



Detección precoz del cáncer mediante perros entrenados

Revisión integradora

Memoria presentada para optar al título de Graduado o Graduada en Enfermería de la Universitat Jaume I presentada por **Myriam Kanaan Izquierdo** en el curso académico **2020/2021**.

Este trabajo ha sido realizado bajo la tutela de María Inmaculada Fabregat Julve.

[18 de mayo de 2021]

Solicitud del alumno/a para el depósito y defensa del TFG

Yo, Myriam Kanaan Izquierdo, con NIF 19003726E, alumna de cuarto curso del Grado en Enfermería de la Universitat Jaume I, expongo que durante el curso académico **2020/2021**.

- He superado al menos 168 créditos ECTS de la titulación.
- Cuento con la evaluación favorable del proceso de elaboración de mi TFG.

Por estos motivos, solicito poder depositar y defender mi TFG titulado **“Detección precoz del cáncer mediante perros entrenados”**, tutelado por María Inmaculada Fabregat Julve, defendido en lengua **española**, en el período de **1 de junio de 2021**.



Firmado: Myriam Kanaan Izquierdo

Castellón de la Plana, **18 de mayo de 2021**.

***INSERTAR DOCUMENTO RUBRICA DEL PROCESO DEL TUTOR
EVALUADO Y FIRMADO POR EL TUTOR***

Agradecimientos.

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis hijos, Hugo y Leila, y a mi marido Rafa por su apoyo durante estos años. Siempre los he tenido a mi lado a pesar de que me vieran tan poco.

También a mis padres y hermanos que siempre estaban ahí para ayudarme o apoyarme, según lo necesitara. Especialmente a mis hermanos, Samir y Natal que, desde la distancia, me han ayudado en el transcurso de este trabajo.

Quiero dar las gracias a mi tutora, María Inmaculada Fabregat Julve, por su interés, por sus palabras siempre constructivas y su empuje en los momentos en que no veía cómo avanzar.

También al resto de profesorado que, compatibilizándolo con su trabajo como sanitarios, ha luchado para que adquiriésemos los máximos conocimientos para nuestro futuro.

Finalmente, a la pequeña familia que hemos formado en estos años. A quienes echaré mucho de menos pero con quien espero mantener el contacto por siempre. Gracias por esas horas de estudio, esas dudas resueltas, esas alegrías que, compartidas, saben mucho mejor y, sobre todo, gracias por esas risas que nos daban un poco de aliento en los momentos más duros.

Índice.

Resumen.....	5
Abstract.....	6
1. Introducción.....	7
1.1. Biomarcadores.....	9
1.2. Compuestos Orgánicos Volátiles (VOC).....	9
1.3. Los VOC y el cáncer de pulmón.....	10
1.4. Detección de los VOC.....	10
1.5. Características del olfato de los perros.....	11
1.6. Entrenamiento de perros detectores.....	11
2. Objetivos.....	13
2.1. Objetivo principal.....	13
2.2. Objetivos secundarios.....	13
3. Metodología.....	14
3.1. Diseño.....	14
3.2. Pregunta PIO.....	14
3.3. Selección de descriptores.....	14
3.4. Estrategia de búsqueda.....	15
3.5. Criterios de selección.....	18
3.6. Aplicación del Programa de Lectura Crítica CASPe.....	18
4. Resultados.....	19

5. Discusión.....	28
5.1. El perro detector.....	28
5.2. Estudios con perros detectores. Limitaciones.....	29
5.3. Tipos de cáncer más estudiados en la detección precoz con perros entrenados 31	
5.4. Comparación entre las diferentes técnicas de detección de olores.	31
5.5. Uso de perros entrenados en la detección precoz de otras enfermedades....	33
6. Conclusiones	35
7. Referencias bibliográficas.....	37
8. Anexos.....	43
8.1. Anexo I. Plantilla de lectura crítica para una revisión(21).....	43
8.2. Anexo II Plantilla de lectura crítica para un ensayo clínico(21)	47

Glosario de abreviaturas y acrónimos

A.C.: Antes de Cristo

CASPe: Critical Appraisal Skills Programme español

COVID-19: Coronavirus disease – 19 (enfermedad del coronavirus 19)

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud

e-noses: electronic noses (narices electrónicas)

ECA: Ensayos controlados aleatorizados

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

IARC: International Agency for Research on Cancer (Agencia internacional para la detección del cáncer)

ITU: Infecciones del tracto urinario

MeSH: Medical Subject Heading

O.M.S.: Organización Mundial de la Salud

P.E.T.-T.A.C.: Tomografía axial computerizada por emisión de positrones

P.S.A.: Prostate-specific antigen (Antígeno prostático específico)

R.M.: Resonancia magnética

SARS- CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. (Síndrome respiratorio agudo grave causado por el coronavirus CoV-2)

T.A.C.: Tomografía axial computerizada

V.O.C. : Volatile organic compounds (Compuestos orgánicos volátiles)

Índice de tablas

	Pág.
Tabla 1 Pregunta clínica en formato PIO.....	14
Tabla 2 Vocabulario en lenguaje natural, DeSC y MeSH.....	15
Tabla 3 Detalle de las búsquedas en cada base de datos.....	17
Tabla 4 Proceso de selección de artículos.....	19
Tabla 5 Relación de artículos seleccionados	20
Tabla 6 Características técnicas de los estudios.....	30
Tabla 7 Evaluación de los métodos de detección del cáncer de próstata.....	32

Índice de figuras

Figura 1 Enfermedades estudiadas con perros entrenados.....	31
Figura 2 Tipos de cáncer estudiados con perros entrenados.....	31

Resumen.

Introducción: Recientemente ha habido un aumento exponencial del interés por la detección precoz de enfermedades, en especial del cáncer. Nuevos mecanismos de diagnóstico se presentan cada día mientras otros, previamente aplicados en otras áreas, como la detección de patologías mediante perros entrenados, intentan adaptarse a este urgente reto en el panorama sanitario global.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura entre los meses de octubre de 2020 y marzo de 2021 centrada en publicaciones científicas que tratan el uso de perros como detectores precoces de enfermedades. Se incluyeron textos publicados tanto en español como en inglés y se utilizaron las bases de datos Cochrane Library, Medline y Scopus. Los descriptores en lenguaje natural y estandarizados empleados se extrajeron del DeCS y MeSH. Finalmente, los criterios de inclusión fueron que se tratara de textos publicados entre 2016 y 2021, con acceso libre al artículo completo, relacionados con la salud y con información relevante para el presente estudio.

Resultados: Se seleccionaron 16 artículos que trataban el uso de detectores caninos para la prevención de enfermedades. De ellos, 6 hablaban monográficamente de la detección del cáncer.

Conclusiones: La detección del cáncer mediante perros entrenados está siendo especialmente aplicada al diagnóstico precoz del cáncer de pulmón. A pesar de los alentadores datos obtenidos en los diferentes artículos y revisiones, la información localizada muestra gran variabilidad con lo que se necesita de la realización de nuevos estudios para confirmar la utilidad de esta técnica y poder compararla con otras similares. La técnica de detección mediante perros entrenados también se puede aplicar a patologías crónicas e infecciosas, como pueden ser la diabetes o el SARS- CoV-2.

Palabras clave: dog, detection, disease, cancer, VOC, odour, volatile, volatilome.

Abstract.

Background: Recently, there has been exponential increase in interest in the early detection of diseases, especially cancer. New diagnostic methods are presented every day while others, previously applied in other research areas, such as the early detection of pathologies using trained dogs, try to adapt to this urgent challenge in the landscape of global health.

Methods: We conducted a systematic review of the literary studies between October 2020 and March 2021 focused on scientific publications dealing with the use of dogs as early detectors of diseases. We included publications both in Spanish and in English contained in the databases Cochrane Library, Medline and Scopus. Both standardized and plain language descriptors used were extracted from DeCS and MeSH. The inclusion criteria applied contained works published between 2016 and 2021, with free access to full article and related to health studies.

Results: We selected 16 articles which spoke about the use of trained dogs for disease detection, out of these, 6 dealt exclusively with cancer detection.

