

REVISTA COLOMBIANA DE
**HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA**



ACHO

REVISTA COLOMBIANA DE
HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA



ACHO



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

JULIO DE 2018 • VOLUMEN 5 - NÚMERO 1 [Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología]

Miembros de la Junta Directiva ACHO 2017-2019

Presidente

Javier Ignacio Godoy Barbosa

Vicepresidente

Jaime Alberto González Díaz

Secretaría

Aylen Vanessa Ospina Serrano

Tesorera

Carmen Rosales Oliveros

Vocales principales

Virginia Abello Polo

Javier Mauricio Segovia Gómez

Manuel Enrique González Fernández

Jheremy Enrique Reyes Castellanos

Vocales suplentes

Claudia Lucía Sossa Melo

Ray Antonio Manneh Copp

José Fernando Lobatón Ramírez

Andrés Yepes Pérez

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Cra. 12 N° 97-80, oficina 607

Bogotá, D.C., Colombia

Tels.: (571) 635 3656 y 635 3890

Encuentre más información sobre
los temas publicados en este número en:

www.acho.com.co

Fecha de disponibilidad en línea:

24 de septiembre de 2018

Contáctenos para inquietudes y sugerencias en:
revista@acho.com.co

EDITOR EN JEFE

Pedro Luis Ramos Guette, MD, Esp., MSc
Oncocare
Bogotá, Colombia

MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

Adriana Linares Ballesteros, MD, Esp.
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, Colombia

Andrés Ávila Garavito, MD, Esp.
Clínica Astorga
Medellín, Colombia

Andrés Yepes Pérez, MD, Esp., MSc
Clínica Vida
Medellín, Colombia

Javier Ignacio Godoy Barbosa, MD, Esp.
Universidad Militar Nueva Granada
Bogotá, Colombia

José María Acostamadiedo Vergara, MD, Esp.
Clínica Portoazul
Barranquilla, Colombia

Marcela Urrego Meléndez, MD, Esp., MSc
Centro Médico Imbanaco
Cali, Colombia

Rolando Humberto Martínez Cordero, MD, Esp.
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia

EDITORES ASOCIADOS

Jesús Solier Insuasty Enríquez, MD, Esp.
Universidad Industrial de Santander
Bucaramanga, Colombia

Milton Alberto Lombana Quiñónez, MD, Esp.
Centro Médico Imbanaco
Cali, Colombia

Ricardo Elías Bruges Maya, MD, Esp.
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia

William Armando Mantilla Durán, MD, Esp.
Fundación Cardioinfantil
Bogotá, Colombia

Álvaro Jaime Guerrero Villota, MD, Esp.
Universidad Libre de Cali
Cali, Colombia

ASESORÍA CIENTÍFICA

Instituto para la Evaluación de la Calidad
y la Atención en Salud - IECAS
Carrera 13 N° 32-51 Torre 3 Oficina 321
www.iecas.org

Producción editorial



www.comunicaciongraficalegis.com

Teléfonos: (571) 4255255,
exts.: 1314, 1393, 1516
Av. calle 26 N° 82-70
Bogotá, D.C. - Colombia

Preprensa e impresión

LEGIS S.A.

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* es la publicación trimestral de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO); los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. Se prohíbe la reproducción total o parcial de su contenido sin la autorización acorde con las indicaciones dadas para cada artículo, so pena de sanciones establecidas en las leyes locales e internacionales, por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo público.

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Publicación oficial de la ACHO] JULIO DE 2018 • VOLUMEN 5 - NÚMERO 1

EDITORIAL

- 8 Tensiones entre principios éticos y bioéticos para la atención integral de servicios en trasplantes
Andrés Ávila Garavito

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 10 Patrón clínico y citogenético en pacientes con síndrome mielodisplásico en Cúcuta (Norte de Santander, Colombia)
Juan Carlos Serrano, Carlos Roberto Varón Jaimes, Ana Teresa Govin, Gabriel Celis, Luz Karine Maldonado, Javier Pacheco
- 17 Análisis de la atención en salud de los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en Colombia
Yolima Méndez Camacho, Natalia Arias Amézquita, Mónica Giraldo Castaño, Diana Valenzuela Cadena
- 23 Uso del plerixafor en pacientes pobres movilizadores para trasplante autólogo
Juan Manuel Herrera, Jorge E. Duque, Nohra Bolívar, Marcela Urrego, Rigoberto Gómez, Álvaro J. Guerrero, Rocío Salcedo, Johana Buitrago
- 28 Trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos en pacientes mayores de 65 años, experiencia en un centro médico de Cali (Colombia)
Juan Manuel Herrera, Fernando Huertas, Matilde Chinchia, Nataly Bedoya, Indira Hernández, Marcela Urrego, Jorge Duarte, Rigoberto Gómez, Álvaro Guerrero, Alexander Martínez, Érica Cantor
- 33 Variables sociodemográficas y cognitivas de hematooncólogos en Colombia relacionadas con el síndrome del 'burnout'
Laura Verónica Rodríguez Cifuentes, Patricia Hernández Zubieta, Javier Ignacio Godoy Barbosa
- 42 Factor V Leiden y otras trombofilias, frecuencia en un centro de alta complejidad de Cali (Colombia)
Juan Camilo Baena, Angélica María Murcia, María Alejandra Franco, Isabella Moreno, Joaquín Donaldo Rosales, Andrés Castro, Robinson Pacheco

CASOS CLÍNICOS

- 50 Vasculitis leucocitoclástica cutánea en paciente con cáncer gástrico como síndrome paraneoplásico. Reporte de caso
Natalie Jurado, Jesús Sánchez
- 55 Infección por Rhodotorula mucilaginosa en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, reporte de un caso
Mauricio Chaparro, Marcela Estupiñán, Germán Camacho, Gloria Uribe

ARTÍCULOS ESPECIALES

- 58 Cincuentenario de la Sociedad Colombiana de Hematología
Hernando Sarasti Obregón
- 61 Tratamiento de cáncer de pulmón metastásico (estadio IV) de célula no pequeña. Consenso de expertos, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)
Aylene Vanessa Ospina, Ricardo Bruges, Mauricio Lema, Gilberto de Lima Lopes Jr., Rodolfo Gómez, Milton Lombana, Carlos Vargas, Ricardo Duarte, José Lobatón, Andrés Yepes, Ray Manneh, Luis Pino, Jaime González, Diego Gómez, Jesús Insuasty, Pedro Ramos, Javier Godoy, Álvaro Gómez, Carlos Alberto Castro

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 72 Trombosis asociada a asparaginasa en niños con leucemia linfoblástica aguda
Carolina Casas, Gloria Ramos, Oscar Eduardo González, Federico Arroyave

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

- 79 Neoplasia mieloide con eosinofilia con el reordenamiento PDGFRA con manifestaciones pulmonares y cutáneas. A propósito de un caso
Juan Carlos Serrano Casas, Carlos Roberto Varón Jaimes, Luz Karine Maldonado Santos, Juan Gabriel Celis Correa

85 INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Official publication of ACHO] JULY 2018 • VOLUME 5 - NUMBER 1

EDITORIAL

- 8** Tensions between ethical and bioethical principles for the integral attention of transplant services
Andrés Ávila Garavito

ORIGINAL ARTICLES

- 10** Clinical and cytogenetic pattern in patients with myelodysplastic syndrome in Cúcuta (Norte de Santander, Colombia)
Juan Carlos Serrano, Carlos Roberto Varón Jaimes, Ana Teresa Govin,
- 17** Gabriel Celis, Luz Karine Maldonado, Javier Pacheco
Analysis of health care of patients diagnosed with multiple myeloma in Colombia
Yolima Méndez Camacho, Natalia Arias Amézquita, Mónica Giraldo Castaño, Diana Valenzuela Cadena
- 23** Plerixafor use in poor mobilizer patients for autologous transplant
Juan Manuel Herrera, Jorge E. Duque, Nohra Bolívar, Marcela Urrego, Rigoberto Gómez, Álvaro J. Guerrero, Rocío Salcedo, Johana Buitrago
- 28** Autologous transplantation of hematopoietic precursors in patients over 65 years, experience in a medical center in Cali (Colombia)
Juan Manuel Herrera, Fernando Huertas, Matilde Chinchia, Nataly Bedoya, Indira Hernández, Marcela Urrego, Jorge Duarte, Rigoberto Gómez, Álvaro Guerrero, Alexander Martínez, Érica Cantor
- 33** Sociodemographic and cognitive characteristics of hematological oncologists in Colombia related to the burnout syndrome. Variables relacionadas con el 'burnout' en hematooncólogos
Laura Verónica Rodríguez Cifuentes, Patricia Hernández Zubieta, Javier Ignacio Godoy Barbosa
- 42** Factor V Leiden and other thrombophilias, frequency in a center of Cali (Colombia) high complexity
Juan Camilo Baena, Angélica María Murcia, María Alejandra Franco, Isabella Moreno, Joaquín Donaldo Rosales, Andrés Castro, Robinson Pacheco

CLINIC CASES

- 50** Cutaneous leukocytoclastic vasculitis and gastric adenocarcinoma as paraneoplastic syndrome. Case report
Natalie Jurado, Jesús Sánchez
- 55** Rhodotorula mucilaginosa infection in hematopoietic stem cell transplantation setting, case report
Mauricio Chaparro, Marcela Estupiñán, Germán Camacho, Gloria Uribe

SPECIAL ARTICLES

- 58** Cincuentenary of the Colombian Society of Hematology
Hernando Sarasti Obregón
- 61** Treatment of non-small cell metastatic lung cancer (stage IV). Expert consensus, Colombian Association of Hematology and Oncology (ACHO)
Aylen Vanessa Ospina, Ricardo Bruges, Mauricio Lema, Gilberto de Lima Lopes Jr., Rodolfo Gómez, Milton Lombana, Carlos Vargas, Ricardo Duarte, José Lobatón, Andrés Yepes, Ray Manneh, Luis Pino, Jaime González, Diego Gómez, Jesús Insuasty, Pedro Ramos, Javier Godoy, Álvaro Gómez, Carlos Alberto Castro

REVIEW ARTICLES

- 72** Asparaginase-related thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia
Carolina Casas, Gloria Ramos, Óscar Eduardo González, Federico Arroyave

IMAGES IN HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

- 79** Myeloid neoplasia with eosinophilia with PDGFRA reorientation with pulmonary and cutaneous manifestations. About a case
Juan Carlos Serrano Casas, Carlos Roberto Varón Jaimes, Luz Karine Maldonado Santos, Juan Gabriel Celis Correa

85 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Tensiones entre principios éticos y bioéticos para la atención integral de servicios en trasplantes

Tensions between ethical and bioethical principles for the integral attention of transplant services

► Andrés Ávila Garavito¹

¹ Oncólogo clínico-trasplantes de médula ósea, Clínica de Oncología Astorga, Medellín (Colombia). Exmagistrado presidente del Tribunal de Ética Médica de Antioquia; miembro del Consejo Directivo de la Fundación Colombiana de Ética y Bioética; miembro del Comité Editorial de la *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*.

Colombia es un país líder en trasplantes. El proceso educativo en salud ha logrado una madurez en la cultura de la donación de órganos y tejidos. Los pacientes en listas de espera son el problema principal y hace falta coordinar mayores esfuerzos para reducir las tasas de morbimortalidad en el grupo de candidatos por beneficiarse con curaciones. El número de trasplantes alogénicos de médula ósea se ha incrementado y se está realizando con mucho éxito en grupos de alto rendimiento, pero sigue siendo una cifra que no alcanza el 10% de los requeridos en nuestro país. Los pacientes adultos mayores se han podido beneficiar de nuevas técnicas y medicamentos con donantes no familiares, con resultados idénticos a los que se obtienen en mejores grupos de trabajo de países desarrollados.

Colombia es una nación que ha construido una cultura de trasplantes que contribuye a valorizar una genuina actividad de servicio y donación a los demás, sin claudicar en la labor primigenia de descubrir la verdad y de actuar bien. El servicio verdadero abre el diálogo auténtico, eficaz y pacífico; ayuda a remediar los lastres y limitaciones de la condición humana, anclados en la solidaridad y el amor que sana, mejora o salva la vida del otro. El gran prestigio académico de nuestros profesionales dedicados a todos los procesos complejos de trasplantes es fruto del esfuerzo de trabajo –coherente y comprometido– de sus equipos multidisciplinarios. Nuestro país también ha sido pionero en el mundo en las legislaciones, decretos y resoluciones sobre trasplantes. Aunque existe la presunción de donación en nuestro país, ayuda a la divulgación de una cultura de donación el carné donante en www.ins.gov.co.

