

4

Epidemiología y enfoque de la medicina basada en la evidencia

AUDREY RUPLE, BRENDA N. BONNETT, Y RODNEY L. PAGE

La epidemiología se define como el estudio de la distribución e incidencia de las enfermedades en las poblaciones. Históricamente, los métodos epidemiológicos fueron usados en poblaciones veterinarias para la investigación de brotes y/o epidemias de enfermedades infecciosas; sin embargo, las filosofías, posiciones, metodologías y el empleo de la epidemiología son, en la práctica, más aplicables a la investigación y a la práctica clínica sin que importe la especie, la enfermedad o la disciplina. De hecho, los principios epidemiológicos fundamentan la medicina basada en evidencia (EBM, del inglés *Evidence-Based Medicine*), un acercamiento a la práctica de la preocupación por la salud que es bien aceptada ahora por la medicina tanto humana como veterinaria. Para la clínica, el enfoque de la EBM supone el compromiso de basar todas las decisiones en la mejor evidencia disponible, ser explícito sobre el nivel y la calidad de la prueba sobre la que se van a tomar las decisiones. Se dispone de una extensa bibliografía acerca de la EBM y la práctica basada en las pruebas para el campo de la medicina humana (p. ej., The Cochrane Collaboration [<http://www.cochrane.org/>]) y veterinaria (p. ej., Evidence-Based Veterinary Medicine Association [<https://ebvma.org/>]). El enfoque EBM puede y debe ser aplicado en todas las intervenciones, lo que incluye el diagnóstico y el pronóstico, la elección de los tratamientos preventivos y clínicos que se aplicarán a los individuos, así como las decisiones sobre la política sanitaria o los programas de control para la población.

La fisiopatología forma la base para el entendimiento de la salud y la enfermedad, pero este conocimiento, incluso combinado con la perspicacia clínica y la experiencia, no es suficiente para la toma de decisiones en todo el ámbito de actividades sanitarias profesionales. Para tener la confianza de que nuestra intervención será beneficiosa se debe comprender que la opinión personal y experta es solo anecdótica, a menos que se base en una evaluación válida de las pruebas disponibles en la bibliografía. Además de adaptar la filosofía de la EBM, todos los clínicos deben desarrollar un conocimiento y unas habilidades, como la gestión de la información, la valoración crítica y el razonamiento causal, necesarios para evaluar las evidencias dirigidas a establecer que su intervención sea tanto eficaz como práctica (v. glosario de términos en la tabla 4.1). Por desgracia, en la medicina veterinaria principalmente, hay varias lagunas en la base de evidencias, tanto en lo referente a la validación como a la relevancia de los estudios publicados.

En general, en la medicina veterinaria y en determinadas especialidades, entre ellas la oncología, la tendencia ha ido encaminada a una mayor complejidad de la práctica, lo que incluye el uso de tecnologías avanzadas en pruebas diagnósticas (p. ej., técnicas de imagen del estado de la técnica y caracterización molecular de tumores),

intervenciones terapéuticas (como cirugía intervencionista y quimioterapia dirigida de moléculas pequeñas) y la gran expansión de la genómica en la investigación del cáncer. Esta situación es atribuible en parte a la hipótesis de que la mayoría de los propietarios quieren que sus mascotas reciban un cuidado a un nivel similar al que desean para sí mismos. Por lo tanto, muchos enfoques e intervenciones de la medicina humana se han aplicado a los animales, a pesar de la diferencia considerable en las evidencias en cuanto a eficacia y/o eficiencia en la situación de la clínica veterinaria. Además, aun cuando existe una cantidad suficiente de estudios, la calidad y consistencia de la presentación de informes suele ser inadecuada para facilitar una revisión sistemática o una comparación adecuada entre ellos.¹ Este problema no es único de la oncología y ha llevado a esforzarse por mejorar los informes de los estudios veterinarios, con el objetivo de mejorar la calidad del trabajo a más largo plazo.¹⁻⁷ Para acercarse a un nivel de cuidado en la oncología veterinaria verdaderamente similar al de humanos será necesario un mayor enfoque en la EBM. Para ampliar la información y acceder a artículos relacionados con los retos de la ampliación de la EBM pueden consultarse los sitios web de la Evidence-Based Veterinary Medicine Association (<https://ebvma.org>) y en el Centre for Evidence-Based Veterinary Medicine (<http://www.nottingham.ac.uk/cevml/>).

En este capítulo se hablará de cuantificar la aparición de cáncer (incidencia, prevalencia) y los factores de riesgo oncológicos (razonamiento causal, asociaciones). Se propondrá un planteamiento basado en las evidencias para el diagnóstico, el pronóstico y la selección de la intervención terapéutica, mientras otros autores en este texto presentarán detalles específicos de diagnóstico, pronóstico y tratamiento para cánceres concretos. En vez de ofrecer una revisión exhaustiva o sistemática de la bibliografía, se destacará la más importante. Lo que se pretende es proporcionar de una guía para la aplicación de los principios epidemiológicos en la oncología, en general y en la práctica clínica.

Medidas de aparición de la enfermedad

Los datos completos y precisos de vigilancia del cáncer son la base necesaria para establecer las conclusiones apropiadas sobre la carga de la enfermedad, emitir recomendaciones sobre la prevención y el control del cáncer e identificar asociaciones causales entre las exposiciones y el riesgo de cáncer y el diseño de estudios analíticos. En este apartado se incluyen las medidas usadas para cuantificar la aparición de cáncer como la incidencia, la prevalencia, las medidas proporcionales y el tipo de datos empleados para calcularlos.

TABLA 4.1 Glosario de términos

Término	Definición	Observaciones
Eficacia	Medida del éxito de un tratamiento en los pacientes que lo reciben (p. ej., formulación y dosis correcta).	Debe demostrarse en estudios de laboratorio o clínicos.
Efectividad	Medida del éxito de un tratamiento en los pacientes a los que se les ha ofrecido.	Los estudios se deben hacer en un ambiente y en condiciones con pacientes típicos de entre aquellos a los que se les ofreció en la práctica.
Cumplimiento	Medida del grado de cumplimiento de un protocolo terapéutico.	Influido por el clínico, el propietario, el paciente, la formulación, la duración, etc.
Coherencia	Medida en que los hallazgos reflejan el conocimiento de las relaciones biológicas y la fisiopatología.	Limitado por el conocimiento actual.
Consistencia	Determinación de la concordancia de los nuevos hallazgos con los que se han publicado previamente.	Limitado por la bibliografía actual, los enfoques tradicionales, la financiación, etc.
Estudios experimentales	Enfoques de las investigaciones tradicionales hechas en un laboratorio o en un ambiente altamente controlado.	Potencial de alta validez, generalmente menor relevancia en una situación clínica.
Validación externa	Determinación de hasta qué punto los hallazgos de un estudio pueden ser extrapolados a poblaciones amplias. Algunos términos similares son relevancia y capacidad de generalización.	Depende de la población estudiada, el método, la recolección de datos, los tratamientos, etc.
Ratio de incidencia	Tasa a la que aparecen nuevos sucesos en una población: (número de nuevos sucesos en un periodo especificado) ÷ (número de individuos en riesgo durante ese período) x 10 ⁿ	La tasa de incidencia de cáncer depende de los datos de la población de base (p. ej., registro de datos de cáncer) o de futuros estudios (de cohorte o longitudinales).
Validación interna	Grado en que los hallazgos son probablemente correctos para esa población de estudio.	Probabilidad de que el sesgo sistemático sea responsable de la reducción en la validez de los hallazgos del estudio (p. ej., debido al sesgo en la selección de los participantes del estudio, la medida de la exposición y la confusión)
Estudios observacionales	Estudios epidemiológicos que usan comparaciones existentes en especies de interés en su entorno "natural" (normalmente, clientes-propietarios del animal, quizá en el ámbito de la práctica veterinaria).	Ejemplos: (1) estudios de casos y controles: el investigador observa/describe la exposición en individuos seleccionados según la presencia/ausencia de resultados; (2) estudios de cohorte: se sigue a individuos con diferentes exposiciones y se observan resultados de incidencias.
Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	<i>Aleatorizado</i> se refiere a la asignación al azar de la exposición. <i>Controlado</i> alude al empleo de grupos de comparación apropiados (p. ej., placebo o tratamiento estándar). El <i>ensayo</i> generalmente se lleva a cabo en un entorno clínico.	El investigador ejerce control sobre los individuos que reciben los tratamientos o exposiciones y observa los resultados.
Prevalencia	Número de sucesos en una población dada en un tiempo determinado: (número de sucesos en un tiempo determinado) ÷ (número de individuos en riesgo en el tiempo determinado).	Tomar el número de cánceres caninos que se observan en una o varias clínicas durante un período de tiempo determinado y dividirlo por el número total de pacientes vistos durante el mismo periodo de tiempo es una medida proporcional, <i>no</i> la prevalencia.
Morbilidad o mortalidad proporcional	Número de sucesos (p. ej., enfermedades, muertes) en una población limitada (p. ej., animales que han acudido a la clínica, número total de muertes) en un tiempo determinado.	Las medidas proporcionales se usan cuando se desconoce la población subyacente en riesgo.

Incidencia

La incidencia, o el número de casos recientes de cáncer diagnosticados entre el total de la población de riesgo durante un período de tiempo específico, es el estadístico de aparición de enfermedad más usado para la comparación entre poblaciones en el tiempo. Los datos de incidencia son especialmente válidos cuando están generados a partir de un registro grande de cáncer de base poblacional con casos confirmados histológicamente, dentro de una determinada población de riesgo de un área geográfica definida o, teóricamente, a partir de estudios

prospectivos, longitudinales o de cohortes. Los datos de incidencia verdadera raramente se obtienen en poblaciones veterinarias debido a la escasez de registros de animales con cáncer y a la falta de información sobre el total de la población animal de riesgo (datos censales).