Conclusions: Detection of cancer by trained dogs is being mostly applied to early diagnosis of lung cancer. Despite the encouraging results obtained in the different articles and reviews, the retrieved information shows great variability. We, therefore, believe that new studies should be powered in order to confirm the usefulness of this technique as well as to enable us to compare it with other approaches. The detection technique using trained dogs can as well be applied to chronic and infectious diseases, such as diabetes or SARS – CoV-2.

Key words: dog, detection, disease, cancer, VOC, odour, volatile, volatilome.

1. Introducción.

La OMS (Organización Mundial de la Salud) define el cáncer como “ un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier órgano” y añade que se caracteriza por “la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales...”(1). La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer estima que, mundialmente, este conjunto de enfermedades causó 9.958.133 muertes en el año 2020, consolidándose como la segunda causa de muerte en el mundo solo por detrás de las enfermedades cardiovasculares. En cuanto a la incidencia en ese mismo período, encontramos que se detectaron 19.292.789 de nuevos casos(2).

En España se estima que el número de muertes durante 2020 fue de 113.054 personas, mientras que la incidencia fue de 282.421 personas. Al igual que a nivel global, se trata de la segunda causa de muerte únicamente por detrás de las patologías cardiovasculares (1).

En cuanto a países de ingresos medios y bajos encontramos que, mientras la incidencia supone solo un 8.6% del total mundial y la prevalencia únicamente un 5.9%, un 11% de las muertes se produce en estas regiones haciendo evidentes las carencias en técnicas diagnósticas y tratamientos efectivos(2).

En lo que respecta a nuestro contexto sanitario, en el año 2018 se registró en la Comunidad Valenciana una incidencia de 28.626 casos, una prevalencia en 5 años de 81.954 casos y un total de muertes de 11.604. En este caso, la tipología de cáncer que más muertes produjo fue el cáncer de pulmón con un total de 2.518 fallecidos(3).

Asimismo, la OMS nos habla de la importancia de la detección precoz, que aumenta las posibilidades de efectividad del tratamiento, y las probabilidades de supervivencia, mejora la calidad de vida de los pacientes, disminuye la mortalidad y abarata los costes de los tratamientos(1).

Cabe aquí mencionar un hecho sin precedentes como ha sido la pandemia del SARS-coV-2 que ha supuesto, entre otros muchos problemas, una disminución en la detección precoz de otras enfermedades. Así, en el caso del cáncer, encontramos que,

en España, desde marzo a junio de 2020, se dejó de diagnosticar a una de cada cinco personas(4).

Es, por tanto, lógico que cada vez haya más interés en la búsqueda de mecanismos que posibiliten la detección precoz del cáncer. Dentro de estas técnicas diagnósticas podemos encontrar dos tipos diferenciados: técnicas invasivas, que pueden ser tan agresivas como la toracocentesis (5) o menos traumáticas como los diferentes tipos de endoscopias(6), y técnicas no invasivas, que incluyen el TAC (Tomografía Axial Computerizada), la RM (Resonancia Magnética), el PET- TAC (Tomografía por Emisión de Positrones) hasta los sistemas más modernos de ultrasonidos. Las llamadas técnicas no invasivas, siempre consideradas de primera elección frente a las técnicas invasivas, no están exentas de inconvenientes como son su alto coste, la falta de inmediatez en la obtención de los resultados o la exposición a ciertos riesgos para la salud como los derivados de la exposición a radiaciones(7).

Surge aquí un espacio para la detección precoz del cáncer mediante el análisis de los VOC (Compuestos Orgánicos Volátiles). Estos VOC pueden ser detectados mediante complejos sistemas de laboratorio pero también con el uso de perros entrenados para detectarlos.

Durante décadas, se ha entrenado y utilizado a perros rastreadores para la detección de minas, drogas, alimentos, cadáveres y personas desaparecidas. Es su increíble olfato el que les permite llevar a cabo estos sorprendentes hallazgos y es de la misma manera como detectan el cáncer en estadios muy precoces(8).

El uso de perros como sistema de detección precoz del cáncer permite una acción in situ que no requiere grandes estructuras tecnológicas como los detectores electrónicos, las llamadas e-noses o narices electrónicas (8–10), unos instrumentos de laboratorio que funcionan mediante sensores y que son “capaces de generar mapas digitales de olores complejos o imágenes químicas”(11).

1.1. Biomarcadores

Desde la perspectiva científica, la OMS define biomarcador como “cualquier sustancia, estructura o proceso mensurable del cuerpo o sus productos que influye en o predice la aparición de ciertos resultados o de enfermedades.”(12)

Existen tres tipos de biomarcadores según sea su utilidad: diagnósticos, pronósticos o terapéuticos (21). De éstos, algunos son exclusivos de ciertas enfermedades mientras otros son compartidos. Así, dentro del cáncer, podemos encontrar biomarcadores que sólo están presentes en un único tipo de cáncer y otros que son comunes a cierto número de ellos (22).

1.2. Compuestos Orgánicos Volátiles (VOC)

Los Compuestos Orgánicos Volátiles, conocidos por sus siglas en inglés como VOC (Volatile Organic Compounds) son biomarcadores que producen todos los organismos vivos y que están caracterizados por estar compuestos por carbono y ser volátiles a temperatura ambiente(8,13).

Estos VOC están presentes en el aliento, la saliva, la orina, las heces, el sudor o las secreciones vaginales de los animales, lo que permite que sean detectados por parte de otros seres vivos con objetivos clave para la supervivencia como son la presencia de enemigos, de iguales, toxinas, etc. (8,14).

Los VOC son característicos de un individuo y, dentro de éste, de su estado metabólico. Podemos hablar pues de una “huella volátil” que podrá ser detectada no solo para reconocer a un individuo sino también para saber si éste está sano, enfermo, en periodo reproductivo, etc. (14).

Diferentes células producen VOC diferentes o nuevos VOC que avisan de la presencia de una alteración que podría ser patológica. El aprovechamiento de esta información supone pues un amplísimo abanico de posibilidades para la medicina diagnóstica(15).

1.3. Los VOC y el cáncer de pulmón.

Dentro de los VOC encontramos aquellos que son exhalados por los individuos. En el caso de pacientes con cáncer, los VOC más habitualmente espirados son la 2-Butanona, el 1-Propanol, el Nonanal y el Isopreno entre otros (23).

Recientemente, se están haciendo grandes progresos en la detección de VOC exhalados exclusivos del cáncer de pulmón. Este interés tiene su justificación en el alto número de muertes provocadas por este tipo de cáncer que, a nivel mundial, ascendió a 1.796.144 en 2020 (un 18% de las muertes totales por cáncer (3)). Unos datos que se asocian a la dificultad de realizar un diagnóstico temprano de este tipo de patología pulmonar. Los estudios actuales apuntan a que no un solo VOC, sino una determinada combinación de ellos, permite detectar la existencia de cáncer de pulmón (22).

1.4. Detección de los VOC

Desde el 2000 AC existen registros tanto en la Antigua Grecia como en China de personas que detectaban enfermedades gracias a su olor característico. El olor afrutado de las cetonas presente en el aliento de pacientes con cetoacidosis diabética o el hedor hepático de los pacientes con daño hepático son bien conocidos(9).

Alrededor del año 400 AC, Hipócrates describe también en sus tratados olores característicos de ciertas patologías detectables en muestras de orina y esputo como por ejemplo la tuberculosis(14).

Gran número de animales como ratones genéticamente alterados o insectos como las polillas y las abejas han demostrado ser útiles también en la detección de diferentes tipos de VOC. Sin embargo, el animal que ha sido más utilizado en el rastreo de olores ha sido sin duda el perro doméstico (*canis lupus familiaris*). Llama la atención pues que, a pesar de que se han utilizado perros para la localización de personas y materiales como drogas, alimentos o minas desde hace décadas, no se conocen usos específicos de las habilidades olfativas de los caninos en las ciencias de la salud hasta finales del siglo XX, en que, un hecho fortuito, dio pie al comienzo de investigaciones que continúan hoy en día.