Sin duda, surgirán siempre obstáculos por superar en la prestación de todas las ventajas de estos programas, pero con creatividad y unidad cada paciente recibirá la mejor tecnología con los recursos disponibles en nuestro medio. Para lograr una mayor eficiencia y eficacia en la articulación de la red nacional, todos los actores sociales, privados o públicos, asociaciones de pacientes y universidades deben trabajar en apoyar sin condiciones las necesidades y expectativas de cada programa. Se requiere una “continua reflexión ética y bioética, nunca agotada sobre la grandeza y dignidad de la persona humana” –Tribunal de Ética Médica de Antioquia (TEMA). Vol. 1. 2ª ed. Medellín: DSSA, Gobernación de Antioquia; 2013. Contraportada–.

Sí, existen tensiones entre principios éticos en los programas de trasplantes con implicaciones prácticas en dilemas entre expertos y dolientes. La ausencia de conflictos de interés en los grupos de alto rendimiento, la protección de los derechos y deberes del donante y el receptor, de las minorías y los grupos étnicos son reflejo de compromisos éticos y bioéticos en los difíciles escenarios de tomas de decisiones que ponderan con acierto los dilemas concretos. Quien sigue la huella de una conciencia bien formada tiene una sabiduría prudencial que le ayuda a ponderar que no todo lo que se puede hacer se debe hacer. Toda persona sana está llena de dilemas y conflictos, y no nos pasa absolutamente nada si perdemos el miedo a resolver esas tensiones. Es saludable pasar vergüenza de las misiones no cumplidas y de omisiones graves o leves. Hay que huir de las rutinas y abrir espacios propositivos, analizando a fondo hechos relevantes, con aportes de soluciones

claras, sencillas y estructuradas. Son tiempos nuevos para acrecentar la confianza y la credibilidad, superar las improvisaciones y lograr un enfoque integrador, basado en las verdaderas necesidades del paciente y su familia. Realmente, el paciente es la médula de los trasplantes. Todos soñamos con pacientes sanos hasta la médula ósea. Estos modelos de trabajo en equipo son signo de una cultura integradora de saberes para beneficiar al más necesitado. El debate nunca lleva a una pelea, sino a un acuerdo, así sea que se esté en desacuerdo. Nadie debe rehuir el imperativo que une a los grupos de trabajo. No es opción que cada uno vaya por su lado, porque cada uno debe ser un buen profesional y todos profesionales buenos. En medicina, no cabe siquiera plantearse otro objetivo que el bien del paciente sano o enfermo.

El Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá ha tenido una alta influencia en la difusión de documentos técnicos en diferentes modelos de atención para el paciente oncológico. Esas bases teóricas son plataformas para el desarrollo de programas, reflexiones para quienes legislan y auditan programas de trasplantes, en iniciativas replicadoras que requieren de una sólida educación continua para modelos técnicos, humanos y bioéticos de los grupos de trabajo. El artículo 30, “Del programa de estímulos e incentivos”, obligó al gobierno nacional a definir un programa de estímulos e incentivos dirigido al personal de la salud, con varios objetivos, entre ellos el generar programas de apoyo a la calidad en la formación de personal y la prestación de servicios (Colombia, Congreso de la República. Ley 1164 de 2007, Talento Humano en Salud.).

Cada equipo tratante se renueva mediante un soporte formativo específico y merece todo tipo de esfuerzos, internos y externos para mantenerlo unido. El sentido de su quehacer solidario, compasivo y con detalles de servicio le permite mantener un estado de ánimo y de vitalidad que motiva al paciente y su entorno, y al mismo grupo de trabajo, que no se cansa ni cansa con un trabajo bien hecho. Estos documentos facilitan la creación de un lenguaje propio en cada región y microcultura de nuestro país, la participación ciudadana y la labor de expertos en ciencias sociales y de la familia: pedagogos, educadores en salud, líderes comunales, antropólogos y comunicadores. Para los grupos de trasplantes, es necesario el acompañamiento de un experto en ética por tensiones entre principios:

autonomía y reciprocidad; solidaridad y justicia, etc. La educación en principios éticos es la mejor medicina. *El bien que debemos difundir en nuestro obrar ético es infinito y fecundo* –Tribunal Ética Médica de Antioquia (TEMA). Vol. 2. 1ª ed. Medellín: DSSA, Gobernación de Antioquia; 2013. p. 123–.

En un mundo complejo y de cambios acelerados, las posibles soluciones han de ser esencialmente colectivas. No son fruto de un plan de pocos, sino de la acción de muchas personas, a todos los niveles, que se adaptan y modifican modelos mentales para enfrentarse a una nueva realidad de cambios rápidos. Hoy día se requiere de un liderazgo diferente, colaborativo, interactivo y transversal. El cambio constante es agotador y demanda encontrar energías para todos los miembros del equipo de trabajo. Este nuevo liderazgo no limita ni tiene fronteras; persuade a otros para construir y compartir valor en la comunidad; genera empatía y confianza entre las personas, facilitando el trabajo en redes colaborativas. El nuevo líder lucha por ser una persona íntegra, regalándose con sencillez y alegría; domina competencias claves, influye con naturalidad, sin manipulaciones y se adapta para desarrollar nuevas competencias y formas de hacer colaborativas. El orgullo y el prejuicio son siempre obstáculos para el sentido, la sensatez y la sensibilidad de un líder. Todos podemos ejercer un liderazgo verdadero que reivindique la primacía de la bondad. Es más trascendental ser bondadoso que sabio, y entender esto es el principio de la sabiduría. El viejo quehacer de jerarquía prepotente está fracasando y ha dado paso a un liderazgo de redarquía como estructura natural para la innovación y el ajuste a las nuevas circunstancias. Sin temor ni complejos podemos hacer nuestro lo dicho por Ludwig van Beethoven: “No conozco ningún otro signo de superioridad que la bondad”. ¡Qué bien le suenan a un genio de la música esas verdades!

En concordancia con los postulados de la *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*, las investigaciones y publicaciones en esta edición reflejan el liderazgo colaborativo de sus autores, mediante modelos y procesos completos, que difunden sus experiencias, sus resultados en la investigación académica, su actividad docente y su proyección social, a través de artículos originales, ensayos, informes y demás trabajos orientados al beneficio de los pacientes, destacando el compromiso científico y académico para el bien de las generaciones futuras.

Patrón clínico y citogenético en pacientes con síndrome mielodisplásico en Cúcuta (Norte de Santander, Colombia)

Clinical and cytogenetic pattern in patients with myelodysplastic syndrome in Cúcuta (Norte de Santander, Colombia)

► Juan Carlos Serrano¹, Carlos Roberto Varón Jaimes², Ana Teresa Govin³, Gabriel Celis⁴, Luz Karine Maldonado⁵, Javier Pacheco⁶

¹ Médico cirujano, especialista en Medicina Interna y Hematología. Unidad Hematológica Especializada. Cúcuta (UHE) (Colombia).

² Médico cirujano, especialista en Medicina Interna y Hematología. Director Médico, Unidad Hematológica Especializada. Cúcuta (UHE) (Colombia).

³ Médico cirujano, especialista en Medicina Interna y Hematología. Servicio de Hematología, Unidad Hematológica Especializada. Cúcuta (UHE) (Colombia).

⁴ Bacteriólogo. Departamento de Citogenética, Unidad Hematológica Especializada. Cúcuta (UHE) (Colombia).

⁵ Bacterióloga. Departamento de Citogenética, Unidad Hematológica Especializada. Cúcuta (UHE) (Colombia).

⁶ Médico cirujano, especialista en Medicina Interna y Oncohematología. Departamento de Oncología, Hospital San José de Bogotá.

Resumen

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son neoplasias clonales de pronóstico variable de acuerdo con estratificación. La citogenética es clave en diagnóstico y pronóstico.

Población y métodos: en UHE estudiamos 81 pacientes con SMD. Caracterización clínica, laboratorio, IPSS-R, mortalidad, análisis citogenético con descripción de anomalías clonales típicas y atípicas de SMD.

Resultados: la media etaria fue de 71 años, con predominio femenino. El subtipo más frecuente fue SMD con displasia multilineal y displasia unilineal, y la manifestación más común fue anemia. Hubo mayor proporción de casos con riesgo bajo e intermedio (IPSS-R). La media de seguimiento no mostró diferencias entre grupos ($p = 0,18$). La supervivencia global a cinco años fue del 79%. La progresión a LMA se dio en un 9,8%. La mayor cantidad de decesos fueron en grupos de muy alto (85%) y alto riesgo (50%). La citogenética se presentó con el 72% de índice mitótico en 24 horas. El cariotipo clonal fue del 43% con 53 alteraciones de 81 estudios, siendo complejo en un 8,6%. Las anomalías numéricas y estructurales más frecuentes fueron: del(5q) y -Y 6,1%, del(20q), del(11q), del(17p) y +8 en el 3,7%. También, encontramos anomalías citogenéticas no típicas de SMD, como -22, -13-11, del(10q), 14p+, 15q+, en el 1,2%.

Conclusiones: subtipos de SMD, citopenias, IPSS-R, mortalidad, alteraciones citogenéticas estructurales y numéricas guardan correlación con la literatura. La presencia de alteraciones citogenéticas atípicas plantea mayor evaluación y expansión en bases de datos internacionales.

Palabras clave: síndrome mielodisplásico, citogenética, Colombia.

Abstract

Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal neoplasms of variable prognosis according to stratification. Cytogenetics is key in diagnosis and prognosis.

Population and methods: At UHE we studied 81 patients with MDS. Clinical characterization, laboratory, IPSS-R, mortality, cytogenetic analysis with description of typical clonal anomalies and atypical SMD.

Results: Mean age 71 years, with female predominance. Most frequent subtype was SMD with multilineage dysplasia and unilineal dysplasia, anemia was the most common manifestation. Higher proportion

Recibido: 4 de septiembre de 2017; aceptado: 13 de febrero de 2018

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Juan Carlos Serrano Casas. Correo electrónico: jserranocasas@gmail.com

of low and intermediate risk cases (IPSS-R). Mean follow-up did not show differences between groups ($p = 0.18$). Overall 5-year survival was 79%. Progression to AML in 9.8%. Increased number of deaths in very high (85%) and high risk (50%) groups. Cytogenetics with 72% mitotic index at 24 hours. Clonal karyotype 43% with 53 alterations of 81 studies, being complex in 8.6%. (5q) and -Y 6.1%, (20q), (11q), (17p) and +8 in 3.7%. We found cytogenetic abnormalities not typical of MDS as: -22, -13-11, from (10q), 14p+, 15q+ at 1.2%.

Conclusions: Subtypes of MDS, cytopenias, IPSS-R, mortality, structural and numerical cytogenetic alterations; correlate with the literature. Presence of atypical cytogenetic alterations deserves more evaluation and expansion in international database.

Key words: Myelodysplastic syndrome, cytogenetics, Colombia.

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de trastornos neoplásicos clonales hematopoyéticos caracterizados por hemopoyesis ineficaz y displasia, con reducción cuantitativa y funcional de glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas, resultando en manifestaciones clínicas de anemia, sangrados e infecciones^{1,2}. Los SMD ocurren más comúnmente en adultos mayores y pueden ocurrir *de novo* o surgir después de exposición a terapia mutagénica (radiación, quimioterapia, inmunosupresores), resultando en SMD secundario con selección de clones hematopoyéticos resistentes a terapia^{3,4}.

El diagnóstico debe considerarse en caso de citopenia(s) inexplicada(s). Es importante la integración diagnóstica con evaluación del frotis de sangre periférica y aspirado medular para documentar líneas displásicas hematopoyéticas; además, evaluar alteraciones clonales citogenéticas, en citometría de flujo y nivel de biología molecular⁵. La patobiología de los SMD es compleja y no completamente entendida, se han implicado alteraciones en la función del microambiente medular o en sus células troncales⁶. El desarrollo de SMD implica una serie de cambios genéticos que comprometen el crecimiento y la diferenciación de células hematopoyéticas, dando como resultado una acumulación de células mieloides anormales e inmaduras y la consiguiente falla medular, y en una segunda fase acumular daño clonal, que podría desencadenar leucemia aguda^{7,8}. Los avances en la identificación de anomalías cromosómicas y genéticas recurrentes han proporcionado información sobre la patobiología de los SMD, capaz de identificar pacientes con mayor probabilidad de desarrollar LMA, ya sea en casos de SMD primario o secundario a quimioterapia o radioterapia⁹⁻¹¹.

Se debe destacar que cerca del 25% al 70% de las pruebas citogenéticas procesadas en otras localidades de Colombia son informadas como normales, afectando el valor diagnóstico y pronóstico por este medio¹². En UHE se realizan estudios en el laboratorio de genética de nuestra institución, aportando al escenario local herramientas clave en el estudio de la enfermedad, considerando la optimización del recurso con base en la calidad de la muestra, transporte y tiempo de procesamiento.

Son nuestros objetivos en el presente estudio describir las variables clínicas, identificar subtipos más frecuentes de SMD, estratificación por IPSS-R¹³, y evaluar mortalidad por grupos. En el área paraclínica, establecer calidad en muestras citogenéticas con índice mitótico a las 24 y 72 horas, reporte de cariotipos normales y proporción de aquellos con expresión clonal, frecuencias de anomalías cromosómicas numérica y estructural propias de SMD, así como documentación de anomalías citogenéticas poco frecuentes, haciendo comparación con datos nacionales e internacionales.

