

UNIVERSIDAD AMERICANA

Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Medicina



Informe Final de Investigación

Factores de riesgo asociados a segundos cánceres primarios en pacientes atendidos en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, de enero de 2016 a junio de 2025.

Autores:

- Br. Ariana Carolina Chavarría Lovo
- Br. Marcela Fernanda Campos Sandoval

Tutor científico:

Mayor Dr. José Vladimir Altamirano Centeno.
Especialista en Cirugía General.
Sub Especialidad en Cirugía Oncológica.
MSc. Administración en Salud

Asesor metodológico:

Dr. Jury Martín Cerda Flores
Msc Investigaciones Biomédicas

Diciembre, 2025

Resumen

Objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados a segundos cánceres primarios en pacientes atendidos en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, de enero de 2016 a junio de 2025”. **Diseño metodológico:** Estudio observacional, analítico, retrospectivo, de corte transversal. La población estuvo conformada por pacientes oncológicos mayores a 18 años. Se seleccionó una muestra de 50 casos con diagnóstico confirmado de SCP y 50 controles sin SCP. Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas, terapéuticas y estilo de vida. Se utilizó la técnica documental y los datos se procesaron en SPSS versión 27, aplicando estadística descriptiva, prueba de chi Cuadrado, cálculo de Odds ratio (OR) e IC95%. **Resultados:** La media de edad fue de 64.52 años en casos y 61.16 en controles. El sexo predominante en los casos fue el femenino (62%). El primer cáncer más frecuente fue mama (30%) mientras que en los controles predominó próstata (42%). El SCP más común fue mama (24%), seguido de tejido linfoide y piel (12% cada uno). El tiempo de aparición entre el primer y el segundo cáncer tuvo una mediana de 4 años. Los factores de riesgo significativos fueron: radioterapia [OR= 2.26, ($p=0.045$)], quimioterapia [OR=3.0, ($p=0.008$)] y consumo de tabaco [OR=3.0, ($p=0.015$)]. **Conclusión:** Radioterapia, quimioterapia y el consumo de tabaco constituyen factores de riesgo para desarrollar segundos cánceres primarios. **Recomendaciones:** Dar a conocer los resultados de esta investigación y dejar evidencia local sobre el comportamiento de esta patología, proporcionando información que pueda fortalecer las estrategias de atención a pacientes oncológicos.

Palabras claves: Segundos cánceres primarios, factores de riesgo, neoplasia múltiples, radioterapia, quimioterapia.

Dedicatoria

A Dios, que en sus planes he puesto toda mi confianza, por ser mi guía y la luz que ha iluminado mi camino durante todo este proceso. A mis padres, cuyo amor, disciplina y fe en mí han sido la columna vertebral de cada paso que doy. Todo lo que soy, nace de ustedes.

A mis tías, que siempre han sido un refugio de cariño, consejos y apoyo incondicional. Su presencia en mi vida ha sido un recordatorio permanente de que la familia es un regalo que sostiene, guía y abraza en los momentos más difíciles.

A Dante, mi fiel compañero, que estuvo conmigo en incontables noches de desvelo, cuya lealtad y compañía llenaron de calma los días agotadores. Gracias por recordarme, sin palabras, que incluso en el cansancio hay motivos para sonreír.

A mis amistades, que me acompañaron en este camino con palabras de ánimo, café, risas y fuerza, este logro también es suyo. A todos ustedes, que formaron parte de este proceso con amor y paciencia, dedico estas páginas.

Marcela Campos Sandoval.

A Dios, por ser el autor de mi vida y mi refugio. Me sostuviste en momentos difíciles y tu sabiduría guió mi camino hasta esta meta. En vos confío.

A mis padres, Rodrigo y Janaina, que con amor incondicional, sacrificio y ejemplo me enseñaron que ningún sueño es inalcanzable al trabajarse con honestidad. A mis hermanos, Matías, Mariana y Diego, mis compañeros de vida y mejores amigos. Por estar siempre presentes, porque las risas aligeraron la carga. Este logro lleva su nombre.

A mis abuelos, Aldenir y Jaime, mis raíces y mi ejemplo de fortaleza. Gracias por sus oraciones silenciosas y su cariño infinito, sus enseñanzas permanecen vivas en cada paso que doy. A mis tíos, por su apoyo constante, sus palabras de aliento y por celebrar cada uno de mis logros como propios. Gracias por rodearme siempre de cariño.

A mis amistades, gracias por su compañía en estas largas jornadas y por hacer de este camino una etapa inolvidable. Con todo mi amor y gratitud.

Ariana Chavarría Lovo.

Agradecimientos

Agradecemos, en primer lugar, a Dios, por ser nuestra guía espiritual y fortaleza a lo largo de este camino. Por darnos la sabiduría, la salud y la perseverancia necesarias para culminar esta etapa crucial de nuestra formación profesional, permitiéndonos superar cada obstáculo académico y personal.

A nuestros padres, pilares fundamentales de nuestras vidas. Gracias por su amor incondicional, su paciencia infinita y por inculcarnos el inestimable valor del esfuerzo. Gracias por creer en nosotras incluso cuando ni nosotras lo hacíamos, este triunfo profesional es el reflejo de sus sacrificios y de la fe que siempre depositaron en nosotras.

Al Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” y a la Universidad Americana (UAM), nuestra Alma mater. Agradecemos por brindarnos el entorno académico de excelencia y las herramientas necesarias para forjarnos como futuros profesionales de la salud. Hacemos un reconocimiento especial a la Facultad de Medicina por su respaldo institucional a lo largo de nuestra carrera.

A nuestro tutor científico Mayor Dr. José Vladimir Altamirano Centeno, agradecemos su invaluable dirección técnica y por compartir con nosotras su vasta experiencia en el campo oncológico. Su visión clínica y su rigor profesional fueron determinantes para la correcta interpretación de los hallazgos de este estudio y para enriquecer nuestra formación médica.

De manera muy especial, expresamos nuestro profundo reconocimiento al Dr. Jury Martín Cerda Flores, asesor metodológico de esta tesis. Su mentoría fue la columna vertebral de este proyecto, su acompañamiento experto, desde la definición de objetivos hasta el análisis estadístico, garantizó la solidez científica de nuestro trabajo. Gracias, Doctor, por su exigencia académica y su compromiso con la calidad metodológica, los cuales nos impulsaron a superar nuestras propias expectativas.

Finalmente, a todas aquellas personas que, con su tiempo y experiencias, contribuyeron a la materialización de este sueño. Gracias por ser parte de nuestro camino.

Índice

Introducción.....	1
Antecedentes.....	2
Internacional.....	2
Nacional.....	3
Justificación.....	4
Planteamiento del problema.....	5
Objetivos.....	6
Marco teórico.....	7
1. Cáncer: conceptos generales.....	7
1.1. Definición y características biológicas.....	7
1.2. Bases de la carcinogénesis (factores genéticos, epigenéticos y ambientales).....	7
2. Segundos cánceres primarios (SCP).....	8
2.1. Definición y criterios diagnósticos (Warren & Gates, SEER).....	8
2.2. Clasificación: sincrónicos y metacrónicos.....	8
2.3. Diferenciación entre segundos cánceres primarios, recurrencia y metástasis.....	9
2.4. Tiempo de aparición entre primer y segundo primario.....	9
3. Epidemiología de los SCP.....	9
3.1. Magnitud del problema a nivel mundial y regional.....	9
4. Factores de riesgo asociados a SCP.....	10
4.1. Factores relacionados con el tratamiento oncológico.....	10
4.1.1. Radioterapia.....	10
4.1.2. Quimioterapia.....	11
4.1.3. Hormonoterapia.....	11
4.1.4. Terapias dirigidas e inmunoterapia.....	11
4.2. Factores ambientales y de estilo de vida.....	12
4.2.1. Tabaquismo.....	12
4.2.2. Alcoholismo.....	12
4.2.3. Obesidad, sedentarismo y dieta.....	12
4.2.4. Exposiciones ocupacionales y ambientales.....	13
4.3. Factores genéticos y hereditarios.....	13
4.3.1. Mutaciones germinales (BRCA, TP53, MMR).....	13
4.3.2. Antecedentes familiares de cáncer.....	14
4.4. Factores clínicos y del paciente.....	14
4.4.1. Edad y sexo.....	14
4.4.2. Comorbilidades e inmunosupresión.....	15
5. Modelos de riesgo y análisis epidemiológicos en SCP.....	16
5.1. Concepto de riesgo relativo y Odds ratio en estudios caso-control.....	16
Hipótesis de investigación.....	17
Diseño metodológico.....	18

● Tipo de estudio.....	18
● Universo.....	18
● Muestra.....	18
● Unidad de análisis.....	18
● Criterios de selección.....	19
● Variables por objetivos:.....	19
● Matriz de operacionalización de las variables.....	20
● Método, técnica e instrumento de recolección de datos.....	26
● Plan de análisis: Cruce de variables y análisis estadístico.....	27
● Plan de tabulación y análisis estadístico.....	29
● Control de sesgos y limitaciones del estudio.....	30
Consideraciones éticas.....	31
Resultados.....	32
Discusión de resultados.....	34
Conclusiones.....	42
Recomendaciones.....	44
Bibliografía.....	45
Anexos.....	51

Introducción

El cáncer constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial y un reto prioritario para los sistemas de salud. De acuerdo con estimaciones internacionales, el número de sobrevivientes oncológicos ha aumentado de manera sostenida gracias a la detección temprana y a la incorporación de terapias más efectivas, incluyendo cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia y terapias dirigidas. Sin embargo, este incremento en la supervivencia también ha generado nuevas complicaciones. Entre ellas, los segundos cánceres primarios (SCP) ocupan un lugar destacado, al definirse como neoplasias malignas independientes del tumor inicial, confirmadas histopatológicamente, sin relación con recurrencias o metástasis.

Se estima que entre el 8 % y el 17 % de los pacientes diagnosticados con cáncer desarrollarán un segundo primario a lo largo de su vida (Ruan et al., 2023). Entre los factores clínicos influyen la edad, el sexo y la presencia de comorbilidades. En el ámbito terapéutico, tratamientos como la radioterapia y la quimioterapia pueden inducir mutaciones que aumentan el riesgo de desarrollar nuevos tumores. (Wanis et al., 2024). Finalmente, factores de estilo de vida, como el tabaquismo, la obesidad, el consumo de alcohol y la exposición a carcinógenos, también desempeñan un papel relevante en la aparición de estos segundos cánceres primarios. En conjunto, estos factores contribuyen a que los SCP sean un problema relevante al dificultar la vigilancia oncológica, aumentar la morbilidad y replantear las estrategias terapéuticas que pueden comprometer la calidad de vida del paciente.

El Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, como centro de referencia nacional, ha atendido un número significativo de pacientes con cáncer entre 2016 y 2025, constituyendo un escenario idóneo para estudiar este fenómeno.

Dado lo anterior, se realizó la presente investigación sobre “Factores asociados a segundos cánceres primarios”, con el propósito de aportar evidencia científica que contribuya a identificar oportunamente a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar un segundo cáncer primario. Esta información permitirá fortalecer la vigilancia clínica, orientar estrategias de detección temprana y apoyar la mejora continua en la atención oncológica del país, respondiendo a una necesidad tanto científica como social, alineada con las prioridades de la atención integral del cáncer en Nicaragua.

Antecedentes

Internacional

A nivel internacional, diversos estudios han explorado la incidencia y características de los segundos cánceres primarios en diferentes contextos poblacionales. Se han documentado la incidencia y factores asociados a la aparición de los mismos en mujeres sobrevivientes de neoplasias ginecológicas y mamarias. Allen et al. (2024), en un análisis retrospectivo de 25 años que incluyó 584 965 sobrevivientes de cáncer de mama en Inglaterra, encontró una incidencia elevada de SCP, particularmente de mama contralateral, colon y ovario. El estudio reveló razones estandarizadas de incidencia (SIR) entre 1,3 y 1,6 ($p < 0,05$), lo que subraya que los factores hormonales, reproductivos y genéticos influyen de manera sustancial en la aparición de estas neoplasias.

La revisión de Ruan et al. (2023) aporta evidencia sobre los factores de riesgo asociados a SCP. Se analizaron 26 tipos de cáncer identificando asociaciones significativas, utilizando el programa SEER en Estados Unidos y UK Biobank en el Reino Unido. La muestra de 459 156 participantes, mostró una relación causal confirmada mediante randomización mendeliana. Se determinó que el cáncer de orofaringe incrementa el riesgo de Linfoma no Hodgkin ($OR=1.21$, $p=0.006$), el cáncer de ovario aumenta el riesgo de tumores de tejido blando ($OR=1.39$, $p=0.001$) y el cáncer renal se asocia con mayor probabilidad de desarrollar cáncer pulmonar ($OR=1.17$, $p=0.006$) y mieloma ($OR=1.72$, $p=0.02$). Evidenciando que los SCP no son eventos aleatorios, sino que dependen de factores clínicos y genéticos relacionados con el primer cáncer.

Previamente, Pedersen et al. (2022) habían analizado datos poblacionales de más de 46 000 sobrevivientes de cáncer de mama en Dinamarca, encontrando que el riesgo de recurrencia y SCP persistía hasta 30 años después del diagnóstico inicial. Entre los factores de riesgo identificados se destacan la edad joven, el tamaño tumoral grande, la positividad a receptores de estrógeno y el compromiso ganglionar. Los Hazard ratios oscilaron entre 1,5 y 2,3 ($p < 0,001$), demostrando la relevancia de las características clínicas y biológicas del tumor primario como predictores de la aparición de nuevas neoplasias. Los autores concluyeron que las características propias del tumor inicial, sumadas a la biología del paciente, condicionan una susceptibilidad prolongada como factor de riesgo a lo largo del tiempo.

