supervivencia de los pacientes con CG en estadio inicial, en tanto que la mayoría de los pacientes del estudio se encontraban con la enfermedad en estadios avanzados. Menos del 50% de los pacientes, recibieron terapia adyuvante (66), la cual ha mejorado la supervivencia global a 5 años en los pacientes luego del tratamiento quirúrgico.

-Los hallazgos del estudio destacan la importancia de conocer los factores pronósticos de los pacientes afectados por CG en el departamento, donde la supervivencia está por debajo del nivel nacional, con el fin de identificar los grupos poblacionales en riesgo mediante programas de cribado, de promoción y prevención de esta patología, con el objetivo de hacer diagnósticos tempranos y tratamientos oportunos, mejorando la seguridad y la atención de los pacientes.

-Como se anotó anteriormente, las variables significativamente asociadas con la sobrevida en este estudio fueron la edad, el tratamiento quirúrgico y el compromiso metastásico, las cuales se asemejan a lo reportado en la literatura. La edad mediana fue 66.5, con un rango entre 18 y 93 años, lo que significa que el 50% de los pacientes del estudio están por encima de los 66 años, lo cual corresponde al grupo de mayor incidencia como esta descrito usando

los datos del SEER (45). La edad centrada en el valor menor (18 años) fue un factor pronóstico de supervivencia estadísticamente significativo con un HR ajustado = 1.02, IC 95% (1.00-1.04), $p=0.006$. Esto es consistente con los resultados obtenidos en el estudio realizado en los Estados Unidos con los datos del SEER y en China (46), donde evidencian que la edad avanzada es un factor de mal pronóstico. El aumento en la expectativa de vida hace que cada vez sea mayor el grupo poblacional de edad avanzada, lo cual supone un aumento en la tasa de incidencia y mortalidad de pacientes con CG en el departamento, lo cual hace que sea urgente un programa de tamización y diagnóstico.

-La cirugía con intención curativa, es la mejor opción terapéutica para los pacientes con CG cuando se realiza en estadios tempranos, y es a su vez uno de los factores pronósticos más importantes. En el estudio, el tratamiento quirúrgico fue estadísticamente significativo con un HR ajustado 0,53 IC 95% (0,31-0,92) $p=0.025$. Este resultado es consistente con lo reportado en estudios usando la base de datos del SEER (49), donde se estimó mejor supervivencia en los Asiáticos con respecto a los caucásicos, en pacientes tratados quirúrgicamente.

- Con relación a la metástasis, el estudio encontró diferencias estadísticamente significativas con HR ajustado 2,5 IC 95% (1,5- 4,3) $p<0,001$ en pacientes con metástasis respecto a los que no tienen metástasis. Este resultado es consistente con lo encontrado en la literatura (50) .

- La supervivencia global a 5 años para los pacientes del estudio fue de 15,3% IC 95% (7,3- 26), este resultado evidencia que la supervivencia por CG en los pacientes del departamento de Boyacá es menor a la observada en otros estudios realizados en Colombia

(22), donde se estimó una supervivencia del 17% con los registros poblacionales de Cali. Castro PA, realizó un estudio en pacientes con cáncer gástrico en el Hospital Militar Central y estimó una supervivencia global a 5 años de 24.6% IC 95% (10,4- 41,8). Los resultados del estudio permiten deducir que la baja supervivencia del CG en el departamento tiene una dimensión mayor a la esperada, diferencia que podría ser atribuida, al diagnóstico tardío de CG en la mayoría de los pacientes, donde se encontraron tumores macroscópicamente en estadios avanzados, con pobre pronóstico de supervivencia.

- La mediana de la supervivencia global de los pacientes del estudio fue de 6,5 meses, lo cual es equiparable a lo encontrado en la literatura, que reporta supervivencias de 6 – 8 meses (19).

El estudio evidenció que no existe diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia de hombres frente a mujeres, es decir tienen el mismo riesgo de morir en comparación con los hombres ($p= 0,443$) (1), sin embargo, lo reportado en la literatura los hombres tienen mayor riesgo de morir en comparación con las mujeres ($p= 0,001$) (45).

El estudio evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre la supervivencia de los pacientes con tumores gástricos con grado histológico pobremente diferenciado ($p=0,010$) en comparación con aquellos que tenían un tumor bien diferenciado histológicamente, sin embargo en la literatura se reporta que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el grado del tumor pobremente diferenciado y la supervivencia ($p= 0,05$).