Población y métodos

Fueron evaluadas historias clínicas electrónicas de manual de procesos operativos (MPO, 03-F-03-3) de pacientes procedentes de la Unidad Hematológica Especializada en La Riviera, Cúcuta (Norte de Santander), de manera retrospectiva, durante un período de ocho años, desde el año 2009 hasta 2017, en forma de un estudio descriptivo de una serie de casos, ingresados en modo consecutivo, en muestreo por conveniencia, seleccionando casos que cumplieran criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años con citopenias inexplicables en uno o más contajes sanguíneos y elementos de la médula ósea, con valores definidos en: hemoglobina <10 g/dl (100 g/l); recuento absoluto de neutrófilos <1,8 x 10⁹/l (<1.800/microl); plaquetas <100 x 10⁹/l (<100.000/microl). Displasia significativa (≥10% de precursores eritroides, granulocitos o megacariocitos) mediante estudio de extendido de frotis de sangre periférica, aspiración de médula ósea y biopsia de médula ósea en ausencia de otras causas de displasia. Citometría de flujo: fenotipo aberrante en MO sugestivo de clonalidad (criterios de Ogata y OMS 2016). Estudio citogenético de UHE procesados en período menor a seis horas, bajo metodología estandarizada del American College of Medical Genetics y del ISCN¹⁴⁻¹⁶. Estudios FISH (-7, 5q-, 20q-).

Criterios de exclusión

Casos pediátricos, LMA por contaje de blastos mayor al 19% en SP o MO, presencia de sarcoma granulocítico o ciertas anomalías genéticas: t(8;21), inv(16) y t(15;17) son diagnóstico de LMA, independiente del recuento de blastos¹⁰; pacientes con criterios de ICUS 'citopenia idiopática de significado indeterminado' o de CHIP 'hematopoyesis clonal de potencial indeterminado'; uso de fármacos como el factor estimulante de colonias de granulocitos, ácido valproico, micofenolato, ganciclovir y alemtuzumab, etc.; presencia de VIH, exceso de zinc, déficit de cobre, anemias megaloblásticas, LMC, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas.

Los pacientes confirmados como SMD fueron clasificados bajo el sistema de la Organización Mundial de la Salud (actualización 2016⁵) (ver tabla 1). Así mismo, se estratificó por Sistema de Puntuación Pronóstica Internacional (Revised International Prognostic Scoring System)¹³. Se establecieron los antecedentes de exposición a tóxicos (alcohol, tabaco, bencenos, etc.) y si había tratamiento quimioterápico previo en contexto de patología hematooncológica previa. Se investigó uso de agentes terapéuticos EPO, GM-CSF, azacitidina, decitabina y lenalidomida, especificando el número de ciclos y respuesta. Se determinó sobrevida global a cinco años en grupos de bajo y alto riesgo de IPSS-R. Se analizan variables en frecuencias y comparación de medias por Anova. Los datos fueron estudiados con paquete estadístico SPSS 19.

Resultados

De 106 pacientes evaluados con citopenias inexplicables para ser incluidos en el protocolo, se descartaron 17 pacientes por no cumplir con los criterios de inclusión (ver figura 1).

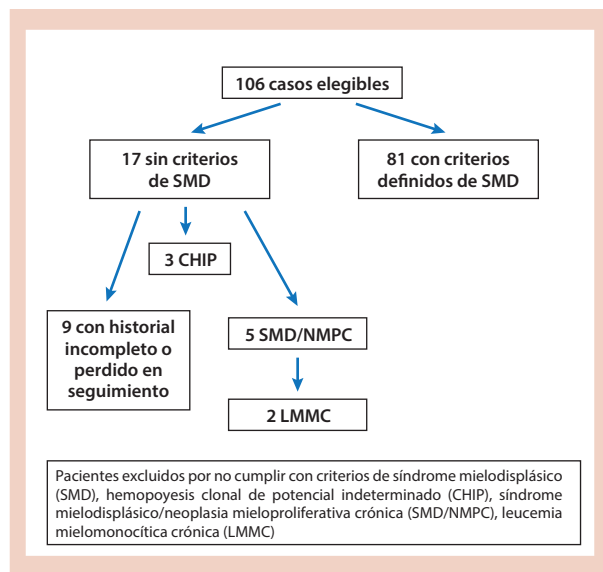


Figura 1. Número de casos con citopenias sospechosas de síndrome mielodisplásico evaluados en Unidad Hematológica Especializada.

Se encontró un total de 81 pacientes con criterios de síndrome mielodisplásico, siendo 47 pacientes femeninos (58%) y 34 masculinos (42%), con media de edad 71 ± 12,60 años (rango de 37-85, primer cuartil en 60, tercer cuartil en 78), donde el 77,7% tenía edad mayor a 60 años. La manifestación clínica predominante fue la anemia en el 91% (74 casos), pancitopenia en el 18,5% (15 casos), trombocitopenia aislada en el 4,9% (4 casos) y leucopenia aislada en el 7,4% (6 casos). Los subtipos de la Organización Mundial de la Salud más frecuentes fueron: SMD con displasia multilineaje, SMD con displasia unilineaje anemia refractaria y SMD no clasificable. La distribución de casos se presenta en la tabla 1.

Con respecto a factores de riesgo por exposición a agentes tóxicos, es importante destacar que un 16% (13 casos) fueron síndromes mielodisplásicos secundarios a quimioterapia, radioterapia e inmunosupresores; y un 7% (6 casos) se relacionó con la exposición a bencenos.

Alteraciones citogenéticas

Es esencial destacar que en 77 de 81 de los casos donde se reporta el número de metafases procesadas, se pudieron analizar 20 metafases a las 24 horas en

Tabla 1. Distribución de casos de SMD en UHE según clasificación OMS (81 casos) 2016

Subtipos SMD según OMS 2016 en UHE	Casos	%
SMD con displasia de una sola serie	22	27,1
Anemia refractaria	18	22,2
Leucopenia refractaria	2	2,4
Trombocitopenia refractaria	2	2,4
SMD con displasia multilineaje	40	49,3
SMD con anillos sideroblásticos y displasia unilineaje (anemia)	1	1,2
SMD con anillos sideroblásticos y displasia multilineaje	1	1,2
SMD con exceso de blastos I	3	3,7
SMD con exceso de blastos II	6	7,4
SMD inclasificable	5	6,1
SMD con delección aislada de 5q-	3	3,7
Total	81	100

cultivo sin estímulo, en el 72,7% de los casos, mostrando un alto índice mitótico. El hallazgo más frecuente fue el cariotipo normal en el 56,7%, encontrándose un 43% (35) de cariotipos anormales con criterios de clonalidad, con un total de 53 alteraciones en 81 muestras procesadas. El cariotipo complejo se pudo documentar en el 8,6% (7 casos). Se pudo así mismo documentar otras anomalías citogenéticas numéricas y estructurales típicas de SMD, siendo más común el del(5q) y -Y en el 6,1%, seguidos por del(20q), del(11q), del(17p) y trisomía del 8 en el 3,7%. Los datos se resumen en la tabla 2.

Se pudieron hallar también otras anomalías citogenéticas no típicas de SMD, como -22, -13-11, del(10q), 14p+, 15q+ en el 1,2%, siendo de baja frecuencia. Se evidenció en un caso una t(8:21) y dos con inv(16), que se consideraron SMD con evolución clonal a leucemia, que finalmente se transformaron en LMA. Desde el

Tabla 2. Anomalías típicas de síndrome mielodisplásico encontradas en 31 pacientes con cariotipo clonal sobre el total de los 81 casos evaluados en UHE

Anomalías CG	%	N casos
-Y	6,1	5
del(5q)	6,1	5
del(20q)	3,7	3
del(11q)	3,7	3
del(17q)	3,7	3
+8	3,7	3
del(12p)	2,4	2
+19	1,2	1
del(9q)	1,2	1
del(7q)	1,2	1
t(1;3)	1,2	1
Inv(3)/del(3q)	1,2	1
-17	2,4	2

punto de vista molecular, se pudo confirmar en tres casos del(5q) aislado, en otro se asoció a cariotipo complejo y en otro el FISH no fue realizado.

Estratificación pronóstica en SMD

Bajo sistema de puntuación pronóstica internacional IPSS-R, se encontró mayor número de casos en riesgo bajo, con un 33,3% (27), y riesgo intermedio, con el 24,6% (20); al realizar análisis de medias de seguimiento en meses por Anova de una vía, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p = 0,18$). Los datos en detalle se expresan en la tabla 3.

Tabla 3. Estratificación de riesgo IPSS-R, seguimiento en meses y mortalidad por grupos de riesgo en 81 casos de SMD en UHE

Estrato IPSS-R	Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo inter-medio	Alto riesgo	Muy alto riesgo
N casos	17	27	20	10	7
Proporción por grupo %	20,8%	33,3%	24,6%	12,3%	8,6%
Media de seguimiento (meses)	30,5 ± 30,2	25,2 ± 31,9	21 ± 21	18,5 ± 15,3	11,8 ± 6,9
Mortalidad por grupo %	14%	0	20%	50%	85%

Tratamiento SMD en UHE

La modalidad terapéutica más utilizada fue la eritropoyetina en el 54,3% (44 casos) con tasas de respuestas del 75%. La terapia hipometilante más empleada fue la 5-azacitidina en el 27,1% (22 casos), con una mediana de ciclos empleados de $8 \pm 2,32$, en contraste con la decitabina en tan solo 3 casos (3,7%), mediana de ciclos $6 \pm 2,2$. La lenalidomida se usó en 3 casos (3,7%), mediana de 12 ± 2 y romiplostim en 3 casos. En la tabla 4 se resumen las modalidades terapéuticas empleadas.

En el seguimiento a 30 meses de los 81 pacientes estudiados, 17 (20,9%) habían fallecido: el 9,8% (8 casos) presentó falla medular, el 6,1% (5 casos) tuvo evolución a leucemia mieloide aguda y el 4,9% (4 casos) fue por otras causas. La mayor mortalidad se apreció en el grupo de alto muy alto riesgo (85%), alto riesgo (50%), intermedio (20%), muy bajo riesgo (14%) (muertes no asociadas a SMD) y bajo riesgo (0%). La sobrevivencia global del grupo

Tabla 4. Opciones terapéuticas utilizadas en 75 casos de SMD en UHE con indicación de tratamiento, de un total de 81 casos (6 pacientes sin criterios para tratamiento)

Tratamiento	%	Casos
Eritropoyetina	54,3%	44
5-azacitidina	27,1%	22
Decitabina	3,7%	3
Lenalidomida	3,7%	3
Romiplostim	3,7%	3

a 30 meses fue del 79%. En los pacientes fallecidos, el 35% (6) tenía cariotipo normal; el 23% (4), cariotipo complejo; y el 11% (2), del20 e -y.

Discusión

Existen muy pocos datos epidemiológicos y estadísticos en relación con el síndrome mielodisplásico en Colombia, no obstante la media de edad de nuestra serie fue de 71 años, semejante a la media de 75 años reportada por Mora y colaboradores en un grupo de 39 pacientes con SMD del Hospital San José de Bogotá entre 2010 y 2014¹², también similar a lo revelado por un grupo argentino con 70 años¹⁷, pero estas medias son discretamente superiores a las descritas en Norteamérica, que se ubican en 65 años¹⁸. Esto se pudiese explicar por una demora al acceso de consultas especializadas en países latinoamericanos, en especial en Colombia, con mayores procesos administrativos. En cuanto al sexo, en la mayoría de reportes se reseña un predominio del sexo masculino entre el 55% al 62%^{12,17-19}. En contraste con nuestra serie, con predominio del sexo femenino (58%), fenómeno explicable por cambios de la demografía regional del Norte de Santander, con una predominancia del sexo femenino, debido a incremento de muertes por violencia en el contexto de conflictos armados en Colombia. En Latinoamérica solo el grupo chileno ha mostrado un predominio del sexo femenino²⁰.

Con respecto al subtipo de SMD según la clasificación de la OMS, no se mostró diferencia en relación con estadísticas globales en lo referente a SMD con displasia multilineaje (51,8%) y SMD con displasia unilineaje (28,3%) y anemia refractaria (22,2%)²⁻⁶. Sin embargo, se observó baja incidencia de SMD EB 1 y 2 (3,7% y 7,4%), con una alta frecuencia de SMD no clasificado con variante hipocelular (7,4%), que contrasta con recientes publicaciones de frecuencias en subtipos OMS del grupo de Dusseldorf y suramericano^{19,20}, con SMD EB 1y 2 en re (16-17%), lo cual se podría correlacionar en Colombia con los retardos en el diagnóstico y procesal en nuestro medio, que llevaría a encontrar mayor número de leucemias mieloides en adultos mayores por transformación de SMD de alto riesgo. En nuestra serie se apreció el 16% de casos de SMD secundario a tratamiento citotóxico o radioterapia, que es comparable a otras series¹⁸⁻²⁰. De este mismo modo, la distribución de casos de acuerdo con la estratificación de IPSS-R mostró una mayor proporción entre casos de riesgo

bajo e intermedio (33%-29%), seguido de riesgo muy bajo y alto riesgo, siendo muy similar a la estadística mundial¹⁵⁻¹⁹.