Por otro lado, Gong et al. (2024) en un metaanálisis incluyó datos de 22 investigaciones retrospectivas internacionales realizadas en Asia, Europa y Norteamérica, en mujeres diagnosticadas con cáncer cervicouterino. Aunque no se especifica la muestra total consolidada, se demostró que presentaban un riesgo mayor de desarrollar un segundo cáncer pulmonar, con un SIR de 2.63 (IC 95%: 2.37-2.91; $p < 0.001$). Este incremento se mantuvo a corto (< 5 años, SIR=3.03; $p < 0.001$) y largo plazo (≥ 5 años, SIR=2.37; $p < 0.001$), así como en diferentes grupos etarios y grados de malignidad. Se concluyó que el cáncer cervicouterino es un factor de riesgo independiente para segundos pulmonares.

Nacional

En Nicaragua, la evidencia sobre SCP es aún limitada. Molina y Heredia (2020) realizaron un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal en el que analizaron 57 pacientes con SCP en el Programa de Atención Integral Oncológico del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, durante el período 2009–2019, en el que se identificó la incidencia y la evolución clínica de estos. Aunque no se centró en factores de riesgo específicos, los hallazgos sugieren la necesidad de fortalecer la detección y el manejo temprano en la población nacional.

Complementando esta evidencia, Ríos Herrera (2022), en su artículo titulado “Neoplasias múltiples metacrónicas en un paciente con infecciones oportunistas resistentes”, presentó un caso clínico de una paciente con antecedente de cáncer de mama temprano, que posteriormente desarrolló leucemia linfoblástica aguda destacando un posible factor ocupacional al ser trabajadora de la salud. La exposición a gérmenes resistentes pudo haber contribuido a infecciones oportunistas que facilitaron la sospecha de inmunosupresión y el diagnóstico oportuno de la leucemia. La autora resalta que no existían reportes nacionales que correlacionaran ambos cánceres en un paciente, convirtiendo este caso en un hito relevante para la literatura nacional.

Justificación

Conveniencia:

Este estudio permitirá aprovechar la información disponible en el Hospital Militar, centro de referencia en atención oncológica ya que cuenta con un registro amplio de pacientes atendidos en los últimos años, lo cual ofrece una oportunidad única para analizar de manera sistemática la relación entre factores clínicos, terapéuticos y conductuales con la aparición de segundos cánceres primarios (SCP). La investigación generará evidencia aplicable a la práctica médica, contribuyendo al quehacer científico, académico e institucional, y aportando información útil para mejorar el conocimiento sobre este fenómeno en la población nicaragüense.

Originalidad:

El tema presenta originalidad en el contexto nacional, ya que recientemente no se ha evaluado los factores de riesgos asociados a segundos cánceres primarios en Nicaragua. Este estudio aporta un marco teórico actualizado que integra conocimientos epidemiológicos y clínicos que explican la aparición de SCP. Estos resultados servirán como base para investigaciones futuras y permitirán establecer líneas de estudio en vigilancia oncológica y estratificación de riesgos.

Relevancia social:

Los segundos cánceres primarios representan una carga adicional para los pacientes, sus familias y el sistema de salud. Reconocer los factores de riesgo en la población atendida en este hospital permitirá orientar estrategias de prevención secundaria, detección temprana y educación al paciente, con el fin de mejorar la calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer.

Implicaciones prácticas:

Las implicaciones prácticas de este estudio estarán orientadas a la identificación temprana dentro del Hospital Militar y otras instituciones oncológicas, de los factores de riesgo asociados a segundos cánceres primarios. Esto permitirá al clínico reconocer a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollarlos y establecer estrategias de vigilancia más oportunas.

Planteamiento del problema

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la aparición de segundos cánceres primarios en pacientes atendidos en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” en el período de enero de 2016 a junio de 2025?

Objetivos

Objetivo general:

Determinar los factores de riesgo asociados a segundos cánceres primarios en pacientes atendidos en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, de enero de 2016 a junio de 2025”.

Objetivos específicos:

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.
2. Comparar las características clínicas de los tipos de primeros cánceres primarios con los segundos cánceres primarios más frecuentes en la población estudiada.
3. Identificar los factores y su magnitud de riesgo relacionados a la aparición de segundos cánceres primarios.

Marco teórico

1. Cáncer: conceptos generales

1.1. Definición y características biológicas

El cáncer constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, definido como un proceso biológico caracterizado por el crecimiento descontrolado de células anormales con capacidad de invasión y metástasis. La Organización Mundial de la Salud señala que “el cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células que puede aparecer en cualquier parte del cuerpo” (OMS, 2020, p. 11). Este fenómeno integra múltiples mecanismos biológicos que permiten a las células malignas adquirir ventajas proliferativas, resistencia a la apoptosis y capacidad de colonizar tejidos distantes. Estudios recientes confirman que la carga global del cáncer continúa en aumento debido al envejecimiento poblacional, los cambios en estilos de vida y la mejora en la detección (Sung et al., 2021).

Las características biológicas del cáncer han sido descritas como “rasgos distintivos” o sellos propios. Entre ellas destacan la autosuficiencia en señales de crecimiento, evasión de inhibidores, inmortalidad replicativa, angiogénesis sostenida, invasión tisular y metástasis (Hanahan, 2022). A estas se han sumado propiedades emergentes, como la inflamación tumoral crónica y la evasión del sistema inmune. Tales propiedades no ocurren de manera aislada, sino que interactúan con el microambiente tumoral. Recientemente, se ha subrayado que la interacción entre el tumor y el sistema inmunológico es determinante para la progresión y la respuesta a terapias dirigidas. Estos avances refuerzan que el cáncer no es solo un fenómeno celular, sino un proceso dinámico influenciado por el entorno biológico del paciente (Binnewies et al., 2018).

1.2. Bases de la carcinogénesis (factores genéticos, epigenéticos y ambientales)

La carcinogénesis es entendida como un proceso de muchas etapas en el cual interactúan factores genéticos, epigenéticos y ambientales. A nivel genético, mutaciones en oncogenes y genes supresores tumorales alteran las vías de señalización y la regulación del ciclo celular, generando proliferación descontrolada. En un análisis reciente se demostró que las mutaciones en TP53, BRCA1/2 y genes de reparación de ADN incrementan significativamente el riesgo de neoplasias múltiples en sobrevivientes (Kwon et al., 2024). Por otra parte, los factores epigenéticos incluyen cambios heredables en la expresión génica

que no modifican la secuencia del ADN, como la metilación aberrante y la modificación de histonas, mecanismos vinculados a la progresión tumoral (Ragusa et al., 2022).

En cuanto a los factores ambientales y conductuales, tales como tabaquismo, alcoholismo, obesidad y exposición a radiación, interactúan con la susceptibilidad genética, aumentando la probabilidad de iniciar carcinogénesis. Un estudio de metaanálisis reciente sobre tabaco mostró que el riesgo de segundos primarios asociados al consumo de cigarrillos persiste incluso tras abandonar el hábito (Phua et al., 2022). En la práctica clínica, estos hallazgos se confirman en pacientes con tumores de cabeza y cuello o pulmón, en quienes la persistencia de factores de riesgo ambientales eleva la probabilidad de desarrollar nuevos primarios, más allá de la carga genética individual. (Phua et al., 2022).

2. Segundos cánceres primarios (SCP)

2.1. Definición y criterios diagnósticos (Warren & Gates, SEER)

Los segundos cánceres primarios (SCP) se definen como neoplasias malignas distintas e independientes al tumor inicial, con origen biológico diferente y características propias. A pesar de que los criterios de Warren y Gates (1932) son clásicos, las definiciones actuales del SEER permiten una clasificación estandarizada a nivel epidemiológico. Según SEER (2021), se considera SCP aquel tumor histológicamente diferente al diagnóstico inicial, con localización independiente y sin evidencia de extensión ni metástasis. Esta definición tiene implicaciones directas en la vigilancia clínica, pues la correcta identificación de un SCP determina estrategias de tratamiento y pronóstico diferenciados.

2.2. Clasificación: sincrónicos y metacrónicos

Se clasifican en sincrónicos, cuando se diagnostican en un intervalo menor de seis meses respecto al primer tumor, y metacrónicos, cuando aparecen después de este periodo (SEER, 2021). Estudios poblacionales recientes en Corea confirmaron que la mayoría de los múltiples primarios son metacrónicos, con una mediana de latencia de 4.1 años (Kwon et al., 2024). La distinción es relevante en la práctica clínica, pues los sincrónicos suelen reflejar predisposición genética o exposición intensa a carcinógenos, mientras que los metacrónicos se asocian a supervivencia prolongada y efectos secundarios de tratamientos oncológicos.

2.3. Diferenciación entre segundos cánceres primarios, recurrencia y metástasis

Es importante y se convierte en un aspecto crítico en la práctica médica; diferenciar los SCP de las recurrencias y metástasis. La recurrencia se refiere a la reaparición del mismo tumor en la misma localización, mientras que la metástasis es la propagación del tumor inicial a un sitio distante. Por el contrario, los SCP son tumores independientes con histología y evolución propias. Liu et al. (2021) afirman que “los SCP representan entidades biológicas nuevas y no deben confundirse con progresión tumoral” (p. 2). Esta diferenciación requiere análisis histopatológicos y moleculares, pues de ella depende la toma de decisiones terapéuticas y supervivencia.

2.4. Tiempo de aparición entre primer y segundo primario

El tiempo de latencia entre primer y segundo cáncer es variable. En un estudio danés, la incidencia acumulada de SCP fue del 6.3 % a los 5 años, 10.5 % a los 10 años y 13.5 % a los 15 años después del diagnóstico inicial (Kjaer et al., 2023). Esta evidencia demuestra que el riesgo se mantiene a largo plazo y se complementa por un metaanálisis sobre cáncer colorrectal, que reportó que el riesgo de segundos primarios extra colónicos, como pulmón y vejiga, persiste incluso más allá de los 15 años tras el primer diagnóstico (Maldonado et al., 2022). Investigaciones recientes sugieren que la exposición a radioterapia y quimioterapia presentan periodos de latencia más cortos para SCP hematológicos, y que en tumores sólidos la aparición puede demorar décadas (Travis et al., 2020). La latencia es un fenómeno dinámico, influenciado por terapias, edad al diagnóstico y condiciones de salud previas.

3. Epidemiología de los SCP

3.1. Magnitud del problema a nivel mundial y regional

La magnitud de los SCP se ha incrementado en la medida en que mejoran las tasas de supervivencia y envejece la población. A nivel mundial, se estima que entre un 16 y 18 % de los sobrevivientes de cáncer desarrollarán un SCP a lo largo de su vida (Travis et al., 2020) (Coyte y McLoone, 2014). Los pacientes con cáncer colorrectal presentan un mayor riesgo de desarrollar segundos tumores primarios extra colónicos, entre ellos pulmón y vejiga, y este riesgo persiste a lo largo del tiempo después del diagnóstico inicial (Robertson et al., 2022). En nuestra región, especialmente América Latina, el problema adquiere particular relevancia debido a la ausencia de registros nacionales completos y a las limitaciones en la vigilancia

oncológica. Piñeros et al. (2017) resaltan que la carencia de registros poblacionales limita la comprensión real de la carga de cáncer en la región.

Un análisis multicéntrico en Brasil y Colombia indicó que los SCP representan entre el 5 % y el 7 % de todos los diagnósticos oncológicos, con mayor riesgo en pacientes jóvenes expuestos a terapias agresivas (Piñeros et al., 2017). En Nicaragua, pocos estudios se han implementado, es así que de 57 casos de SCP bajo el programa oncológico del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, el 14 % ya no estaban vivos al momento del estudio, correspondiendo a 8 pacientes. (Molina y Heredia et al., 2020). Aunque este valor no equivale a una tasa de supervivencia generalizada, muestra el impacto clínico significativo en la sobrevida de los pacientes en el país. Todo esto, destaca la importancia de implementar registros oncológicos poblacionales, pues la carga clínica de los SCP incrementa conforme mejora la detección y acceso a tratamientos oncológicos.

4. Factores de riesgo asociados a SCP

4.1. Factores relacionados con el tratamiento oncológico

Los segundos cánceres primarios constituyen complicaciones tardías en la evolución de los sobrevivientes de cáncer. Se ha documentado que algunos de los factores más relevantes están relacionados con los tratamientos oncológicos. Aunque estas terapias han permitido mejorar la supervivencia, también pueden inducir alteraciones genéticas y celulares que favorecen la aparición de nuevas neoplasias tras un periodo de latencia. Dentro de estos factores destacan la radioterapia, la quimioterapia, la hormonoterapia y, en menor medida, las terapias dirigidas e inmunoterapias (Ruan et al., 2023; McPartland et al., 2024)

4.1.1. Radioterapia

La radioterapia ha demostrado ser un factor importante en el desarrollo de segundos tumores sólidos, especialmente en órganos que reciben dosis altas de radiación. En una cohorte de pacientes con cáncer de próstata, Bagshaw et al. (2022) encontraron que la radioterapia se asoció con un riesgo significativamente mayor de segundos tumores, particularmente de vejiga y colon, en comparación con tratamientos no radioterápicos. De manera similar, Zhou et al. (2023) reportaron que, en pacientes con cáncer de pulmón operable, la radioterapia se relacionó con un incremento del riesgo de segundos cánceres gastrointestinales conforme aumentaba el tiempo de latencia. Estos hallazgos refuerzan la noción de que el riesgo inducido por radiación es dosis-dependiente y persiste durante décadas tras la terapia.