Los datos de incidencia de cáncer se han obtenido de diferentes registros de cáncer de base poblacional (tabla 4.2). Las estimaciones de la incidencia de cáncer canino oscilan entre 99,3 y 804 por 100.000 perros al año.⁸⁻¹⁷ Las variaciones en la estimación pueden ser debidas, en parte, a la diferencia en el riesgo actual de cáncer y/o en la variación de la población en la que se ha basado. Estos registros incluyen

TABLA 4.2 Características de los registros de cáncer de animales de compañía basados en la población y la incidencia del cáncer

Registro	Periodo	Casos/población de riesgo	Incidencia/prevalencia
California Animal Neoplasm Registry (CANR) ^{8,9} (California, EE. UU.)	1963–1966	1624/80.006 perros 448/54.786 gatos	381,2/100.000 perros en un período de 3 años. 155,8/100.000 gatos en un período de 3 años.
Tulsa Registry of Canine and Feline Neoplasms ¹⁰ (Tulsa, Oklahoma, EE. UU.)	1972–1973	899 casos/63.504 perros; 59 casos/11.909 gatos	1.126 casos por 100.000 de perros; 470 casos por 100.000 gatos.
Norwegian Canine Cancer Registry ^{11,12} (Oslo, Noruega)	1990–1998	14.401 tumores/censo de perros en Noruega en 1992–93 ¹³	Boxer: 28 y 14/1.000 perros por año para tumores totales y malignos, respectivamente. Boyero de Berna: 10 y 4/1.000 perros/año para tumores totales y malignos, respectivamente.
Genoa Registry of Animal Tumors ¹³ (Génova, Italia)	1985–2002	3.303/107.981; 1.943.725 perros-al año	Machos: 99.3/100,000 perros-años Hembras: 272.1/100,000 perros-años, Por total de tumores (malignos y benignos).
Animal Tumor Registry ¹⁴ (Venecia, Italia)	2005	2.509 perros; 494 gatos/296.318 perros; 214.683 gatos	282, 143 y 140/100.000 perros por tumores totales, malignos y benignos, respectivamente; 77, 63, 14/100.000 gatos por tumores totales, malignos y benignos, respectivamente.
Swiss Cancer Registry ¹⁵	1955–2008	Población canina registrada en Suiza	13/100.000 perros en 1955 a 695/100.000 perros en 2008.
Danish Veterinarian Cancer Registry (DVCR) ¹⁶	2005–2008	1.523 perros/perros registrados en el Registro Danés de Perros hasta agosto de 2006	Razas con índices de morbilidad estandarizada ≥ 2 : boxer, boyero de Berna y West Highland White terrier. No se aportaron datos de todos los perros.
Piamonte Canine Cancer Registry ¹⁷	2001–2008	1.175 tumores/perros inscritos en el Sistema de Registro en Piamonte, Italia	804/100.000 perros para tumores malignos; 897/100.000 perros para tumores benignos.

información de todos los casos de cáncer identificados en una población bien definida y enumerada de una región geográfica específica. Uno de los registros de cáncer destacados más precoces para animales de compañía fue el California Animal Neoplasm Registry.^{8,17} Este extenso esfuerzo tuvo su origen en 1963 con el objetivo de identificar todas las neoplasias diagnosticadas durante un período de 3 años entre los animales que viven en los condados de Alameda del área de la bahía de San Francisco y en Contra Costa. El denominador se estimó mediante una encuesta en una muestra probabilística de hogares en el condado de Alameda para obtener la distribución de la edad, el sexo y la raza de mascotas y determinar si el hogar había utilizado los servicios veterinarios. Se ha estudiado exhaustivamente información adicional sobre registros de cáncer anteriores y existentes para animales de compañía.^{18,19}

Prevalencia

La información de la prevalencia del cáncer de un registro basado en una población es también útil para la vigilancia y la comparación entre poblaciones. La prevalencia es el número total de casos de cáncer dividido entre el número de perros en la población en riesgo en un período de tiempo. Por ejemplo, la prevalencia del cáncer canino en la población italiana en abril de 2005 fue 143 por 100.000 perros (tabla 4.2).^{8,9}

La prevalencia en el cáncer felino se ha comunicado a partir de un registro basado en la población italiana con un valor de 63 por 100.000 gatos¹⁴ (v. tabla 4.2). Estos datos proceden de una encuesta telefónica entre 214.683 residentes en dos provincias del norte de Italia en un

período de 3 años, desde 2005. Los datos previos de prevalencia de cáncer felino han oscilado entre 51,9/100.000 gatos-año del California Animal Neoplasm Registry^{8,18} y 470,2/100.000 gatos-años del Tulsa Registry.¹⁰

Además del registro de cáncer de base poblacional, se dispone de un gran número de datos sobre la incidencia del cáncer en las bases de datos de hospitales docentes veterinarios y de las compañías aseguradoras. Se debe resaltar que cuando se interpreta la información de la aparición de cáncer en los registros basados en los pacientes de un hospital, los datos pueden no haberse registrado de forma sistemática o ser inexactos, y se desconoce el tamaño y las características de la población subyacente en riesgo;^{20,21} por tanto, no es posible calcular la incidencia real ni medir la prevalencia. No obstante, para cuantificar la aparición de cáncer se usa el índice de morbilidad proporcional (PMR, del inglés *Proportional Morbidity Ratio*). Por ejemplo, el PMR para un tipo concreto de tumor entre los perros de una raza se calcula como:

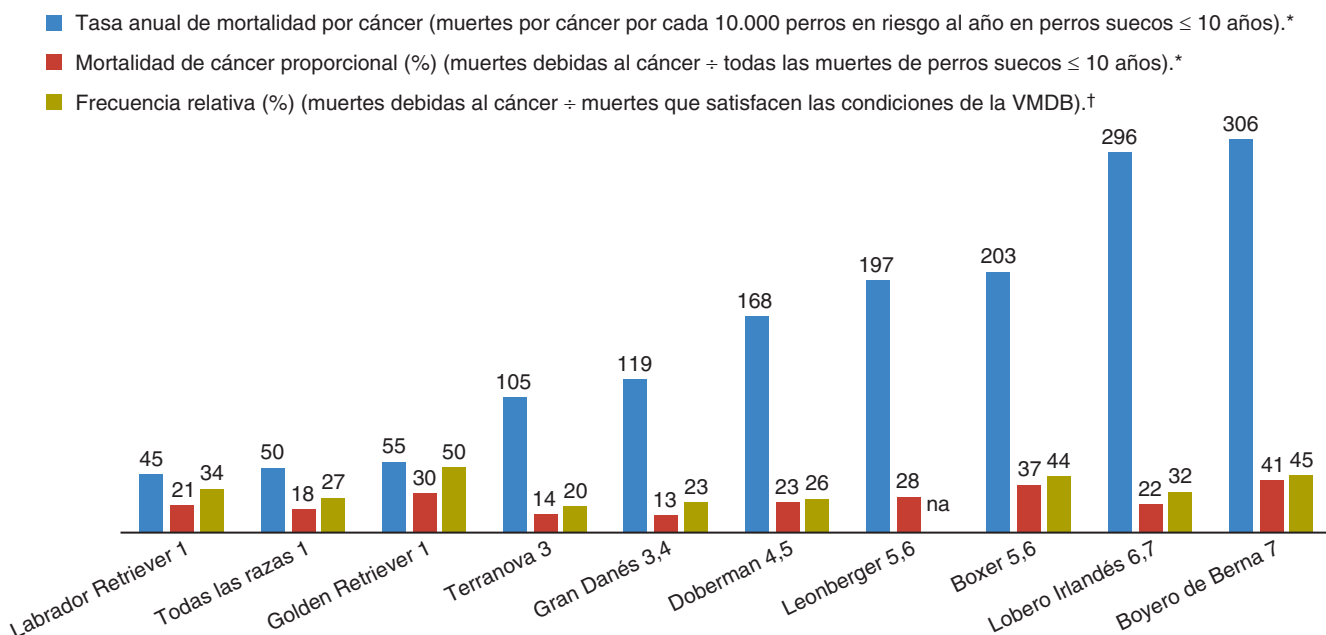
$$\left(\frac{\text{Número de un tipo de tumor en la raza} + \text{número total de tumores en la raza}}{\text{Número de un tipo de tumor en todas las demás razas} + \text{número total de tumores en todas las demás razas}} \right)$$

Las medidas proporcionales *no* deben ser interpretadas como prevalencia o incidencia de la aparición de cáncer. Por ejemplo, Craig y cols. presentan estadísticas proporcionales de la base de datos de necropsias y concluyen que el golden retriever tiene un aumento del

“riesgo” de tumores similar al del boxer.²² Sin embargo, en este estudio se disponía solo de la proporción de perros muertos con cáncer, y estos datos no pueden usarse para estimar el riesgo. Aunque las medidas proporcionales, como las presentadas en el artículo de Fleming y cols.,²³ tienen cierta utilidad para describir los patrones dentro de una raza, resulta arriesgado usar estos datos para la comparación entre razas en medidas basadas en una población que no está disponible, y se desconoce el grado de sesgo de referencia. Además, en estos datos, el 40% de las muertes no se pueden clasificar como patológicas y esta falta de clasificación proporcional refleja la extrema variación entre razas (p. ej., 16-60%). La figura 4.1 muestra la comparación entre el índice de mortalidad proporcional y el índice de mortalidad real a partir del subconjunto de datos de Bonnett y cols., un estudio con información de la población en riesgo y datos del estudio de la Veterinary Medical Database (VMDB).^{23,24} Para el golden retriever, al cáncer se debió el 30% de las muertes (antes de los 10 años en la población sueca con seguro).²⁴ Para el leonberger y el boxer, la mortalidad proporcional fue del 28% y el 37%, respectivamente.²⁴ Aunque los valores proporcionales para estas tres razas son similares, en la práctica, el leonberger y el boxer tienen un riesgo de muerte por cáncer (antes de los 10 años de edad) que duplica casi por cuatro el del golden retriever (aproximadamente 200 muertes por 10.000 perros en riesgo al año frente a 55 [$p > 0,05$]).²⁴ El lobero irlandés y el boyero de Berna tienen el mismo riesgo (aproximadamente 300 muertes a causa de tumores por 10.000 perros en riesgo al año (DYAR, del inglés *Dog Years-at-Risk*), pero los tumores representan más del 40% de las muertes en el boyero de Berna y solo el 22% en el lobero irlandés.²⁴ Se debe advertir que se trata de muertes antes de los 10 años. Comparando los valores de mortalidad proporcionales entre los dos estudios, los valores para el boyero de Berna son muy similares (42%,45%), quizá porque casi todos los perros de esta raza

mueren antes de los 10 años, mientras que los del golden retriever son algo diferentes (30%, 50%). Por supuesto, existen diferencias notables entre las poblaciones de los dos estudios, en las cuales pueden influir el sesgo de referencia y la alta proporción de muertes inclasificables dentro del estudio de la VMDB.