Desde el punto de vista terapéutico, se apreció un empleo de eritropoyetina en un 54,3% (44 casos), con una media de dosis de 10 mil unidades semanales, observando altas tasas de respuestas a dosis intermedias entre 8 mil y 12 mil unidades semanales. La tasa de empleo en nuestro grupo es inferior a lo reportado por las estadísticas de usuarios en Medicare en los Estados Unidos en la primera década de 2000, que mostraba una frecuencia de utilización en el 62% de los casos, aunque era discutible la adherencia a las guías en esa serie²¹. El segundo tratamiento más usado fue la terapia hipometilante en el 27% (22 casos), con media de ciclos de 8 y tasas de respuesta globales del 22%, que está en relación con experiencias en el mundo real con azacitidina, como se apreció en el estudio alemán con seguimiento de 77 casos de 2004 a 2015, con media de ciclos de 6 y tasa de respuesta del 18%²².

Las alteraciones citogenéticas en nuestro estudio evidenciaron cariotipo normal en el 56,7% (46 casos), contra cariotipo patológico en el 43% (35 casos), lo que fue muy superior a la proporción de casos descrita por otro estudio realizado en Bogotá, que reportó el 26%¹². En este aspecto es importante destacar la calidad del reporte citogenético, el factor transporte y tiempo de procesamiento, que pudiese incidir negativamente en los resultados de los estudios; recordemos que las anomalías cromosómicas suelen determinarse entre el 50% al 60% de los pacientes con síndrome mielodisplásico a nivel mundial, de allí su papel clave en el establecimiento de criterios de clonalidad en esta patología²³.

El cariotipo complejo se pudo documentar en nuestra serie en el 8,6% (7 casos), comparado con reportes en general alrededor del 10% en la mayoría de las series de SMD²⁴. Es fundamental entender que el cariotipo complejo es el resultado de un proceso de múltiples etapas con acumulación secuencial de anomalías, llamada evolución del cariotipo, desentrañando la acumulación gradual de anomalías secundarias con el punto de partida de una anomalía primaria^{24,25}. En algunos casos, la evolución del cariotipo puede observarse si se efectúan análisis citogenéticos seriados, como pudo apreciarse en nuestro estudio en varios casos de seguimiento con evolución clonal; así mismo, se observaron criterios de respuesta citogenética en 8

de nuestros 22 casos tratados con hipometilantes, como lo estipulado en los criterios de respuesta citogenética del IWG²⁶. La correlación de mortalidad de acuerdo con el grupo de riesgo también guardó correlación, siendo mayor en los grupos de riesgo alto y muy alto.

Las alteraciones citogenéticas simples más comunes en SMD las constituyen: del(5q), pérdida de Y, monosomía 7 o del(7q), trisomía 8 y del(20q)^{27,28}; en nuestra serie se apreció con mayor frecuencia: del(5q) y -Y en el 6,1% (5 casos). La pérdida del cromosoma Y se asocia a un buen pronóstico, es común en los hombres, en particular en los mayores, sin trastornos hematológicos, y no se cree que desempeñe un papel en la patogénesis del SMD en revisiones actuales²⁹. Se encontró del(20q), del(11q), del(17q) y +8 en el 3,7%. Deleciones del brazo largo del cromosoma 20 se presentaron de manera acorde a lo reportado, son esperadas en menos del 5% de casos; cuando se encuentran como única anomalía, se asocia con un pronóstico favorable³⁰. La trisomía del 8 se presenta en cifras menores al 10% de casos SMD y tiene su importancia en el Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica, donde se considera un riesgo intermedio. La trisomía del cromosoma 8 se ha asociado con una mayor expresión de los genes antiapoptóticos en comparación con las células normales y puede dar como resultado una ventaja selectiva sobre los precursores hematopoyéticos normales^{3,31}. No obstante, en correlación de grupos de riesgo citogenético y mortalidad, se apreció un 45% de los fallecidos con clasificación favorable y un 35% en grupo de alto riesgo citogenético, esto quizás en relación con el corto seguimiento del grupo en torno a los 30 meses.

Sin embargo, existe una variedad mucho mayor de anomalías citogenéticas raras en MDS. En un estudio que investigó una cohorte de más de 2 mil pacientes con SMD, se identificaron un total de 684 categorías citogenéticas diferentes. El amplio espectro de categorías citogenéticas menos frecuentes incluye ganancias de los cromosomas 1 o 1q, 14 o 14q, ganancias o pérdidas del cromosoma 11, 13, 21, o pérdida de un cromosoma X, asociando un pronóstico más adverso a estas tres últimas³². En nuestra revisión pudimos encontrar en el rango del 1% alteraciones no típicas del SMD, dadas por -22, -13-11, del(10q), 14p+, 15q+ en el 1,2%. No tenemos conocimientos sobre el impacto pronóstico de las variables citogenéticas raras encontradas en nuestra serie. Se debe entender que la falta de validez

estadística causada por el bajo número de casos, en la mayoría de las series, ha establecido que las anomalías citogenéticas raras no se consideran específicamente por el IPSS-R y se han asignado al subgrupo intermedio del IPSS-R. Estos y otros ejemplos de anomalías citogenéticas raras hacen hincapié en la necesidad de ampliar y optimizar los modelos pronósticos existentes.

Conclusiones

Nuestro estudio presenta la serie más grande de pacientes con síndrome mielodisplásico documentada hasta ahora en Colombia, con 81 casos en manejo integral de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, evidenciando en aspectos clínicos de clasificación una mayor proporción en casos con SMD de displasia múltiple y SMD de displasia unilínea, y los SMD no clasificados, con menor proporción de SMD EB 1 y 2. En la estratificación pronóstica predominaron los casos de riesgo bajo e intermedio. La presencia de cariotipo clonal se apreció en el 43% de los casos, siendo mayor a los reportes regionales. Las frecuencias de alteraciones numéricas y estructurales propias de SMD estaban en correlación con la literatura. La expresión de anomalías atípicas en nuestro estudio plantea una mayor expansión de la base de datos citogenéticos en la literatura. Recomendamos crear un consenso revisor permanente en relación con patrones citogenéticos de SMD asociados a hallazgo de baja frecuencia.

Referencias

1. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer*. 2007;109(8):1536-42.
2. Rollison DE, Howlander N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood*. 2008;112(1):45-52.
3. Cogle CR, Craig BM, Rollison DE, List AF. Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood*. 2011;117(26):7121-5.
4. McQuilten ZK, Wood EM, Polizzotto MN, Campbell LJ, Wall M, Curtis DJ, et al. Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registries: results from a population-based data linkage study. *Cancer*. 2014;120(11):1686-94.
5. Swerlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
6. Pang WW, Pluvinage JV, Price EA, Sridhar K, Arber DA, Greenberg PL, et al. Hematopoietic stem cell and progenitor cell

- mechanisms in myelodysplastic syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(8):3011-6.
7. Will B, Zhou L, Vogler TO, Ben-Neriah S, Schinke C, Tamari R, et al. Stem and progenitor cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-specific expansion and harbor genetic and epigenetic alterations. *Blood*. 2012;120(10):2076-86.
 8. Woll PS, Kjällquist U, Chowdhury O, Doolittle H, Wedge DC, Thongjuea S, et al. Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo. *Cancer Cell*. 2014;25(6):794-808.
 9. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoun SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2477-87.
 10. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*. 2007;110(13):4385-95.
 11. Pozdnyakova O, Miron PM, Tang G, Walter O, Raza A, Woda B, et al. Cytogenetic abnormalities in a series of 1,029 patients with primary myelodysplastic syndromes: a report from the US with a focus on some undefined single chromosomal abnormalities. *Cancer*. 2008;113(12):3331-40.
 12. Mora E, Espinoza D, Casas C, Abello V, Solano M. Caracterización clínica de los pacientes con síndrome mielodisplásico. *Acta Med Colomb*. 2016;41:36-41.
 13. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
 14. Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):504-15.
 15. American College of Medical Genetics. Standards and guidelines for clinical genetics laboratories. 2009. .
 16. Association for Clinical Cytogenetics. Professional guidelines for clinical cytogenetics. Hematooncology best practice guidelines. 2007.
 17. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M, editors. ISCN 2013. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013). Karger; 2013.
 18. Alberbide JA. Experiencia argentina en síndromes mielodisplásicos. *Hematología*. 2016;20(Número Extraordinario).
 19. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer*. 2007;109(8):1536-42.
 20. Ulrich G. The epidemiology of the mielodysplasias syndromes. *Clinical Leukemias*. 2008;2(1):34-8.
 21. Belli CB, Pinheiro RF, Bestach Y, Larripa IB, da Silva Tanizawa RS, Alfonso G, et al. Myelodysplastic syndromes in South America: a multinational study of 1080 patients. *Am J Hematol*. 2015;90(10):851-8.
 22. Davidoff AJ, Weiss SR, Baer MR, Ke X, Hendrick F, Zeidan A, et al. Patterns of erythropoiesis-stimulating agent use among Medicare beneficiaries with myelodysplastic syndromes and consistency with clinical guidelines. *Leuk Res*. 2013;37(6):675-80.
 23. Schuck A, Götte M, Neukirchen J, et al. Treatment with azacitidine: a retrospective study evaluating the real life clinical course and impact on infectious complications. *Blood*. 2015;126:1684-90.
 24. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*. 2017;110:4385-95.
 25. Bernasconi P. Molecular pathways in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: relationships and distinctions—a review. *Br J Haematol*. 2008;142(5):695-708.
 26. Solé F, Luño E, Sanzo C, Espinet B, Sanz GF, Cervera J, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2005;90(9):1168-78.
 27. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108(2):419-25.
 28. Bacher U, Haferlach T, Kern W, Weiss T, Schnittger S, Haferlach C. The impact of cytomorphology, cytogenetics, molecular genetics, and immunophenotyping in a comprehensive diagnostic workup of myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2009;115(19):4524-32.
 29. Lewis S, Oscier D, Boulwood J, Ross F, Fitchett M, Rack K, et al. Hematological features of patients with myelodysplastic syndromes associated with a chromosome 5q deletion. *Am J Hematol*. 1995;49(3):194-200.
 30. Wiktor A, Rybicki BA, Piao ZS, Shurafa M, Barthel B, Maeda K, et al. Clinical significance of Y chromosome loss in hematologic disease. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000;27(1):11-6.
 31. Bench AJ, Nacheva EP, Hood TL, Holden JL, French L, Swanton S, et al. Chromosome 20 deletions in myeloid malignancies: reduction of the common deleted region, generation of a PAC/BAC contig and identification of candidate genes. UK Cancer Cytogenetics Group (UKCCG). *Oncogene*. 2000;19(34):3902-13.
 32. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
 33. Bacher U, Schanz J, Bräulke F, Haase D. Rare cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):e2015034.

Análisis de la atención en salud de los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple en Colombia

Analysis of health care of patients diagnosed with multiple myeloma in Colombia

► Yolima Méndez Camacho¹, Natalia Arias Amézquita², Mónica Giraldo Castaño³, Diana Valenzuela Cadena⁴

¹ Psicóloga. Presidenta, Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma.

² Trabajadora social, magister en Salud Pública. Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma.

³ Psicóloga, magister en Psicología Clínica. Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma.

⁴ Administradora pública. Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma.

Resumen

Se realizó investigación no experimental (mixta) transversal, de tipo descriptivo. Se procesó información de 127 pacientes con mieloma múltiple (MM) en Colombia que reciben tratamiento en ocho ciudades del país.

Objetivo: identificar el proceso de atención en los pacientes con MM y las características de oportunidad y calidad en diagnóstico y tratamiento.

Metodología: se aplicó un cuestionario estructurado, reseñando según respuestas los tiempos de atención desde el inicio de síntomas hasta su tratamiento actual, pasando por los diagnósticos erróneos en los que se incurrió. En complemento, se realizaron cuatro grupos focales en las ciudades de Bogotá, Medellín, Cali y Barranquilla. Para el análisis de los resultados, se utilizó el marco normativo del Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad (SOGC) del país y estudios relacionados.

Resultados: un 68% de pacientes con MM refirió haber recibido diagnósticos erróneos antes de su diagnóstico definitivo. Un 35% recurrió a acción de tutela para el acceso a tratamiento. Un 27% no inició tratamiento con oportunidad. El 46% de los pacientes fue remitido a hematología en un tiempo máximo de 1 mes; el 24%, entre 2 y 4 meses; el 24%, entre 5 meses y un año; y el 6%, más de 1 año.