4.1.2. Quimioterapia

Los agentes quimioterapéuticos han sido asociados con segundos cánceres hematológicos, en particular síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda (t-MDS/AML). Un estudio reciente de *E Clinical Medicine* (Morton et al., 2023) reportó que los sobrevivientes de neoplasias linfoides tratados con quimioterapia o inmunoterapia presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide aguda (t-MDS/AML) comparado con la población general. Otro trabajo nacional en Suecia Berggren et al., (2023) confirma que los pacientes con t-MDS tienen supervivencia más corta que los casos de MDS de novo, lo cual refuerza que los efectos de la quimioterapia no solo aumentan la incidencia, sino que empeoran el pronóstico en estos pacientes.

4.1.3. Hormonoterapia

La hormonoterapia, empleada principalmente en tumores hormonosensibles como mama y próstata, también se ha vinculado con segundos cánceres. El uso prolongado de tamoxifeno reduce la recurrencia de cáncer de mama, pero se asocia con un aumento en el riesgo de cáncer de endometrio, efecto que depende de la duración y de la edad de la paciente, en contraste, los inhibidores de aromatasas no muestran incremento significativo de riesgo endometrial y en algunos contextos se consideran más seguros a largo plazo (Ghanavati et al., 2023). Estrategias secuenciales, como el uso inicial de tamoxifeno seguido de inhibidores de aromatasas, parecen disminuir parcialmente el riesgo uterino en mujeres posmenopáusicas (Jones et al., 2012; actualizado por análisis recientes).

4.1.4. Terapias dirigidas e inmunoterapia

Las terapias dirigidas e inmunoterapias son relativamente nuevas, por lo que los datos sobre segundos cánceres aún son limitados. En un metaanálisis de ensayos clínicos, se reportó que los inhibidores de PARP se asociaron con un riesgo incrementado de t-MDS/AML en algunas pacientes con cáncer de ovario (Morice et al., 2021). En el ámbito de la inmunoterapia, se encontró que los inhibidores de puntos de control inmunológico se relacionaron con una menor incidencia de segundos cánceres primarios en comparación con pacientes no tratados con estos agentes, lo cual abre la posibilidad de que algunos fármacos inmunomoduladores ejerzan un efecto protector (Heudel et al., 2021).

4.2. Factores ambientales y de estilo de vida

Los factores ambientales y de estilo de vida tienen un papel central en el desarrollo de segundos cánceres primarios (SCP). Estos factores actúan como agentes carcinogénicos directos o indirectos, potenciando mutaciones somáticas, alteraciones epigenéticas y estados inflamatorios crónicos que favorecen la aparición de nuevas neoplasias. (Ruan et al., 2023).

4.2.1. Tabaquismo

El tabaquismo es el principal factor de riesgo ambiental asociado a múltiples neoplasias, y su persistencia después del diagnóstico de un cáncer primario incrementa significativamente el riesgo de desarrollar un segundo tumor. (Phua et al., 2022) En una revisión sistemática y metaanálisis demostró que los sobrevivientes de cáncer que continuaban fumando tenían un mayor riesgo de SCP, en especial de pulmón, cavidad oral y esófago. El riesgo aumenta con la intensidad acumulada (paquetes-año) y la duración del hábito, siendo mayor en quienes no interrumpen el consumo tras el tratamiento oncológico.

4.2.2. Alcoholismo

El consumo excesivo de alcohol constituye otro factor relevante en la etiología de SCP. El metabolismo del etanol produce acetaldehído, un compuesto carcinógeno que daña el ADN y genera un microambiente inflamatorio. (Pedersen et al. 2022) En un estudio poblacional, identificó que el consumo de alcohol se asociaba con un incremento del riesgo de desarrollar segundos tumores sólidos en mujeres con cáncer de mama. El riesgo se multiplica cuando el alcohol se combina con el tabaco, potenciando de forma sinérgica la aparición de SCP en sobrevivientes de cáncer.

4.2.3. Obesidad, sedentarismo y dieta

La obesidad y los hábitos de vida poco saludables también se relacionan con un mayor riesgo de SCP. El exceso de tejido adiposo genera un entorno metabólico caracterizado por resistencia a la insulina, hiperestrogenismo e inflamación crónica de bajo grado, condiciones que favorecen la carcinogénesis. (Kwon et al., 2024) En un estudio retrospectivo de 20 años, encontró que la obesidad y la falta de actividad física se asociaban con un mayor riesgo de segundos tumores, especialmente colorrectales, de mama y endometriales. Asimismo, dietas altas en grasas saturadas y carnes procesadas aumentan el riesgo, mientras que una dieta rica

en frutas, verduras y fibra ejerce un efecto protector. Estos hallazgos refuerzan la importancia de la modificación de estilos de vida en los sobrevivientes de cáncer.

4.2.4. Exposiciones ocupacionales y ambientales

Las exposiciones ocupacionales y ambientales son determinantes en el riesgo de SCP, ya que agentes como pesticidas, benceno, asbesto y contaminantes atmosféricos poseen efectos carcinogénicos. (Ríos Herrera., 2022) En Nicaragua, describió que mujeres con antecedentes de exposición a agroquímicos presentaron mayor riesgo de recurrencia y nuevos tumores. A nivel internacional, se ha demostrado que la polución atmosférica fina ($PM_{2.5}$) aumenta la incidencia de cáncer de vejiga y riñón (Li et al., 2024), mientras que la exposición laboral a pesticidas y polvo industrial eleva el riesgo de tumores pulmonares y genitourinarios. Además, se reconoce que la contaminación del aire exterior no solo impacta en cáncer de pulmón, sino también en neoplasias urológicas (Turner et al., 2020).

Esto podría encontrarse estrechamente relacionado con la procedencia del paciente, pues la misma condiciona de manera significativa la exposición ocupacional a carcinógenos agrícolas, sol, e incluso humo de leña en poblaciones rurales; que actúan como disruptores endocrinos y genotóxicos. Todo ello aunado a una doble carga de riesgo a las barreras de acceso para tamizaje en dichas zonas. (Rani et al. 2021)

4.3. Factores genéticos y hereditarios

La predisposición genética y los antecedentes familiares de cáncer desempeñan un papel central en el desarrollo de segundos cánceres primarios (SCP). La presencia de mutaciones germinales en genes supresores de tumores y en sistemas de reparación del ADN aumenta significativamente el riesgo de múltiples neoplasias a lo largo de la vida. Asimismo, los antecedentes familiares de cáncer reflejan tanto factores genéticos compartidos como exposiciones ambientales comunes, lo que incrementa la vulnerabilidad a la aparición de neoplasias independientes en sobrevivientes oncológicos (Ruan et al., 2023).

4.3.1. Mutaciones germinales (BRCA, TP53, MMR)

Las mutaciones germinales son un determinante importante en la aparición de segundos cánceres primarios (SCP). En portadoras de BRCA1/2, se ha confirmado un riesgo elevado de cáncer de mama contralateral y de nuevos tumores en mujeres tratadas por un primer cáncer de mama (Wanis et al., 2024). En el caso de TP53, característico del síndrome de

Li-Fraumeni, estudios recientes han evidenciado que la radioterapia incrementa la probabilidad de malignidades secundarias en portadoras de estas variantes (Cederquist et al., 2024). Asimismo, los defectos en genes de reparación de errores de apareamiento del ADN (MMR), propios del síndrome de Lynch, se asocian con alta incidencia de cáncer colorrectal y endometrial metacrónico, reforzando la necesidad de vigilancia intensiva en estos pacientes (Eikenboom et al., 2023; Hodan et al., 2024).

4.3.2. Antecedentes familiares de cáncer

Los antecedentes familiares de cáncer constituyen un marcador de susceptibilidad genética y riesgo compartido. Investigaciones recientes han demostrado que tener un familiar de primer grado con cáncer incrementa la probabilidad de desarrollar SCP en órganos como mama, colon y próstata (Hemminki et al., 2021). En estudios poblacionales se ha observado que el antecedente de cáncer de mama en la familia también aumenta el riesgo de que las mujeres desarrollen el mismo cáncer como segundo primario, siendo importante documentar y considerar esta variable en la planificación de estrategias de vigilancia (Zheng et al., 2021).

4.4. Factores clínicos y del paciente

Además de los factores terapéuticos, ambientales y genéticos, las características clínicas propias del paciente también influyen en la probabilidad de desarrollar segundos cánceres primarios (SCP). La edad al diagnóstico, el sexo biológico, la presencia de comorbilidades y estados de inmunosupresión son determinantes relevantes que modifican el riesgo, la evolución clínica y las estrategias de seguimiento en sobrevivientes oncológicos. (Ruan et al., 2023; Kwon et al., 2024). Incluso, en los factores del paciente, el estado civil ha demostrado tener gran influencia en cuanto a la evolución clínica del mismo. Al ser determinantes sociales que mejoran la tasa de supervivencia en aquellos casados (Wang et al. 2020).

4.4.1. Edad y sexo

La edad es un factor fundamental, ya que la acumulación de mutaciones somáticas y el deterioro de los mecanismos de reparación del ADN aumentan con el envejecimiento. Los sobrevivientes diagnosticados a edades tempranas presentan mayor riesgo acumulado de SCP debido al mayor tiempo de exposición al riesgo a lo largo de la vida (Ruan et al., 2023). Datos epidemiológicos actualizados sitúan al grupo de 60 a 79 años como el de mayor

vulnerabilidad para SCP, se atribuye esto al fenómeno de inmunosenescencia, definido como el deterioro progresivo del sistema inmune adaptativo. (López Otín et al., 2023).

En cuanto al sexo, estudios recientes han reportado patrones diferenciales: los hombres presentan mayor riesgo de segundos tumores de pulmón y esófago, mientras que en mujeres se observó mayor incidencia de segundos cánceres de mama y endometrio, lo que refleja diferencias hormonales, metabólicas y de exposición conductual (Kwon et al., 2024).

Aunque bien, existen otras literaturas que establecen que el sexo no solo influye en el riesgo del primer cáncer, sino también en la probabilidad de aparición de segundos tumores primarios, lo que subraya la necesidad de enfoques de vigilancia oncológica según el mismo. Aun en neoplasias tradicionalmente prevalentes en hombres, como el cáncer gástrico, las mujeres presentan tasas de incidencia (SIR) más altas de 13.33, para desarrollar un segundo tumor primario y hombres de 4.55 (Hemade et al. 2024).

4.4.2. Comorbilidades e inmunosupresión

La presencia de comorbilidades crónicas, como diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica, se ha relacionado con un mayor riesgo de SCP, tanto por el efecto inflamatorio sistémico como por las limitaciones terapéuticas que imponen en el manejo del primer tumor (Zheng et al., 2021). En cuanto a la hipertensión arterial, se ha reforzado la asociación con el riesgo de carcinoma de células renales involucrando una hipoxia tisular crónica, la peroxidación lipídica en el túbulo renal, exacerbadas por la desregulación del sistema renina angiotensina, promoviendo efectos pro angiogénicos y proliferativos (Kim et al., 2021). Sobre trastornos hematológicos, el grupo más fuertemente asociado podrían ser las neoplasias hematológicas previas debido a la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) en pacientes ya tratados. (Khanna et al., 2022).

Por otro lado, los estados de inmunosupresión, ya sean primarios o secundarios a trasplante, uso prolongado de esteroides o infección por VIH, incrementan la susceptibilidad a tumores secundarios, especialmente linfomas y neoplasias asociadas a virus oncogénicos como VPH y EBV (Hemminki et al., 2021). La oncogénesis bacteriana sigue siendo un área clave, resaltando la necesidad de un abordaje que considere también otras infecciones, como *Helicobacter pylori*, ya que induce roturas de doble cadena en el ADN de las células epiteliales gástricas a través de la oncoproteína CagA, promoviendo la transición de metaplasia a cáncer gástrico metacrónico (Malfertheiner et al., 2022).

5. Modelos de riesgo y análisis epidemiológicos en SCP

5.1. Concepto de riesgo relativo y Odds ratio en estudios caso-control

En epidemiología, los modelos de riesgo constituyen herramientas esenciales para cuantificar la asociación entre la exposición a determinados factores y la aparición de segundos cánceres primarios (SCP). Entre estas medidas destacan el riesgo relativo (RR) y el Odds ratio (OR), que permiten estimar la fuerza de la asociación entre variables en diferentes diseños de estudio. El RR se emplea principalmente en estudios de cohorte y expresa la probabilidad de que un evento ocurra en un grupo expuesto frente a un no expuesto. Como señalan Porta et al. (2020), “el riesgo relativo es la razón entre la incidencia del evento en el grupo expuesto y la incidencia en el grupo no expuesto” (p. 312). En el contexto de SCP, este indicador ha sido útil para evaluar la influencia de la radioterapia o la quimioterapia en la aparición de nuevos tumores sólidos o hematológicos.