La localización endoscópica del cáncer gástrico en el estómago proximal fue la más

frecuente, al igual que en los países de occidente, encontrando que en el cardias y el cuerpo se distribuyó con el 21.0% y 38.3% respectivamente, lo cual es comparable con los estudios epidemiológicos existentes al respecto(88).

Las tasas de incidencia y mortalidad por CG son mayores en estratos socioeconómicos bajos, sin embargo, en el estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas por régimen de afiliación (subsidiado vs contributivo), tampoco por área de procedencia (rural vs urbano), considerando que el estrato socioeconómico bajo, corresponde en el estudio a pacientes del régimen subsidiado sin capacidad de pago, provenientes de área rural.

La supervivencia global de los pacientes con CG en el hospital de referencia de III nivel en Tunja fue del 15.3% a 5 años, lo cual es comparable con los estudios existentes, donde la supervivencia global está entre el 5% y el 15,3%, cuando el diagnóstico endoscópico se hace en estadios III y IV (Velde, 1993; 1-103) (Japón EU Schlemper R, 1997). La supervivencia global de los pacientes del estudio con cáncer gástrico a uno, tres y cinco años fue de 46%, 22.8% y 15,3% respectivamente, lo cual es comparable con los estudios existentes, cuando el diagnóstico endoscópico se hace en estadios III y IV.

En Chile, uno de los países equiparables a Colombia en Latinoamérica, se realizó un estudio con 445 pacientes en la población de Valdivia, estimando una supervivencia a 5 años de 12.3% (IC del 95%: 9.1 a 16,1) (89). Estos resultados son muy similares a los resultados estimados en los pacientes de este estudio.

11. Conclusiones

- El estudio de supervivencia de cáncer gástrico en el hospital de tercer nivel de referencia permitió evidenciar que la edad, el tratamiento quirúrgico, y la metástasis son los factores pronósticos independientes significativos en la supervivencia global de pacientes.

- El estudio de supervivencia de cáncer gástrico en el hospital de tercer nivel de referencia permitió evidenciar que el sexo, la procedencia, y el tipo de afiliación al régimen de seguridad social en salud, no son factores pronósticos significativamente asociados a la supervivencia global en los pacientes del estudio.

- En el departamento de Boyacá, el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico debe ser reconocido como un problema de salud pública, para disminuir la morbi-mortalidad que éste genera, mediante la detección de los casos en estadios más tempranos, mediante el conocimiento de los factores pronósticos de supervivencia en la población.

- Con la información del estudio, debe considerarse el diseño de estrategias para canalizar la población identificada con factores de riesgo, y acotar los intervalos de tiempo desde la presentación clínica del paciente, el diagnóstico histopatológico y el tratamiento quirúrgico.

- El conocimiento de los factores pronósticos de supervivencia en los pacientes con CG en el departamento de Boyacá, podría ser útil para formular proyectos de prevención primaria

en la población con factores de riesgo.

– En el presente estudio permite concluir que en el hospital se tiene un alto indicio de pacientes que son remitidos o que consultan con cáncer gástrico en estadios avanzados y que la distribución por edad y sexo continua siendo un poco más alta en hombres con edad promedio mayor a los 60 años.

12. Limitaciones del Estudio

Los resultados del estudio pueden tener limitaciones importantes en la interpretación de los resultados, debido a la naturaleza de las fuentes primarias de la información en medio físico, dejando de analizar algunas variables de importancia como, el nivel educativo, infección por *H. pylori*, clasificación TNM, marcadores tumorales, por falta de información o por estar incompleta. La falta de esta información pudo haber afectado el resultado del estudio, para haber controlado por TNM el tratamiento quirúrgico.

Una de las principales limitaciones es que la mayoría de los datos, fueron obtenidos de las historias clínicas como fuente primaria, donde en algunos casos no estaba completa la información, en vez de registros poblacionales de CG que son fuentes de información de mayor validez para este tipo de análisis.

Este estudio tiene limitaciones, como la naturaleza retrospectiva, hay un porcentaje significativo en que no se obtuvo información por vía telefónica para confirmar la supervivencia, lo cual puede afectar los desenlaces y las conclusiones derivadas.

Algunas covariables de gran importancia en la literatura tales como el sexo, tipo histológico, grado histológico, entre otras, no fueron significativas, ya que el poder del estudio estaría siendo afectado por el tamaño de la muestra de 114 pacientes, con aumento del error aleatorio, lo cual podría no detectar diferencias.