Conclusiones: se identificó falta de oportunidad en la detección efectiva del MM. Una vez diagnosticados, se observó oportunidad en el acceso al tratamiento oncológico. Se expone la necesidad de visibilizar y sensibilizar a pacientes, personal asistencial y población en general a favor de la detección eficaz y oportuna del MM.

Palabras clave: mieloma múltiple, prestación de atención de salud, accesibilidad a los servicios de salud, Colombia, salud pública. (Fuente: DeCS).

Abstract

Non-experimental research (mixed) cross-sectional, of descriptive type information was processed of 127 patients with multiple myeloma (MM) in Colombia, who receive treatment in 8 cities of the country.

Objective: To identify the health-care process of patients with MM, and the characteristics of opportunity and quality in diagnosis and treatment.

Methodology: A structured questionnaire is made describing according to the answers, the times of attention from the beginning of symptoms to its current treatment, through the misdiagnosis in which it was incurred. In addition, 4 focus groups are held in the cities of Bogotá, Medellín, Cali and Barranquilla. For the analysis of the results we used the regulatory framework of the Mandatory Quality Assurance System in Colombia (SOGC).

Results: 68% patients reported having received misdiagnosis prior the final diagnosis. 35% used the writ of injunction to claim their health rights. 27% didn't start timely treatment. 46% of the patients were referred to the hematologist within one-month maximum, 24% between 2 and 4 months, 24% between 5 months and 1 year, and 6% more than 1 year.

Conclusions: It was identified a lack of opportunity in the diagnosis of the MM. Once the diagnosis is confirmed, it was evidenced opportunity in the access to the treatment. It is important highlight the need of awareness actions to patients and care personal, in pro of an opportunity and effective diagnosis of MM.

Key words: Multiple myeloma, public health, health service accessibility, healthcare provision, Colombia. (Source: MeSH).

Recibido: 30 de agosto de 2017; aceptado: 28 de mayo de 2018

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma. Dirección: Carrera 49A # 93-06, piso 2 (Bogotá, D.C., Colombia). Teléfono: 703 2394.

Correo electrónico: presidencia@funleucemialinfoma.org

Introducción

Según cifras del Instituto Nacional de Cancerología¹, en el año 2013 se presentaron 56 nuevos casos de MM en Colombia (24 hombres-32 mujeres), correspondiendo a un 19,5% de enfermedades en el sistema hematopoyético. Para este mismo año, la mortalidad por MM es del 1,0%. De acuerdo con datos de Globocan², se estima que cerca de 600 personas en Colombia padecerían mieloma múltiple en los próximos años, con un riesgo acumulado de 0,17. La baja incidencia de este diagnóstico en el país referencia la falta de información sobre las características y necesidades de atención en salud de esta población en Colombia. Conforme con revisión bibliográfica, no se evidencian estudios en nuestro país en los que se pueda obtener información de estos pacientes y sus necesidades en particular. Se encontraron artículos relacionados con el impacto de la tardanza (*delay*) en el diagnóstico de MM en el Reino Unido³. Surge entonces el interés por parte de la Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma en la generación de información que aporte a los profesionales de la salud en su comprensión de la atención a los pacientes con MM en el país, brindando herramientas para intervenciones efectivas. La información aquí procesada arroja datos importantes para la construcción de un diagnóstico situacional en el que organizaciones sociales y de salud interesadas en la atención y abordaje del mieloma múltiple puedan brindar una mejor atención a los pacientes y sus familias.

Material y métodos

Se llevó a cabo investigación no experimental (mixta) transversal de tipo descriptivo por parte de la Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma en el año 2017. Para el presente artículo, se privilegian los resultados del análisis cuantitativo realizado.

Los participantes del estudio fueron pacientes adscritos a la Fundación que, a la fecha, reciben atención y asesoría para la superación de barreras de acceso a los servicios de salud que requieren. La selección de esta

población correspondió a un tipo de muestreo no probabilístico basado en la muestra de sujetos voluntarios (muestreo intencional por cumplimiento de características del perfil de interés, único criterio de inclusión: diagnóstico de MM). La recolección de información se llevó a cabo mediante encuesta telefónica a 127 pacientes, con cuestionario estructurado basado en formularios de encuestas realizadas por la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL)⁹ y la Asociación Brasileña de Linfoma y Leucemia (Abrale). Se hicieron los ajustes correspondientes al cuestionario para recopilar información sobre los tiempos de atención que gastan estos pacientes dentro del sistema de salud colombiano. En complemento, se llevaron a cabo cuatro grupos focales en las ciudades de Bogotá, D.C., Cali, Barranquilla y Medellín, con el fin de identificar narrativas sobre el proceso de diagnóstico/tratamiento y sus necesidades particulares por región.

La información de tipo cuantitativo se procesó a partir de la identificación de la proporción de pacientes con diagnósticos erróneos y barreras de acceso, al igual que la proporción y frecuencias de tiempos de acceso a los servicios de salud requeridos por los pacientes. Estos elementos fueron analizados para describir una 'línea de tiempo' que buscaba identificar los períodos entre los síntomas, la atención por médico general, el médico especialista, el diagnóstico y el tratamiento efectivo del MM (ver figura 1), a partir de la siguiente información recabada: 1) fecha de diagnóstico, 2) tiempo entre síntomas y consulta al médico, 3) tiempo entre primera visita y diagnóstico final, 4) tiempo entre primera visita y remisión a especialista, 5) tiempo entre diagnóstico y tratamiento.

Los criterios de análisis para la identificación de calidad de la atención fueron: 1) diagnóstico erróneo, 2) cambio de IPS por decisión de la EPS, 3) negación de servicios, 4) fragmentación de la atención, 5) acciones jurídicas implementadas.

Para el análisis de los criterios de oportunidad y calidad, se utilizaron el marco normativo del SOGC⁴,

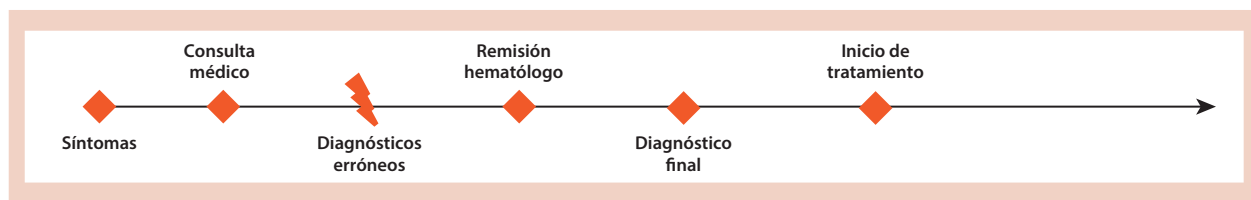


Figura 1. Línea de tiempo y hechos de análisis.

Tabla 1. Actividad ocupacional, nivel educativo, aseguramiento en salud y estrato socioeconómico en pacientes con MM participantes del estudio

Actividad ocupacional	#	%	Nivel educativo	#	%	Aseguramiento en salud	#	%	Estrato socioeconómico	#	%
Pensionado	38	30%	Bachiller	21	16,5%	Régimen contributivo	85	67%	Estratos 1-2	73	57%
Incapacitado por enfermedad	36	28%	Básica primaria	42	33%	Régimen subsidiado	31	24%	Estratos 3-4	50	40%
Oficios del hogar	22	17%	No escolarizado	27	21,2%	Régimen especial	10	8%	Estratos 5-6	4	3%
Trabajador independiente	15	12%	Posgrado/doctorado	15	12%	No asegurado/vinculado	1	1%			
Sin actividad laboral	6	5%	Profesional	22	17,3%						
Empleado	5	4%									
En condición de discapacidad	5	4%									
Total	127	100%		127	100%		127	100%		127	100%

las recomendaciones para la atención oncológica del modelo para el control del cáncer en Colombia del Instituto Nacional de Cancerología (INC)⁵, la Resolución 1477 de 2006⁶ y los criterios usados en otros estudios relacionados sobre la tardanza (*delay*) o inoportunidad en el diagnóstico de mieloma múltiple y la supervivencia de los pacientes³.

Los aspectos éticos contemplados en la investigación corresponden a los enunciados en la Resolución 8430 de 1993, en especial el artículo 5º, en el que se especifica que en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar⁷. La investigación está catalogada según la misma resolución como ‘investigación sin riesgo’ y contó con la autorización de los participantes diagnosticados con MM y sus familiares y/o cuidadores, quienes manifestaron su voluntad mediante la firma del consentimiento informado en los grupos focales, y su consentimiento verbal a través de contacto telefónico en la aplicación de las encuestas.

Resultados

Participaron en el estudio un total de 127 pacientes con MM. De estos, 27 fueron parte de los grupos focales. La distribución por sexo corresponde a 67 mujeres y 60 hombres. El 3% (4 casos) corresponde a menores de 45 años; el 43% (55), a personas entre los 46 a 60 años; y un 54% (68), a personas mayores de 60 años. La tabla 1 expone características socioeconómicas de la población participante del estudio.

Se indagó a los participantes sobre el tiempo transcurrido entre los primeros síntomas y la consulta al médico general. Los resultados muestran que un 73% (93) consultó a su médico en menos de tres meses. Sobre esta fase inicial entre síntomas y atención por

medicina general, se preguntó si los pacientes habían presentado o no diagnósticos erróneos. Según el procesamiento de la información, se encuentra que un 68% (86) recibió un diagnóstico erróneo (ver tabla 2). Llama la atención el caso de pacientes diagnosticados con problemas psicológicos (estrés), con problemas dentales y cálculos biliares.

Sobre el tiempo transcurrido entre la primera visita al médico general y la remisión al especialista (hematólogo), se encontró que un 46% (58) de los pacientes fue remitido en un tiempo máximo de 1 mes; el 24% (30), entre 2 y 4 meses; el 24% (31), entre 5 meses y un año; y el 6% (8), más de 1 año (ver tabla 3).

Se observa que el 49% (42) de los pacientes del régimen contributivo fueron remitidos a hematología dentro del primer mes de consulta, mientras que en el régimen subsidiado el 39% (12). Por otro lado, es importante resaltar que el 13% (4) de los pacientes del régimen subsidiado tardaron más de 1 año en ser remitidos al especialista y el 26% (8), entre 5 y 7 meses. Llama la atención también que el 40% (4) de los pacientes del régimen especial fueron remitidos entre el octavo y duodécimo mes posterior a la consulta

Tabla 2. Diagnósticos erróneos emitidos previos al diagnóstico de mieloma múltiple

Diagnóstico	#	%
Afectación muscular	18	20,9%
Afectación ósea	15	17,4%
Enfermedad común del adulto mayor	13	15,1%
Diagnóstico hematológico	8	9,3%
No específica	6	7,0%
Otro tipo de cáncer	6	7,0%
Afección respiratoria	4	4,7%
Afectación genitourinaria	4	4,7%
Afectación en aparato digestivo	3	3,5%
Estrés	3	3,5%
Problemas cardíacos	3	3,5%
Afectación del sistema circulatorio	2	2,3%
Enfermedad congénita	1	1,1%
Total	86	100%

Tabla 3. Tiempos de acceso a consulta por hematología según régimen de afiliación en salud

Régimen de afiliación	Entre 1-2 semanas		Entre 2-4 semanas		Entre 2-4 meses		Entre 5-7 meses		Entre 8-12 meses		Más de 1 año		Total
Régimen contributivo	23	27%	19	22%	23	27%	9	11%	7	8%	4	5%	85
Régimen subsidiado	7	23%	5	16%	5	16%	8	26%	2	6%	4	13%	31
Régimen especial	4	40%	0	0%	1	10%	1	10%	4	40%	0	0%	10
Vinculado	0	0%	0	0%	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	1
Total	34		24		30		18		13		8		127

Nota: los porcentajes registrados corresponden al universo de encuestados según régimen de salud.

inicial. Se presentó un caso sin afiliación (vinculado), quien por problemas en su aseguramiento presentó barreras de acceso a su tratamiento, desencadenando su fallecimiento.

La mayoría de pacientes afirmó que el tiempo transcurrido entre la atención suministrada por el médico general y el diagnóstico final osciló entre 2 y 4 meses.

Posterior al diagnóstico, se indagó sobre el tiempo transcurrido entre este y el acceso al tratamiento oncológico, hallando que el 43% (55) accedió inmediatamente. De la población restante, un 30% (38) señaló un tiempo entre 1 y 2 semanas para el inicio. Llama la atención que un 4% (5) refirió demora por más de 5 meses para el inicio del tratamiento.

Para la identificación de barreras de acceso a la atención especializada por hematología, se interrogó a los participantes sobre los tiempos transcurridos para acceder a este servicio según última orden médica recibida. Al respecto, la mayoría de los casos accedió en un rango de 4 semanas.