Por su parte, el Odds ratio se utiliza en estudios de casos y controles y mide la probabilidad relativa de haber estado expuesto a un factor entre los casos (pacientes con SCP) en comparación con los controles (pacientes sin SCP). En la práctica, el OR resulta una aproximación al RR cuando la incidencia del evento es baja, lo cual es frecuente en los segundos cánceres. Según Szklo y Nieto (2022), “el Odds ratio representa la medida de asociación más utilizada en estudios retrospectivos por su facilidad de cálculo y su interpretación aproximada al riesgo relativo en eventos poco frecuentes” (p. 187). En investigaciones sobre SCP, el OR se ha aplicado para identificar el impacto de hábitos como tabaquismo, consumo de alcohol y obesidad en el desarrollo de nuevos primarios tras un cáncer inicial.

La aplicación de estas medidas en SCP ha permitido establecer con mayor claridad los factores de riesgo asociados a estos eventos. Por ejemplo, un estudio multicéntrico en Estados Unidos mostró que los pacientes con antecedentes de tabaquismo presentaban un OR de 2.41 (IC 95 %: 1.95-2.98) para desarrollar segundos tumores de pulmón tras un cáncer de cabeza y cuello, confirmando la importancia de este hábito como factor modificable (Phua et al., 2022). Asimismo, un análisis de cohorte en Dinamarca identificó un RR de 1.35 (IC 95 %: 1.20-1.50) en pacientes sometidos a radioterapia, subrayando el impacto de las terapias previas en la aparición de nuevos primarios (Kjaer et al., 2023).

Hipótesis de investigación

Los pacientes con antecedentes de factores de riesgo clínicos, terapéuticos y conductuales podrían presentar una mayor probabilidad de desarrollar segundos cánceres primarios en comparación con aquellos pacientes que no presentan dichos factores.

Hipótesis nula (H_0):

No existe asociación entre los factores de riesgo clínicos, terapéuticos y conductuales con la aparición de segundos cánceres primarios en la población en estudio.

Hipótesis alternativa (H_1):

Existe asociación entre los factores de riesgo clínicos, terapéuticos y conductuales con la aparición de segundos cánceres primarios en la población en estudio.

Diseño metodológico

- Área de estudio

Programa oncológico del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, ubicado en la ciudad de Managua, Nicaragua.

- Tipo de estudio

Observacional, analítico (de casos y controles), retrospectivo, de corte transversal. Asimismo la presente investigación se enmarca dentro del paradigma positivista, el cual se fundamenta en un enfoque cuantitativo.

- Universo

Pacientes con segundos cánceres primarios diagnosticados y tratados en el programa oncológico en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

- Muestra

Para determinar el tamaño de muestra se utilizó la fórmula de Fleiss para estudios de casos y controles no apareados con relación 1:1. Se establecieron los siguientes parámetros estadísticos: un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$ ($Z_{\alpha/2} = 1.96$), un poder estadístico de 80% ($Z_{\beta} = 0.84$), una proporción esperada de exposición en el grupo control de $p_0 = 0.30$, y un Odds ratio mínimo detectable de $OR = 3.0$

A partir del OR y de p_0 se estimó una proporción esperada en los casos ($p_1 = 55\%$), lo que corresponde a una magnitud de asociación moderada a fuerte. Al introducir los parámetros en la fórmula de Fleiss. Se calculó un tamaño mínimo requerido de 50 casos y 50 controles, para un total de 100 participantes. Este tamaño de muestra resultó estadísticamente adecuado y logísticamente viable para el número de expedientes disponibles en el servicio de Oncología del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.

- Estrategia muestral

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

- Unidad de análisis

Pacientes oncológicos (casos y controles) tratados en el servicio de oncología del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.

- Criterios de selección

Criterios de inclusión:

Casos	Controles
- Diagnóstico confirmado de segundo cáncer primario en el período de estudio. - Seguimiento documentado con registro clínico completo en el hospital. - Edad ≥ 18 años.	- Ausencia de diagnóstico confirmado de segundo cáncer primario en el período de estudio. - Seguimiento documentado con registro clínico completo en el hospital. - Edad ≥ 18 años.

Criterios de exclusión:

Casos	Controles
- Tumores benignos sin progresión a malignidad. - Casos de metástasis o recurrencia mal clasificados como segundo cáncer primario. - Paciente con evidencia de interrupción intermitente de su tratamiento terapéutico.	- Tumores benignos sin progresión a malignidad. - Paciente con evidencia de interrupción intermitente de su tratamiento terapéutico.

- Variables por objetivos:

Objetivo 1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.

- Edad.
- Sexo.
- Estado civil.
- Procedencia.

Objetivo 2. Comparar las características clínicas de los tipos de cáncer primario con el segundo primario más frecuentes en la población estudiada.

- Localización del primer cáncer primario.
- Tipo histológico del primer cáncer primario.
- Estadío clínico del primer cáncer primario.
- Localización del segundo cáncer primario.
- Tipo histológico del segundo cáncer primario.
- Estadío clínico del segundo cáncer primario.
- Tiempo de aparición entre primer y segundo cáncer.

Objetivo 3. Identificar los factores y su magnitud de riesgo relacionados a la aparición de segundos cánceres primarios.

- Consumo de tabaco.
- Consumo de alcohol.
- IMC >30 kg/m² previo a segundo cáncer primario.
- Historia familiar de cáncer.
- Diabetes Mellitus.
- Hipertensión arterial crónica.
- Enfermedad renal crónica.
- Enfermedad cardiovascular.
- Trastornos hematológicos.
- Exposición a pesticidas.
- Antecedente previo a SCP de infección por virus del papiloma humano.
- Antecedente previo a SCP de infección por herpesvirus.
- Antecedente previo a SCP de infección por *Helicobacter pylori*.
- Aplicación de radioterapia previo a segundo cáncer primario.
- Aplicación de quimioterapia previo a segundo cáncer primario.
- Aplicación de hormonoterapia previo a segundo cáncer primario.

- Matriz de operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Indicador	Valor	Escala
<i>1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.</i>				
Edad	Tiempo transcurrido en años desde su nacimiento.	Expediente clínico.	Años	Razón
Sexo	Condición biológica determinada al nacer.	Expediente clínico.	1. Masculino. 2. Femenino.	Nominal
Estado Civil	Situación legal o de convivencia de pareja declarada por el paciente.	Expediente clínico.	1. Soltero. 2. Casado. 3. Unión libre. 4. Divorciado. 5. Viudo.	Nominal
Procedencia	Lugar de residencia habitual del paciente.	Expediente clínico.	1. Urbana. 2. Rural.	Nominal
<i>2. Comparar las características clínicas de los tipos de cáncer primario con el segundo primario más frecuentes en la población estudiada.</i>				
Localización del primer cáncer primario	Sitio anatómico donde se originó el primer tumor maligno.	Localización reportada en el expediente clínico.	1. Tiroides. 2. Mamá. 3. Colón. 4. Estómago. 5. Próstata. 6. Ovario. 7. Otros.	Nominal

Tipo histológico del primer cáncer primario	Características celulares del tumor según histopatología.	Histología reportada en el expediente clínico.	1. Adenocarcinoma 2. Carcinoma escamoso. 3. Linfoma. 4. Carcinoma basocelular. 5. Mesenquimatoso del estroma. 6. Astrocitoma. 7. Otros.	Nominal
Estadio clínico del primer cáncer primario	Clasificación clínica de extensión tumoral según TNM u otra escala oncológica.	Expediente clínico.	1. I 2. II 3. III 4. IV	Ordinal
Localización del segundo cáncer primario	Sitio anatómico donde se originó el segundo tumor maligno.	Localización reportada en el expediente clínico.	1. Tiroides. 2. Mama. 3. Tejido linfoide. 4. Piel. 5. Pulmón. 6. Próstata. 7. Otros.	Nominal
Tipo histológico del segundo cáncer primario	Características celulares del tumor según histopatología.	Histología reportada en expediente clínico.	1. Adenocarcinoma. 2. Carcinoma. 3. Basocelular. 4. Linfoma. 5. Neuroendocrino. 6. Mesenquimatoso del estroma. 7. Otros.	Nominal

Estadio clínico del segundo cáncer primario	Clasificación clínica de extensión tumoral según TNM u otra escala oncológica.	Estadio clínico reportado en expediente clínico.	1. I 2. II 3. III 4. IV 5. Negado	Ordinal
Tiempo de aparición	Intervalo de tiempo transcurrido entre el diagnóstico del primer y segundo cáncer primario.	Consignado en expediente clínico.	Años	Razón
<i>3. Identificar los factores y su magnitud de riesgo relacionados a la aparición de segundos cánceres primarios.</i>				
Consumo de tabaco	Exposición del individuo al humo de tabaco a través del consumo habitual de cigarrillo.	Expediente clínico.	1. Sí. 2. No.	Nominal
Consumo de alcohol	Consumo de bebidas alcohólicas en forma regular.	Expediente clínico.	1. Sí. 2. No.	Nominal
IMC >30 kg/m² previo a segundo cáncer primario	Condición de obesidad definida por la OMS, que incrementa el riesgo inflamatorio, metabólico y neoplásico.	Expediente clínico.	1. Sí. 2. No.	Nominal

Historia familiar de cáncer	Antecedente de cáncer en familiares de primer y segundo grado.	Expediente clínico.	1. Sí. 2. No.	Nominal
Comorbilidades	Presencia de condiciones médicas que pueden influir en la evolución clínica de la enfermedad principal.	Expediente clínico.	1. Diabetes mellitus. 2. Hipertensión arterial. 3. Enfermedad renal crónica. 4. Enfermedad cardiovascular. 5. Trastornos hematológicos.	Nominal
Exposición a pesticidas	Exposición laboral o ambiental a compuestos químicos utilizados para el control de plagas.	Expediente clínico.	1. Sí. 2. No.	Nominal
Antecedentes infecciosos	Registro previo de infecciones previas por agentes virales, que pueden influir en el riesgo o evolución de una enfermedad.	Expediente clínico.	1. Virus del papiloma humano. 2. Herpesvirus. 3. <i>Helicobacter pylori</i> .	Nominal
Aplicación de Radioterapia	Exposición a radiación ionizante como tratamiento del primer cáncer.	Expediente clínico.	1. Sí. 2. No.	Nominal

Aplicación de quimioterapia	Administración de fármacos antineoplásicos con acción citotóxica o citostática en el primer cáncer.	Expediente clínico.	1. Sí. 2. No.	Nominal
Aplicación de hormonoterapia	Fármacos que modulan, bloquean o inhiben la acción o producción de hormonas para el tratamiento del primer cáncer.	Expediente clínico.	1. Sí. 2. No.	Nominal

- Método, técnica e instrumento de recolección de datos.

Dado que la presente investigación es de tipo observacional, el investigador no realizó ninguna intervención de las variables de interés, por tanto, la información se obtuvo exclusivamente de fuentes secundarias, incluyendo los expedientes clínicos, los registros hospitalarios del servicio de oncología y los informes de Anatomía Patológica del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.

Se diseñó una ficha de recolección de información como instrumento técnico para registrar la información contenida en los expedientes clínicos, que permitió recolectar los datos de todas las variables de estudios identificadas en los objetivos específicos. Se recopilaron los datos sociodemográficos, clínicos, terapéuticos y de seguimiento definidos en los objetivos, para garantizar la organización y uniformidad en la recolección de información.

- Plan de análisis: Cruce de variables y análisis estadístico.

Análisis univariado	Análisis bivariado
Edad (años)	Localización del primer cáncer/ Segundo cáncer primario

Sexo	Tipo histológico del primer cáncer / ASCP
Estado civil	Estadio clínico del primer cáncer/ Estadio de ASCP
Procedencia (urbano/rural)	Consumo de tabaco / ASCP
Localización del primer cáncer primario	Consumo de alcohol / ASCP
Tipo histológico del primer cáncer primario	IMC mayor de 30 kg/m2 / ASCP
Estadio clínico del primer cáncer primario	Historia familiar de cáncer / ASCP
Localización del segundo cáncer primario	Comorbilidades / ASCP
Tipo histológico del segundo cáncer primario	Exposición a pesticidas / ASCP
Estadio clínico del segundo cáncer primario	Antecedentes de infecciones / ASCP
Tiempo de aparición entre primer y segundo cáncer	Radioterapia / ASCP
Consumo de tabaco (sí/no)	Quimioterapia / ASCP
Consumo de alcohol (sí/no)	Hormonoterapia / ASCP
IMC >30 kg/m2 previo al SCP (sí/no)	
Historia familiar de cáncer (sí/no)	
Diabetes mellitus (sí/no)	
Hipertensión arterial (sí/no)	
Enfermedad renal crónica (sí/no)	

Enfermedad cardiovascular (sí/no)	
Trastornos hematológicos (sí/no)	
Exposición a pesticidas (sí/no)	
Antecedente previo a SCP de infección por VPH (sí/no)	
Antecedente previo a SCP de infección por herpesvirus (sí/no)	
Antecedente previo a SCP de infección por <i>H. pylori</i> (sí/no)	
Radioterapia (sí/no)	
Quimioterapia (sí/no)	
Hormonoterapia (sí/no)	

ASCP: Aparición de segundos cánceres primarios

- Plan de tabulación y análisis estadístico

Una vez recolectada la información se creó una base de datos en el software estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 27. Se realizó el control de calidad de los datos y se procedió a realizar el abordaje estadístico descriptivo e inferencial correspondiente.

Para dar respuesta al objetivo descriptivo, para las variables cuantitativas, se realizó estimaciones puntuales como intervalo de confianza al 95% (IC 95%), medidas de tendencia central como la media y mediana, y medidas de dispersión como el rango intercuartílico. Para las variables cualitativas se determinó frecuencia absoluta y frecuencia relativa.