En los años 80, el dueño de un perro observó cómo, diariamente, su perro olfateaba e incluso puntualmente intentó morder un nevus o lunar en su pierna. Este hecho llevó al dueño a acudir al dermatólogo para que examinara el lunar obteniendo un diagnóstico de melanoma. Se considera este hecho como el origen de las investigaciones dedicadas a la detección de enfermedades por medio del extraordinario olfato de los perros(9).

En las dos últimas décadas, sin haber abandonado la profundización en el uso de perros como detectores, la ciencia se ha volcado en la creación de instrumentos que utilizan procesos químicos para detectar y analizar los distintos VOC. Los más recientes de estos instrumentos reciben la denominación común de narices electrónicas (e-noses) y actualmente se encuentran en desarrollo aunque, eso sí, con grandes expectativas(11,13).

1.5. Características del olfato de los perros

En los mamíferos, el sentido del olfato depende de la capacidad de acción de células nerviosas especializadas situadas en estructuras nasales(9). Es conocido el extraordinario aprovechamiento que los perros hacen de su capacidad olfativa y que les permite detectar concentraciones de hasta una parte por trillón. Estas magnitudes se hacen mucho más comprensibles con ejemplos como el siguiente: “un perro podría detectar el equivalente a una gota de un líquido diluido en 20 piscinas olímpicas (67.5 millones de litros)”(8).

Este excelente olfato les hace ser extremadamente útiles en la detección de cantidades mínimas de VOC que pueden indicar estadios incipientes de enfermedades como el cáncer antes de que pudieran ser detectadas por otros mecanismos diagnósticos(8).

Otra cualidad destacable del olfato canino es el hecho de que pueden rastrear los olores llegando a la fuente de éstos y no sólo indicando su presencia. Destaca también su capacidad para detectar los olores diana en un ambiente de “ruido olfativo”, es decir, en presencia de olores que podrían distraerles de su objetivo (10).

1.6. Entrenamiento de perros detectores

Se entrena a diferentes tipos de razas (labradores, beagles, entre otros) criados selectivamente para conseguir cualidades genéticas que les hagan especialmente útiles

para la detección mediante el olfato. Un posterior análisis selecciona a los perros que se muestran más motivados en las tareas de búsqueda.

El entrenamiento, aunque con variaciones que no son el sujeto de esta revisión, suele consistir en un proceso de tres etapas. Una primera, en la que una muestra de VOC presentes en orina, aliento o heces de un paciente con cáncer, por ejemplo de PSA (Antígeno Prostático Específico) es colocada en un bote o cesta junto con comida mientras que, en otras cestas o botes no hay ningún elemento. El perro, al detectar la muestra, deberá sentarse, tumbarse o rascar sobre la muestra. A continuación se le premiará con un juguete o comida.

En la segunda etapa, se incluyen muestras de control (de individuos sanos) mientras el perro debe localizar la muestra patológica que sigue incluyendo comida.

Finalmente, en una tercera fase, el perro deberá reconocer la muestra de un paciente con cáncer sin que exista ningún otro incentivo como era la comida junto a ésta.

Los entrenamientos pueden durar desde dos semanas a meses y son evaluados con una prueba de doble ciego para obtener conclusiones objetivas (7,16–20).

2. Objetivos.

2.1. Objetivo principal

Reunir las evidencias científicas disponibles sobre a la utilidad del empleo de perros detectores para el diagnóstico precoz del cáncer.

2.2. Objetivos secundarios

- Comparar la técnica de detección con perros con otras técnicas detectoras que utilizan VOC en el diagnóstico precoz del cáncer.
- Determinar en qué tipos de cáncer se ha estudiado más la utilidad de los perros detectores para su diagnóstico precoz.
- Mostrar las evidencias de la aplicación de la detección con perros entrenados en otras enfermedades.

3. Metodología.

3.1. Diseño

Se ha realizado una revisión integradora de la literatura científica en las bases de datos Medline, Cochrane Library y Scopus.

3.2. Pregunta PIO

Se formuló la siguiente pregunta PIO (Patient, Intervention, Outcome) como punto de partida para la estrategia de búsqueda:

¿Son los perros detectores útiles para el diagnóstico precoz del cáncer?

Tabla 1. Pregunta clínica en formato PIO. Elaboración propia.

P-Paciente	Sujetos con cáncer no diagnosticado
I- Intervención	Uso de perros detectores
O - Resultado	Detección precoz del cáncer

3.3. Selección de descriptores.

En la estrategia de búsqueda, se emplearon descriptores basados en el lenguaje libre, así como vocabulario propio de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) de la Biblioteca Virtual de la Salud y de Medical Subjects Heading (MeSH) de la National Library of Medicine de Estados Unidos. Estos descriptores se detallan a continuación:

Tabla 2. Vocabulario en lenguaje natural, DeCS y MeSH. Elaboración propia

Lenguaje natural	Lenguaje controlado		
	DeCS español	DeCS inglés	MeSH
Perro/ dog	Perro	Dog/ canine	Dog / canine
Detección/ Detection	Detección	Detection	Detection
Enfermedad/Disease	Enfermedad	Disease	Disease
Cancer	Cancer	Cancer	Cancer
VOC	VOC	VOC	VOC
Olor/odour/scent	Olor	Odor/odour/ scent	Odor/odour/scent
Volátil	Volátil	Volatile	Volatile
Volatiloma	Volatiloma	Volatilome	Volatilome

3.4. Estrategia de búsqueda.

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica entre el 1 de octubre de 2020 y marzo de 2021 en las bases de datos Scopus, Cochrane Library y Pubmed.

Detección precoz del cáncer mediante perros entrenados.

Las palabras clave utilizadas fueron: **dog, detection, disease, cancer, VOC, odour, volatile y volatilome** y se combinaron con los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Detección precoz del cáncer mediante perros entrenados.

Tabla 3. Detalle de las búsquedas en cada base de datos. Elaboración propia.

Base de datos	Estrategia de búsqueda utilizada
Medline (Pubmed)	<p>((("dog" or "canine") and ("detection")) and ("disease" or "cancer")) and (("voc" or "volatile" or "volatilome") or ("odor" or "odour" or "scent"))[MeSH Terms] AND (((("dog" or "canine") and ("detection")) and ("disease" or "cancer")) and (("voc" or "volatile" or "volatilome") or ("odor" or "odour" or "scent"))[MeSH Terms] AND (("dog" or "canine") and ("detection")) and ("disease" or "cancer")) and (("voc" or "volatile" or "volatilome") or ("odor" or "odour" or "scent"))</p>
Cochrane Library	<p>((dog or "MeSH descriptor: [dog] explode all trees" or canine or "MeSH descriptor: [canine] explode all trees") and (detection or "MeSH descriptor: [detection] explode all trees") and (disease or "MeSH descriptor: [disease] explode all trees" or cancer or "MeSH descriptor: [cancer] explode all trees")) and ((voc or "MeSH descriptor: [voc] explode all trees" or volatile or "MeSH descriptor: [volatile] explode all trees" or volatilome or "MeSH descriptor: [volatilome] explode all trees") or (odor or "MeSH descriptor: [odor] explode all trees" or odour or "MeSH descriptor: [odour] explode all trees" or scent or "MeSH descriptor: [scent] explode all trees"))</p>
Scopus	<p>(TITLE-ABS-KEY (dog) OR TITLE-ABS-KEY (canine) OR TITLE-ABS-KEY (perro) AND TITLE-ABS-KEY (detection) OR TITLE-ABS-KEY (deteccion) AND TITLE-ABS-KEY (disease) OR TITLE-ABS-KEY (cancer) OR TITLE-ABS-KEY (enfermedad) AND TITLE-ABS-KEY (voc) OR TITLE-ABS-KEY (volatile) OR TITLE-ABS-KEY (volatilome) OR TITLE-ABS-KEY (volatil) OR TITLE-ABS-KEY (volatiloma) OR TITLE-ABS-KEY (odor) OR TITLE-ABS-KEY (odour) OR TITLE-ABS-KEY (scent) OR TITLE-ABS-KEY (olor) OR TITLE-ABS-KEY (smell))</p>

3.5. Criterios de selección

Los criterios de inclusión aplicados en la búsqueda bibliográfica fueron los siguientes:

- Artículos publicados en los últimos 5 años.
- Artículos disponibles de forma gratuita.
- Artículos en inglés o en español.
- Artículos cuyo título hiciese referencia al campo de la salud.