Para ilustrar más este ejemplo, usando tan solo una de las razas de la figura 4.1 y los datos de la base de seguros sueca, si se clasificaran las razas según el número real de perros que murieron debido a tumores (p. ej., una clínica oncológica podría percibir el “riesgo” basado en perros que se presentan en una clínica especializada), el golden retriever sería el primero debido a que, entre otras razones, es la raza con la población más numerosa. Del mismo modo, si se ordenaran las razas por la proporción de perros muertos con tumores (p. ej., similar a lo que se recogería en los datos del análisis post-mórtem), los tres primeros serían el boyero de Berna, el boxer y el golden retriever. De tal manera, en estos ejemplos, como se ha recogido con frecuencia en los Estados Unidos a partir de estadísticas proporcionales, el golden retriever se marcaría como una de las razas con mayor riesgo. Sin embargo, si se analiza la verdadera incidencia basada en los datos suecos, su riesgo no aumenta (después de los 10 años) en comparación con otras razas. Tal vez exista un importante malentendido en torno a la aparición de cáncer en perros en los Estados Unidos debido a la falta de datos precisos de incidencia y a la confusión sobre la interpretación de las estadísticas proporcionales. Desde luego, allí donde una raza es muy común, como el golden retriever, y dado que una proporción importante de estos animales mueren por cáncer, en esta población se observará una importante carga de enfermedad, aun cuando no sea en realidad la raza “con el riesgo más alto”. Por este motivo se eligió al golden retriever para un estudio de cohorte prospectivo de mayor envergadura realizado en una población de perros, el llamado Golden Retriever Lifetime Study (GRLS), con el objetivo de investigar los



• **Fig. 4.1** Comparación de la tasa de mortalidad verdadera (columna azul) y la mortalidad proporcional (columna roja) para las razas de perro seleccionadas. La mortalidad verdadera se recoge como el total de las muertes por cáncer por cada 10.000 perros en riesgo al año (p. ej., la mortalidad de cáncer en el labrador retriever fue de 45 muertes por cada 10.000 perros por año). La mortalidad proporcional se recoge como el porcentaje de muertes por cáncer comparada con el resto de las muertes referidas para esa raza (p. ej., el 21% de las muertes para el labrador retriever fueron por cáncer). Los intervalos de confianza al 95% para las tasas de mortalidad se superponen para razas con el mismo número. (p. ej., el riesgo de mortalidad en el labrador retriever y el golden retriever no fue diferente del de todas las razas en conjunto, pero sí al de otras razas mostradas en la tabla).^{24,25}

factores de riesgo en la aparición de cáncer.²⁵ Igualmente, los datos suecos solo incluyen perros de hasta 10 años; no se conocen las estadísticas si se incluyeran animales de mayor edad. Como exponen los autores de este estudio, para que un cáncer (o cualquier otra causa de muerte) aparezca a edades avanzadas, el perro debe vivir lo suficiente para padecerlo (esto es, no morir antes de esa edad por otra causa), y las muertes antes de los 10 años son relevantes para centrarse en la prevención del cáncer.²⁴

Fuentes de información sobre la aparición del cáncer

Una de las bases de datos de base clínica de mayor tamaño es la VMDB.²⁶ Esta base, que nació en 1964 en el seno del National Cancer Institute de los Estados Unidos, incluye datos de pacientes de 26 hospitales universitarios en este país y en Canadá, y contiene más de 7 millones de registros de todas las especies, con cobertura de todo el conjunto de diagnósticos, incluido el cáncer. La VMDB es una fuente ampliamente usada en términos de información sobre vigilancia del cáncer en animales de compañía; sin embargo, como se ha indicado previamente (y como se representa en la fig. 4.1), se carece de información sobre la población de base en estos estudios y solo se pueden calcular medidas proporcionales. La fuente de datos son los hospitales universitarios, por lo que los pacientes y los diagnósticos de enfermedad están expuestos al sesgo de referencia, lo que da lugar a estimaciones de frecuencias de enfermedad que podrían no ser características de la población general canina y felina. En un análisis con registros médicos de la VMDB se llegó a la conclusión de que, de hecho, puede existir un sesgo de referencia sustancial en el conjunto de datos, y los autores señalaron que la precisión de las medidas de la estimación de la prevalencia de la VMDB podría mejorarse mediante un ajuste estadístico basado en la proximidad geográfica de la residencia de los pacientes al hospital universitario más cercano.

El empleo de datos de atención primaria para investigaciones sobre la aparición de cáncer en animales de compañía se ve menos afectado por el sesgo de derivación, pero en estos datos influye el sesgo de clasificación errónea.²⁸ Hasta la fecha, los datos de atención primaria han constituido un recurso infrautilizado para determinar la incidencia del cáncer, pero los avances en la recopilación y gestión de datos a gran escala apuntan a que la disponibilidad de estos datos para tal fin puede aumentar. Por ejemplo, el Veterinary Companion Animal Surveillance System (VetCompass), que empezó a recopilar datos clínicos de consultas de atención primaria en el Reino Unido en 2009, contiene ya datos de casi 6 millones de animales registrados de más de 500 consultas veterinarias en ese país (en agosto de 2017).²⁷ VetCompass comenzó a reunir datos clínicos en Australia en 2016³⁰, y ha impulsado proyectos piloto en España, Alemania y Nueva Zelanda.³¹ Ya están en marcha proyectos relacionados con la aparición de cáncer en animales de compañía,²⁹ y sus datos probablemente se convertirán en una fuente de información cada vez más importante para investigar sobre esta materia.

Dos bases de datos de aseguradoras bien asentadas son las procedentes del Reino Unido³² y Suecia.^{24,32,33} Como limitación importante, en estas bases no todos los casos se han confirmado histológicamente. Las ventajas y limitaciones de las mismas se han expuesto ampliamente en la bibliografía.³⁴ En la base del Reino Unido, con datos de 1997 a 1998, la incidencia de cáncer entre 130.684 perros en riesgo fue de 747,9 por 100.000 perros al año.³⁵ En la de Suecia, el índice total de mortalidad por cáncer se situó en 50 por 10.000 perros en riesgo al año (lo que equivale a 500 por 100.000).²⁴ La proporción de incidencia de osteosarcoma (OSA) fue de 6,1 y 5,0 por 10.000 perros al año para machos y hembras, respectivamente,³⁶ y entre las hembras, el cáncer de mama tuvo una incidencia de 111 por 10.000 al año.³⁷ La limitación de los datos suecos se debe a que las muertes son principalmente en animales de 10 años o menos, y se desconoce si el diagnóstico se validó mediante histología;²⁰ no obstante, la comparación entre razas en los datos suecos es bastante informativa dado que las limitaciones

aparecen por igual en todas las razas. Si se comparan las tasas de mortalidad general por cáncer, el boyero de Berna tenía una probabilidad aproximadamente 6 veces mayor de morir por cáncer que el conjunto de los perros (306 frente a 50 por 10.000 perros en riesgo al año, respectivamente).²⁴ Cuando fue posible hacer análisis más sofisticados, se constató que el boyero de Berna tenía una probabilidad 17 mayor de morir de cáncer que la línea basal, con datos ajustados por edad, género y raza.³³ Aun cuando las particularidades de una población pudieran diferenciarla de otras, los datos son importantes para identificar las razas de alto riesgo. Se necesita una comparación entre las poblaciones y a lo largo del tiempo, sin perder de vista las cuestiones relativas a los datos.

Los estudios sobre los datos de compañías aseguradoras suecas también han presentado estadísticas sobre morbilidad y mortalidad en gatos.^{38,39} Como sucede con los perros, los diagnósticos han sido establecidos por veterinarios, pero no se dispone de detalles más específicos. La tasa general de mortalidad normalizada por edad sobre muerte por cáncer en gatos en Suecia con seguro (generalmente <12 años) fue de 37 por 10.000 animales en riesgo al año. Las formas más frecuentes de cáncer en las bases de datos suecas fueron de mama, de estómago/intestino y linfoma. De acuerdo con un estudio anterior, las razas siamesas tenían un mayor riesgo de muerte por tumor; con el cáncer de mama como el tipo más habitual.^{40,41} En las diferencias entre poblaciones y datos influyen sin duda discrepancias en varios factores (p. ej., tasas de esterilización/castración y estructura de edades de las poblaciones). Se requieren más estudios sobre neoplasias en gatos.

No obstante lo expuesto hasta ahora sobre la relativa escasez de datos poblacionales histológicamente confirmados sobre la incidencia de cáncer, no cabe duda de que algunas razas presentan un mayor riesgo de cáncer (p. ej., el boyero de Berna, el retriever de pelo liso, el boxer y el terrier escocés). En los próximos apartados se ofrecerá información general sobre factores conocidos o sospechosos de ser de riesgo para cánceres específicos, entre ellos los relativos a razas concretas, lo cual no está estrictamente limitado por el grado de evidencia, la calidad de los estudios o los datos, pero refleja el estado actual de los conocimientos. Una preocupación importante de cara al futuro es que, sin datos de incidencia verdadera, nuestra capacidad para trazar los cambios en la aparición de cáncer con el tiempo está limitada, ya que en las medidas proporcionales influyen los cambios tanto en el numerador como en el denominador. En otras palabras, un incremento en la popularidad de una raza puede dar lugar a una sobrerrepresentación aparente en las medidas proporcionales de cáncer; asimismo, un cambio en la distribución de las razas puede afectar a la prevalencia del cáncer, sin que en realidad se haya producido ninguna modificación en el riesgo de la raza. Sin medidas de incidencia sería imposible evaluar correctamente la efectividad de los programas dirigidos a prevenir y controlar la enfermedad.

Factores asociados con el riesgo de cáncer

Los estudios observacionales son las herramientas de la epidemiología empleadas en la identificación y caracterización de los factores de riesgo de cáncer. La información de los estudios descriptivos, al igual que las series de casos, podría ayudar a desarrollar hipótesis, pero no es adecuada como fundamento de las estrategias de prevención de cáncer basadas en la evidencia. Los resultados de las series de casos ya no se aceptan para su publicación, al menos en revistas veterinarias de prestigio.⁶ Los estudios observacionales analíticos, como el de casos y controles, y los diseños de cohorte se usan para probar hipótesis de investigación y, cuando están bien diseñados, pueden aportar información valiosa para las estrategias de prevención del cáncer.