Para dar respuesta al objetivo de asociación, se utilizó la prueba estadística de chi cuadrado de independencia (χ^2), con un nivel de significancia estadística del 5% (error alfa). Para evaluar si existe asociación entre las variables, la interpretación del *p* valor o nivel de decisión, se realizó de la siguiente manera:

Si $p \leq 0.05$, entonces H1 se acepta y se rechaza H0. Si $p > 0.05$, no se rechaza H0 y se considera que no existe evidencia suficiente de asociación entre las variables. Asimismo, para determinar la magnitud de riesgo se utilizó el cálculo de OR (Odds Ratio), para ello si el intervalo de confianza es mayor de 1, se considerará como factor de riesgo.

En el presente estudio, el análisis univariado se centró en cada variable por separado, para describir las características de la población y el análisis bivariado que permitió explorar la relación entre dos variables, el cual fue necesario para probar la hipótesis de investigación establecida, observando si las variables sociodemográficas, clínicas y de tratamiento se asocian con la aparición de segundos cánceres primarios.

- Control de sesgos y limitaciones del estudio

En este estudio observacional, retrospectivo y de casos y controles, se reconoció la posibilidad de aparición de diversos sesgos, los cuales se intentaron minimizar mediante estrategias metodológicas. Para reducir el sesgo de selección se aplicaron criterios de inclusión y exclusión claramente definidos. Con el fin de evitar sesgos de información, se utilizó una ficha de recolección de datos estandarizada, con definiciones operativas claras, revisada mediante control de calidad y verificación cruzada entre fuentes (expedientes clínicos). Además, se garantizó que los informes clínicos, patológicos y terapéuticos incluidos estuvieran completos, registrando cualquier inconsistencia en una bitácora de control.

Dentro de las limitaciones del estudio, se reconoció que, al tratarse de un diseño retrospectivo, la calidad y exhaustividad de la información dependió de los registros clínicos disponibles, lo cual pudo limitar el acceso a algunos datos específicos. A pesar de ello, se considera que la información obtenida fue suficiente para identificar asociaciones relevantes y aportar evidencia científica sobre los factores de riesgo asociados a la aparición de SCP en el contexto hospitalario.

Consideraciones éticas

Este estudio fue presentado para su evaluación ante el Comité de Ética correspondiente y requerirá, además, la autorización de las autoridades académicas y hospitalarias del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”. Toda la investigación se llevó a cabo en cumplimiento de las directrices de la Declaración de Helsinki y de las normas institucionales vigentes.

- **No maleficencia**

Los datos recolectados se manejaron con confidencialidad y solo para fines académicos y científicos. Se respetó la privacidad y se preservó el anonimato en los cuestionarios. No se realizó ninguna intervención o contacto con los pacientes. No se cometió ningún daño a la integridad física o mental de las personas en estudio. Para proteger la identidad de las personas, cada registro fue codificado y no se incluyó información que permitiera su identificación.

- **Beneficencia**

El análisis de la información permite generar conocimientos útiles para la práctica. Aunque los participantes no reciben un beneficio directo, los resultados contribuyen a la identificación de factores de riesgo para la atención futura de pacientes con características similares.

- **Justicia**

Los criterios utilizados para seleccionar los expedientes se aplicaron de manera equitativa, sin distinción basada en género, edad, origen étnico, creencias, nivel socioeconómico u otros factores ajenos a los objetivos del estudio. Todos los registros incluidos fueron tratados con igual respeto y valor científico.

- **Autonomía**

Se informó claramente a las autoridades institucionales acerca del propósito, alcance y método de trabajo. Debido al carácter retrospectivo del estudio y a la técnica utilizada, no fue necesario el consentimiento informado, sin embargo, se respetó el principio de autonomía mediante la protección estricta de la información personal contenida en expedientes.

Resultados

En relación con las características sociodemográficas de la población estudiada, la edad promedio de los pacientes fue de 64.52 años (IC95%=60.69 – 68.35) en los casos y de 61.16 años (IC95%=57.03 – 65.29) en los controles. En relación con el sexo, se observó en los casos un 38% (19) del sexo masculino y 62% (31) del sexo femenino, en comparación con los controles que la distribución fue 54% (27) de masculinos y 46% (23) de femeninas.

Respecto al estado civil, en los casos la categoría de casado correspondió a 46% (23), seguido de soltero con 24% (12), unión libre con 14% (7) al igual que la categoría de viudo 14% (7) y por último la categoría de divorciado 2% (1). En comparación con los controles donde la categoría de casado correspondió a 58% (29), soltero 32% (16), unión libre 6% (3), viudo 4% (4) y divorciado 0% (0). En cuanto a la procedencia, los casos correspondieron con un 56% (28) de origen urbano y un 44% (22) de origen rural. En comparación a los controles que presentaron 54% (27) de origen urbano y 46% (23) de origen rural, **(véase anexo tabla 1)**.

En cuanto a las características del primer cáncer primario, su localización más frecuente en el grupo de casos, fue mama con un 30% (15), seguida de tiroides con 20% (10) y colon 10% (5), próstata 8% (4), estómago con un 6% (3), ovario con un 6% (3) y otros cánceres con un 20% (10). En el grupo control, se observó una frecuencia de próstata con un 42% (21) y en mama 36% (18), estómago con un 10% (5), colon con un 8% (4) y por último otros cánceres 4% (2).

Para el tipo histológico del primer cáncer primario, en los casos el carcinoma presentó una frecuencia del 60% (30), seguido del adenocarcinoma con un 28% (14) y el mesenquimatoso del estroma con un 6% (3). En los controles, una distribución donde el adenocarcinoma representó el 58% (29) y el carcinoma 42% (21). En relación con el estadio clínico, se presentaron en los casos un 46% (23) en estadio I, un 28% (14) en estadio II, 20% (10) en estadio III y 6% (3) en estadio IV. En los controles, 48% (24) correspondió a estadio II, 32% (16) a estadio III, 16 % (8) a estadio I, y finalmente un 4% (2) a estadio IV, **(véase anexo tabla 2)**.

Acerca de las características del segundo cáncer primario, la localización anatómica más frecuente fue mama correspondiendo a un 24% de los casos. El tejido linfoide y piel,

representaron un 12% cada uno, **(véase anexo figura 1)**. En el tipo histológico, el carcinoma se observó en el 46% de los segundos cánceres primarios, adenocarcinoma con un 14%, carcinoma basocelular con un 12%, linfoma con un 10% y otros cánceres agrupados en un 18%, **(véase anexo figura 2)**. Respecto al estadio clínico, 50% de los segundos cánceres primarios se encontró en estadio I, 26% en estadio II, 14% en estadio III y 10% en estadio IV, **(véase anexo figura 3)**.

En relación al tiempo de aparición entre el primer y el segundo cáncer primario, el gráfico de cajas y bigotes presentó un rango intercuartílico (Q3- Q1) que osciló entre 1 a 5 años, representando el 50% de la población en estudio, un 25% presentaron aparición de SCP menor de 1 año y otro 25% después de los 5 años. Presentando una mediana de 4 años, **(véase anexo figura 4)**.

Para evaluar los factores de riesgo asociados a la aparición de segundos cánceres primarios, se analizaron 16 variables de exposición. Con cada una se calculó frecuencias, porcentajes, Odds ratio (OR), intervalos de confianza (IC 95%) y error alfa.

Al analizar los factores de riesgo de consumo de tabaco, quimioterapia y radioterapia el estadístico de prueba de χ^2 de independencia, aportó la evidencia estadística de un p valor de 0.015, 0.008, 0.045 respectivamente, siendo valores menores al factor crítico de comparación $\alpha=0.05$, lo que es estadísticamente significativo, demostrando además una magnitud de riesgo (OR) para esas tres variables de 3.0 (1.21 - 7.59), 3.0 (1.31 - 6.92) y 2.26 (1.01 - 5.05) respectivamente.

Para las variables de hormonoterapia y trastornos hematológicos, el estadístico de prueba aportó la evidencia de un p valor de 0.005 y 0.05, siendo estadísticamente significativo, pero no demostraron magnitud de riesgo para el desarrollo de aparición de segundos primarios [OR= 0.31 (0.13 - 0.71)], [OR =6.68 (0.77 - 57.69)].

Los factores de consumo de alcohol, IMC mayor a 30 kg/m², exposición a pesticidas, antecedentes infecciosos, historia familiar de cáncer, comorbilidades, el estadístico de prueba de χ^2 de independencia, aportó la evidencia estadística de un p valor mayor al factor crítico de comparación $\alpha=0.05$, siendo estadísticamente no significativo, **(véase anexo tabla 3)**.

Discusión de resultados

El presente estudio analizó los factores de riesgo asociados al desarrollo de segundos cánceres primarios en pacientes atendidos en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”, durante el período de enero de 2016 a junio de 2025. Entre las principales limitaciones en el presente estudio, se identificó el retraso de la autorización para iniciar la investigación, sumado al corto tiempo disponible para la recolección de los datos. Esto pudo haber reducido el número final de casos y controles incluidos, afectando la representatividad de la muestra y por tanto, limitando la posibilidad de generalizar los hallazgos a otras poblaciones.

En relación con las características sociodemográficas, se observó que la edad promedio de los pacientes con SCP fue de 64.52 años (IC95%=60.69–68.35) en los casos y de 61.16 años (IC95%=57.03–65.29) en los controles. Este hallazgo concuerda con lo descrito por López-Otín et al. (2023), quienes establecen la década de los 60 a 79 años como una ventana crítica biológica. En este periodo convergen la acumulación de daño genético y el fenómeno de inmunosenescencia, lo que explica la menor capacidad del organismo para eliminar nuevos clones malignas en esta población, validando la edad avanzada como un factor de susceptibilidad intrínseca.

En relación con el sexo, en el estudio se observó en los casos un 38% del sexo masculino y 62% del sexo femenino, en comparación con los controles en que la distribución fue 54% de masculinos y 46% de femeninas. Esto demuestra que existió un predominio femenino en el grupo de casos, que contrasta con los controles, lo que realmente no difiere de la literatura de Kwon et al., 2024, que reporta que existen patrones diferenciales en dependencia del primer cáncer primario que haya presentado el paciente y no del sexo. Según este estudio, la distribución de los segundos tumores no es uniforme, sino que obedece a diferencias hormonales, metabólicas y conductuales; mientras los hombres presentan un mayor riesgo de segundos tumores en pulmón y esófago, en las mujeres se observó una incidencia significativamente mayor de segundos cánceres de mama y endometrio.

Respecto al estado civil, en los casos, la categoría de casado predominó con un 46%, seguido de soltero con 24%, divorciado con 2%, y viudo con 14%. En comparación con los controles, donde los casados todavía guardaban mayor predominio, pero hubo variación en la frecuencia

de divorciado con un 0% y viudo 4%. El predominio de la categoría "casado" en ambos, coincide con la estructura demográfica social predominante en este grupo etario.

Sin embargo, el último hallazgo distintivo fue la proporción de viudos en el grupo de casos con segundo cáncer primario (14%), cifra notablemente superior a la observada en los controles (4%). Esto coincide con la literatura reciente Wang et al. (2020), que sugiere que el estado civil actúa como un determinante social de la salud y que los pacientes casados tienden a presentar mejores tasas de supervivencia global debido a redes de apoyo psicosocial más sólidas y una mayor adherencia a los tratamientos.

En cuanto a la procedencia, los casos corresponden con un 56% de origen urbano y un 44% de origen rural y los controles presentaron un 54% de origen urbano y 46% de origen rural. Esto concuerda con lo que menciona Li et al., 2024, sobre que los entornos urbanos conllevan una mayor exposición a contaminantes ambientales como PM_{2.5}, sedentarismo y dietas procesadas, factores que incrementan el riesgo de neoplasias, especialmente las secundarias.

No obstante, el porcentaje significativo de pacientes de origen rural (44%) en el grupo de casos no debe ser desestimado. Revisiones sistemáticas de Rani et al. (2021), advierten que poblaciones rurales enfrentan una "doble carga" de riesgo. Tanto por exposiciones ocupacionales específicas del agro, como los pesticidas, que actúan como disruptores endocrinos y genotóxicos; sumados a las barreras de acceso para el tamizaje temprano en zonas rurales. Esto configuró un perfil de riesgo dual en nuestra población, ante la amenaza de la carcinogénesis por estilo de vida en la ciudad y carcinogénesis química en el campo.

En cuanto a las características del primer cáncer primario, su localización más frecuente en el grupo de casos, fue mama con un 30%, seguida de tiroides con 20% y próstata 8%. A diferencia del grupo control, donde se observó una frecuencia distinta con próstata en un 42% y mama en un 36%. Estos hallazgos coincidieron con lo reportado por Allen et al. (2024), quienes en su estudio retrospectivo describen una incidencia elevada de tumores secundarios en sobrevivientes de cáncer de mama; resultando la predominancia de este cáncer el primer evento en pacientes que desarrollaron un segundo tumor.

Distintivamente, hubo una alta frecuencia de cáncer de próstata en controles (42%), contrastado con su baja representación en casos (8%). Lo que indica que en nuestra población, pacientes con dicho cáncer tuvieron menor tendencia a desarrollar un segundo tumor,

discrepando con los que tuvieron un primer cáncer de mama. Sung et al., 2021 sugiere que aunque es una neoplasia de alta prevalencia y buena supervivencia su diagnóstico se da en edades avanzadas, reduciendo significativamente la ventana temporal para que se manifieste un segundo cáncer. Esto explica, que biológicamente no se haya alcanzado a completar el periodo de inducción necesario para clasificarse como casos permaneciendo estadísticamente en los controles. En comparación al cáncer de mama, donde la edad de diagnóstico es menor, otorgando una latencia necesaria descrita por Travis et al., 2020.