Por ser el Hospital San Rafael de Tunja el centro de referencia del departamento, donde

ingresaron remitidos los pacientes con CG en estadio avanzado y de peor pronóstico, estos pacientes conformaron la población de estudio, dado que no fue posible haber controlado el sesgo de selección inmigrativo al comienzo del estudio, lo cual pudo haber influido en la validez de las estimaciones del estudio.

El tamaño de la muestra de 114 pacientes pudo haber influido para aumentar el error aleatorio, sin embargo a este respecto, se calculó un posible tamaño de la muestra ($n=80$), donde se evidenció que con el tamaño de muestra de ($n=114$), fue posible estimar diferencias estadísticamente significativas, pero limitado a algunas variables, no como se esperaba en otras variables como sexo, procedencia, estrato socio económico, etc.

La información de las historias clínicas en medio físico con algunos registros ilegibles pudo generar un sesgo de medición, con el consecuente aumento del error sistemático.

En el análisis de supervivencia, se presentaron 41 pacientes censurados, de los cuales 10 fueron censuras administrativas no informativas y 31 censuras informativas, que podrían resultar en un sesgo de selección de tipo informativo. Estos pacientes aportaron un tiempo censurado conocido, pero un tiempo para el evento desconocido. Los diez pacientes con censuras administrativas no informativas son equiparables a los que continúan en el estudio, lo cual pudo generar un sesgo en el análisis (90). Estos tiempos censurados pudieron sobreestimar la supervivencia en los sujetos, lo cual influye en los resultados del estudio.

13. Referencias Bibliográficas

1. Ospina NJ, Rubiano VJ, Ferro MR. Cancer gástrico. Asoc Colomb Cirugia, Guías manejo en Cir [Internet]. 2009;1(1):1–29. Available from: http://www.ascolcirugia.org/guíasCirugia/cancer_gastrico.pdf
2. Parkin DM. International variation. Oncogene [Internet]. 2004;23:6329–40. Available from: www.nature.com/onc
3. Jemal, A. Freddie Bray, J. Ferlay, E. Ward DF. Global Cancer Statistics. Am Cancer Soc. 2011;2011;61:69–90.
4. Gomceli I, Demiriz B, Tez M. Gastric carcinogenesis. World J Gastroenterol [Internet]. 2012;18(37):5164–70. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3468847&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. International Agency for Research of Cancer. The GLOBOCAN project [Internet]. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012 [cited 2017 Feb 28]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
6. Otero Regino W, Gómez MA, Castro D. Gastric carcinogenesis. Rev Colomb Gastroenterol. 2009;24(3):314–29.
7. Haley KP, Gaddy JA. Nutrition and Helicobacter pylori: Host Diet and Nutritional Immunity Influence Bacterial Virulence and Disease Outcome. Gastroenterol Res Pract. 2016;2016.
8. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer Statistics, 2006. CA Cancer J Clin. 2006;56:106–30.
9. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg

- [Internet]. 1993;218(5):583–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1243028&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Axon A, Hayes N, Raimes SA, al. et. Symptoms and diagnosis of gastric cancer at early curable stage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2017 Mar 9];20(4):697–708. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691806000278>
 11. Takaishi, Shigeo, Tomoyuki Okumura, Shuiping Tu, Sophie S.W. Wang, Wataru Shibata, Ramanathan Vigneshwaran, Shanisha A.K. Gordon, Yutaka Shimada, Wang TC. Identification of Gastric Cancer Stem Cells Using the Cell Surface Marker CD44. *Stem Cells*. 2009;27(5):1006–20.
 12. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: Analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* [Internet]. 2015;385(9972):977–1010. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
 13. Viúdez-Berral, Antonio; Miranda-Murua, Coro; Arias-de-la-Vega, Fernando; Hernández-García, Irene; Artajona-Rosino A, Vera-García ÁD-L. Current management of gastric cancer. *Rev Española Enfermedades Dig* [Internet]. 2012;104(3):134–41. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082012000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 14. Devita, Hellman and R. *Cáncer Principios & Practice of Oncología* [Internet]. 10th editi. 10th edición: Wolters Kluwer; 2011. 950-995 p. Available from: www.medilibros.com
 15. Jemal A, Bray F, Ferlay J. *Global Cancer Statistics*. *CA Cancer J Clin* [Internet].