El de casos y controles es el diseño de estudio más común en la investigación epidemiológica veterinaria y en la de epidemiología oncológica en general. Es también el más eficaz, en coste y en tiempo, pues evalúa asociaciones con resultados relativamente raros, como cánceres

específicos. Desafortunadamente, como la recopilación de datos suele ser retrospectiva, se deben considerar numerosas fuentes potenciales de sesgo. Las características de un estudio ideal (p. ej., con una posibilidad mínima de sesgo sistemático) incluyen la verificación completa de todos los casos nuevos diagnosticados, con confirmación histológica de tumores primarios y una selección aleatoria (o emparejada) de casos y controles de la misma población de base. En el diseño de un estudio de casos y controles de base poblacional^{42,43} se puede suponer que, si en un sujeto de control se ha diagnosticado un tumor de interés, ese sujeto sería un caso de estudio (es decir, los controles proceden de la misma base poblacional que los casos). El objetivo del grupo de control es representar la experiencia de exposición de la población de base. Por esta razón, como grupo de comparación no interesa seleccionar a los sujetos “más sanos”.

En un estudio de este tipo con base hospitalaria, tanto los casos como los controles se seleccionan en un mismo hospital (u hospitales). La limitación de este diseño es que no es posible generalizar los resultados del estudio a una población de base claramente definida. Sin embargo, el diseño es válido, y puede proporcionar resultados significativos. Cuando se usa un diseño de estudio de casos y controles de base hospitalaria es preferible obtener un muestra aleatoria o sistemática de la población que no pertenece a los casos y no incluir animales en los que se hayan diagnosticado otros tumores.^{44,45}

En un estudio de cohorte prospectivo se define un grupo de animales de acuerdo con la exposición y se lleva un seguimiento durante un tiempo determinado con el fin de comparar la incidencia de la enfermedad (u otro resultado) entre los grupos expuestos y los no expuestos. Los resultados obtenidos de un estudio de cohorte prospectivo es ventajoso comparado con los de un estudio de casos y controles por muchas razones. Una ventaja de primer orden es que se puede asumir la temporalidad, o suponer que la exposición se produjo antes de la enfermedad, cuando se observan asociaciones a partir de datos recopilados de forma prospectiva. A la hora de interpretar los resultados de un estudio de cohorte prospectivo bien realizado, los errores sistemáticos que proceden de sesgos de selección (p. ej., de referencia) y de memoria diferencial (p. ej., clasificaciones erróneas de la exposición según el estado de la enfermedad) tampoco son preocupaciones importantes. Se necesitan estudios longitudinales (en lugar de retrospectivos), preferiblemente basados en la población, para reforzar la calidad de las evidencias en el campo de la oncología veterinaria.

Independientemente del diseño del estudio observacional utilizado, la clasificación errónea de la exposición no diferencial es un problema importante, y al interpretar los resultados del estudio se debe valorar la posibilidad y el alcance de errores en la clasificación. Los métodos que permiten reducir estos errores incluyen el uso de un cuestionario preciso y exacto validado adecuadamente o la inclusión de biomarcadores de exposición que se puedan cuantificar en el diseño del estudio.

Para estimar la magnitud de una asociación entre una exposición y un tipo de cáncer, se calcula el riesgo relativo, o razón de riesgo (RR) y el cociente de posibilidades (OR; del inglés *Odds-Ratio*) a partir de los datos recogidos en los estudios de cohorte o transversales y de los estudios de casos y controles, respectivamente. El RR se calcula como:

$$RR = \frac{\text{Incidencia entre los sujetos expuestos}}{\text{Incidencia entre los sujetos no expuestos}}$$

dónde la incidencia es el número de sucesos dividido por el tiempo total de seguimiento del animal. Cuando no se dispone de datos de incidencia puede utilizarse el valor de *odds-ratio* para obtener el RR. El *odds-ratio* se calcula como:

$$OR = \frac{(\text{Número de casos expuestos} \div \text{Número de casos no expuestos})}{(\text{Número de controles expuestos} \div \text{Número de controles no expuestos})}$$

TABLA 4.3 Guías de interpretación de la relevancia clínica a partir de las medidas de *odds-ratio* o riesgo relativo

Asociación Inversa ≈ menor riesgo	Relevancia clínica	Asociación positiva ≈ mayor riesgo
1,0	No evidente	1,0
0,7 a <1,0	Baja	>1,0–1,5
0,5 a <0,7	Moderada	>1,5–2,0
0,3 a <0,5	Alta	>2,0–3,5
<0,3	Muy alta	>3,5

El riesgo relativo y el *odds-ratio* se interpretan de forma similar. Un valor mayor de 1,0 indica que existe una asociación directa entre la exposición y la enfermedad (aumenta el riesgo); cuando el valor es menor de 1,0, la exposición y la enfermedad guardan una relación inversa (el riesgo disminuye). Un valor de 1,0 indica que no hay asociación entre la exposición y la enfermedad. El intervalo de confianza (IC) al 95% indica la precisión de los valores de RR u OR, y si dicho intervalo incluye 1,0, se interpreta que el RR o el OR no son estadísticamente significativos. Sin embargo, se debe recordar que la significación estadística no indica necesariamente que exista relevancia clínica. Para esta última es preciso también considerar la magnitud del efecto. La tabla 4.3 muestra las pautas propuestas para la interpretación de las estimaciones de riesgo. Cuando se valore aplicar medidas preventivas o intervenciones sanitarias a escala poblacional, además del riesgo estimado son también relevantes la prevalencia del factor (es decir, la probabilidad de exposición) y la prevalencia de la enfermedad. Estos valores se usan para estimar el riesgo que se puede atribuir o las medidas de reducción del riesgo.

En los resultados de todos los estudios observacionales influye de algún modo la presencia de errores sistemáticos, ya que existe un sesgo inherente en los métodos utilizados para elegir la población de estudio, medir las exposiciones e identificar el resultado. La posibilidad de que un estudio presente una asociación debida en parte al azar es real, aun cuando se utilicen métodos de diseño y análisis estadísticos válidos. La confianza en la evidencia de una determinada asociación se refuerza cuando se observa repetidamente en múltiples poblaciones y con el uso de métodos de diseño de estudios cada vez más rigurosos. Se llama metaanálisis a una técnica mediante la cual se pueden combinar los resultados de múltiples estudios similares para aumentar el poder de los hallazgos. En bibliografía médica se cuenta con varios ejemplos referidos a factores de riesgo nutricionales asociados con el cáncer de páncreas, de mama y de colon.⁴⁶⁻⁴⁸ Por desgracia, por el momento, en la oncología de pequeños animales no se han realizado ni comunicado estudios suficientes, ni se han llevado a cabo en la cantidad adecuada para poder emprender metaanálisis de forma regular. Teniendo en cuenta estas limitaciones, la tabla 4.4 presenta los factores de riesgo, incluidos los riesgos de raza, para algunos de los cánceres más frecuentes en perros y gatos, para los que existen estimaciones al menos razonables de asociación.

La identificación de factores de riesgo modificables para el cáncer canino es el primer paso para reducir, en su caso, la incidencia. La tabla 4.5 presenta estudios analíticos utilizados para contrastar hipótesis sobre los factores seleccionados que pudieron asociarse con un aumento o una disminución del riesgo de cánceres caninos y felinos. Las características del diseño del estudio y los métodos analíticos se destacan como puntos fuertes y débiles. Los estudios con mayor grado de evidencia incluyen varias características relacionadas con el diseño

TABLA 4.4 Cánceres diagnosticados con frecuencia y posibles factores de riesgo

Cáncer	Factores de riesgo sospechados
Tumores caninos frecuentes	
Carcinoma mamario	Obesidad, edad avanzada, ingestión de una dieta rica en grasas, edad avanzada en el momento de la esterilización, algunas razas (p. ej., springer spaniel inglés, pointer, caniche, Boston terrier, teckel, pastor alemán, chihuahua)
Osteosarcoma	Sobrepeso, talla grande, edad avanzada, pronta edad de esterilización, algunas razas (p. ej., lobero irlandés, san bernardo, gran danés, rottweiler, setter irlandés, doberman pincher, golden retriever, labrador retriever, leonbenger)
Carcinoma de vejiga de células de transición	Castración, exposición a herbicidas que contienen fenoxiácidos, infestación por pulgas frecuente, edad avanzada, algunas razas (p. ej., terrier escocés, beagle, pastor de las islas Shetland, fox terrier de pelo duro, West Highland White terrier)
Mastocitoma	Algunas razas (p. ej., boxer, Rhodesian crestado, braco húngaro, Boston terrier, braco de weimaraner, Shar-Pei, bullmastiff, carlino, labrador retriever, American Staffordshire terrier, golden retriever, setter inglés, pointer inglés), edad avanzada
Linfoma	Fumador pasivo, exposiciones a productos químicos que contienen ácido 2,4-diclorofenoxiacético, edad avanzada, algunas razas (p. ej., bullmastiff, boxer, terrier escocés, Gordon setter, lobero irlandés, golden retriever)
Tumores felinos frecuentes	
Linfoma	Virus de la leucemia felina, virus de inmunodeficiencia felina, fumador pasivo, edad avanzada
Sarcoma	Inyección de vacunas
Carcinoma epidermoide cutáneo	Radiación solar

TABLA 4.5 Estudios observacionales seleccionados de cánceres caninos y felinos según el tipo de exposición

Exposición	Hallazgos principales	Puntos fuertes/limitaciones
Fumador pasivo		
Reif, 1998 ⁵⁴	Tendencia positiva para el número de paquetes fumados por el propietario y mayor riesgo de cáncer nasal canino entre los perros de nariz larga (dolicocefalos).	Puntos fuertes: evaluación del tamaño de la nariz como un modificador de efecto con plausibilidad biológica; información recopilada sobre posibles factores de confusión. Limitaciones: uso de controles con cáncer.
Reif 1992 ⁵⁵	Asociación positiva no significativa de vida ≥ 1 frente a no fumadores y riesgo de cáncer de pulmón canino. La asociación fue más intensa entre los perros de nariz corta (braquicéfalos frente a mesocéfalos).	Puntos fuertes: altas tasas de participación entre casos y controles. Limitaciones: uso de controles con cáncer; potencia estadística limitada.
Marconato, 2009 ⁴³	Cualquier exposición al tabaco ambiental se asoció positivamente con el linfoma canino en comparación con la no exposición.	Puntos fuertes: diseño de estudio de base poblacional. Limitaciones: uso de controles con cáncer; se recopiló información limitada sobre la exposición al humo de tabaco ambiental.
Bertone, 2002 ⁵⁶	Asociación intensa estadísticamente significativa entre cualquier exposición doméstica al humo de tabaco ambiental y linfoma maligno en gatos. Tendencia estadísticamente significativa con una asociación más fuerte con el aumento de los años y la exposición al humo de tabaco ambiental.	Puntos fuertes: potencia estadística para evaluar tendencias; casos confirmados por biopsia; tasa de respuesta respetable entre casos y controles (> 65%); uso de un cuestionario detallado para evaluar el humo de tabaco y otras exposiciones ambientales. Limitaciones: ausencia de un mecanismo biológico claro para la asociación observada.
Bertone, 2003 ⁵⁷	Este estudio de casos y controles de base clínica encontró una asociación positiva entre exposición al humo de tabaco ambiental y carcinoma epidermoide oral felino. En general, los resultados no sustentan una relación causal entre la exposición al humo de tabaco ambiental y el carcinoma epidermoide felino.	Puntos fuertes: casos confirmados por biopsia; buenas tasas de respuesta; uso de un cuestionario detallado (ver entrada anterior). Limitaciones: prevalencia baja de exposición al humo de tabaco ambiental; limita la potencia estadística para evaluar más de dos niveles de exposición.