Los criterios de exclusión aplicados en la búsqueda bibliográfica fueron:

- Artículos sobre el uso de perros detectores en áreas ajenas a la salud.
- Artículos que obtuvieran un resultado menor a 7 tras aplicar el Programa de Lectura Crítica CASPe(21).

3.6. Aplicación del Programa de Lectura Crítica CASPe

Se utilizó el programa CASPe (Critical Appraisal Skills Programme en español) para la evaluación metodológica de los artículos seleccionados en la presente revisión. Solo se incluyeron en esta revisión los artículos que obtuviesen una calificación mayor o igual a 7 en el programa CASPe. (Ver anexos I y II).

4. Resultados.

Tras aplicar la estrategia de búsqueda y los criterios de inclusión se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 4. Proceso de selección de artículos. Elaboración propia.

Base de datos	Nº de artículos encontrados	Nº de artículos excluidos	Nº de artículos seleccionados
Medline	59	55	4
Cochrane	8	7	1
Scopus	163	152	11
Total	230	214	16

Detección precoz del cáncer mediante perros entrenados.

Tabla 5. Relación de artículos seleccionados. Elaboración propia.

N°	Título	Autores	Tipo de estudio	Año	País	Objetivo	Conclusiones
1	“Breathprinting and Early Diagnosis of Lung Cancer”	Rocco G, Pennazza G, Santonico M, Longo F, Rocco R, Crucitti P, Incalzi R A.	Revisión	2018	Italia	Analizar los progresos en la investigación de las e-noses, su aplicación en el diagnóstico del cáncer de pulmón, y sus perspectivas para el futuro contrastándola con otras técnicas como la detección mediante perros entrenados.	Pronto podremos ver el uso de e-noses en la práctica clínica una vez se consiga hacerlos más pequeños y precisos. La detección mediante perros entrenados presenta limitaciones, sin embargo, está siendo útil como fuente de información aplicada en el análisis con e-noses.
2	“When the Nose doesn’t know: Canine Olfactory Function Associated with Health, Management, and	Jenkins E, DeChant M, Perry E.	Revisión	2018	Italia	Analizar los efectos que la salud, el entrenamiento y los cambios en la microbiota de los perros entrenados tienen sobre su capacidad olfativa.	Se requiere de una investigación más profunda para comprender todos los elementos que influyen en la capacidad olfativa de los perros.

	Potential Links to Microbiota”						
3	“Innovative Diagnostic Methods for Early Prostate Cancer Detection through Urine Analysis: A Review”	Bax C, Taverna G, Eusebio L, Sironi S, Grizzi F, Guazzoni G, Capelli L.	Revisión	2018	Italia	Revisar los estudios referentes al diagnóstico del cáncer de próstata basados en el análisis de la orina mediante perros entrenados y compararlos con los mecanismos de diagnóstico tradicionales.	El proceso de entrenamiento de los perros detectores debe dirigirse a que éstos distinguan correctamente las muestras de orina.
4	“Evolution of Clinical and Environmental Health Applications of Exhaled Breath Research: Review of Methods and Instrumentation for Gas-phase,	Wallace MAG, Pleil JD.	Revisión	2018	Estados Unidos	Presentar la gran variedad de técnicas de muestreo y dispositivos de recogida de aire exhalado que se han desarrollado en los últimos 20 años.	En este tiempo, se ha ampliado el campo del análisis del aire exhalado mostrando un futuro prometedor que incluirá tanto la detección por sistemas de organ-on-chip como el olfato canino.

Detección precoz del cáncer mediante perros entrenados.

	Condensate and Aerosols”						
5	“Diabetes Alert Dogs: A Narrative Critical Overview”	Lippi G, Plebani M.	Revisión	2018	Italia	Analizar las ventajas y desventajas del uso de perros detectores que alerten de estados de hiper e hipoglucemia en pacientes diabéticos.	Aunque no sustituirán a las mediciones clínicas, los perros suponen una gran ayuda en la calidad de vida de los pacientes y pueden alertar de fluctuaciones peligrosas de la glucosa en situaciones en que no se pueda acceder a otros medios.
6	“Real-Time Detection of a Virus Using Detection Dogs”	Angle TC, Passler T, Waggoner PL, Fischer TD, Rogers B, Galik PK, Maxwell HS.	Ensayo controlado aleatorizado	2016	Estados Unidos	Estudiar la capacidad de los perros entrenados para detectar el virus de la diarrea bovina en cultivos celulares.	Los perros pueden detectar cultivos con infecciones víricas con una sensibilidad tres veces mayor a la de los instrumentos actuales obteniendo unos valores de sensibilidad sobre 1 del 1.00 y de especificidad de entre 0.91 y 0.96.
7	“Scent Dog Identification of Samples form COVID-19	Jendry P ,Schulz C, Twele F, Meller S, Von Köckritz-Blickwede M, Osterhaus ADME, Ebbers J, Pilchová V, Pink I, Welte T, Manns MP,	Estudio piloto	2020	Alemania	Evaluar la capacidad de los perros entrenados para distinguir, de forma fiable e inmediata, muestras de	Los perros pueden servir como detectores eficaces en espacios públicos como alternativa a la PCR o en países con acceso limitado a estas pruebas a nivel masivo. Se necesitan más estudios para establecer el

	Patients: A Pilot Study”	Fathi A, Ernst C, Addo MM, Schalke E, Volk HA.				secreciones respiratorias de pacientes con SARS- CoV2	potencial y las limitaciones del uso de perros detectores de enfermedades respiratorias víricas.
8	“Canine Olfaction as an Alternative to Analytical Instruments for Disease Diagnosis: Understanding “Dog Personality” to Achieve Reproducible Results”	Hackner K, Pleil J.	Manuscrito del autor	2018	Estados Unidos	Cómo aprovechar la capacidad de un perro para detectar una enfermedad haciendo frente a la variabilidad en su comportamiento.	Gracias a la “personalidad de los perros” su uso se puede convertir en una potente herramienta en la batalla contra el cáncer y las enfermedades infecciosas.
9	“Can the Dog Alert on COVID-19 Positive Persons by Sniffing Axillary Sweat Samples? A	Grandjean D, Sarkis R, Lecoq-Julien C, Benard A, Roger V, Levesque E, Bernes- Luciani E, Maestracci B, Berceau-Flancourt D, Hausfastater P, Morvan P, Gully E, Herin G, Cabrear J, Muzzin Q, Gallet C,	Estudio de fase 1 o “prueba de concepto”	2020	Francia	Evaluar si los perros entrenados diferencian entre muestras de sudor de individuos sintomáticos y positivos en COVID-19, de asintomáticos negativos y	Futuros estudios concluyentes podrían convencer a las autoridades estadounidenses para que utilizaran a perros detectores en contextos de bajos recursos económicos y tecnológicos o

Detección precoz del cáncer mediante perros entrenados.

	Proof – Of-Concept Study”	Bacqué, Broc JM, Thomas L, Lichaa A, Moujaes G.				muestras control de pacientes sanos.	como medida complementaria en otros casos.
10	“The Trained Sniffer Dog Could Accurately Detect the Urine Samples from the Patients with Cervical Cancer, and Even Cervical Intreaepithelial Neoplasia Grade 3: A Pilot Study”	Yamamoto A, Kamo S, Kurose K, Ito M, Takeshita T, Kure S, Sakamoto K, Sato Y, Miyashita M.	Estudio piloto	2020	Japón	Determinar si la orina de pacientes con lesiones premalignas o tumores malignos de cervix tiene un olor específico que se puede detectar.	La detección de condiciones de malignidad en el cervix mediante perros entrenados puede suponer una técnica no invasiva y económica.
11	“The “Olfactory Fingerprint”: Can Diagnostics Be Improved by Combining Canine and Digital Noses?”	Lippi G, Heaney LM.	Revisión	2020	Italia	Demostrar que los perros detectores pueden ser de gran ayuda junto con otras técnicas de cribado de patologías humanas.	Existe un “ciclo de la huella olfativa” en el que un volatilo específico de una patología detectado por un perro pueda ser aislado y utilizado en técnicas de laboratorio que permitieran su detección rutinaria.