Se preguntó sobre si estos habían tenido cambio de su IPS por decisión de su EPS (generalmente por cambios en la contratación). Al respecto, se encontró que, de la población participante, al 30,7% (39) se le cambió de IPS por decisión de la EPS y un 67,7% (88) indicó no haber presentado este tipo de cambios en su red prestadora de servicios de salud. Sobre la negación de servicios de salud, la mayoría de pacientes encuestados reportó no presentar esta problemática (83,4%, 107), un total del 15,7% (20) refirió negación de servicios, en especial en imaginología y medicamentos.

En la tabla 4, se describen las barreras de acceso según el régimen de salud. El 55% (17) de los pacientes del régimen subsidiado reportó haber tenido por lo menos una barrera de acceso al sistema de salud. Para el régimen contributivo, un 49% (42), y un 90% (9) para el régimen especial.

Tabla 4. Barreras de acceso que reportan los pacientes con mieloma múltiple según régimen de afiliación

Régimen de salud	Cambio de IPS		Cobro copago		Negación de procedimiento		Total	
	Sí		Sí		Sí			
	#	%	#	%	#	%	#	%
R. contributivo	21	25%	27	32%	9	11%	42	49%
R. subsidiado	9	29%	7	23%	6	19%	9	90%
R. especial	9	90%	0	0%	4	40%	17	55%
Vinculado/no afiliado	0	0%	0	0%	1	100%	1	100%

En referencia a las acciones legales interpuestas por los pacientes para el acceso a su atención en salud, un 56% (72) acudió a una acción legal, correspondiendo a un 21% (27) el derecho de petición y a un 35% (45) la acción de tutela.

Los testimonios y experiencias recopilados en los grupos focales evidenciaron las dificultades en el diagnóstico y acceso a la atención oncológica que han requerido. Particularmente, los relatos de los pacientes se centraron en las gestiones administrativas que deben realizar ante su seguro de salud (EPS) para la autorización de órdenes médicas y lo que les implica esta demora en su situación de salud y en su gasto promedio mensual.

En los grupos focales de Medellín y Cali, los pacientes residentes en zonas rurales describieron el tiempo por trayecto entre el lugar de residencia y la IPS. Se encontraron seis casos en los que deben trasladarse en promedio ocho horas por trayecto (pacientes de los departamentos de Cauca y Antioquia) hasta llegar a las cabeceras municipales. El promedio de gasto mensual en transporte en las ciudades del país donde se realizaron los grupos focales es de 300.000 pesos (100 dólares), esto sin considerar el gasto de bolsillo para el paciente y su cuidador en temas como alimentación y aseo personal.

Discusión

Los conceptos de oportunidad y calidad en salud contemplados en el SOGC se centran en servicios accesibles y equitativos para todos los colombianos,

a través de un nivel profesional óptimo, teniendo en cuenta el balance entre beneficios, riesgos y costos, con el propósito de lograr la adhesión y satisfacción de dichos usuarios⁴. Sobre el tiempo que implicó a los pacientes diagnosticados con MM acceder a su diagnóstico, llama la atención que un 68% recibiera diagnósticos erróneos relacionados con afectaciones musculares y óseas propias del adulto mayor; es así como los criterios de calidad en la detección acertada y oportuna del diagnóstico se vieron afectados en dichos pacientes.

Si bien este estudio no hizo énfasis en la identificación de la supervivencia de los participantes ante la inoportunidad del diagnóstico, la revisión de otros estudios similares^{3,8} expresa que una tardanza en el diagnóstico de MM por más de seis meses registraba un número mayor de complicaciones en los pacientes. Por lo anterior, se hace necesario el fortalecimiento de campañas de sensibilización y toma de conciencia dirigidas a la comunidad en general y a los futuros médicos en particular, que favorezcan un mayor conocimiento de los síntomas propios del MM. Una mayor agudeza clínica por parte de los médicos de primer nivel de atención dentro del proceso de detección facilitaría la identificación de casos y la remisión oportuna al especialista hematólogo. También es importante el fortalecimiento de campañas dirigidas a la población adulta como estrategia de educación frente a los síntomas de las enfermedades hematooncológicas a partir de la consulta oportuna.

En relación con la atención especializada, un 46% (58) de los pacientes fue remitido a hematología en un tiempo máximo de 1 mes; un 24%, entre 2 y 4 meses; un 24% (30), entre 5 meses y 1 año; y un 6% (8), más de 1 año para la atención requerida, por lo tanto, un 30% (39) de los pacientes no contó con la posibilidad de acceder a atención especializada de hematología en el momento requerido, posterior a su remisión desde medicina general. Según las características propias de la atención del MM, este tiempo podría considerarse perjudicial para la atención oportuna del diagnóstico, en el que se esperaría que oscilara entre un mes o menos, de acuerdo con criterios de atención oncológica⁶.

Sobre el acceso a tratamiento, un 73% (93) expresa haberlo recibido en menos de dos semanas, lo que refleja un estimado sobre los tiempos oportunos

de acceso, y, en este sentido, una demora superior a dos semanas puede sugerir falta de oportunidad en la atención del MM.

Que el 35% (44) de los pacientes del estudio haya tenido que recurrir a una acción de tutela para acceder a una atención en salud sugiere que existe un alto riesgo de vulneración a sus derechos, lo cual reafirma la importancia de hacer seguimiento continuo a los pacientes, así como educación en deberes y derechos, para fortalecer su empoderamiento frente al sistema de salud.

En todos los grupos focales realizados, se presentaron participantes que instauraron acciones legales. Se resalta el caso de una paciente que reportó la ineficacia de las instancias jurídicas para conseguir que se le diera el medicamento, ya que, posterior a la tutela y desacato, se solicitó la detención del representante legal de la EPS y, aun así, a la fecha de cierre del presente estudio, se conoció que la paciente continuaba con dificultad para que le fuera entregado este. Dicha situación, junto a otras narrativas identificadas, expuso la percepción colectiva relacionada con la pérdida de poder de la acción de tutela para acceder a los servicios de salud.

Otro aspecto importante que se identificó dentro de los grupos focales fueron las experiencias sobre el gasto de bolsillo en los pacientes y sus familias. Que el promedio de gastos (\$300.000) exprese la mitad del SMLMV de los colombianos, unido a las características de la población con MM (adulto mayor económicamente inactivo por la discapacidad y/o incapacidad del diagnóstico), junto a las barreras de acceso geográficas expuestas en el segmento de resultados, hace que se conviertan en factores de riesgo para la adherencia al tratamiento, deslegitimando los objetivos de oportunidad y calidad señalados por el SOGC^{4,6} y en el modelo de cuidado del paciente con cáncer⁵.

Limitaciones

Se desconoce el número de pacientes con mieloma múltiple en Colombia a 2017, lo que no permite especificar la representatividad estadística de la muestra utilizada. Por otro lado, dentro de los grupos focales, el número de participantes no responde a una muestra probabilística, por lo que no es posible señalar representatividad estadística de los casos, según región.

Referencias

1. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2013 [internet]. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/anuarioestadistico2013>
2. Globocan. Multiple myeloma - Estimated incidence and prevalence, adult population: both sexes [internet]. International Agency for Research on Cancer-World Health Organization; 2012. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site_prev.asp?selection=17270&title=Multiple+myeloma&sex=0&america=2&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute
3. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. QJM. 2007;100(10):635-40.
4. Colombia, Ministerio de la Protección Social. Decreto 1011 de 2006. Sistema Obligatorio de Garantía de la Calidad de la Atención de Salud del Sistema General de Seguridad Social en Salud [internet]. [cited 2017 may 10]. Disponible en: <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=19975>
5. Modelo de cuidado del paciente con cáncer. Serie de Documentos Técnicos Instituto Nacional de Cancerología N° 5 [internet]. Bogotá, D.C.; 2015. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/Modelo-para-el-control.pdf>
6. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1477 de 2016, "por la cual se define el procedimiento, los estándares y criterios para la habilitación de unidades funcionales para la atención integral de cáncer del adulto (UFCA) y de las unidades de atención de cáncer infantil (Uacai) [internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%201477%20de%202016.pdf
7. Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993, "por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud" [internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
8. Abrahamsen B, Andersen I, Christensen SS, Skov Madsen J, Brixen K. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional study. BMJ. 2005;330(7495):818.
9. Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL). Informe 2015 de necesidades de los pacientes con mieloma múltiple y sus familiares en España.

Uso del plerixafor en pacientes pobres movilizadores para trasplante autólogo

Plerixafor use in poor mobilizer patients for autologous transplant

► Juan Manuel Herrera¹, Jorge E. Duque², Nohra Bolívar³, Marcela Urrego⁴, Rigoberto Gómez⁵, Álvaro J. Guerrero⁶, Rocío Salcedo⁷, Johana Buitrago⁸

¹ Coordinador trasplante, Centro Médico Imbanaco.

² Médico hematocólogo, Centro Médico Imbanaco.

³ Servicio de transfusión, Centro Médico Imbanaco.

⁴ Médica hematocóloga, Centro Médico Imbanaco.

⁵ Médico hematólogo clínico, Centro Médico Imbanaco.

⁶ Médico oncólogo, Centro Médico Imbanaco.

⁷ Enfermera jefe, Centro Médico Imbanaco.

⁸ Coordinadora de Enfermería, Centro Médico Imbanaco.

Resumen

El trasplante autólogo es el tratamiento estándar para pacientes con mieloma múltiple (MM) o linfoma no Hodgkin de grados intermedio o alto (LNH) con recaídas quimiosensibles, permitiendo rescatar los pacientes después de recibir quimioterapia a dosis ablativas. En Colombia, en el año 2012 se realizó 1 trasplante por 100 mil habitantes (435 pacientes entre autólogos y alogénicos), siendo un país con bajo promedio de trasplantes *per capita*.

Objetivo: describir las características clínicas y desenlaces de pacientes pobres movilizadores sometidos a trasplante en el Centro Médico Imbanaco de Cali y que recibieron plerixafor para un segundo intento de movilización o para realizar trasplante alogénico.

Materiales y métodos: estudio descriptivo retrospectivo basado en los registros médicos del Centro Médico Imbanaco de Cali durante el período 2004 a 2015. Se tuvieron en cuenta edad, sexo, número de aféresis, demora, recolección y recuperación.

Resultados: se efectuaron 207 trasplantes autólogos, 196 en adultos y 11 en niños. Dentro de los adultos, 5 pacientes (2,55%) fueron catalogados como pobres movilizadores, y de estos, 4 fueron removilizados con plerixafor más G-CSF y se hicieron 11 aféresis en los cuatro pacientes. Todos los pacientes pudieron ser llevados a trasplante autólogo recibiendo acondicionamientos convencionales, BEAM para linfomas y melfalán para el paciente con mieloma múltiple. Todos los pacientes salieron de aplasia en promedio a los 14,25 días (rango 13 a 15).

Conclusiones: el plerixafor permite movilización y recolección de progenitores hematopoyéticos en pacientes 'pobres movilizadores', pudiendo trasplantarse. La demora en trámites administrativos pone en grave peligro la vida de los pacientes.

Palabras clave: trasplantes, enfermedades hematológicas, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, movilización de célula madre hematopoyética.

Abstract

Autologous transplantation is the standard treatment for patients with multiple myeloma or intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma with chemosensitive relapses, which allows patients to recover after receiving chemotherapy at ablative doses. In Colombia, in 2012, 1 per 100 million inhabitants were made (435 patients among autologous and alog), being a country with low average transplants per person.

Objective: To describe the clinical characteristics and the triggers of poor mobilizing patients in a transplant at the Imbanaco Medical Center in Cali and in which paragraphs were received for a second mobilization attempt or to perform the allogeneic transplant.

Materials and methods: A retrospective descriptive study based on the medical records of the Imbanaco Medical Center of Cali, from 2004 to 2015. Age, sex, number of apheresis, delay, collection and recovery were taken into account.

Results: 207 autologous transplants were performed, 196 in adults and 11 in children. Within adults, 5 patients (2.55%) were classified as poor mobilizers, and of these, 4 were remobilized with plerixa for more G-CSF and 11 aphereses were made in the 4 patients. All the patients were taken to an autologous transplant that received conventional conditioning, BEAM for lymphomas and melfalan for the patient with multiple myeloma. All the patients left aplasia, on average at 14.25 days (range 13 to 15).

Recibido: 10 de octubre de 2016; **aceptado:** 25 de junio de 2018

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Juan Manuel Herrera, Centro Médico Imbanaco. **Dirección:** Carrera 38A # 5A-100 Cali (Colombia).

Teléfono: 317 434 4547. **Correo electrónico:** jherrer68@gmail.com

Conclusions: plerixafor allows mobilization and collection of hematopoietic progenitors in patients 'poor mobilizers', and can be transplanted. The delay in administrative procedures endangers the lives of patients.

Key words: Transplantation, autologous, plerixafor, hematological diseases.

Introducción

El trasplante de médula ósea es una opción terapéutica con intención curativa en enfermedades benignas y malignas; el trasplante puede ser de médula ósea propiamente dicha o de células madre de sangre periférica o hasta de sangre de cordón umbilical. También se divide en trasplante autólogo si es el propio paciente el que hace la donación; o alogénico, pudiendo ser este último singénico en caso de gemelo idéntico y emparentado o no emparentado, ya sea de donante HLA idéntico o compatible (vg 1 *mismatch*) o haploidéntico.