Referente al tipo histológico al analizar las características tumorales del primer cáncer, se observaron patrones divergentes que refuerzan los hallazgos de localización. En los casos, predominó el carcinoma (60%), coherente con la alta incidencia de neoplasias epiteliales de mama y tiroides descritas anteriormente. En contraste, en los controles, hubo una distribución donde el adenocarcinoma imperó con un 58%, reflejando la histología glandular típica del cáncer de próstata que caracterizó a este grupo.

La predominancia del carcinoma como histología inicial en el grupo de casos tiene implicaciones profundas en la gestión clínica. Diferenciar el tipo histológico es vital porque este dicta el régimen terapéutico a utilizar. Los carcinomas, a diferencia de otras estirpes más indolentes, frecuentemente requieren manejo multimodal con quimioterapia sistémica con agentes alquilantes y radioterapia local. Tal como advierten McPartland et al. (2024) y Travis et al. (2020), la histología del primer tumor se convierte indirectamente en un marcador de riesgo iatrogénico, ya que obliga al uso de terapias que curan el cáncer actual pero inducen inestabilidad genómica en tejidos sanos, facilitando la carcinogénesis secundaria.

En relación con el estadio clínico, se vuelve contundente que el 46% de los casos se diagnosticaron en estadio I, seguido de un 28% en estadio II y en menor frecuencia III y IV. Por el contrario, en el grupo control la mayoría de los pacientes se encontraba en etapas intermedias o avanzadas de estadios II y III (80%) al momento del diagnóstico inicial, con solo un 16% en estadio I. Estos resultados sugieren nuevamente que el estadio inicial del primer tumor influye de manera indirecta en la probabilidad de aparición de un segundo tumor, no por determinarlo causalmente, sino por condicionar la supervivencia y la exposición prolongada a controles y tratamientos. Mientras que los estadios intermedios y avanzados, más frecuentes entre los controles, se asocian a menor tiempo de supervivencia y, por ende, a

una menor probabilidad de desarrollar un segundo tumor según Coyte, Morrison y McLoone (2014).

Acerca de las características del segundo cáncer primario, los resultados muestran que la localización más frecuente fue mama (24%), seguida del tejido linfoide y piel (12% cada uno). Este hallazgo es coherente con lo expuesto según Wanis et al., 2024; Hemminki et al., 2021., que describen que los segundos tumores suelen aparecer en órganos con alta susceptibilidad genética, hormonal o inmunológica, como mama, endometrio y tejidos linfoides. El predominio de SCP en mama coincide además con abundante evidencia internacional como Pedersen et al., 2022 y Allen et al., 2024, que señalan que las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama, particularmente aquellas con tumores hormonosensibles o mutaciones germinales como BRCA1/2, mantienen un riesgo elevado de desarrollar neoplasias metacrónicas en la misma glándula o en tejidos relacionados.

La presencia de SCP linfáticos en un 12%, concuerda con la literatura de Morton et al., 2023, que atribuye a los linfomas secundarios una asociación tanto con inmunosenescencia como con factores terapéuticos, especialmente exposición previa a quimioterapia y radioterapia, los cuales pueden inducir inestabilidad genómica y favorecer la aparición de neoplasias hematológicas. De igual manera, la aparición de cánceres de piel en un 12%, particularmente carcinoma basocelular, se vuelve consistente con lo descrito por Bagshaw et al., 2022 y Zhou et al., 2023 sobre sobrevivientes expuestos a radioterapia, dado que la piel es uno de los tejidos con mayor acumulación de daño ADN-dependiente a lo largo del tiempo.

En el tipo histológico de los segundos cánceres primarios, se observó el carcinoma con predominio del 46%, adenocarcinoma con un 14%, carcinoma basocelular con un 12%, linfoma con un 10% y otros cánceres agrupados en un 18%. Esta heterogeneidad coincide con lo expuesto por Ragusa et al., 2022 y Kwon et al., 2024, donde se señalan múltiples mecanismos que explican la aparición de neoplasias secundarias, incluyendo mutaciones genéticas, alteraciones epigenéticas y exposiciones terapéuticas previas.

Respecto al estadio clínico, la mayoría se identificaron en fases tempranas, con un 50% en estadio I y 26% en estadio II, 14% en estadio III y 10% en estadio IV. Estudios previos como Kjaer et al., 2023 y Travis et al., 2020, indican que pacientes bajo vigilancia periódica presentan mayor probabilidad de detección temprana, lo cual impacta favorablemente el

pronóstico. Esto sugiere que la población estudiada se benefició de un esquema de seguimiento oportuno, dado que una proporción significativa de segundos cánceres fue detectada en estadios tempranos, antes de manifestaciones clínicas avanzadas. Estos datos se vuelven relevantes para contrastar el perfil clínico del primer cáncer con el del segundo, al revelarse patrones dinámicos que sugieren mecanismos distintos entre ambos eventos según indican Warren y Gates (1932) en sus criterios clásicos.

Tomando en cuenta el tiempo de aparición entre el primer y segundo cáncer primario la mediana encontrada fue de 4 años, con un rango intercuartílico de 1–5 años y casos extremos hasta 18 años. Este comportamiento coincide con los estudios de Kwon et al. (2024), el cual describió que la mayoría de los segundos primarios metacrónicos aparecen en un intervalo de 3 a 10 años. De igual forma, es consistente con Travis et al. (2020), que diferencia latencias cortas en tumores relacionados con los tratamientos oncológicos, principalmente hematológicos, y las latencias prolongadas en tumores sólidos inducidos por mutaciones acumulativas. La presencia de casos de aparición tardía en esta muestra resalta la importancia de mantener un seguimiento clínico más allá de los primeros 5 años posteriores al tratamiento del cáncer primario.

Al analizar los factores de riesgo terapéuticos, la radioterapia se asoció significativamente con SCP ($OR= 2.26, p= 0.045$). Este hallazgo concuerda con los estudios de Bagshaw et al. (2022) y Zhou et al. (2023), quienes demostraron riesgo aumentado de tumores gastrointestinales y vesicales tras la radiación ionizante, confirmando su papel como agente mutagénico dosis-dependiente. El OR de 2.26 subraya que este riesgo es relevante en el contexto nicaragüense.

La aplicación de quimioterapia previa mostró ser el factor terapéutico con mayor fuerza de asociación ($OR= 3.0, p=0.008$), lo que implica que los pacientes expuestos tienen tres veces más probabilidad de desarrollar un SCP que los no expuestos. Este hallazgo es consistente con la literatura internacional, concordando con Morton et al. (2023) y Berggren et al. (2023), que documentaron el riesgo elevado de síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda post-quimioterapia, especialmente con agentes alquilantes y platinos. Aunque este estudio no distingue tipos de agentes, la asociación global respalda su efecto carcinogénico secundario.

Por otro lado, la hormonoterapia presentó un $OR= 0.31$ ($p=0.005$) sugiere que su uso se asoció con una menor probabilidad de SCP en los casos. La hormonoterapia se utiliza frecuentemente para tumores hormonosensibles (como el cáncer de mama y próstata). Esta asociación inversa puede deberse a que el uso de estas terapias, especialmente los inhibidores de la aromatasas, se asocia con un riesgo más bajo de ciertos SCP en comparación con otros tratamientos, según lo descrito por Ghanavati et al. (2023). Además, los pacientes bajo hormonoterapia suelen recibir un seguimiento más estricto que permite una detección temprana.

En el caso de los factores ambientales asociados, el impacto de los hábitos conductuales en la carcinogénesis fue claramente evidenciado por el consumo de tabaco, que fue un factor de riesgo significativo ($OR=3.0$, $p=0.015$), con la misma magnitud de riesgo que la quimioterapia. Este resultado se alinea con el metaanálisis de Phua et al. (2022), que identifica al tabaco como agente carcinógeno directo que incrementa el riesgo de múltiples SCP, especialmente de pulmón, laringe y vejiga, actuando de forma sinérgica con los efectos de las terapias oncológicas.

Factores como el consumo del alcohol ($OR=0.70$, $p=0.405$) y el IMC mayor a 30 kg/m^2 ($OR=0.82$, $p=0.648$) no mostraron asociación significativa. A diferencia de lo señalado en los estudios de Pedersen et al., 2022 y Kwon et al., 2024 donde el alcohol y la obesidad se describen como factores relevantes en la carcinogénesis por su capacidad de generar daño genético, inflamación crónica e hiperestrogenismo. Esto podría ser atribuible a la naturaleza retrospectiva del estudio, donde la cuantificación precisa de la exposición (dosis-respuesta) a estos hábitos es difícil de establecer a partir de los registros clínicos, además en el caso del alcohol su efecto carcinogénico suele manifestarse principalmente en tumores de la vía aerodigestiva o hepáticos, los cuales no fueron predominantes dentro de los SCP identificados.

No se encontró una asociación significativa con relación a la exposición a pesticidas ($OR=0.73$, $p=0.695$), un resultado que puede estar influenciado por la distribución de la población en estudio, donde la mayoría de los casos proviene de un entorno urbano (56%) frente a un 44% de origen rural. Dado que la exposición a pesticidas se asocia principalmente con el ámbito laboral o ambiental rural, la baja frecuencia de exposición en la población predominantemente urbana, podría haber limitado la detección significativa, a pesar que la

literatura nacional (Ríos Herrera 2022) reconoce riesgo aumentado en poblaciones altamente expuestas.

Los antecedentes infecciosos de los pacientes como el herpesvirus ($OR=2.06$, $p=0.079$) mostró una tendencia de asociación. Este hallazgo es biológicamente plausible, ya que la evidencia internacional (Hemminki et al., 2021) confirma que los virus de la familia Herpes pueden incrementar la susceptibilidad a SCP, especialmente linfomas, al actuar como agentes oncogénicos. Las infecciones por VPH ($OR=2.04$, $p=0.153$) y *H. pylori* ($OR=1.0$, $p=1.0$) no mostraron asociación, lo cual en este estudio es coherente ya que los SCP identificados no correspondieron a tumores típicamente inducidos por estos virus por lo tanto, aunque la evidencia internacional (Malfertheiner et al., 2022) respalda un papel carcinogénico, en esta población su impacto no pudo demostrarse, probablemente por subregistro, baja prevalencia y falta de correspondencia entre tipos tumorales y agentes infecciosos.

En relación con los antecedentes familiares de cáncer, estudios poblacionales, como los de Hemminki et al. (2021) y Zheng et al. (2021), señalan que los antecedentes familiares constituyen un marcador importante de susceptibilidad genética y elevan la probabilidad de desarrollar un SCP en órganos como mama, colon y próstata. No obstante, en el presente estudio, a pesar de observarse una mayor frecuencia de historia familiar en los casos (62 %), dicha asociación no alcanzó significancia estadística. Esto puede deberse por la heterogeneidad de los tumores primarios y secundarios de la muestra, el subregistro de antecedentes familiares y la posible mezcla entre historia familiar real y percepciones no verificadas del paciente.

En cuanto a las comorbilidades, la literatura describe que condiciones como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular y trastornos hematológicos pueden incrementar el riesgo de desarrollar múltiples neoplasias debido a su asociación con inflamación sistémica crónica, estrés oxidativo, alteraciones metabólicas y limitaciones terapéuticas que modifican el microambiente tumoral (Zheng et al., 2021; Kim et al., 2021).

En particular, la presencia de trastornos hematológicos mostró asociación al desarrollo de SCP ($OR=6.68$, $p=0.05$). Aunque el P valor de 0.05 está en el límite de significancia, es similar a lo descrito por Khanna et al. (2022) el cual explica el concepto de hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) en sobrevivientes, que es una condición

pre-leucémica, y por el efecto tóxico de la quimioterapia en la médula ósea. La baja significancia puede atribuirse al bajo número de casos registrados.

La hipertensión arterial crónica (HTA) ($OR=1.62$, $p=0.230$) y la ERC ($OR=1.74$; $p=0.461$) no demostraron una asociación significativa. Sin embargo, el OR superior a 1 sugiere una tendencia de riesgo, lo cual es coherente con la literatura que ha reforzado la asociación entre HTA y ciertos cánceres, como el carcinoma de células renales, mediante la hipoxia tisular crónica e hiperactivación del sistema renina-angiotensina (Kim et al., 2021). La ERC contribuye a un estado urémico e inflamatorio crónico, que puede favorecer la carcinogénesis, aunque la baja frecuencia en la muestra puede haber limitado la detección de asociaciones.

Por otro lado, la diabetes mellitus ($OR=0.73$; $p=0.499$) y la enfermedad cardiovascular ($OR=0.63$; $p=0.505$) no mostraron una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de SCP, aunque su rol carcinogénico está descrito en la literatura. En el caso de la DM, la hiperglucemia sostenida, la resistencia a la insulina y el aumento de IGF-1 se han asociado con mayor incidencia de tumores como hígado, páncreas y endometrio, sin embargo, estos no fueron predominantes entre los SCP identificados (Zheng et al., 2021). De manera similar, la enfermedad cardiovascular puede contribuir a un estado inflamatorio sistémico y disfunción endotelial que favorecen la carcinogénesis, pero su impacto no se reflejó en los tipos de SCP más frecuentes en esta población (Hemminki et al., 2021).