Detección precoz del cáncer mediante perros entrenados.

12	"VOC Pattern Recognition of Lung Cancer: A Comparative Evaluation of Different Dog- and -e- Nose-Based Strategies Using Different Sampling Materials"	Biehl W, Hattsohl A, Jörres RA, Duell T, Althöhn U, Koczulla AR, Schmetzer H.	Estudio controlado aleatorizado	2019	Alemania	Comprobar las consecuencias del uso de unos u otros materiales para contener las muestras que se presentan a los perros detectores.	Se recomienda el uso de mascarillas de polietileno o fragmentos de este material contenidos en un tubo para no alterar las muestras que se presentan a los perros entrenados.
13	"Lung Cancer Diagnosis by Trained Dogs"	Guirao Montes A, Molins López-Rodó L, Ramón Rodríguez I, Sunyer Dequigiovanni G, Viñolas Segarra N, Marrades Sicart RM, Hernández Fernández J, Fibla Alfara JJ, Agustí García-Navarro A.	Estudio controlado aleatorizado	2017	España	Explorar la capacidad de los perros entrenados para diferenciar entre muestras de gases exhalados obtenidos de pacientes con cáncer de pulmón, con otras enfermedades respiratorias o de individuos sanos.	Se ha demostrado que un perro bien entrenado puede detectar la presencia de cáncer de pulmón en muestras de gases exhalados con gran precisión. Se obtuvieron valores de sensibilidad del 0.95 y de especificidad de 0.98 sobre 1.

14	“A Non-Invasive Tool for Detecting Cervical Cancer Odor by Trained Scent Dogs”	Guerrero- Flores H, Apresa- García T, Garay- Villar O, Sánchez – Pérez A, Flores- Villegas D, Bandera-Calderón A, García-Palacios R, Rojas- Sánchez T, Romero-Morelos P, Sánchez-Albor V, Mata O, Arana-Conejo V, Badillo- Moreno J, Taniguchi K, Marrero-Rodríguez D, Mendoza- Rodríguez M, Rodríguez- Esquivel M, Huerta- Padilla V, Martínez-Castillo A, Hernández- Gallardo I, López- Romero R, Bandala C, Rosales- Guevara J, Salcedo M.	Estudio controlado aleatorizado	2017	Méjico	Analizar la detección de VOC específicos del cáncer de cérvix por perros entrenados en comparación con otros métodos invasivos y no invasivos.	Los datos muestran que el uso de perros entrenados como método de detección precoz del cáncer de cérvix es un método viable, asequible, no invasivo, rápido, fácil, sólido, preciso (mayor al 90%) y, por lo tanto, adecuado.
15	“Detection of Bacteriuria by Canine Olfaction”	Maurer M, McCulloch M, Willey AM, Hirsch W, Dewey D.	Estudio controlado aleatorizado	2016	Estados Unidos	Determinar si los perros pueden ser entrenados para distinguir entre el olor de muestras de orina de cultivos positivos en bacterias y cultivos control negativos.	La detección del olor por perros es un método preciso y factible de detección de la bacteriuria. Se obtuvieron valores de sensibilidad entre 0.96 y 1.00 y de

Detección precoz del cáncer mediante perros entrenados.

							especificidad entre 0.911 y 0.963 según patógeno
16	“Integrating Exhaled Breath Diagnostics by Disease – Sniffing Dogs with Instrumental Laboratory Analysis”	Pleil J, Giese R.	Perspectiva	Reino Unido y Estados Unidos	E	Considerar las ventajas y desventajas del olfato canino para la detección del cáncer y utilizar las señales moleculares que detectan para aplicarlos al análisis con instrumentos de laboratorio.	La interacción entre la investigación que utiliza perros detectores y la que emplea instrumental de laboratorio las beneficia mutuamente y acelerará el progreso hacia la detección temprana del cáncer mediante el aire exhalado.

5. Discusión

Una vez seleccionada la literatura científica disponible siguiendo los criterios antes señalados, en la presente revisión integradora, se ha intentado aunar la información proporcionada por éstos. Asimismo, se ha dividido el contenido en diferentes epígrafes con el objetivo de proporcionar una exposición más clara de éste.

5.1. El perro detector.

Giuseppe L et al.(22) definen al perro detector como “un animal entrenado para utilizar sus habilidades olfativas con el fin de detectar un amplio conjunto de sustancias, predominantemente VOC, incluyendo aquellas que son excepcional o exclusivamente generadas por humanos con una patología concreta”.

En gran parte de los textos analizados, se encuentran alusiones a las características excepcionales del olfato de los perros detectores. Esta macrosomía es descrita por Eileen K et al.(23) como un conjunto de cualidades genéticas que dan lugar a una anatomía única y que conlleva, a su vez, que el aire haga un recorrido exclusivo del sistema olfativo de los perros. Bax C et al. (24) añaden que este olfato se sustenta en tres características principales como son: una amplia superficie de epitelio olfativo, un elevado número de receptores y una gran red de innervaciones en la mucosa olfativa.

En cuanto a los tipos de perros que se utilizan en estos estudios, no solo se emplean diferentes razas sino que también se entrena tanto a perros con experiencias previas como rastreadores como a perros meramente domésticos. Como cabe suponer, la duración del entrenamiento para un perro que ya trabajase como detector de otras sustancias como drogas o explosivos es considerablemente menor a la de aquellos que partían de cero (22,25–33).

Cabe destacar que todos los estudios encontrados siguieron las directrices de los distintos comités de ética de los países en los que éstos se llevaron a cabo. De hecho, algunas de las claves para el éxito de la actuación de los perros son, como relatan Jenkins et al. (23), que el perro se sienta cómodo, descansado, bien alimentado, motivado y que tenga un vínculo estrecho con su entrenador, algo que implica ya un buen trato hacia ellos.

Yamamoto et al.(25) citan algunas de las organizaciones que entrenan y/o utilizan perros para el diagnóstico del cáncer en Estados Unidos como son CancerDogs Inc., American Scent Dog Association y las universidades de Arkansas Medical Sciences, Pensilvania y Auburn. No se consiguió información a este respecto a nivel nacional ni europeo.

5.2. Estudios con perros detectores. Limitaciones.

A la escasez de estudios localizados sobre la detección precoz de enfermedades mediante el uso de perros, se añaden otras limitaciones importantes.

El problema más relevante al que hacen referencia Wallace et al. (34) es el de la falta de homogeneidad en los resultados aportados en algunos de los estudios. Así, aunque, mayoritariamente, se presenta información sobre la sensibilidad y la especificidad obtenidas, en ocasiones sólo se ofrecen datos sobre la precisión, como ocurre en los trabajos de Guerrero-Flores et al.(29) y el de Grandjean et al.(32), dificultando así una posible comparación entre los diferentes trabajos.

Otras de las limitaciones de los estudios analizados directamente o a través de las revisiones afectan a la reproducibilidad de los mismos. Así, encontramos carencias que afectan a diversos elementos del proceso de detección. Las principales limitaciones se agrupan a continuación:

Limitaciones relacionadas con los perros detectores.

- Utilización de un escaso número de sujetos.
- Estado de salud del perro (patologías, dieta, estresores, edad, etc.)
- Diferencias en la duración del entrenamiento.
- Influencia de la actitud de quien lleva al perro sobre el comportamiento del animal.
- Variabilidad en la respuesta esperada ante una muestra positiva.

Limitaciones relacionadas con la recogida de muestras.

- Falta de uniformidad en la recogida de muestras.
- Utilización en las pruebas de muestras que ya se habían utilizado en el entrenamiento de los perros y que, por tanto, el perro podía haber memorizado.
- Diferencias en el número de muestras presentadas al perro.
- Variabilidad en el origen de las muestras, presentándose en unas ocasiones muestras de sujetos sanos y muestras de pacientes con cáncer mientras que, en otros casos, se presentaban muestras de pacientes con un tipo de cáncer específico y muestras con otro tipo de cáncer o con otras enfermedades como el EPOC(26).