- 1999;49(2):1,33-64. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10200776
16. Shum H, Rajdev L. Multimodality management of resectable gastric cancer: A review. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6(10):393–402.
 17. Pardo. C CR. Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011 [Internet]. Vol. 1, Instituto Nacional De Cancerologia. Bogotá, DC. , 2015; 2015. 148 p. Available from: www.cancer.gov.co
 18. Choi AH, Kim J, Chao J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World J Gastroenterol*. 2015;21(24):7343–8.
 19. CREW K. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2017 Mar 1];31(4):450–64. Available from: <http://www.seminoncol.org/article/S0093775404002428/fulltext>
 20. Tsukuma H, Ajiki W, Ioka A, Oshima A. Survival of cancer patients diagnosed between 1993 and 1996: A collaborative study of population-based cancer registries in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36(9):602–7.
 21. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric Adenocarcinoma Review and Considerations for Future Directions. *Ann Surg*. 2005;241(1):27–39.
 22. Bravo LE, García LS, Collazos PA. Cancer survival in Cali, Colombia: A population-based study, 1995-2004 [Internet]. Vol. 45, Colombia Médica. Cali; 2014 [cited 2017 Mar 1]. p. 110–6. Available from: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/1525/2586>
 23. American Cancer Society, American Cancer Society. What is stomach cancer? www.cancer.org/clinicaltrials [Internet]. 2012;2012:15;18;20. Available from:

<http://www.cancer.org/cancer/stomachcancer/overviewguide/stomach-cancer-overview-what-is-stomach-cancer%5Cnwww.cancer.org>

24. Hu B, Hajj N El, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):251–61.
25. American Cancer Society. Cancer Facts y Figures 2016. Cancer Facts Fig 2016. 2016;1–9.
26. Wang Z, Koh W-P, Jin A, Wang R, Yuan J-M. Composite protective lifestyle factors and risk of developing gastric adenocarcinoma: the Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer* [Internet]. 2017;116(5):679–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125822>0A<http://www.nature.com/doi/10.1038/bjc.2017.7>
27. Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut* [Internet]. 2004;53(6):775–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1774077&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: Increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(7):765–70.
29. Kim N, Shin CM. M1991 Stomach Cancer Risk in Gastric Cancer Relatives: Interaction Between *Helicobacter pylori* Infection and Family History of Gastric Cancer for the Risk of Stomach Cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2017 Mar 1];136(5):A-462. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508509621259/fulltext>
30. Correa P. Gastric cancer: an infectious disease. *Rev Colomb Cirugía* [Internet]. [cited

- 2017 Mar 1];26(2):111–7. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-75822011000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=es
31. Ngoan LT, Mizoue T, Fujino Y, Tokui N, Yoshimura T. Dietary factors and stomach cancer mortality. *Br J Cancer* [Internet]. 2002;87(1):37–42. Available from: www.bjcancer.com
 32. Jang B-G, Kim WH. Molecular pathology of gastric carcinoma. *Pathobiology* [Internet]. 2011;78(6):302–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104201>
 33. Nell S, Kennemann L, Schwarz S, Josenhans C, Suerbaum S. Dynamics of lewis b binding and sequence variation of the babA adhesin gene during chronic *Helicobacter pylori* infection in humans. *MBio*. 2014;5(6):1–11.
 34. Bae J, Kim EH. *Helicobacter pylori* Infection and Risk of Gastric Cancer in Korea : A Quantitative Systematic Review Final Selection of Related Articles. *J Prev Med Public Heal Prev Med Public Heal*. 2016;197–204.
 35. Cho J, Kang M-S, Kim K-M. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma and Specific Features of the Accompanying Immune Response. *J Gastric Cancer* [Internet]. 2016;16(1):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27104020>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4834615>
 36. Popat K, McQueen K, Feeley T. The global burden of cancer. *Best Pract Res Clin ...* [Internet]. 2013;27(4):399–408. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521689613000992>
 37. Schmidt B, Yoon SS. D1 versus D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *J Surg*