Conclusiones

Una vez realizado el análisis estadístico descriptivo e inferencial y basado en los objetivos específicos escritos, se establecen las siguientes conclusiones:

1. Con respecto a las características sociodemográficas, la media de edad fue de 64.52 años en los casos y 61.16 años en los controles. El sexo femenino (62%) mostró predominio en los casos y el masculino (54%) en los controles. En ambos grupos, la categoría de estado civil más frecuente fue casado, y la procedencia más frecuente fue urbana tanto en casos como en controles.

2.1 En cuanto a las características del primer cáncer primario, su localización más frecuente en el grupo de casos, fue mama con un 30% , seguida de tiroides con 20% y colon 10%. En el grupo control, se observó una frecuencia de próstata con un 42% y en mama 36%. Para el tipo histológico más frecuente del primer cáncer primario, en los casos fue el carcinoma (60%), seguido del adenocarcinoma (28%). En los controles, una distribución donde el adenocarcinoma representó el 58% y el carcinoma 42%. En relación con el estadio clínico de mayor forma de presentación fue, en los casos en un 46% estadio I, un 28% en estadio II. En los controles, 48% correspondió a estadio II y 32% al estadio III.

2.2 Acerca de las características del segundo cáncer primario, la localización anatómica más frecuente fue mama (24%), seguido tejido linfoide y piel (12% cada uno). De acuerdo al tipo histológico, el más predominante fue el carcinoma (46%), seguido del adenocarcinoma (14%), basocelular (12%) y linfoma (10%); por último de otros tipos. Con respecto al estadio clínico, 50% se encontró en estadio I y 26% en estadio II. En relación al tiempo de aparición entre el primer y el segundo cáncer primario, en el 50% de la población el tiempo osciló entre 1 a 5 años, un 25% fue menor a un año y otro 25% después de los 5 años.

3. Se acepta la hipótesis alternativa (H1), al demostrarse que sí existe asociación significativa entre tres factores específicos y la aparición de segundos cánceres primarios encontrados en la población de estudio: la aplicación de radioterapia ($p=0.045$) $OR=2.26$ ($IC95\%= 1.01 - 5.05$), administración quimioterapia ($p=0.008$) $OR=3.0$ ($IC95\%= 1.31 - 6.92$) y el consumo de tabaco ($p=0.015$) $OR=3.0$ ($IC95\%= 1.21 - 7.59$).

Recomendaciones

A las autoridades del Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”

- Dar a conocer los resultados de esta investigación y dejar evidencia local sobre el comportamiento de esta patología, proporcionando información de los factores que se han identificado de acuerdo a su tipo de relación en esta población de estudio, que pueda fortalecer las estrategias de atención a pacientes oncológicos atendidos en este centro.

Al departamento de Oncología

- Compartir las conclusiones de la presente investigación con el personal médico que atiende a estos tipos de pacientes para identificar tempranamente factores de riesgo modificables y no modificables y así realizar intervenciones oportunas.
- Utilizar estos hallazgos para procesos de educación médica continua y fomentar la implementación de medidas orientadas a disminuir la aparición de segundos eventos oncológicos.

A la facultad de medicina (Universidad Americana)

- Continuar fomentando investigaciones de tipo analítico, de tal manera que permitan generar evidencia aplicable en hospitales de referencia, promoviendo el vínculo entre la academia y la práctica clínica.
- Promover el desarrollo de nuevas líneas de investigación orientadas a profundizar en el impacto del manejo terapéutico oncológico sobre la aparición de segundos cánceres primarios, con el fin de optimizar los protocolos.

Bibliografia

- Allen, I., Hassan, H., Joko-Fru, W. Y., Huntley, C., Loong, L., Rahman, T., ... & Antoniou, A. C. (2024). *Risks of second primary cancers among 584,965 female and male breast cancer survivors in England: a 25-year retrospective cohort study*. *The Lancet Regional Health–Europe*, 40. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100903>.
- Bagshaw, H. P., et al. (2022). Assessment of Second Primary Cancer Risk Among Men Receiving Primary Radiotherapy vs Surgery for the Treatment of Prostate Cancer. *JAMA Network Open*, 5(7): e2223025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35900763/>
- Binnewies, M., Roberts, E. W., Kersten, K., Chan, V., Fearon, D. F., Merad, M., Coussens, L. M., Gabrilovich, D. I., Ostrand-Rosenberg, S., Hedrick, C. C., Vonderheide, R. H., Pittet, M. J., Jain, R. K., Zou, W., Howcroft, T. K., Woodhouse, E. C., Weinberg, R. A., & Krummel, M. F. (2018). Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nature Medicine*, 24(5), 541–550. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0014-x>
- Cederquist, G. Y., Boe, L. A., Walsh, M., Freedman, G. M., Maxwell, K. N., Taunk, N., & Braunstein, L. Z. (2024). Radiation-associated secondary cancer in patients with breast cancer harboring TP53 germline variants. *JAMA Oncology*, 10(11), 1588–1590. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.3683>
- Chang, H., Wu, Y., Kang, K., Wang, Z., Liu, Z., & Zhang, F. (2021). Long-term radiation therapy-related risk of second primary malignancies in patients with lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*, 13(10), 5863–5874. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-915>
- Coyte, A., Morrison, D. S., & McLoone, P. (2014). Second primary cancer risk: The impact of applying different definitions of multiple primaries: Results from a retrospective population-based cancer registry study. *BMC Cancer*, 14, 272. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-272>
- Eikenboom, E. L., Moen, S., van Leerdam, M. E., Aalfs, C. M., Aaltonen, L. A., Aretz, S., Bernstein, I., Bertario, L., Burn, J., Capella, G., Engel, C., Feroce, I., Genuardi, M., ... Vasen, H. F. A. (2023). Metachronous colorectal cancer risk according to Lynch syndrome pathogenic variant after extensive versus partial colectomy in the Netherlands: A retrospective cohort study. *The Lancet*

- Gastroenterology & Hepatology*, 8(12), 1067–1076.
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00228-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00228-5)
- Gillis, N. K., Ball, M., Zhang, Q., Ma, Z., Zhao, Y., Yoder, S. J., Balasis, M. E., Mesa, T. E., Sallman, D. A., Lancet, J. E., Komrokji, R. S., List, A. F., McLeod, H. L., Alsina, M., Baz, R., Shain, K. H., Rollison, D. E., & Padron, E. (2017). Clonal haemopoiesis and therapy-related myeloid malignancies in elderly patients: a proof-of-concept, case-control study. *The Lancet Oncology*, 18(1), 112–121. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30627-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30627-1)
- Gong, S., Li, G., Li, D., Liu, Y., & Wu, B. (2024). The risk for subsequent primary lung cancer after cervical carcinoma: A quantitative analysis based on 864,627 cases. *PLOS ONE*, 19(6), e0305670. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305670>
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Hemade, A., & Hallit, S. (2024). The risk and distribution of second primary cancers according to subsite of primary stomach cancer: a retrospective cohort population-based study. *Annals of Medicine and Surgery*, 86(12), 6944–6950. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002695>
- Hemminki, K., Sundquist, K., Sundquist, J., Försti, A., Hemminki, A., & Li, X. (2021). Familial risks and proportions describing population landscape of familial cancer. *Cancers*, 13(17), 4385. <https://doi.org/10.3390/cancers13174385>
- Heudel, P., Tredan, O., Bachelot, T., & Pérol, D. (2021). Immune checkpoint inhibitor treatment of a first cancer is associated with a decreased incidence of second primary cancer. *ESMO Open*, 6(1), 100012. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100012>
- Kim, C. S., Han, K. D., & Choi, H. S. (2020). Association of hypertension and blood pressure with kidney cancer risk: a nationwide population-based cohort study. *Hypertension*, 75(6), 1546–1555. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14820>
- Kjaer, T. K., Andersen, E. A. W., Ursin, G., Larsen, S. B., Bidstrup, P. E., Winther, J. F., Borre, M., Johansen, C., & Dalton, S. O. (2023). Cumulative incidence of second primary cancers in a large nationwide cohort of Danish cancer

- survivors: A population-based retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*, 25(1), 126–136. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00538-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00538-7)
- Kwon, J.-H., Kim, H., Lee, J. K., Hong, Y. J., Kang, H. J., & Jang, Y. J. (2024). Incidence and characteristics of multiple primary cancers: A 20-year retrospective study of a single cancer center in Korea. *Cancers*, 16(13), 2346. <https://doi.org/10.3390/cancers16132346>
- Kwon, J. H., Lee, J., Kim, S. Y., Park, H. Y., & Choi, Y. (2024). Genetic mutations and risk of multiple primary cancers: A population-based study. *Cancers*, 16(5), 1234. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11526284/>
- Li, J., Deng, Z., Soerensen, S. J. C., Kachuri, L., Cardenas, A., Graff, R. E., Leppert, J. T., Langston, M. E., & Chung, B. I. (2024). Ambient air pollution and urological cancer risk: A systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *Nature Communications*, 15(1), 5116. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48857-2>
- Liu, Q., Luo, D., Cai, S., Li, Q., & Li, X. (2021). Second primary malignancies: A review of epidemiologic, clinical, and mechanistic aspects. *Cancer Medicine*, 10(10), 3405–3417. <https://doi.org/10.1002/cam4.3905>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, 186(2), 243–278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>
- Malfertheiner, P., Megraud, F., Rokkas, T., Gisbert, J. P., Liou, J. M., Schulz, C., Gasbarrini, A., Hunt, R. H., Leja, M., O'Morain, C., Rugge, M., Suerbaum, S., Tilg, H., Sugano, K., El-Omar, E. M., & European Helicobacter and Microbiota Study group (2022). Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*, gutjnl-2022-327745. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>
- McPartland, C., Salib, A., Banks, J., Mark, J. R., Lallas, C. D., Trabulsi, E. J., & Chandrasekar, T. (2024). Risk of secondary malignancies after pelvic radiation: A population-based analysis. *European Urology Open Science*, 63, 52–61. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2024.02.013>
- Molina, A., & Heredia, F. (2020). Comportamiento de los pacientes con tumores segundos primarios en el Programa de Atención Integral Oncológico del Hospital «Dr. Alejandro Dávila Bolaños» del 10 de enero 2009 al 31 diciembre

- Moreno Berggren, D., Garelius, H., Willner Hjelm, P., Nilsson, L., Rasmussen, B., Weibull, C. E., Johansson, H., Antunovic, P., Lazarevic, V., Myhr-Eriksson, K., Derolf, Å. R., Garelius, H., Deneberg, S., Lehmann, S., Jansson, M., Nilsson, C., Hulegårdh, E., & Voso, M. T. (2023). Therapy-related MDS dissected based on primary disease and treatment — A nationwide perspective. *Leukemia*, 37(4), 1103–1112. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01864-6>
- Morice, P.-M., Leary, A., Dolladille, C., Chrétien, B., Poulain, L., & Colombo, N. (2021). PARP inhibitors and newly diagnosed second primary malignancies: A safety meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Annals of Oncology*, 32(8), 1048–1050. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.023>
- Morton, L. M., Curtis, R. E., Linet, M. S., Bluhm, E. C., Engels, E. A., Hall, P., Hartge, P., Inskip, P. D., Kleinerman, R. A., Rajaraman, P., Sampson, J. N., Tucker, M. A., & Dores, G. M. (2023). Trends in risk for therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia after initial chemo/immunotherapy for common and rare lymphoid neoplasms, 2000–2018. *EClinicalMedicine*, 61, 102060. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102060>
- Organización Mundial de la Salud. (2020). Informe mundial sobre el cáncer 2020. Ginebra: OMS. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001299>
- Pedersen, R. N., Esen, B. Ö., Mellekjær, L., Christiansen, P., Ejlersen, B., Lash, T. L., Nørgaard, M., & Cronin-Fenton, D. (2021). The incidence of breast cancer recurrence 10–32 years after primary diagnosis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 114(3), 391–399. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab202>
- Phua, Z. J., MacInnis, R. J., & Jayasekara, H. (2022). Cigarette smoking and risk of second primary cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology*, 78, 102160. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102160>
- Piñeros, M., Abriata, M. G., Mery, L., & Bray, F. (2017). Cancer registration for cancer control in Latin America: a status and progress report. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*, 41, e2. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2017.2>
- Porta, M., Gómez, A., & Lleó, J. (2020). *Epidemiología y modelos de riesgo*. Editorial Salud Pública.