Detección precoz del cáncer mediante perros entrenados.

En la siguiente tabla se muestran los datos que se han considerado más relevantes acerca los diferentes estudios localizados en la presente revisión.

Tabla 6. Características técnicas de los estudios. Elaboración propia.

Autores del estudio	Número de perros	Duración del entrenamiento	Número de muestras presentadas	Expresión de los datos obtenidos
Angle TC et al.	2 perros	2 meses	8 muestras	Especificidad y sensibilidad.
Jendry P et al.	8 perros	7 días	7 muestras	Especificidad y sensibilidad.
Maurer M et al.	5 perros	8 semanas	5 muestras	Especificidad y sensibilidad.
Guirao Montes A et al.	1 perro	Información no disponible	5 muestras	Especificidad y sensibilidad.
Biehl W et al.	10 perros	En el momento en que cada perro alcanzó una precisión del 90%.	Información no disponible.	Especificidad y sensibilidad.
Guerrero- Flores H et al.	1 perro	4 meses	Información no disponible.	Precisión.
Grandjean D et al.	6 perros	1 a 3 semanas	3/4 muestras	Precisión
Yamamoto A et al.	1 perro	1 año	5 muestras	Especificidad y sensibilidad.

Como vemos, la realización de una comparación entre los diferentes estudios e incluso la extracción de datos globales sería probablemente inviable.

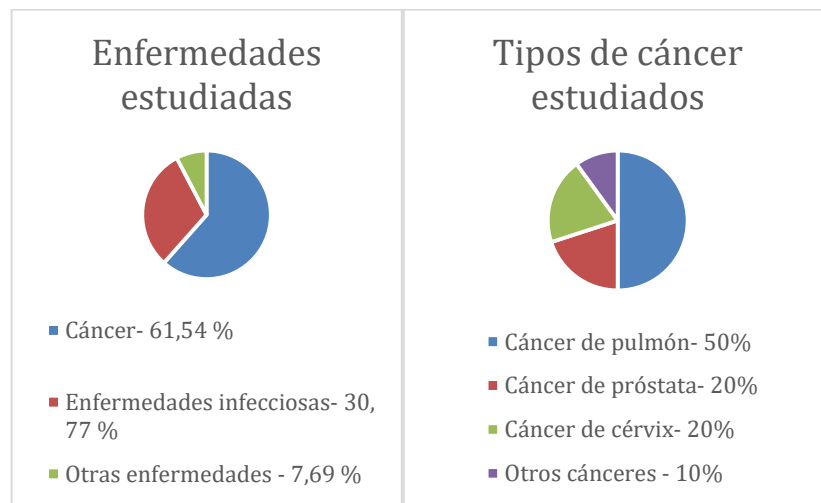
5.3. Tipos de cáncer más estudiados en la detección precoz con perros entrenados

En la literatura analizada en el presente trabajo, el cáncer es la principal patología en la que se centran los estudios y revisiones localizadas. A su vez, dentro de los diferentes tipos de cáncer, el de mayor presencia en los estudios es el cáncer de pulmón.

En los siguientes gráficos se pueden apreciar estos datos:

Figura 1. Enfermedades estudiadas con perros entrenados.

Figura 2. Tipos de cáncer estudiados con perros entrenados. Elaboración propia.



5.4. Comparación entre las diferentes técnicas de detección de olores.

En los artículos encontrados, la detección de enfermedades mediante perros se compara con otros dos mecanismos de detección de olores como son los análisis químicos, dentro de los cuales se encuentran la cromatografía de gases y la espectrometría de masas, y las e-noses o narices electrónicas que, como afirman Rocco

et al., aportan las mejores perspectivas en el campo de la detección precoz de enfermedades (35).

Bax C et al. (24) presentan una comparativa entre los tres métodos desde la perspectiva de la detección del cáncer de próstata, la mayoría de las cuales se podrían extrapolar a otros tipos de cáncer, y que reflejamos en la siguiente tabla:

Tabla 7 Evaluación de los métodos de detección del cáncer de próstata (24).

Mecanismo analizado	Ventajas	Inconvenientes
Perros entrenados	Técnica de mayor precisión	Falta de un proceso estandarizado que influirá en la capacidad de discriminación, alto coste y necesidad de tiempo para un entrenamiento intensivo.
e-noses	Rápidas y relativamente económicas	No existe uniformidad en cuanto a las técnicas de preparación, análisis y procesamiento de datos.
Análisis químicos	Identificación y cuantificación de posibles Biomarcadores en el cáncer de próstata.	Opiniones divergentes sobre las concentraciones de metabolitos que deben estar presentes en las muestras de PCA con respecto a los controles. Necesidad de un entrenamiento intensivo.

Sin embargo, existen muchos puntos de vista diferentes en la literatura en cuanto a las cualidades y debilidades de estos modelos. Así, mientras Bax C et al.(24) considera que las e-noses son el instrumento más económico, otros como Guerrero-Flores et

al.(36) afirman que el uso de perros supone una inversión menor. Lo cierto es que en ninguno de los textos analizados se explicitan en cifras estos costes, con lo que no se pueden comparar. Otro aspecto positivo de los perros que sólo contemplan Guerrero-Flores et al.(36) hace referencia a que el uso de perros detectores es una técnica más ecológica que las otras dos alternativas.

Tampoco existe acuerdo en establecer cuál es el mecanismo más rápido. Como se observa en la tabla, Bax C et al.(24) únicamente consideran las e-noses un instrumento rápido. En cambio, otros como Guerrero-Flores et al.(36) consideran que los perros detectores requieren menor tiempo que las otras dos técnicas. Sin embargo cabe aquí destacar que los entrenamientos llevan periodos de tiempo muy dispares haciendo imposible de nuevo valorar estos datos(22,25–33).

Por su parte, Guirao et al.(26) ponen de manifiesto que, mientras los sistemas de análisis químico se van quedando obsoletos debido a su alto coste, el mejor mecanismo de detección combinaría la detección mediante perros entrenados con las e-noses.

Lippi et al.(37) introduce aquí el término “Olfactory fingerprint loop” (Ciclo de la huella olfativa) para referirse al modo en que se deberían interrelacionar ambos instrumentos. Primeramente, se utilizaría a los perros para averiguar si existe algún conjunto de VOC, también llamado volatiloма, característico de la patología en cuestión. El hecho de que los perros detectasen las muestras provenientes de sujetos enfermos sería un indicador de ello. A continuación, se utilizarían las e-noses para establecer qué componentes específicos constituyen dichos VOC. Finalmente, esta información se podría utilizar para entrenar a los perros de forma optimizada para que detectasen los VOC en cuestión. Este proceso garantizaría, según Lippi et al.(37), un análisis más rápido y fiable de los datos. También recomiendan esta combinación de técnicas Plelil J et al.(38).

5.5. Uso de perros entrenados en la detección precoz de otras enfermedades.

En 2016, Maurer et al.(30) publicaron el primer trabajo sobre la detección de bacteriurias mediante perros detectores. Los prometedores resultados de este estudio proporcionarían un mecanismo para la detección precoz de las ITU que reduciría la morbimortalidad, los sondajes innecesarios y las resistencias a antibióticos, habituales

en individuos que padecen este tipo de infecciones con relativa frecuencia como son las personas mayores o los pacientes con lesiones medulares.

También en 2016 Angle et al. (27) publicaron el primer estudio sobre la detección de patologías víricas gracias a perros entrenados. Este trabajo, que detectaba virus como la influenza o el herpes virus en cultivos extraídos de ganado bovino, supuso un posible punto de partida para su empleo en la detección en humanos.

Tanto Angle et al. como Geer et al.(34) nos hablan de la detección del “crowd breath” (respiración de grupo) que permite, en este caso a los perros, detectar a individuos infectados dentro de grandes grupos de personas. Es aquí donde los perros detectores pueden ejercer una gran labor en la detección de personas positivas en COVID-19. Los estudios aún en fases preliminares, que se han recogido en esta revisión, ofrecen grandes expectativas al respecto para la detección en lugares como aeropuertos, fronteras u hospitales.