Continúa

TABLA 4.5 Estudios observacionales seleccionados de cánceres caninos y felinos según el tipo de exposición (continuación)

Exposición	Hallazgos principales	Puntos fuertes/limitaciones
Pesticidas		
Hayes, 1991 ⁶³	Cualquier uso de sustancias químicas que contengan ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) se asoció positivamente con el linfoma canino en comparación con la ausencia de uso. El riesgo de linfoma aumentó con una mayor cantidad de aplicaciones de sustancias químicas con 2,4-D.	Puntos fuertes: comprobación de los casos recién diagnosticados; altas tasas de participación entre casos y controles; se recopiló amplia información sobre el uso de productos químicos en céspedes/patios (aplicación propia y comercial). Limitaciones: grupo de control compuesto por perros con otros cánceres. NOTA: Esta y otras limitaciones se abordaron en análisis posteriores.
Glickman, 1989 ⁶⁵	La ubicación de la residencia dentro de 1,5 kilómetros desde un pantano (donde se usaron productos químicos para el control de mosquitos) se asoció positivamente con el carcinoma de células de transición (CCT) de la vejiga urinaria. Recibir baños antipulgas más de dos veces al año frente a no usarlos se asoció positivamente con el CCT.	Puntos fuertes: recopilación de información sobre numerosas fuentes de exposición a sustancias químicas, incluida la localización de las industrias, el uso de pesticidas, los tratamientos contra garrapatas y pulgas. Limitaciones: el 45% de los perros de control tenían neoplasia maligna; no se ha recopilado información sobre la exposición individual de los perros al pantano o sobre productos químicos específicos utilizados en la casa/patio.
Glickman, 2004 ⁴⁴	El acceso frente al no acceso a césped/patios tratados con herbicida con fenóxidos se asoció positivamente con el CCT entre los terrier escoceses. No se observó asociación en césped/patios no tratados con herbicidas con fenóxidos.	Puntos fuertes: información recopilada sobre el nombre de marca y los ingredientes activos de los productos químicos para el hogar, el césped y el jardín; los resultados fueron específicos para la exposición a herbicidas con fenóxidos. Limitaciones: potencia estadística limitada en el análisis de subgrupos.
Raghavan, 2004 ¹¹¹	El uso de productos tópicos contra pulgas/garrapatas (p. ej., champús, baños, polvos, aerosoles y collares) no se asoció con el CCT entre los terrier escoceses.	Puntos fuertes: información recopilada detallada sobre el uso de productos para pulgas/garrapatas (p. ej., tipo, marca, patrón de uso) Limitación: el 24% de los perros de control tenían cáncer; los números de casos y controles no se presentaron por grado de exposición.
Contaminantes ambientales		
Bettini, 2010 ¹¹²	Antracosis pulmonar (alta o inexistente) asociada positivamente con el riesgo de cáncer de pulmón canino.	Puntos fuertes: confirmación histológica del diagnóstico primario de cáncer de pulmón; evaluación de la exposición determinada por la puntuación histológica de la antracosis; fuerte mecanismo biológico que apoya la hipótesis <i>a priori</i> . Limitaciones: pequeño número de casos que limita los análisis estadísticos.
Marconato, 2009 ⁴³	Vivir en áreas geográficas expuestas a desechos tóxicos se asocia positivamente con el riesgo de cáncer canino (todos los tumores y linfomas), en comparación con vivir en un área no expuesta. No se observaron asociaciones para el mastocitoma canino, el cáncer de mama canino ni los cánceres felinos	Puntos fuertes: diseño de estudio poblacional, confirmación histológica de casos; los valores de <i>odds-ratio</i> se ajustaron por edad, sexo y raza. Limitaciones: a los controles no se les aplicó el mismo criterio de selección (es decir, vivir en la misma dirección durante 2 años antes de la inclusión).
Gavazza, 2001 ⁶⁶	Vivir en un vecindario industrial se asoció positivamente con el riesgo de linfoma canino, en comparación con hacerlo en cualquier otro vecindario. El uso o almacenamiento de pinturas y disolventes se asoció positivamente con el riesgo de linfoma, en comparación con el no uso de productos químicos.	Puntos fuertes: confirmación histopatológica o citológica de casos; se recopiló información sobre posibles factores de confusión. Limitaciones: muy baja prevalencia de casos y controles expuestos; solo se realizaron análisis univariados.
Bukowski, 1998 ¹¹³	La exposición acumulada al calor del queroseno o del carbón se asoció positivamente con el riesgo de cáncer nasosinusal.	Puntos fuertes: alta tasa de participación; se comparó la información de covariables entre encuestados y no encuestados; confirmación histopatológica de casos. Limitaciones: uso de controles con cáncer.

TABLA 4.5 Estudios observacionales seleccionados de cánceres caninos y felinos según el tipo de exposición (continuación)

Exposición	Hallazgos principales	Puntos fuertes/limitaciones
Hormonas sexuales endógenas/exógenas		
Sonnenschein, 1991 ⁷⁵	La edad más temprana en la esterilización se asoció inversamente con el cáncer de mama canino. Se observó una tendencia de riesgo decreciente para la edad más joven en la esterilización.	Puntos fuertes: los casos se limitaron a carcinoma o adenocarcinoma mamario. Limitaciones: los controles pueden no ser representativos de la población de base.
Ru, 1998 ⁷⁶	Los perros castrados, independientemente del sexo, tenían un mayor riesgo de osteosarcoma que los perros intactos.	Puntos fuertes: confirmación histológica o radiológica; gran tamaño de estudio; recopiló información sobre posibles factores de confusión. Limitaciones: las condiciones médicas de los controles no se describieron claramente.
Glickman, 2004 ⁴⁴	El estado “castrado” frente al “intacto” fue un factor de riesgo de CCT entre los terrier escoceses.	Puntos fuertes: Los casos se confirmaron histológicamente. Limitaciones: el tamaño pequeño del estudio no permitió realizar análisis por edad en el momento de la castración.
Días Pereira, 2008 ¹¹⁴	No se observó una asociación general para el genotipo catecol O-metiltransferasa (COMT) y el riesgo de cáncer de mama canino. La edad avanzada en el momento del diagnóstico de cáncer de mama se observó mediante el genotipo COMT.	Puntos fuertes: razones biológicas sólidas para la hipótesis de investigación; los casos fueron confirmados histológicamente. Limitaciones: números muy pequeños en los análisis de subgrupos; no se proporcionaron métodos de selección; no se recopiló información sobre posibles factores de confusión (p. ej., exposiciones relacionadas con hormonas).
Cooley, 2002 ⁷²	La castración antes del año de edad aumentó el riesgo de osteosarcoma canino entre los rottweilers, independientemente del sexo. Las tasas de incidencia disminuyeron con la edad avanzada de la castración. Los factores reproductivos (número de camadas, número de nacidos vivos, edad de la primera gestación) no se asociaron con el osteosarcoma entre las hembras.	Puntos fuertes: confirmación radiológica o histológica de casos; diseño de estudio de cohorte retrospectivo. Limitaciones: baja tasa de participación.
Stovring, 1997 ⁴²	El uso de acetato de medroxiprogesterona se asoció positivamente con el cáncer de mama canino.	Puntos fuertes: diseño de estudios de base poblacional; confirmación histológica de casos. Limitaciones: no se recopiló información sobre los detalles del uso de acetato de medroxiprogesterona (p. ej., frecuencia, dosis, edad en el primer uso).
Teske, 2002 ⁷⁷	La castración se asoció positivamente con el riesgo de cáncer de próstata canino, en comparación con el estado “intacto”.	Puntos fuertes: fuerte plausibilidad biológica. Limitaciones: solo se utilizó citología para el diagnóstico de cáncer.
Bryan, 2007 ⁷⁸	El estado “castrado” frente al “intacto” fue un factor de riesgo para los siguientes cánceres caninos: CCT, carcinoma de próstata, adenocarcinoma de próstata y carcinoma epidermoide (CEp) de próstata.	Puntos fuertes: Confirmación histopatológica de casos; incluyó análisis por subtipo histológico. Limitaciones: no se presentaron medidas estadísticamente no significativas.
Misdorp, 1991 ¹¹⁵	La ovariectomía se asoció inversamente con el riesgo de cáncer de mama felino. La administración regular de progestágenos aumentó el riesgo. No se observó asociación con la administración irregular de progestágenos o con la paridad.	Puntos fuertes: confirmación histológica de casos; recopilación de progestágenos exógenos detallados (frecuencia, marca, tipo); gran tamaño de estudio. Limitaciones: los casos y controles se seleccionaron en diferentes períodos de tiempo.
Overley, 2005 ¹¹⁶	El estado “intacto” frente a “castrado” fue un factor de riesgo para el cáncer de mama felino. Los gatos esterilizados antes de 1 año de edad tenían un riesgo menor de cáncer de mama que los esterilizados después de los 6 meses de edad. No hubo riesgo-beneficio en gatos esterilizados después de los 2 años de edad.	Puntos fuertes: confirmación histológica de casos; gran tamaño de estudio. Limitaciones: se realizaron análisis univariados, aunque se recopiló información detallada sobre el uso de hormonas exógenas, el número de partos y el número de camadas; gran cantidad de datos ausentes debido a la falta de respuesta del veterinario.
Torres de la Riva, 2013 ⁷⁹	Los golden retriever machos tenían más probabilidades de desarrollar linfoma cuando se castraban <1 año de edad en comparación con los perros intactos; las hembras de golden retriever eran más propensas a desarrollar hemangiosarcoma cuando se castraban >1 año de edad	Puntos fuertes: estudio de gran tamaño. Limitaciones: los casos no se confirmaron histológicamente, solo se incluyó una raza de perro.