- Ragusa, M., Barbagallo, C., Statello, L., & Di Pietro, C. (2022). Non-coding RNAs in cancer: *Epigenetic regulators*. *Cancers*, 14(3), 650. <https://doi.org/10.3390/cancers14030650>
- Rani, L., Thapa, K., Kanojia, N., Sharma, N., Singh, S., Grewal, A. S., Srivastav, A. L., & Kaushal, J. (2021). An extensive review on the consequences of chemical pesticides on human health and environment. *Journal of Cleaner Production*, 283, 124657. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.124657>
- Ríos Herrera, R. M. (2022). Neoplasias múltiples metacrónicas en un paciente con infecciones oportunistas resistentes. *Revista Salud y Desarrollo*, 6(2), 97–108. <https://revistas.unan.edu.ni/index.php/Salud/es/article/view/4296>
- Robertson, D., Ng, S. K., Baade, P. D., & Lam, A. K. (2022). Risk of extracolonic second primary cancers following a primary colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease*, 37(3), 541–551. <https://doi.org/10.1007/s00384-022-04105-x>
- Ruan, X., Huang, D., Zhan, Y., Huang, J., Huang, J., Ng, A. T., Tsu, J. H., & Na, R. (2023). Risk of second primary cancers after a diagnosis of first primary cancer: A pan-cancer analysis and Mendelian randomization study. *eLife*, 12, e86379. <https://doi.org/10.7554/eLife.86379>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Szklo, M., & Nieto, F. J. (2022). *Epidemiología intermedia: conceptos y aplicaciones* (4ª ed.). Ediciones Académicas.
- Turner, M. C., et al. (2020). Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(6), 370-381. <https://doi.org/10.3322/caac.21632>
- Wang, L., Wilson, S. E., Stewart, D. B., & Hollenbeak, C. S. (2020). Marital status and colon cancer outcomes in US Surveillance, Epidemiology and End Results registries: Does marriage affect cancer survival? *Cancer Epidemiology*, 35(5), 417–424. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2011.02.004>
- Wang, Y., Chen, S., & Zhao, L. (2024). Association between radiation therapy for primary endometrial cancer and risk of secondary malignancies: A nationwide

- cohort study. *Scientific Reports*, 14(1), 74840. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74840-4>
- Wanis, K. N., Metcalfe, K., Eisen, A., Bordeleau, L., Meschian, M., Sun, P., ... Narod, S. A. (2024). Clinical outcomes for BRCA pathogenic variant carriers: Contralateral breast cancer risk. *JAMA Network Open*, 7(6), e2418486. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.18486>
- Warren, S., & Gates, O. (1932). Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and statistical study. *American Journal of Cancer*, 16, 1358–1414.
- Zheng, G., Li, X., Sundquist, J., Sundquist, K., Försti, A., Hemminki, A., & Hemminki, K. (2021). Family history of breast cancer as a second primary malignancy in relatives: A nationwide cohort study. *BMC Cancer*, 21, 1123. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08925-y>
- Zhou, B., Liu, Z., Tang, Y., Liu, H., & Wang, H. (2023). Association between radiotherapy and risk of second primary cancer among patients with resectable lung cancer: Increased risk of gastrointestinal cancers. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03857-y>



Anexos

Hospital Militar Escuela "Dr. Alejandro Dávila Bolaños"

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Número de ficha:

Expediente:

Tipo de caso: Caso ☐ Control ☐

Servicio: Oncología

1. Aspectos sociodemográficos

Edad: años

Sexo: ☐ Masculino ☐ Femenino

Procedencia: ☐ Urbano ☐ Rural

Estado civil: _____

2. Características clínicas del primer cáncer primario

2.1 Localización _____

2.2 Tipo histológico _____

2.3 Estadio clínico _____

2.4 Edad de aparición _____

3. Características clínicas del segundo cáncer primario

3.1 Localización _____

3.2 Tipo histológico _____

3.3 Estadio clínico _____

3.4 Edad de aparición _____

4. Tiempo de aparición entre el primer y el segundo cáncer primario _____

5. Antecedentes personales

IMC >30 kg/m² previo al SCP: Sí ☐ No ☐

Tabaquismo: Sí ☐ No ☐

Alcohol: Sí ☐ No ☐

Exposición a pesticidas: Sí ☐ No ☐

6. Antecedentes familiares

6.1 Antecedente familiar de cáncer:

Sí ☐ Tipo: _____ Grado de parentesco: _____ No ☐

7. Comorbilidades

7.1 Diabetes Mellitus: Sí ☐ No ☐

7.2 Hipertensión arterial: Sí ☐ No ☐

7.3 Enfermedad Renal crónica: Sí ☐ No ☐

7.4 Enfermedad cardiovascular (IAM, insuficiencia cardíaca, arritmias): Sí ☐ No ☐

7.5 Infecciones oncogénicas previas al SCP: Sí ☐ No ☐

Tipo: HPV ☐ Herpes Virus ☐ *H. pylori* ☐

7.8 Trastornos hematológicos: Sí ☐ No ☐

8. Tratamientos aplicados

6.1 Radioterapia previa a SCP:

Sí ☐ No ☐

6.2 Esquema de quimioterapia previa a SCP:

Sí ☐ No ☐

6.3 Hormonoterapia previa a SCP:

Sí ☐ No ☐

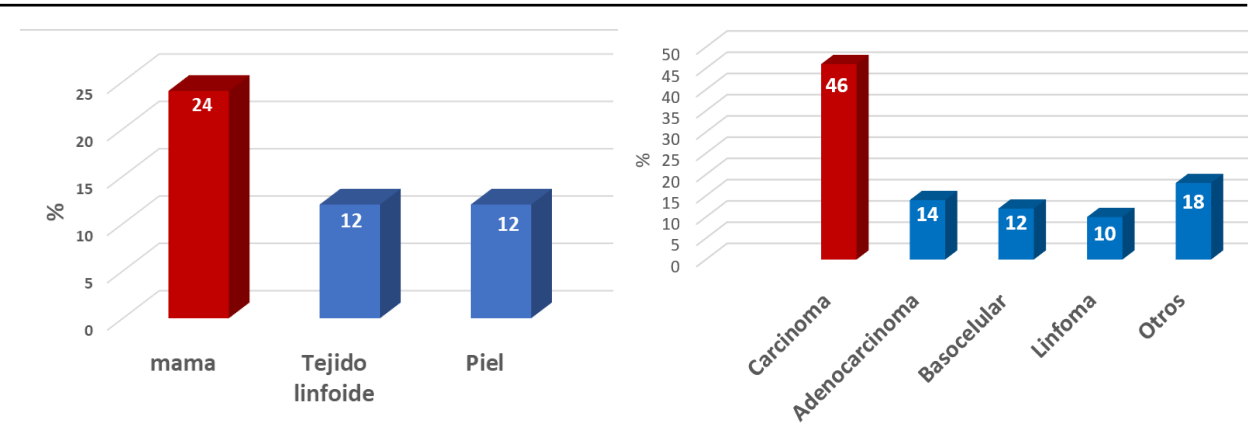
Anexo Tabla 1 - Características sociodemográficas de los pacientes en estudio

	Casos n= 50		Controles n= 50	
Edad	64.52 ^a (IC95%=60.69 – 68.35)		61.16 ^a (IC95%=57.03 – 65.29)	
Sexo	FC	%	FC	%
- Masculino	19	38	27	54
- Femenino	31	62	23	46
Estado Civil				
- Soltero	12	24	16	32
- Casado	23	46	29	58
- Unión libre	7	14	3	6
- Divorciado	1	2	0	0
- Viudo	7	14	2	4
Procedencia				
- Urbano	28	56	27	54
- Rural	22	44	23	46

Anexo Tabla 2 - Características clínicas de los tipos de cáncer primario con el segundo primario más frecuentes en la población estudiada

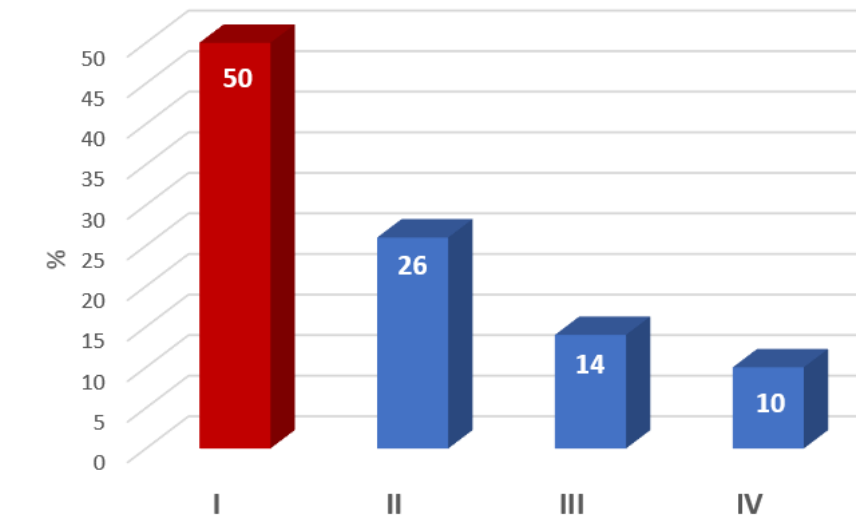
Variables	Casos (n=50)		Controles (n=50)	
	FC	%	FC	%
Localización del primer cáncer primario				
- Mama	15	30	18	36
- Próstata	4	8	21	42
- Tiroides	10	20	0	0
- Colon	5	10	4	8
- Estómago	3	6	5	10
- Ovario	3	6	0	0
- Otros	10	20	2	4
Tipo histológico del primer cáncer primario				
- Adenocarcinoma	14	28	29	58
- Carcinoma	30	60	21	42
- Mesenquimatoso del estroma	3	6	0	0
- Otros	3	6	0	0

Estadio clínico del primer cáncer primario				
- I	23	46	8	16
- II	14	28	24	48
- III	10	20	16	32
- IV	3	6	2	4

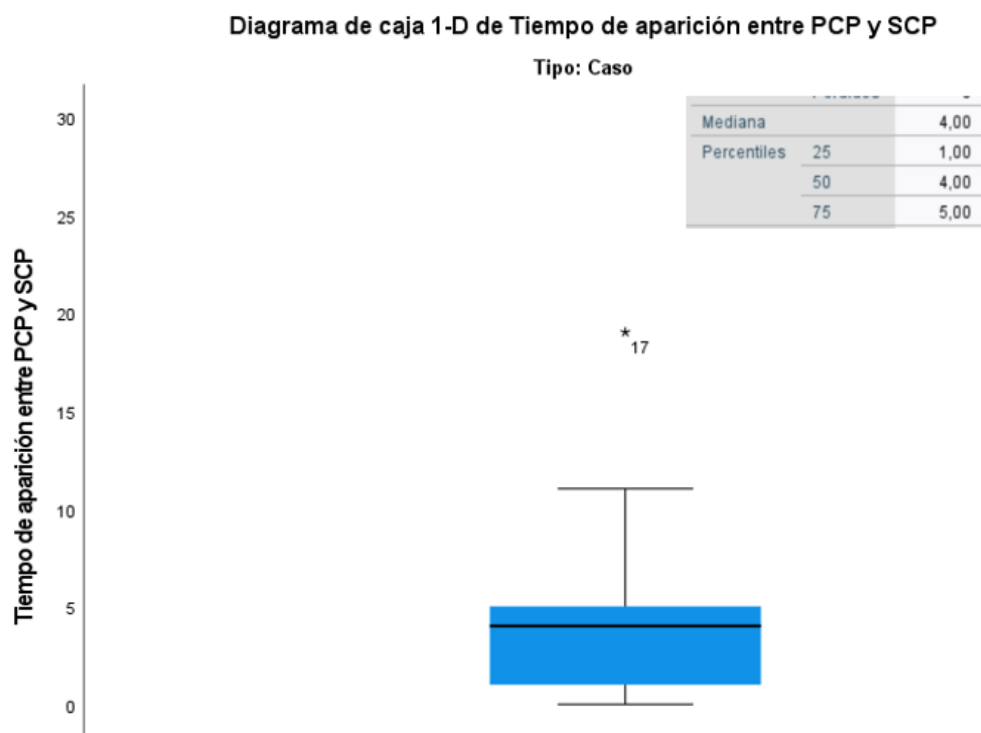


Anexo Figura 1 - Localización del segundo cáncer primario

Anexo Figura 2 - Tipo histológico del segundo cáncer primario



Anexo Figura 3 - Estadio clínico del segundo cáncer primario



Anexo Tabla 3 - Factores de riesgo relacionados a la aparición de segundos cánceres primarios.

Factores de riesgos	Segundos Cánceres Primarios					
	SI				NO	
	FC	%	OR (IC95%)	P valor	FC	%
Radioterapia						
SI	28	56	2.26 (1.01 – 5.05)	0.045*	18	36
NO	22	44			32	64
Quimioterapia						
SI	36	72	3.0 (1.31 – 6.92)	0.008**	23	46
NO	14	28			27	54
Hormonoterapia						
SI	19	38	0.31 (0.13 – 0.71)	0.005**	33	66
NO	31	62			17	34
Consumo de tabaco						
SI	20	40	3.0 (1.21 – 7.59)	0.015*	9	18
NO	30	60			41	82
Consumo de alcohol						

SI NO	16 34	32 68	0.70 (0.31 – 1.60)	0.405	20 30	40 60
IMC mayor a 30 kg/m² SI NO	12 38	24 76	0.81 (0.33 – 1.98)	0.648	14 36	28 72
Exposición a pesticidas SI NO	3 47	6 94	0.73 (0.15– 3.46)	0.695	4 46	8 92
Infección por VPH SI NO	2 48	4 96	2.04 (1.66 – 2.49)	0.153	0 50	0 100
Infección por herpesvirus SI NO	3 47	6 94	2.06 (1.68 – 2.53)	0.079	0 50	0 100
Infección por H. pylori SÍ NO	3 47	6 94	1 (0.19 – 5.21)	1.0	3 47	6 94
Historia familiar de cáncer SI NO	31 19	62 38	1.6 (0.73 – 3.61)	0.227	25 25	50 50
Diabetes mellitus SI NO	12 38	24 76	0.73 (0.30 – 1.78)	0.499	15 35	30 70
HTA SI NO	27 23	54 46	1.62 (0.73 – 3.57)	0.230	21 29	42 58
ERC SI NO	5 45	10 90	1.74 (0.39 – 7.71)	0.461	3 47	6 94
Enfermedad cardiovascular SI NO	4 46	8 92	0.63 (0.16 – 2.41)	0.505	6 44	12 88
Trastornos hematológicos SI NO	6 44	12 88	6.68 (0.77 – 57.69)	0.05*	1 49	2 98