Pero los perros entrenados no solo pueden detectar patologías agudas en muestras o individuos, también pueden detectar exacerbaciones de una patología crónica en una persona en concreto. Se utilizan perros similares a los perros guía para acompañar a personas con diabetes, epilepsia o accidentes isquémicos recurrentes. Estos perros detectan alteraciones hormonales o de la conducta en sus dueños alertándoles, antes de que ocurran, de crisis de hipoglucemia, epilépticas o isquémicas, dándoles con ello la oportunidad de avisar a un servicio de emergencias a tiempo, llegando incluso a salvar sus vidas con ello(22).

6. Conclusiones

La utilización de perros entrenados para la detección precoz de patologías se muestra, en la literatura científica localizada, como una técnica con resultados prometedores, ecológica y accesible para poblaciones que no disponen de grandes infraestructuras tecnológicas.

Sin embargo, existe aún un reducido número de estudios sobre este mecanismo de detección de patologías. Asimismo, dichos estudios presentan grandes limitaciones que dificultan una valoración objetiva de la detección precoz del cáncer mediante el uso de perros entrenados como un instrumento útil. En primer lugar, encontramos limitaciones relacionadas con los propios perros detectores como son: el uso de un escaso número de éstos en las pruebas, la variabilidad en el estado anímico y físico de los perros, la posible influencia de quien les dirige en el momento de las pruebas y la falta de homogeneidad en el tipo de respuestas esperadas por parte de los perros.

Un segundo grupo de limitaciones englobaría a aquellas que atañen a la recogida de muestras, donde destacan: la falta de uniformidad en su recogida, la reutilización de éstas en las pruebas tras haber sido empleadas en la fase de entrenamiento y las diferencias en el número de muestras presentadas al perro en las diferentes pruebas. Existe también una gran heterogeneidad en el origen de las muestras, puesto que, según los estudios, encontramos combinaciones de muestras de individuos sanos e individuos con cáncer, en otros casos se presentan muestras de personas con diferentes tipos de cáncer y también encontramos estudios donde el perro debe detectar muestras de individuos con cáncer entre otras de pacientes con patologías con características compatibles.

Somos conscientes de que, al estar utilizando seres vivos en la ejecución de esta técnica, será inevitable que haya aspectos que no podrán ser controlados como, por ejemplo, la condición física o anímica del perro salvo en casos evidentes. Sin embargo, pensamos que la realización de nuevos estudios que eliminasen o redujesen al máximo las limitaciones antes mencionadas, permitiría valorar de forma objetiva la idoneidad de este método de detección precoz. Asimismo, los datos así obtenidos nos permitirían comparar mejor la técnica de detección mediante perros entrenados con otras técnicas de detección de VOC como son las e-noses y los análisis químicos.

Por otro lado, la aportación de otros autores nos habla de una utilización conjunta de los perros detectores y las e-noses como el camino para alcanzar los mejores resultados. Esta técnica combinada, denominada “Olfactory fingerprint loop” requiere también de un mayor número de estudios para su evaluación.

En cuanto a las patologías en las que se ha aplicado la técnica de detección precoz mediante perros entrenados, el cáncer es, sin duda, el conjunto de enfermedades para cuyo diagnóstico más se ha utilizado. Dentro de éstas, se ha aplicado mayoritariamente al cáncer de pulmón aunque también se ha empleado en la detección del cáncer de próstata y de cérvix.

Más recientemente se viene investigando acerca de la aplicación de este método de detección en exacerbaciones de patologías crónicas y enfermedades de origen bacteriano y también vírico, presentándose así una puerta abierta para la detección precoz y masiva de casos positivos de COVID-19 que podrían suponer un avance extraordinario en la lucha contra esta pandemia.

Esperamos que se siga investigando sobre esta prometedora técnica y que se incorpore como un nuevo instrumento en la detección precoz de enfermedades, especialmente en el área de la oncología y en concreto en cánceres como el de pulmón, cuya detección temprana podría aumentar la esperanza de vida.

7. Referencias bibliográficas.

1. World Health Organisation. Cáncer [Internet]. 2009 May [cited 2021 Jan 29]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. IARC – International Agency for Research on cancer. [Internet]. [cited 2021 Jan 13]. Available from: <https://www.iarc.who.int/>
3. Asociación española contra el cáncer. Observatorio AECC [Internet]. [cited 2021 Mar 9]. Available from: <http://observatorio.aecc.es/#datos-informes>
4. Asociación española contra el cáncer. Informe Covid cáncer [Internet]. 2021 Jan. [cited 2021 Feb 5]. Available from: https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/AECC_informe_covid_cancer.pdf
5. Turk F, Yuncu G, Atinkaya C, Semerkant T, Ozturk G, Ekinici Y. The choice of invasive diagnostic techniques in advanced lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 12];62(2):97–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23208846/>
6. Asociación española contra el cáncer. Diagnóstico del cáncer: ¿Cómo se Detecta el Cáncer? | [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/que-es-cancer/diagnostico-cancer>
7. Seo IS, Lee HG, Koo B, Koh CS, Park HY, Im C, et al. Cross detection for odor of metabolic waste between breast and colorectal cancer using canine olfaction. *PLoS One* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Dec 28];13(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438432/>
8. Angle C, Waggoner LP, Ferrando A, Haney P, Passler T. Canine Detection of the Volatilome: A Review of Implications for Pathogen and Disease Detection. *Front Vet Sci* [Internet]. 2016 Jun 24 [cited 2020 Dec 28];3(JUN):24. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fvets.2016.00047/abstract>
9. Smelling the diagnosis: a review on the use of scent in diagnosing disease - PubMed [Internet]. 2013 July/ August [cited 2020 Dec 29]. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23956311/>

10. Leitch O, Anderson A, Paul Kirkbride K, Lennard C. Biological organisms as volatile compound detectors: A review [Internet]. Vol. 232, Forensic Science International. Forensic Sci Int; 2013 [cited 2020 Dec 29]. p. 92–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053870/>
11. Asimakopoulos AD, Del Fabbro D, Miano R, Santonico M, Capuano R, Pennazza G, et al. Prostate cancer diagnosis through electronic nose in the urine headspace setting: A pilot study. Prostate Cancer Prostatic Dis [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 16];17(2):206–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24686772/>
12. Saalberg Y, Wolff M. VOC breath biomarkers in lung cancer.[Internet].2016 [Cited 2021 Jan 27].Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2016.05.013>
13. Sethi S, Nanda R, Chakraborty T. Clinical Application of Volatile Organic Compound Analysis for Detecting Infectious Diseases.[Internet]. 2013 [cited 2021 Jan 13]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898116302170?via%3Dihub>
14. Shirasu M, Touhara K. The scent of disease: Volatile organic compounds of the human body related to disease and disorder [Internet]. Vol. 150, Journal of Biochemistry. 2011 [cited 2021 Jan 14]. p. 257–66. Available from: <https://academic.oup.com/jb/article/150/3/257/867730>
15. Hayes JE, McGreevy PD, Forbes SL, Laing G, Stuetz RM. Critical review of dog detection and the influences of physiology, training, and analytical methodologies.[Internet]Vol. 185, Talanta. Elsevier B.V.; 2018. p. 499–512. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759233/>
16. Elliker KR, Sommerville BA, Broom DM, Neal DE, Armstrong S, Williams HC. Key considerations for the experimental training and evaluation of cancer odour detection dogs: Lessons learnt from a double-blind, controlled trial of prostate cancer detection. BMC Urol [Internet]. 2014 Feb 27 [cited 2020 Dec