- Oncol. 2013;107(3):259–64.
38. Saikawa Y, Fukuda K, Takahashi T, Nakamura R, Takeuchi H, Kitagawa Y. Gastric carcinogenesis and the cancer stem cell hypothesis. *Gastric Cancer*. 2010;13(1):11–24.
 39. Correa P. Is gastric cancer preventable? *Gut* [Internet]. 2004;53(9):1217–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1774190/>.
 40. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993;218(5):583–92.
 41. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2017 Mar 2];191(1):134–8. Available from: <http://www.americanjournalofsurgery.com/article/S000296100500810X/fulltext>
 42. Kwon OK, Kim SW, Chae H, Ryu SW, Chung HY, Kim SW. Validation of the 7th AJCC / UICC staging system for gastric cancer and a proposal for a new TNM system based on a prognostic score : a retrospective multicenter study. *Ann Surg Treat Res*. 2016;91(6):295–302.
 43. Röcken C BH. Validating the prognostic and discriminating value of the TNM-classification for gastric cancer - A critical appraisal. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015;51(5):577–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.055>
 44. American Cancer Society. Cancer Facts y Figures for African Americans. 2014; Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-047403.pdf>
 45. Wan J-F, Yang L-F, Shen Y-Z, Jia H-X, Zhu J, Li G-C, et al. Sex, Race, and Age

- Disparities in the Improvement of Survival for Gastrointestinal Cancer over Time. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6:29655. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27406065>
46. Wang W, Li Y-F, Sun X-W, Chen Y-B, Li W, Xu D-Z, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chin J Cancer* [Internet]. 2010;29(11):923–30. Available from: www.cjcsysu.cn
 47. Gómez M, Otero W, Caminos JE. Cáncer gástrico en pacientes jóvenes en Colombia. *Rev Col Gastroenterol*. 2012;27(3):166–72.
 48. Maguire A, Porta M, Sanz-Anquela JM, Ruano I, Malats N, Piñol JL. Sex as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Cancer Part A*. 1996;32(8):1303–9.
 49. Wang J, Sun Y BM. Comparison of gastric cancer survival between Caucasian and Asian patients treated in the United States: results from the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Ann Surg Oncol*. 2015;22, Issue:pp 2965–2971.
 50. Howard, J. Harrison; Hiles, Jason M.; Leung, Anna M.; Stern, Stacey L.; Bilchik AJ. *The American Surgeon*. 2015. pp. 259-267(9).
 51. Vries E. Uribe C, Pardo. C, Lemmens. V, Van de Poel. E FD. Gastric cancer survival and affiliation to health insurance in a middle-income setting. *Cancer Epidemiol*. 2015;39:Pages 91–96.
 52. Roxana N, Quea M, Emura F, Bolaños FB, Arias YS, Antonio F, et al. Effectiveness of systematic alphanumeric coded endoscopy for diagnosis of gastric intraepithelial neoplasia in a low socioeconomic population. *Endosc Int abierto*. 2016;1083–9.
 53. Uthman OA, Jadidi E MT. Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Heal* [Internet].

- 2013;67:Oct;67(10):854-60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2012-201108>
54. Wang T, Cai H, Sasazuki S, Tsugane S, Zheng W, Cho ER, Jee SH, Michel A, Pawlita M, Xiang YB, Gao YT, Shu XO, You WC EM. Fruit and vegetable consumption, Helicobacter pylori antibodies, and gastric cancer risk: A pooled analysis of prospective studies in China, Japan, and Korea. National C. International Journal of Cancer. China; 2017. 591-599. p.
 55. Petrelli, F., Ghidini, M., Barni S et al. Primary tumor prognostic role in the non-metastatic location of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of 50 studies. Ann Surg Oncol. 2017;1–14.
 56. Adachi Y, Shiraishi N, Suematsu T, Shiromizu A, Yamaguchi K KS. Most important lymph node information in gastric cancer: multivariate prognostic study. Ann Surg Oncol. 2000;
 57. Kim TH1, Han SU, Cho YK KM. Perigastric lymph node status can be a simple prognostic parameter in patients with gastric cancer. Hepatogastroenterology. 2000;1475–8.
 58. Davis PA, Sano T. The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe: What are the facts? What are the suggestions? Crit Rev Oncol Hematol [Internet]. 2001;40(1):77–94. Available from: www.elsevier.com/locate/crrevonc
 59. Shum H, Rajdev L. Multimodality management of resectable gastric cancer: A review. World J Gastrointest Oncol [Internet]. 2014;6(10):393–402. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4197430&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 60. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus

- total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* [Internet]. 1999;230(2):170–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1420871&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
61. Kong. L , Yang. N , Shi. L , Zhao. G , Wang. M Z. Total-versus-subtotal-gastrectomy-for-distal-gastric-cancer-. *Onco Targets Ther*. 2016;7:6795–800.
 62. Akagi T, Shiraishi N, Kitano S. Lymph node metastasis of gastric cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2011;3(2):2141–59. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3757408&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 63. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *The Lancet oncology*. 2010;11:p439–449, May 2010.
 64. Msika S1, Benhamiche AM, Jouve JL, Rat P FJ. Prognostic factors after curative resection for gastric cancer. A population-based study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2000;36:390–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(99\)00308](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00308)
 65. Badalà F, Nouri-mahdavi K, Raoof DA. NIH Public Access. *Computer (Long Beach Calif)*. 2008;144(5):724–32.
 66. Chua YJ, Cunningham D. The UK NCRI MAGIC Trial of Perioperative Chemotherapy in Resectable Gastric Cancer: Implications for Clinical Practice. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2007;14(10):2687–90. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-007-9423-7%5Cnpapers2://publication/doi/10.1245/s10434-007-9423-7>
 67. Kozak KR, Moody JS, Stenning SP, al. et. The survival impact of the intergroup 0116 trial on patients with gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2008 Oct

- 1 [cited 2017 Mar 4];72(2):517–21. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18249500>
68. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* [Internet]. 2015 Mar [cited 2017 Mar 25];385(9972):977–1010. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614620389>
69. Cui M, Xing J Di, Yang W, Ma YY, Yao ZD, Zhang N, et al. D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2012;18(8):833–9.
70. Boyacá G de. ÍNDICE ANÁLISIS SITUACIÓN DE LA SALUD - BOYACÁ 2011. 2011.
71. Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto Nacional de Cancerología E. Plan decenal para el control del Cáncer en Colombia 2012 -2021 [Internet]. 2012. 124 p. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INCA/plan-nacional-control-cancer.pdf%5Cn>
72. Rebas P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. *Cir Esp*. 2005;78(4):222–30.
73. Tobergte DR, Curtis S. Statistics for biology and health. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2013. 1689-1699 p.
74. D.G. Kleinbaum MK. *Introduction to Survival Analysis*. Springer S. LLC 2012; 2012. 37 a 43.
75. Martínez, G m Ángel. Sánchez, v almodena. Toledo, A estefanía. Faulin f J. *Bioestadística Amigable* [Internet]. 2014 Elsev. Edición 3º, editor. Barcelona España;

2014. 329-330 p. Available from: www.studentconsult.es
76. Keyes K GS. Epidemiology Matters. Press OU, editor. 2014. 123-133 p.
77. Szklo. M NF. EPIDEMIOLOGÍA INTERMEDIA Conceptos y Aplicaciones [Internet]. 2003rd ed. Diaz de Santos 2003, editor. España; 2003. 110-125 p. Available from: <http://www.diazdesantos.es/ediciones>
78. Rothman, Kanneth J. ;Grenland, Sender, Lash TL. Modern Epidemiology. 2008. 298-300 p.
79. Robins. James M, Hernán MA. Causal Inference. 2017. 99-112 p.
80. Primer on Lead-Time, Length and OB, editor. Affective Clínica Practice. 1999.
81. E. Á m H. Utilidad Clínica de la Tabla 2x2. Rev Evid encia e Investig clínica. 2009;
82. B. R. Fundamentos de Bioestadística. 5ta ed. Learning DT, editor. 2000.
83. Pértegas Diaz S, Pita Fernandez S. Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos. Cad Aten Primaria. 2002;9:30–3.
84. Ministerio de Sanidad SSEI. Manual de codificación CIE-10-ES Diagnósticos. Clasif Int Enfermedades [Internet]. 2016;1:303. Available from: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/UT_MANUAL_DIAG_2016_prov1.pdf
85. Supo.J. Seminario de Investigación Científica. Primera ed. ELRL B, editor. Perú; 2012. 210-220 p.
86. Sobrevida ADE. 16 análisis de sobrevida 16.1.
87. Hosmer.DW LS. Applied Survival Analysis Regression Modeling of Time to Event Data. Jhon Wiley. Jhon Wiley Songs I, editor. New York; 1999.
88. Davis PA, Sano T. The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe: What are the facts? What are the suggestions? Crit Rev Oncol Hematol.

2001;40(1):77–94.

89. Heise K, Bertran E, Andia ME, Ferreccio C. Incidence and survival of stomach cancer in a high-risk population of Chile. *World J Gastroenterol*. 2009;15(15):1854–62.
90. Boylestad RL. Introducción al análisis de circuitos. 2004. 287-291 p.