Continúa

TABLA 4.5 Estudios observacionales seleccionados de cánceres caninos y felinos según el tipo de exposición (continuación)

Exposición	Hallazgos principales	Puntos fuertes/limitaciones
Zink, 2014 ⁸⁰	La castración aumentó el riesgo de desarrollar mastocitoma, hemangiosarcoma, linfoma y todos los demás cánceres en vizslas en comparación con los perros intactos. La esterilización a <6 meses de edad no se asoció con un mayor riesgo de desarrollar cáncer en comparación con la esterilización a edades más avanzadas.	Puntos fuertes: se realizaron análisis multivariados de gran tamaño de estudio. Limitaciones: los casos no se confirmaron histológicamente, solo se incluyó una raza de perro.
Hart, 2014 ⁸¹	La castración de golden retriever machos y de labradores machos y hembras y de cualquier edad no tuvo un efecto significativo sobre la aparición del cáncer en comparación con los perros intactos; la castración de hembras de golden retriever en cualquier momento después de los 6 meses de edad se asoció con un mayor riesgo de desarrollar cualquier cáncer, con la excepción del linfoma, que se asoció con un mayor riesgo si la castración se produjo antes de los 6 meses de edad.	Puntos fuertes: se utilizaron modelos de riesgo proporcional de Cox de gran tamaño de estudio. Limitaciones: la población se limita a los perros que visitan un único hospital veterinario universitario, solo se incluyen dos razas de perros, las categorías de edad en el momento de la esterilización no fueron consistentes entre los análisis.
Hart, 2016 ¹⁷	Los casos de cáncer en esta población de perros pastores alemanes fueron raros y no se comunicaron asociaciones entre la esterilización a cualquier edad y los resultados de cáncer.	Puntos fuertes: se utilizaron modelos de riesgo proporcional de Cox de gran tamaño de estudio. Limitaciones: población limitada a perros que visitan un solo hospital veterinario universitario, solo una raza de perro incluida, posibles problemas de calidad de los datos.
Dieta		
Pérez Alenza, 1998 ¹⁸	Una mayor ingesta de carne roja (como porcentaje de las calorías totales) se asoció positivamente con el riesgo de carcinoma mamario canino. No se observaron diferencias en la ingesta de frutas y verduras o en los niveles de biomarcadores de selenio, retinol o ácidos grasos individuales.	Fortaleza: biomarcadores de exposición usados; Los análisis multivariados incluyeron covariables para la conformación corporal. Limitaciones: no se recomienda el uso de un diseño de estudio retrospectivo para evaluar biomarcadores de exposición y riesgo de cáncer debido a posibles efectos de enfermedad y/o tratamiento en la medición de biomarcadores.
Sonnenschein, 1991 ⁷⁵	Una mayor ingesta de grasas y alimentos frecuentes (como porcentaje de las calorías totales) se asoció inversamente con el carcinoma mamario canino. No se observaron asociaciones con la ingesta de proteínas o carbohidratos.	Puntos fuertes: los casos y controles se emparejaron por edad, estado de esterilización y tamaño de la raza, reduciendo así la posibilidad de confusión por estos factores; la herramienta de evaluación dietética se validó mediante un registro de los alimentos durante 7 días. Limitaciones: el tamaño del estudio fue demasiado pequeño para evaluar las asociaciones de la dieta y el cáncer en subgrupos.
Raghavan, 2005 ¹⁹	La ingesta de vegetales (≥ 3 frente a 0 veces por semana) se asoció inversamente con el CCT en los terrier escoceses. Se observó una tendencia con mayores porciones de vegetales por semana y menor riesgo de CCT. No se observó asociación para la ingesta semanal de suplementos vitamínicos, en comparación con ninguna ingesta.	Puntos fuertes: confirmación histopatológica y/o citológica; uso de un cuestionario dietético completo; análisis multivariados. Limitaciones: se utilizó una población de voluntarios; el 61% de los casos había muerto al inicio del estudio; el 24% de los perros control tenían tumores.
Tamaño corporal		
Pérez Alenza, 1998 ¹⁸	La condición corporal obesa al año de edad y 1 año antes del diagnóstico se asoció positivamente con el cáncer de mama canino, en comparación con la condición corporal normal o con bajo peso en la misma etapa.	Puntos fuertes: en el momento de la presentación se recopilaron medidas objetivas de peso y altura; la conformación corporal fue determinada por un médico en la presentación. Limitaciones: la altura, el peso y la conformación corporal al año de edad y 1 año antes del diagnóstico se basaron en los informes de los propietarios.
Sonnenschein, 1991 ⁷⁵	Los perros esterilizados que eran delgados entre los 9 y los 12 meses de edad tenían un riesgo menor de cáncer de mama. Los perros intactos que no tenían sobrepeso en la edad adulta tenían un riesgo menor de cáncer de mama.	Puntos fuertes: los casos se limitaron a carcinoma o adenocarcinoma mamario; diseñado para evaluar la hipótesis de que las condiciones de la vida a una edad temprana están relacionadas con el riesgo de cáncer de mama. Limitaciones: los controles pueden no ser representativos de la población de base; los análisis de subgrupos no tenían suficiente potencia estadística para calcular medidas precisas.
Weeth, 2007 ⁴⁵	La puntuación de estado corporal ≥ 6 se asoció inversamente con el riesgo de cáncer canino (todos los cánceres, sarcomas y carcinomas), en comparación con la puntuación de estado corporal de 4 a 6. Un estado corporal < 3 se asoció inversamente con el riesgo de sarcoma canino, en comparación con puntuaciones de 4–6.	Puntos fuertes: tamaño de estudio muy grande; puntuación de condición corporal de 9 puntos determinado por la exploración física; los análisis se realizaron por tipo de cáncer (sarcoma, carcinoma, tumores de células redondas) Limitaciones: la selección de casos y controles dependió de la disponibilidad de puntuación de estado corporal en los registros médicos; las asociaciones inversas con mayor puntuación pueden ser el resultado de una causalidad inversa.

TABLA 4.5 Estudios observacionales seleccionados de cánceres caninos y felinos según el tipo de exposición (continuación)

Exposición	Hallazgos principales	Puntos fuertes/limitaciones
Ru, 1998 ⁷⁶	La altura (> 61 cm frente a <35,5 cm) y el peso (> 45 kg frente a <23 kg) se asociaron positivamente con el riesgo de osteosarcoma canino, después de ajuste por edad y peso y altura estándar, respectivamente. La longitud más larga de las extremidades traseras y delanteras se asoció positivamente con el riesgo de osteosarcoma canino, en comparación con una longitud más corta.	Puntos fuertes: confirmación histológica o radiológica; gran tamaño de estudio; recopiló información sobre posibles factores de confusión. Limitaciones: las condiciones médicas de los controles no se describieron claramente; se utilizó una medida sustituta para la altura; hubo un gran porcentaje (22,5%) sin información del peso.
Glickman, 2004 ⁴⁴	Un peso mayor se asoció positivamente con el riesgo CCT en la vejiga de la orina en los terrier escoceses, comparando el tercer con el primer tercil. La mayor relación peso-talla también fue un factor de riesgo de CCT.	Puntos fuertes: los casos se confirmaron histológicamente. Limitaciones: la información sobre el peso y la altura se basó en los informes de los propietarios.
Punto de inyección/vacunación		
Kass, 2003 ⁹¹	Los gatos con sarcomas en el punto de la inyección de la vacuna (n = 662) se compararon con los gatos con tumores de células basales o sarcomas en el punto de inyección (n = 473). Los análisis univariados no mostraron diferencias en el tipo de vacuna (rinotraqueítis vírica felina; calicivirus; panleucopenia, rabia, virus de la leucemia felina) entre casos y controles. No hubo diferencias entre el momento de la vacunación y el diagnóstico del tumor entre los dos grupos.	Puntos fuertes: confirmación histológica de casos y controles; recopiló información extensa sobre la vacuna (fecha de inyección, fabricante, tipo, marca, punto de inyección). Limitaciones: los casos se identificaron de forma voluntaria en las clínicas participantes; grupo heterogéneo.
Kass, 1993 ⁹⁰	En 345 gatos con diagnóstico de fibrosarcoma, el 53,6% tenía tumores en el punto de inyección de la vacuna. El tiempo desde la vacunación con el virus de la leucemia felina hasta el diagnóstico del tumor fue significativamente más corto entre los gatos con tumores en la región cervical/interescapular que en los gatos con tumores en lugares en los que no se inyectaba.	Puntos fuertes: diagnósticos confirmados por biopsia; el historial de vacunación fue validado por un veterinario; se recopilaron los detalles de la vacunación, lo que permitió realizar análisis por tipo de vacuna, tiempo transcurrido desde la vacunación y ubicación del lugar de la inyección. Limitaciones: falta de datos del estado de exposición.
VLFe/VIF		
Hutson, 1991 ¹²⁰	Entre los 1.160 gatos identificados en una clínica de referencia oncológica y en una clínica de práctica general, el 2,5% fueron positivos para VIF. De los gatos positivos, al 62% se le diagnosticó neoplasia (enfermedad mieloproliferativa, linfoma y CCT).	Puntos fuertes: información descriptiva de neoplasias entre gatos positivos para VIF. Limitaciones: no hay una base poblacional evidente; solo se presentaron datos de recuento.
Gabor 2001 ¹²¹	Entre 101 gatos con linfoma, el 50% fueron positivos para VIF. Con mayor frecuencia, estos gatos eran cruces domésticos macho.	Puntos fuertes: confirmación histopatológica de casos; se determinaron los anticuerpos frente a VIF mediante inmunotransferencia Western. Limitaciones: se utilizó una población de estudio de conveniencia.
Shelton, 1990 ⁹⁶	La coinfección con VIF y VLFe se dio en el 14,4% de los 353 gatos estudiados de varias ciudades de EE.UU. La infección por VIF y VLFe se relacionó fuertemente con el riesgo de leucemia o linfoma. También se informó de una asociación positiva muy imprecisa para la coinfección y el riesgo de leucemia/linfoma.	Puntos fuertes: los anticuerpos de VIF se determinaron mediante ELISA e inmunotransferencia Western. Limitaciones: la población de base y los métodos de reclutamiento de sujetos no estaban bien definidos; baja prevalencia de coinfección entre controles, potencia estadística limitada.
Radiación solar		
Dorn, 1971 ¹²²	Entre los gatos blancos, la incidencia observada de CEp de la piel fue mayor que la esperada (p <0,001). Para CEp de la orofaringe, los gatos blancos no mostraron diferencias entre la incidencia observada y la esperada.	Puntos fuertes: población de estudio de base poblacional. Limitaciones: no se cuantificó la cantidad de exposición al sol; el número de gatos con CEp de boca-faringe fue pequeño (n = 29).