El trasplante autólogo es el tratamiento estándar para pacientes con mieloma múltiple (MM) o linfoma no Hodgkin de grados intermedio o alto (LNH) con recaídas quimiosensibles, ya que permite rescatar los pacientes después de recibir quimioterapia a dosis ablativas¹.

El éxito del trasplante autólogo depende de muchos factores, siendo uno de los más importantes la dosis de células madre reinfundidas^{2,3}. Dosis más altas son asociadas a un prendimiento más rápido del injerto, siendo definido como recuento de plaquetas mayor de 20 mil por tres días consecutivos, en ausencia de transfusión y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) mayor de 500⁴. Existen además factores que afectan la recolección de progenitores, como son la edad, el sexo, la exposición previa a quimio o radioterapia, trasplantes previos o compromiso de la médula ósea por la enfermedad de base. El fracaso de la primera movilización lleva a costosos intentos de removilizar, que pueden llegar a impedir la realización del trasplante⁵.

Durante el año 2013 se registraron más de 320 mil trasplantes⁶ en el Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea (CIBMTR, por su sigla en inglés), mientras en Colombia en el año 2012 se hicieron 435 trasplantes o procedimientos entre autólogos y alogénicos, lo que significa o se traduce en un 1 trasplante por cada 100 mil habitantes aproximadamente, siendo un país con bajo promedio de trasplantes *per capita*⁷.

Técnicas de movilización

El objetivo de las células madre recolectadas es repoblar la médula ósea después de la quimioterapia ablativa. Aunque en todo momento hay en la sangre

periférica una pequeña cantidad de células madre, es necesario hacer la movilización de estas para poder colectar el número suficiente de ellas por aféresis y poder llevar los pacientes a trasplante. La sangre periférica es superior a la médula ósea como fuente de células madre, pues su recolección es más sencilla, hay menor morbilidad y el tiempo para el prendimiento es más corto⁸. El objetivo de la recolección es obtener un mínimo de 2×10^6 células a un máximo de 4×10^6 .

Movilización inducida por citoquinas

Los factores de crecimiento hematopoyético GM-CSF (sargramostim), G-CSF (filgrastim) y pegfilgrastim (filgrastim pegilado) pueden ser usados para la movilización de progenitores hematopoyéticos. El GM-CSF es poco usado por tener más efectos secundarios y obtener bajo número de progenitores⁹.

Los mecanismos biológicos a través de los cuales las citoquinas inducen la movilización de progenitores son complejos y no están completamente entendidos. Sin embargo, es conocido que las células madre tienen un pico en sangre periférica al quinto día después de la aplicación de G-CSF¹⁰.

Movilización con G-CSF

La aplicación de G-CSF induce cambios funcionales dentro del microambiente de la médula ósea y las enzimas liberadas por las células mieloides rompen las moléculas de adhesión y las interacciones entre citoquinas, sus receptores y la matrix extracelular. En presencia de G-CSF, el número de progenitores comprometidos al linaje mieloides se aumenta, causando liberación y activación de la catepsina G y de la elastasa de los neutrófilos, dentro del líquido extracelular de la médula ósea. Esto produce ruptura de las moléculas de adhesión, como c-kit, molécula -I, CXCR4 y SDF-1¹¹.

El G-CSF es el factor más usado para movilización de progenitores. Se utiliza a dosis de 10 mcg/kg/día, repartido en dos dosis al día, se empieza por lo menos cuatro días antes de la primera aféresis y se coloca hasta la última recolección. La movilización con G-CSF es bien tolerada y los eventos adversos más frecuentes son cefalea, dolores óseos, baja de número de plaquetas

y anemia. Hay otros más infrecuentes, como fatiga, dolor muscular, náusea y vómito, y aún más raros, como infarto al miocardio o isquemia cerebral en los pacientes de alto riesgo de sufrirlo, ruptura esplénica o crisis falciforme en pacientes con esta enfermedad¹⁰.

La eficacia del G-CSF para la movilización en trasplante autólogo ya ha sido establecida en estudios fase III. Schimtz y colaboradores lo usaron en 58 pacientes con linfoma Hodgkin y no Hodgkin, utilizándolo seis días y obteniendo un promedio de $2,86 \times 10^6$ células CD34(+)/kg¹¹. Además, al comparar la recuperación hematológica de leucocitos y plaquetas con sangre periférica o con médula ósea, fue mucho más corta con la primera¹². Existen pacientes malos movilizadores, que no logran recolectar un mínimo de 2×10^6 células CD34(+)/kg, lo cual es más frecuente cuando se usa la movilización solo con G-CSF que cuando se combina con quimioterapia. Estos malos movilizadores corresponden del 0% al 23% de los casos¹³. Se han identificado factores asociados a la mala movilización, como el compromiso de la médula ósea por su enfermedad de base, el número de ciclos de quimioterapia recibidos y el uso de fludarabina o lenalidomida.

G-CSF con quimioterapia

Antes de la aparición de las citoquinas, la movilización se realizaba solamente con quimioterapia; después de su descubrimiento, se notó que su uso diario luego de la quimioterapia aumentaba el número de progenitores¹⁴. El mecanismo por el cual la combinación de quimioterapia y citoquinas incrementa el número de células madre no ha sido completamente entendido. El empleo de agentes quimioterapéuticos a dosis que induzcan aplasia aumentan la recuperación hematológica. El pico es variable y sucede entre 10 a 18 días después de su aplicación, y generalmente coincide con la elevación del número de neutrófilos.

Hay una gran variedad de agentes quimioterapéuticos que son usados para la movilización de progenitores hematopoyéticos, siendo la ciclofosfamida el más ampliamente utilizado, o, en ocasiones, se aprovechan los esquemas de quimioterapia de rescate para la movilización. La quimio/movilización es ampliamente usada, pues se incrementa el número de CD34(+) comparada con la movilización con solo G-CSF, necesitándose entonces menos sesiones de aféresis¹⁵. Aunque los regímenes de movilización que incluyen quimioterapia y G-CSF reducen

el riesgo de contaminación por células tumorales del producto recolectado, hay mucho debate sobre si esto concede un beneficio en la sobrevida de los pacientes.

La adición de quimioterapia a los esquemas de movilización no está exenta de riesgos, como son infección, uso de antibióticos, hospitalizaciones, transfusiones y mayor costo, aunque la mortalidad es relativamente rara¹⁶. Además, hay un mayor número de complicaciones entre más alta sea la dosis de quimioterapia que se use. Adicionalmente, los picos de CD34(+) pueden tener variaciones entre los pacientes, lo que hace difícil programar la fecha de la recolección, y es necesaria la medición de CD34(+) en sangre periférica varios días para poder hacer la cosecha. Aquellos pacientes en los que la utilización de quimio y G-CSF falla para obtener un número adecuado de progenitores son los llamados malos movilizadores y son susceptibles del uso de plerixafor.

Pegfilgrastim

Es el G-CSF pegilado, con una vida media de 33 horas, en comparación con las 6 horas del G-CSF corriente. Su rata lenta de eliminación renal permite tener niveles por tiempo prolongado hasta la salida de la aplasia¹⁷. Hay ya experiencias, con la aplicación de pegfilgrastim a las 24 horas de la aplicación de la quimioterapia, teniendo un pico de CDE34(+) hacia los 13 días (rango 11 a 22)¹⁸. El pegfilgrastim es bien tolerado y su perfil de seguridad es similar al del G-CSF; se ha además informado dolor torácico, náusea y un caso de ruptura esplénica.

Movilización inducida con plerixafor

El plerixafor (AMD 3100) es un antagonista reversible y selectivo de CXCR4, alterando su interacción con SDF-1, librando así las células madre a la circulación¹⁹. En pacientes en quienes la movilización con G-CSF o quimio y G-CSF falla, la utilización de G-CSF más plerixafor puede aumentar entre 5 a 10 veces el número de células CD34(+)²⁰. En estudios randomizados, los pacientes recibieron G-CSF a dosis de 10 mcg/kg día por cuatro días en la tarde del día 4, una dosis de 240 mcg/kg sc de plerixafor, hasta hacer cuatro aféresis o hasta un máximo de 5×10^6 células CD34(+). En esta forma, se pueden recolectar un mínimo de 2×10^6 células en más del 60% de los pacientes que fallaron por otros medios

Hasta cuánto recolectar

Se considera suficiente una recolección de 2×10^6 células/kg y, aunque menores cantidades se han usado, esto conlleva mayor tiempo de aplasia tanto de neutrófilos como de plaquetas. Varios estudios han demostrado que el número óptimo podría ser mayor de 5×10^6 células, mostrando una más rápida y robusta recuperación hematológica y además una mayor sobrevida total²¹.

Materiales y métodos

Se hizo revisión de las historias clínicas de todos los pacientes de todas las edades sometidos a trasplante en el Centro Médico Imbanaco de Cali y se determinó cuáles pacientes habían sido pobres movilizados y si se había usado el plerixafor para hacer un segundo intento de movilización o para ser llevado a trasplante alogénico. Una vez identificados, se establecieron tiempos para poder hacer el segundo intento de recolección y además salida de aplasia terapéutica, dada por un recuento de neutrófilos <500 por tres días consecutivos.

Resultados

De 2004 a 2015 se han realizado 207 trasplantes autólogos en el Centro Médico Imbanaco de Cali. De estos, 196 son adultos y 11 pediátricos. Dentro de los adultos, 5 pacientes fueron catalogados como pobres movilizados, lo que corresponde al 2,55%, y de estos, 4 fueron removilizados con plerixafor y 1 paciente con linfoma fue llevado directamente a trasplante haploidéntico. De los otros, 3 tenían diagnóstico de linfoma no Hodgkin y 1 de mieloma múltiple.

Los cuatro pacientes recibieron la combinación de plerixafor más G-CSF, como está descrito, y se hicieron 11 aféresis en los cuatro pacientes, obteniendo $3,91 \times 10^6$ células CD34(+) (rango de 2,33 a 5,93), y así todos los pacientes pudieron ser llevados a trasplante autólogo recibiendo acondicionamientos convencionales, BEAM para los linfomas y melfalán para el paciente con mieloma

múltiple. Todos los pacientes salieron de aplasia en promedio a los 14,25 días (rango 13 a 15) (ver tabla 1).

Los cuatro pacientes fueron solo movilizados con G-CSF inicialmente y un paciente (número 2) al hacer la solicitud del Plerixafor a la aseguradora, esta exigió que fuera reintentada la movilización con el uso previo de Ciclofosfamida, lo cual se hizo sin resultados positivos. Mientras se llenaban los requisitos de autorizaciones ante su aseguradora y el Invima, pasaron 79,2 días (rango de 49 a 160 días).

Discusión

El trasplante autólogo es un procedimiento terapéutico que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes o llevar hasta la curación. Como generalmente los pacientes han recibido tratamientos previos, en algunos la obtención de células CD34(+) suficientes para llevar a trasplante puede ser difícil o imposible. Estos pacientes podrían perder la oportunidad de ser llevados a trasplante. En nuestro Centro utilizamos como umbral ideal para llevar a trasplante $3,5 \times 10^6$ células CD34(+) para autólogo y como mínimo 2×10^6 . Usamos un máximo de cinco recolecciones para obtener este número. Esto explica por qué nuestro número de pacientes pobres movilizados es más bien bajo al compararlo con la recomendación actual, que es de 5×10^6 células como lo ideal, aunque mantiene el mínimo de 2×10^6 .

Nuestra experiencia es muy pequeña, pero todos nuestros pacientes movilizaron un adecuado número de células CD34(+) con la utilización del plerixafor y pudieron así ser llevados a trasplante; ninguno falleció y todos tuvieron recuperación de neutrófilos y plaquetas (este último dato no mostrado) en forma adecuada.

Lo que sí fue preocupante fue la demora de 79,2 días entre la primera aféresis y la movilización exitosa con plerixafor. Esto está dado por el alto costo del medicamento, por lo que requiere trámites adicionales con las aseguradoras, además de que, cuando tratamos estos pacientes, el plerixafor no tenía registro del Instituto

Tabla 1. Características de los pacientes

Paciente	Edad (años)	Sexo	Aféresis (#)	Demora (días)	Recolección (CD34)	Recuperación (días)
1	45	M	3	55	2,33	14
2	59	F	3	55	3,42	15
3	62	F	2	49	3,88	14
4	57	M	3	160	5,93	14
Total	54,7		3,75	79,2	3,87	14,25

Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) y su importación era dispendiosa.

Nuestro sistema de salud hace muy difícil programar la recolección de células CD34(+) después de un ciclo de quimioterapia de rescate, lo cual sería lo ideal, por lo que nuestro método de movilización preferido es el uso de G-CSF solo y en aquellos pacientes con antecedentes (*v. g.*, segundos trasplantes, uso de previo de lenalidomida por más de cuatro ciclos o fludarabina) lo hacemos generalmente con quimioterapia y G-CSF.