- 28];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24575737/>
17. Junqueira H, Quinn TA, Biringer R, Hussein M, Smeriglio C, Barrueto L, et al. Accuracy of canine scent detection of non-small cell lung cancer in blood serum. *J Am Osteopath Assoc* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2020 Dec 28];119(7):413–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31206136/>
 18. Essler JL, Wilson C, Verta AC, Feuer R, Otto CM. Differences in the Search Behavior of Cancer Detection Dogs Trained to Have Either a Sit or Stand-Stare Final Response. *Front Vet Sci* [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2021 Jan 18];7:118. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fvets.2020.00118/full>
 19. Christopher MM, Otto CM, Guest C. Editorial: Canine Olfactory Detection. *Front Vet Sci* | www.frontiersin.org [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 28];7:100. Available from: www.frontiersin.org
 20. Olfactory Detection of Prostate Cancer by Dogs Sniffing Urine: A Step Forward in Early Diagnosis | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cited 2020 Dec 29]. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0302283810009449?token=B9417572AAD19106E5D06A2313B0E66E2164D3042FDDDF13593F2974FA3BE98A01D2A5B34595A32E2D798B999B9F96E2F>
 21. Cabello, J.B. PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe Leyendo críticamente la evidencia clínica 11 preguntas para ayudarte entender un ensayo clínico y una revisión sistemática. [Internet]. 2021 [cited 2021 Jan]. Available from: <https://www.redcaspe.org/>
 22. Lippi G, Plebani M. Diabetes alert dogs: A narrative critical overview. Vol. 57, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. De Gruyter; 2019. p. 452–8.
 23. Jenkins EK, DeChant MT, Perry EB. When the nose doesn't know: Canine olfactory function associated with health, management, and potential links to microbiota [Internet]. Vol. 5, *Frontiers in Veterinary Science*. Frontiers Media S.A.; 2018 [cited 2021 Jan 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29651421/>

24. Bax C, Taverna G, Eusebio L, Sironi S, Grizzi F, Guazzoni G, et al. Innovative diagnostic methods for early prostate cancer detection through urine analysis: A review [Internet]. Vol. 10, *Cancers*. MDPI AG; 2018 [cited 2021 Jan 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29670060/>
25. Yamamoto A, Kamoi S, Kurose K, Ito M, Takeshita T, Kure S, et al. The trained sniffer dog could accurately detect the urine samples from the patients with cervical cancer, and even cervical intraepithelial neoplasia grade 3: A pilot study.[Internet].*Cancers (Basel)*. 2020 Nov 1;12(11):1–12.
26. Guirao Montes Á, Molins López-Rodó L, Ramón Rodríguez I, Sunyer Dequigiovanni G, Viñolas Segarra N, Marrades Sicart RM, et al. Lung cancer diagnosis by trained dogs†. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Apr 13];52(6):1206–10. Available from: <http://academic.oup.com/ejcts/article/52/6/1206/4030727>
27. Angle TC, Passler T, Waggoner PL, Fischer TD, Rogers B, Galik PK, et al. Real-time detection of a virus using detection dogs. *Front Vet Sci* [Internet]. 2016 Jan 8 [cited 2021 Apr 13];2(JAN). Available from: </pmc/articles/PMC4705269/>
28. Biehl W, Hattesoehl A, Jörres RA, Duell T, Althöhn U, Koczulla AR, et al. VOC pattern recognition of lung cancer: a comparative evaluation of different dog- and eNose-based strategies using different sampling materials. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2019 Sep 2 [cited 2021 Apr 13];58(9):1216–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311375/>
29. Guerrero-Flores H, Apresa-García T, Garay-Villar Ó, Sánchez-Pérez A, Flores-Villegas D, Bandera-Calderón A, et al. A non-invasive tool for detecting cervical cancer odor by trained scent dogs. *BMC Cancer* [Internet]. 2017 Jan 26 [cited 2021 Feb 7];17(1). Available from: </pmc/articles/PMC5267360/?report=abstract>
30. Maurer M, McCulloch M, Willey AM, Hirsch W, Dewey D. Detection of bacteriuria by canine olfaction. [Internet] *Open Forum Infect Dis*. 2016 Apr 1 [cited 2021 April];3(2). Available from:

<https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84991500054&origin=resultslist&sort=plf->

31. Hackner K, Pleil J. Canine olfaction as an alternative to analytical instruments for disease diagnosis: Understanding “dog personality” to achieve reproducible results. *J Breath Res* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Feb 2];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068294/>
32. Grandjean D, Sarkis R, Lecoq-Julien C, Benard A, Roger V, Levesque E, et al. Can the detection dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples? A proof-of-concept study.[Internet] *PLoS One*. 2020 Dec 1[cited 2021 April];15(12 December). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301539/>
33. Jendry P, Schulz C, Twele F, Meller S, von Köckritz-Blickwede M, Dominicus Marcellinus Erasmus Osterhaus A, et al. Scent dog identification of samples from COVID-19 patients-a pilot study.[Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 2]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05281-3>
34. Wallace MAG, Pleil JD. Evolution of clinical and environmental health applications of exhaled breath research: Review of methods and instrumentation for gas-phase, condensate, and aerosols [Internet]. Vol. 1024, *Analytica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2018 [cited 2021 Jan 31]. p. 18–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.01.069>
35. Rocco G, Pennazza G, Santonico M, Longo F, Rocco R, Crucitti P, et al. Breathprinting and Early Diagnosis of Lung Cancer. Vol. 13, *Journal of Thoracic Oncology*. Elsevier Inc; [Internet]2018.[cited 2021 March] p. 883–94.
36. Guerrero-Flores H, Apresa-García T, Garay-Villar Ó, Sánchez-Pérez A, Flores-Villegas D, Bandera-Calderón A, et al. A non-invasive tool for detecting cervical cancer odor by trained scent dogs. [Internet]. 2017. [cited 2021 March]. Available from: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85011026010&origin=resultslist&sort=plf->
37. Lippi G, Heaney LM. The “olfactory fingerprint”: Can diagnostics be improved by combining canine and digital noses? *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020

- Jun 1 [cited 2021 Apr 13];58(6):958–67. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2019-1269/html>
38. Pleil J, Giese R. Integrating exhaled breath diagnostics by disease-sniffing dogs with instrumental laboratory analysis. *J Breath Res* [Internet]. 2017 [cited 2020 Dec 28];11:32001. Available from: <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aa79bc>

8. Anexos

8.1. Anexo I. Plantilla de lectura crítica para una revisión(21).

A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos?

Preguntas "de eliminación"

<p>1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?</p> <p><i>PISTA: Un tema debe ser definido en términos de</i></p> <ul style="list-style-type: none">- La población de estudio.- La intervención realizada.- Los resultados ("outcomes") considerados.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuada?</p> <p><i>PISTA: El mejor "tipo de estudio" es el que</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Se dirige a la pregunta objeto de la revisión.- Tiene un diseño apropiado para la pregunta.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

Preguntas detalladas

<p>3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?</p> <p><i>PISTA: Busca</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Qué bases de datos bibliográficas se han usado. - Seguimiento de las referencias. - Contacto personal con expertos. - Búsqueda de estudios no publicados. - Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés. 	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?</p> <p><i>PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios ("No es oro todo lo que reluce" El Mercader de Venecia. Acto II)</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?</p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Los resultados de los estudios eran similares entre sí. - Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados. - Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados. 	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

B/ ¿Cuáles son los resultados?

6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

PISTA: Considera

- Si tienes claro los resultados últimos de la revisión.
- ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado).
- ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.).

7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?

PISTA:

Busca los intervalos de confianza de los estimadores.

C/¿Son los resultados aplicables en tu medio?

<p>8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?</p> <p><i>PISTA: Considera si</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área.- Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?</p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?</p> <p><i>Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p>

8.2. Anexo II Plantilla de lectura crítica para un ensayo clínico(21)

A/¿Son válidos los resultados del ensayo?

Preguntas "de eliminación"

<p>1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?</p> <p>Una pregunta debe definirse en términos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados. 	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p>2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</p> <p>- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?</p>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO
<p>3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</p> <p>- ¿El seguimiento fue completo?</p> <p>- ¿Se interrumpió precozmente el estudio?</p> <p>- ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</p>	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO SÉ	<input type="checkbox"/> NO

C/¿Pueden ayudarnos estos resultados?

<p>9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local? <i>¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? <i>En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? <i>Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO</p>

Preguntas de detalle

<p>4 ¿Se mantuvo el cegamiento a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio. 	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</p> <p><i>En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>
<p>6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</p>	<p><input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO</p>

B/ ¿Cuáles son los resultados?

<p>7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?</p> <p><i>¿Qué desenlaces se midieron?</i></p> <p><i>¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?</i></p>	
<p>8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?</p> <p><i>¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</i></p>	