CCT, carcinoma de células de transición; CEp, carcinoma epidermoide; ELISA, ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas; VLFe, virus de la leucemia felina; VIF, virus de la inmunodeficiencia felina.

del estudio (p. ej., sustentado en hipótesis, de base poblacional, de gran tamaño, de evaluación de exposición validada) y con los resultados (p. ej., medida precisa de asociación, magnitud de asociación de moderada o intensa, medida de asociación estadísticamente significativa, tendencia estadísticamente significativa entre el grado de exposición y la magnitud de la asociación).

Principales hallazgos de los estudios observacionales

En esta sección se exponen los factores de riesgo en los que existe una evidencia relativamente fuerte, los que se relacionan con cuestiones claves en oncología animal o humana y aquellos para los que es necesario abordar importantes controversias en futuras investigaciones. Estas categorías coinciden con las mostradas en la tabla 4.5.

Exposiciones ambientales

La identificación de las exposiciones ambientales que se han relacionado con el riesgo de cáncer canino son de amplio interés en salud pública dado que el entorno de los animales de compañía y de sus propietarios se comparte, con una etiología similar en algunos cánceres.⁴⁹ En una revisión completa, se proporciona una perspectiva histórica sobre el modo en que los estudios en poblaciones de mascotas han notificado exposiciones específicas de contaminación del aire para la salud humana, como el humo de tabaco ambiental (HTA) y los pesticidas.⁵⁰ La etiología compartida de cánceres como el linfoma, el osteosarcoma y el cáncer de mama también respalda la utilidad de buscar, tanto en poblaciones humanas como de mascotas, la utilidad de investigar las asociaciones entre el entorno y el cáncer en poblaciones animales y humanas.⁵¹

Existen evidencias experimentales de un mecanismo biológico subyacente que relaciona los compuestos del humo del cigarrillo con la carcinogénesis canina.^{52,53} Se han diseñado algunos estudios observacionales específicamente para evaluar la asociación entre la exposición al HTA y el riesgo al cáncer canino.^{54,55} Existe un respaldo para establecer una asociación positiva (un riesgo incrementado en 3,4 veces) entre el HTA y el linfoma⁴³ y los cánceres nasosinusales,⁵⁴ pero no para el cáncer de pulmón.⁵⁵ En un estudio clínico de casos y controles, la exposición al HTA en el hogar se asoció fuertemente con el linfoma felino.⁵⁶ El *odds-ratio* para cualquier exposición, en comparación con la ausencia de exposición, fue 2,4, y se notificaron tendencias estadísticamente significativas entre el tiempo de exposición al HTA, el número de fumadores en el hogar y el número de cigarrillos fumados por día en el mismo. Por el contrario, solo hay evidencias observacionales débiles para el HTA como factor de riesgo del carcinoma epidermoide oral en gatos.⁵⁷ En resumen, si se evita la exposición al HTA se puede reducir el riesgo de linfoma en gatos y perros, y el riesgo de cáncer nasosinusal en perros.

Los plaguicidas constituyen un grupo heterogéneo de productos químicos, algunos de los cuales son conocidos cancerígenos en humanos y caninos.⁵⁸⁻⁶⁰ Los perros pueden estar expuestos a pesticidas en el hogar, en el patio/jardín y en la aplicación de tratamientos contra pulgas y garrapatas. La evidencia observacional más consistente de la exposición a plaguicidas como factor de riesgo de cáncer es para herbicidas que contienen fenoxiacidos y el riesgo de desarrollar linfoma, tanto en humanos como en perros.⁶¹ Sin embargo, estos datos no se han considerado lo suficientemente sólidos como para establecer la causa.⁶² En un extenso estudio de casos y controles ($n = 491$ casos y $n = 945$ controles), cualquier uso de plaguicidas que contuvieran ácido diclorofenoxiacético (2,4-D) se asoció con un 30% más de riesgo de linfoma en comparación con la falta de uso.^{63,64} Aunque moderada, la asociación positiva también demostró un efecto dependiente de la dosis en el que el uso más frecuente de pesticidas 2,4-D produjo una asociación positiva más fuerte con el riesgo de linfoma (p para tendencia $<0,02$). Existe un apoyo adicional para el 2,4-D y el riesgo de cáncer de vejiga canino derivado del resultado de un pequeño estudio de casos y controles en terrier escoceses.⁴²

La proximidad de la residencia a lugares que contengan productos peligrosos ambientales se ha empleado para estimar la exposición química y el riesgo de cáncer canino en varios estudios observacionales.^{43,65,66} Se observó un aumento en 2,4 veces en el riesgo de linfoma entre los perros que viven en las ciudades con vertederos ilegales en comparación con los perros que viven en otras ciudades.⁴³ No se observó asociación con el mastocitoma (MCT) o el cáncer de mama. La mortalidad causada por el cáncer también es mayor entre las poblaciones humanas que viven cerca de los mismos lugares de residuos en comparación con la población general.⁶⁷ Las mezclas químicas que se han identificado en los vertederos de residuos peligrosos incluyen disolventes orgánicos, bifenilos policlorados y metales pesados, que pueden llegar a las poblaciones humanas y de mascotas a través del aire, el agua y/o el suelo contaminado,⁶⁸ y se han relacionado con efectos adversos para la salud humana, incluido el linfoma infantil.⁶⁹ La plausibilidad biológica y los descubrimientos observados por Marconato y cols.⁴³ ayudan a fortalecer la evidencia de que vivir cerca de vertederos aumenta el riesgo de linfoma canino.

La clasificación errónea de la exposición es una limitación principal del uso de la proximidad geográfica como marcador de exposición a un punto industrial o a un vertedero porque puede ser, o no, un buen indicador de la exposición individual. Por ejemplo, sería necesario un estudio de validación que proporcione información sobre si los perros que viven cerca de una industria están necesariamente expuestos a niveles más altos de sustancias ambientales peligrosas que los que viven más lejos. La clasificación errónea de la exposición que no difiere según el estado de la enfermedad (p. ej., clasificación errónea no diferencial) generalmente produce una subestimación de la asociación exposición-cáncer, aunque en algunas situaciones la asociación observada se traduce en una sobreestimación de la verdadera asociación.^{70,71}

Hormonas y estado de la castración

Las hormonas pueden actuar como factores de crecimiento o como inhibidores, según el sexo del perro y el tipo de tejido.⁷²⁻⁷⁴ Para algunos tumores, como el de mama, una menor exposición a las hormonas sexuales protege; en otros, como el osteosarcoma, el linfoma y el cáncer de próstata, se ha visto que una menor exposición eleva el riesgo.^{72,75-82} El estado de castración/esterilización y la edad de castración/esterilización son los factores de exposición a hormonas endógenas utilizados con más frecuencia. A pesar de algunos estudios más recientes, existe evidencia limitada de que la edad del perro en el momento de la castración/esterilización pueda tener un efecto sobre el riesgo de desarrollar cáncer en ciertas razas.^{79,81} Dada la recomendación generalizada para la esterilización/castración temprana, especialmente en América del Norte, es un asunto que necesita un estudio más amplio.

En un estudio de casos y controles de cáncer de mama se apreció una clara evidencia de que los perros esterilizados tenían un riesgo menor de desarrollar cáncer de mama.⁷⁵ En particular, a edades más tempranas de esterilización menor riesgo de cáncer de mama en comparación con las perras que no se esterilizaron. Este hallazgo ha sido respaldado por otros estudios observacionales sobre el estado de esterilización y el riesgo de cáncer de mama.

Contrariamente a la evidencia epidemiológica y experimental en humanos,^{84,85} la exposición a hormonas sexuales, como los andrógenos, puede ser protectora frente al cáncer de próstata canino.⁸² En dos estudios de casos y controles que emplearon grandes bases de datos de hospitales veterinarios universitarios, los perros castrados tuvieron entre 2,8 y 3,4 veces mayor riesgo de cáncer de próstata que los intactos.^{77,78} Las aparentes asociaciones contrarias entre la exposición a hormonas y el riesgo de cáncer de próstata en hombres y perros proceden probablemente de la mayor tasa de tumores de andrógenos independientes en perros que en humanos.^{86,87}

El estado de castración también es un factor de riesgo para el osteosarcoma y el carcinoma de células de transición de vejiga,^{44,72,76,78} independientemente del sexo.^{72,76} Cooley y cols. llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en 1999 de 683 rottweilers y utilizaron un cuestionario para probar la hipótesis de que el estado de castración/esterilización estaba relacionado con el desarrollo de osteosarcoma.⁷² Los propietarios se identificaron a través de 8 clubs nacionales de la raza rottweiler y que tenían un rottweiler de raza pura que estaba vivo el 1 de enero de 1995. La tasa de participación ([número de participantes] ÷ [número total de propietarios invitados] × 100) fue del 49%. Esta baja tasa apunta a que el sesgo de selección puede haber influido en los resultados de este estudio. En otras palabras, es probable que los participantes del estudio tengan diferencias sistemáticas en comparación con los que no participaron. Sin embargo, una fortaleza de este estudio es la capacidad de calcular la incidencia, porque el número total de perros por mes de observación se estimó retrospectivamente entre los animales que fueron castrados/esterilizados y los que no lo fueron. De 71.004 perros en el total de meses de observación hubo 86 casos de osteosarcoma. En conjunto, los hallazgos de una asociación positiva entre el estado de castración/esterilización y esta enfermedad de los estudios de casos y controles y de cohortes, junto con la plausibilidad biológica de la asociación, proporcionan una fuerte evidencia de

que castrar/esterilizar perros, independientemente del sexo, aumenta el riesgo de osteosarcoma.

Varios informes han relacionado la edad de los perros en el momento de la castración/esterilización con un mayor riesgo de desarrollar hemangiosarcoma, linfoma y mastocitoma en ciertas razas.⁷⁹⁻⁸¹ A partir de un análisis retrospectivo de historias médicas que incluyen perros menores de 8 años de edad del Hospital Veterinario de la Universidad de California en Davis, se identificó un mayor riesgo de desarrollar hemangiosarcoma y mastocitoma en hembras de golden retriever esterilizadas a los 12 meses de edad o más, en comparación con hembras de golden retriever intactas.⁷⁹ El mismo análisis reveló un mayor riesgo de desarrollar linfoma en los golden retrievers machos castrados antes de los 12 meses de edad que en los golden retrievers machos intactos.⁷⁹ Un informe posterior, que utilizó una base de datos más grande de la misma ubicación, describió riesgos similares en golden retrievers, pero mostró que no había diferencia en el riesgo de aparición de cáncer en perros labrador retriever y el estado de castración.⁸¹ Una investigación de la misma institución, que examinó la mortalidad relacionada con el cáncer en el golden retriever, encontró que la edad aumentaba las posibilidades de mortalidad relacionada con el cáncer, independientemente del estado de castración.⁸⁸ Se encontró, con significación estadística, que las hembras castradas de golden retriever vivían más que las intactas, y que fue este aumento en la longevidad lo que afectó a la tasa de aparición de cáncer, y no las diferencias hormonales causadas por la esterilización. Este resultado contradictorio puede deberse al hecho de que en este estudio se incluyeron perros de cualquier edad, mientras que en los informes anteriores los resultados se limitaban a los perros de 8 años o menos.^{79,81,88} Los resultados de una encuesta de propietarios de vizslas indican que la esterilización a cualquier edad se asociaba con un mayor riesgo de desarrollar linfoma y mastocitoma, con independencia del sexo.⁸⁰ También se indicó un mayor riesgo asociado con el desarrollo de hemangiosarcoma en ambos sexos, independientemente del momento de la castración, con la excepción de los machos castrados antes de los 12 meses de edad, en los que no se apreciaron diferencias en el riesgo en comparación con los machos intactos.⁸⁰ Antes de que se puedan modificar las recomendaciones actuales con respecto a la esterilización/castración se necesita una investigación prospectiva para examinar las asociaciones entre la edad de la castración y el desarrollo del cáncer en una variedad más amplia de razas de perros.

Factores de riesgo en gatos

En los gatos se ha estudiado bien la epidemiología de los sarcomas en el punto de inyección (SAPI). Una revisión de 2011 proporciona información sobre la epidemiología, la etiología y las características clínicas del SAPI.⁸⁹ Kass y cols. realizaron a principios de la década de 1990 uno de los primeros estudios epidemiológicos que investigaron la hipótesis de que las vacunas estaban relacionadas con el riesgo de sarcoma felino.⁹⁰ Un hallazgo principal de este estudio fue el menor intervalo de tiempo entre la vacunación y el SAPI en comparación con el intervalo entre la vacunación y el no SAPI. Este hallazgo no fue respaldado por un segundo estudio de casos y controles más amplio.⁹¹ Aunque no hay duda de que existe el fenómeno de SAPI, la administración de una inyección en sí no es suficiente para promover el desarrollo de un SAPI. Las causas relacionadas con el compuesto (p. ej., la naturaleza de las vacunas y los adyuvantes en el material inyectado y el papel de la reacción inflamatoria resultante), además de la inyección física que conduce al desarrollo de un SAPI, no están bien caracterizadas. Se necesitan más investigaciones epidemiológicas diseñadas que tengan en cuenta debidamente los complejos problemas metodológicos para identificar los diversos factores asociados al SAPI.⁹²

Los gatos infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Felina (VIF), el análogo felino del Virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH), tienen un mayor riesgo de contraer ciertos cánceres.⁹³ El VIF es un lentivirus que se transmite normalmente por mordedura.⁹⁴ Los linfomas, en particular los de linfocitos B, son las neoplasias diagnosticadas con más frecuencia entre los gatos infectados por VIF. También

se sabe que la infección persistente por el virus de la leucemia felina (VLF) tiene un papel importante en el desarrollo de neoplasias felinas,⁹⁵ y la coinfección con VIF y VLF puede tener efectos sinérgicos sobre el riesgo de neoplasia en gatos.⁹⁶

Diagnóstico y cribado

Como se mencionó anteriormente, se han elaborado numerosas guías de informes para la bibliografía médica humana (p. ej., <http://methods.cochrane.org/mecir>). Uno de ellos describe un enfoque para la presentación de informes completos y precisos de los estudios de precisión diagnóstica (normas para la presentación de informes de precisión diagnóstica [STARD, por sus siglas en inglés]).^{97,98} Se ha expuesto la aplicación de este y otro instrumento en el ámbito veterinario.⁹⁹ Por desgracia, se han examinado o evaluado relativamente pocas intervenciones de diagnóstico en medicina veterinaria de forma tan completa, en términos de fiabilidad, precisión, eficacia y efectividad, como se necesita para respaldar las prácticas de medicina basada en la evidencia. También se han publicado directrices para estudios de pronóstico en oncología veterinaria.¹⁰⁰

Asimismo, puede ser apropiado utilizar la metodología de ensayos clínicos para evaluar los resultados de las pruebas de diagnóstico, por ejemplo, si el animal ha mejorado por haberse realizado la prueba.¹⁰¹ Además, las recomendaciones sobre las pruebas de diagnóstico y los programas de detección pueden tener efectos tanto positivos como negativos no ya en el plano individual, sino en poblaciones de animales y propietarios. Aunque se están evaluando nuevas y complejas pruebas de diagnóstico utilizadas en humanos para su uso en animales de compañía, es importante recordar que, más allá del beneficio en casos concretos, además de la eficacia y efectividad de las pruebas deben considerarse los aspectos más amplios en la relación entre costes y beneficios. En oncología humana se ha debatido en extenso sobre los problemas inherentes a ciertos procesos de detección ampliamente aplicados y las consecuencias de los falsos positivos y negativos (p. ej., la prueba del antígeno prostático específico para el cáncer de próstata¹⁰²). Debido a las limitaciones de espacio, no podemos extendernos sobre este campo de crucial importancia de la epidemiología del cáncer.

Intervenciones terapéuticas

Una revisión publicada en la *Journal of Veterinary Internal Medicine* destacó que la calidad de los informes de estudios de oncología en perros y gatos no ha mejorado apreciablemente con el tiempo, y que la calidad de los informes guarda una estrecha correlación con la tasa de resultados positivos (es decir, estudios bien descritos tienen más probabilidades de referir efectos positivos de un tratamiento).¹⁰³ Esta situación puede verse agravada también por el hecho de que la profesión depende cada vez más de contratos con empresas para financiar la investigación lo que, además de sus efectos importantes sobre los tratamientos que se investigan, podría llevar a que no se notifiquen los estudios en los que no se observaron efectos beneficiosos o en los que hubo efectos secundarios perjudiciales. Como se mencionó anteriormente, se están realizando esfuerzos para emitir pautas de informes para estudios de intervención con animales de compañía. Sin embargo, las pautas para el diseño apropiado de estudios para ensayos clínicos han estado ampliamente disponibles durante muchas décadas, y se ha defendido específicamente la necesidad de ensayos apropiados en oncología (v. cap. 18).¹⁰⁴ Se necesitan análisis a más largo plazo de la supervivencia después del diagnóstico, que incluyan tanto el de resultados como el análisis de coste-beneficio, para proporcionar la información que necesitan los propietarios y los veterinarios para elegir las mejores opciones, sin perder de vista las cuestiones relacionadas con la calidad de vida.

Aunque existen buenos ejemplos de ensayos aleatorizados, controlados y en modo ciego en oncología veterinaria,^{105,106} todos los estudios presentan algunas limitaciones en términos de calidad (validez) o relevancia (extrapolación a otras situaciones). Por ejemplo, como muchos

ensayos se realizan en diferentes consultas especializadas u hospitales veterinarios universitarios, los animales han tenido que pasar por numerosos filtros para estar disponibles para el estudio (p. ej., derivación, tener un propietario dispuesto y capaz, vivir lo suficiente para tener un diagnóstico confirmado). Si bien así es posible mejorar la validez del estudio (p. ej., al aumentar el cumplimiento y reducir las bajas durante el seguimiento), se reduce la relevancia para la práctica primaria. Por tanto, los médicos deben poder aplicar las reglas de la evidencia para determinar tanto la calidad como la relevancia de la información para su situación y pacientes específicos. Otros autores de este texto presentarán información actual sobre tratamientos para el cáncer, y una revisión más exhaustiva de la bibliografía queda fuera del alcance del presente capítulo. Es de esperar que la calidad de la bibliografía veterinaria continúe mejorando con el tiempo, y que la aplicación de las pautas para informes apropiadas y la producción de revisiones basadas en evidencia ayuden a los profesionales clínicos a interpretar y aplicar la información que se publica.

Lagunas de conocimiento y futuras direcciones

Aunque tal vez en la actualidad no sea posible realizar revisiones sistemáticas y metaanálisis, se necesitan revisiones basadas en la evidencia de la bibliografía oncológica existente en perros y gatos para aclarar más lo que se sabe sobre los riesgos de la raza, otros factores de riesgo, el uso apropiado de ayudas de diagnóstico y detección, tratamientos, pronósticos y otros aspectos, así como identificar los vacíos más cruciales existentes en el conocimiento disponible. También se hace precisa una evaluación adecuada de las estrategias de prevención y tratamiento oncológicos existentes.

Cada vez se dispone de más información genómica, de manera que nuestra comprensión de las razas y el riesgo que se les asocia puede

cambiar.^{107,108} Resulta especialmente importante reconocer el valor de estudiar poblaciones de diferentes áreas o países. En la genética (entre y dentro de las razas), el entorno, la dieta y la actividad existen importantes diferencias y semejanzas, que aportarán información sobre la etiología y el tratamiento del cáncer. Tales relaciones complejas solo llegarán a entenderse mediante un enfoque multidisciplinar que recurra a diversas metodologías y diseños de estudio. Entre estos se deberían incluir más estudios observacionales longitudinales basados en poblaciones y enfoques basados en resultados.^{56,57,109} Aunque tal vez no se obtengan resultados durante muchos años, depender únicamente de los enfoques tradicionales (estudios de casos y controles y ensayos clínicos de tratamientos invasivos o de riesgo) no es una estrategia eficaz para reducir la carga oncológica en la población. Además, y más allá del alcance de este capítulo, existen importantes y complejas cuestiones relativas a las interacciones humano-animal, desde un punto de vista general y relacionadas específicamente con el campo de la oncología. Por lo tanto, se necesita comprender mejor los factores sociales y emocionales que sustentan muchos aspectos de este campo tan diverso.¹¹⁰

Bibliografía