Conclusiones

El plerixafor permite la movilización y recolección de progenitores hematopoyéticos en pacientes catalogados como 'pobres movilizadores', pudiendo trasplantarse. La demora para cumplir trámites administrativos pone en grave peligro la vida de los pacientes, por lo que es necesario que los centros de trasplante diseñen estrategias para acortar estos tiempos.

Referencias

1. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540-5.
2. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;348(19):1875-83.
3. Jillella AP, Ustun C. What is the optimum number of CD34+ peripheral blood stem cells for an autologous transplant? *Stem Cells Dev.* 2004;13(6):598-606.
4. Tricot G, Jagannath S, Vesole D, Nelson J, Tindle S, Miller L, et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood.* 1995;85(2):588-96.
5. Gotteris R, Hernández-Boluda JC, Teruel A, Gómez C, Lis MJ, Terol MJ, et al. Impact of different strategies of second-line stem cell harvest on the outcome of autologous transplantation in poor peripheral blood stem cell mobilizers. *Bone Marrow Transpl.* 2005;36(10):847-53.
6. Pasquini M, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides [internet]. 2013. Disponible en: <http://www.cibmtr.org2013>.
7. Instituto Nacional de Salud (INS), Dirección Redes en Salud Pública, Subdirección Red Nacional de Trasplantes y Bancos de Sangre, Coordinación Nacional Red Donación y Trasplante. Informe anual red de donación y trasplantes. 2013.
8. Schmitz N, Linch D, Dreger P, Goldstone A, Boogaerts M, Ferrant A. Randomised trial of filgrastim mobilized peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet.* 1996;347:353-7.
9. Gazitt Y. Comparison between granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the mobilization of peripheral blood stem cells. *Curr Opin Hematol.* 2002;9(3):190-8.
10. Neupogen (filgrastim) [package insert]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.
11. Levesque JP, Liu F, Simmons PJ, Betsuyaku T, Senior RM, Pham C, et al. Characterization of hematopoietic progenitor mobilization in protease-deficient mice. *Blood.* 2004;104(1):65-72.
12. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A, et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet.* 1996;347(8998):353-7.
13. Moskowitz CH, Glassman JR, Wuest D, Maslak P, Reich L, Gucciardo A, et al. Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma. *Clin Cancer Res.* 1998;4(2):311-6.
14. Socinski MA, Cannistra SA, Elias A, Antman KH, Schnipper L, Griffin JD. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor expands the circulating haematopoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet.* 1988;1(8596):1194-8.
15. Ford C, Greenwood J, Anderson J, Snow G, Petersen FB. CD34+ cell adhesion molecule profiles differ between patients mobilized with granulocyte-colony-stimulating factor alone and chemotherapy followed by granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion.* 2006;46(2):193-8.
16. Fitoussi O, Perreau V, Boiron JM, Bouzigon E, Cony Makhoul P, Pigneux A, et al. A comparison of toxicity following two different doses of cyclophosphamide for mobilization of peripheral blood progenitor cells in 116 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transpl.* 2001;27(8):837-42.
17. Neulasta (pegfilgrastim) [package insert]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2007.
18. Fruehauf S, Klaus J, Huesing J, Veldwijk MR, Buss EC, Topaly J, et al. Efficient mobilization of peripheral blood stem cells following CAD chemotherapy and a single dose of pegylated G-CSF in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transpl.* 2007;39(12):743-50.
19. Hatse S, Princen K, Bridger G, De Clercq E, Schols D. Chemokine receptor inhibition by AMD3100 is strictly confined to CXCR4. *FEBS Lett.* 2002;527(1-3):255-62.
20. Flomenberg N, Devine SM, Dipersio JF, Liesveld JL, McCarty JM, Rowley SD, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood.* 2005;106(5):1867-74.
21. Stiff PJ, Micallef I, Nademanee AP, Stadtmauer EA, Maziarz RT, Bolwell BJ, et al. Transplanted CD34(+) cell dose is associated with long-term platelet count recovery following autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2011;17(8):1146-53.

Trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos en pacientes mayores de 65 años, experiencia en un centro médico de Cali (Colombia)

Autologous transplantation of hematopoietic precursors in patients over 65 years, experience in a medical center in Cali (Colombia)

► Juan Manuel Herrera¹, Fernando Huertas², Matilde Chinchia³, Nataly Bedoya⁴, Indira Hernández⁵, Marcela Urrego⁶, Jorge Duarte⁷, Rigoberto Gómez⁸, Álvaro Guerrero⁹, Alexander Martínez¹⁰, Érica Cantor¹¹

¹ Coordinador trasplante, Centro Médico Imbanaco.

² Residente de hematología, Universidad Libre de Cali.

³ Residente de hematología, Universidad Libre de Cali.

⁴ Residente de hematología, Universidad Libre de Cali.

⁵ Residente de hematología, Universidad Libre de Cali.

⁶ Hematólogo, Centro Médico Imbanaco.

⁷ Hematólogo, Centro Médico Imbanaco.

⁸ Hematólogo, Centro Médico Imbanaco.

⁹ Hematólogo, Centro Médico Imbanaco.

¹⁰ Jefe de investigaciones, Centro Médico Imbanaco. Profesor de la Universidad del Valle.

¹¹ Unidad de Investigación, Centro Médico Imbanaco.

Resumen

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) tiene como objetivo proporcionar al receptor un sistema hematopoyético nuevo que funcione permanentemente, con el objetivo de curar enfermedades hematológicas benignas y neoplásicas, así como algunos tumores sólidos, en diferentes edades; sin embargo, se considera que en edad avanzada, mayores de 65 años, es una contraindicación relativa.

Objetivo: describir las características clínicas y desenlaces de pacientes que recibieron trasplante de células hematopoyéticas mayores de 65 años en un centro de referencia en Cali.

Materiales y métodos: estudio descriptivo retrospectivo basado en los registros médicos de toda la población con TCH autólogo durante el período 2010 a 2014. Se tuvieron en cuenta el sexo, la edad, las comorbilidades, el índice de Sorror, la recuperación hematológica y la mortalidad al día 100.

Resultados: se trasplantaron 13 pacientes. El 54% (7) eran hombres. El 70% tenía diagnóstico de mieloma múltiple; el 30% (4), HTA. El 97% de los pacientes presentó un índice de Sorror bajo e intermedio, no hubo mortalidad al día 100, 2 pacientes fallecieron en recaída posteriormente. La mediana de seguimiento fue 21 meses. La complicación más común asociada a trasplante fue mucositis, seguida por neutropenia febril.

Conclusiones: el trasplante de médula ósea en pacientes mayores de 65 años es una opción de tratamiento seguro, la edad no debe ser un obstáculo para su realización, pues se obtiene una buena tasa de respuesta con una mortalidad baja.

Palabras clave: trasplantes, enfermedades hematológicas, precursores hematopoyéticos.

Abstract

Hematopoietic cell transplantation (HCT) aims to provide the recipient with a new hematopoietic system that works permanently, aiming at curing benign and neoplastic hematological diseases, if, like some solid tumors, at different ages, it is considered that older, older 65, is a relative contraindication.

Objective: To describe the clinical characteristics and outcomes of patients who received a hematopoietic cell transplant over 65 years of age at a reference center in Cali.

Materials and methods: A retrospective descriptive study based on the medical records of the entire autologous HCT population, from 2008 to 2013. Gender, age, comorbidities, Sorror index, hematologic recovery and mortality at day 100.

Results: Thirteen patients were transplanted, 54% (7) men, 70% had a diagnosis of multiple myeloma, 30% (4) had hypertension, 97% of the patients had a low and intermediate Sorror index, 100, 2 patients died in relapse later. The median

Recibido: 10 de octubre de 2016; **aceptado:** 25 de junio de 2018

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Juan Manuel Herrera, Centro Médico Imbanaco. **Dirección:** Carrera 38A # 5A-100 Cali (Colombia).

Teléfono: 317 434 4547. **Correo electrónico:** jherrer68@gmail.com

follow-up was 21 months. The most common complication associated with transplantation was mucositis, followed by febrile neutropenia.

Conclusions: Bone marrow transplantation in patients over 65 years of age is an option for safe treatment; age should not be a limitation for its performance, since a good response rate with a low mortality is obtained.

Key words: Hematological diseases, hematopoietic stem cell transplantation, transplantation, autologous.

Introducción

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) es un término general que abarca una serie de procedimientos en los que el paciente es tratado con quimioterapia, radioterapia o ambos, seguido por la infusión de células madre hematopoyéticas/células progenitoras, y puede dividirse en subtipos basados en el tipo de donante, la fuente de células progenitoras hematopoyéticas y el régimen de preparación. Cada uno de estos factores influye en la eficacia y las toxicidades a largo plazo asociadas con el procedimiento¹.

El trasplante tiene dos objetivos posibles: sustituir la hematopoyesis del paciente por ser total o parcialmente defectuosa, insuficiente o neoplásica; y permitir un tratamiento antineoplásico con dosis muy elevadas que origina mielosupresión prolongada o definitiva¹.

El TCH es una opción de tratamiento importante y potencialmente curativa para una amplia variedad de enfermedades malignas y no malignas; es así como, según la fuente de progenitores hematopoyéticos, estos pueden ser de médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical; y, de acuerdo con el tipo de trasplante, este puede ser alogénico o autólogo².

En los últimos años se han logrado significativas tasas de respuesta, hasta del 80% al 90%, que dependen de la patología de base y del estado de la enfermedad, al igual que de la fuente de progenitores hematopoyéticos, el tipo de trasplante, la edad y las comorbilidades del receptor; sin embargo, hoy en día aún observamos complicaciones que pueden poner en peligro la vida del paciente o deteriorar su calidad de vida³.

En Colombia no hay reportes y la información que proporcione este estudio será un primer paso para comprender que la edad no es un factor excluyente para la realización del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para categorizar a los pacientes mayores de 65 años conforme con sus comorbilidades, se utiliza una escala denominada índice de comorbilidad de Sorror^{4,5}; en un estudio, el Dr. M. Sorror y sus colegas encontraron que las tasas a cinco años de la supervivencia global y libre

de progresión de la enfermedad entre los pacientes con trasplantes autólogos fueron del 35% y 32%, respectivamente. Los pacientes se dividieron en tres grupos de edad: 60 a 64, 65 a 69 y de 70 a 75, con tasas de supervivencia comparables, lo que sugiere que la edad juega un papel limitado en la forma en que los pacientes toleran el trasplante. El aumento de los problemas médicos no relacionados con el cáncer (comorbilidades) y un mayor grado de agresividad del cáncer fueron los dos factores que afectaron la supervivencia entre los pacientes de mayor edad.

Métodos

Se efectuó un estudio retrospectivo basado en la revisión de registros médicos de todos los pacientes de 65 años o más llevados a trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos entre el año 2010 y 2014. Se hizo un análisis descriptivo de las características generales de los pacientes. Se estimó la probabilidad de recuperación hematológica por medio del análisis de Kaplan-Meier. Todos los análisis fueron llevados a cabo en Stata 13 (StataCorp, College Station, TX).

Resultados

Descripción general de los pacientes

Se incluyeron 13 pacientes a los cuales se les realizó trasplante de células hematopoyéticas, el rango de edad fue de 65 a 73 años y el 46,1% fueron mujeres. El diagnóstico más frecuente fue el mieloma múltiple y las comorbilidades de mayor prevalencia fueron la hipertensión arterial y la tuberculosis latente; otras de las comorbilidades presentes entre los pacientes fueron hepatitis, fibrilación auricular y osteoporosis. Por medio del índice de Sorror, se evidenció que la mayoría de pacientes fueron clasificados como riesgo bajo. El promedio de células progenitoras trasfundidas fue de 4,6 (tabla 1).

La mitad de los pacientes alcanzaron la recuperación hematológica antes del día +12 postrasplante; la primera recuperación ocurrió en el día 9 y la última, en el día 15 (figura 1).

Tabla 1. Características generales de los pacientes sometidos a trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos

Características	N = 13
Edad	
Media ± SD	67,8 ± 2,8
Mediana (rango)	67 (65-73)
Sexo n (%)	
F	6 (46,1)
Diagnóstico n (%)	
Mieloma múltiple	9 (69,2)
Linfoma Hodgkin	1 (7,7)
Linfoma no Hodgkin	1 (7,7)
Linfoma del manto	1 (7,7)
Macroglobulinemia de Waldenström	1 (7,7)
Comorbilidades n (%)	
HTA	4 (30,8)
Hipotiroidismo	3 (23,1)
TBC latente	4 (30,8)
Otras	5 (38,5)
Índice de Sorror n (%)	
Bajo	8 (61,5)
Intermedio	4 (30,8)
Alto	1 (7,7)
CD34+ 10⁶	
Media ± SD	4,6 ± 1,7
Mediana (rango)	4,7 (1,8-7,7)

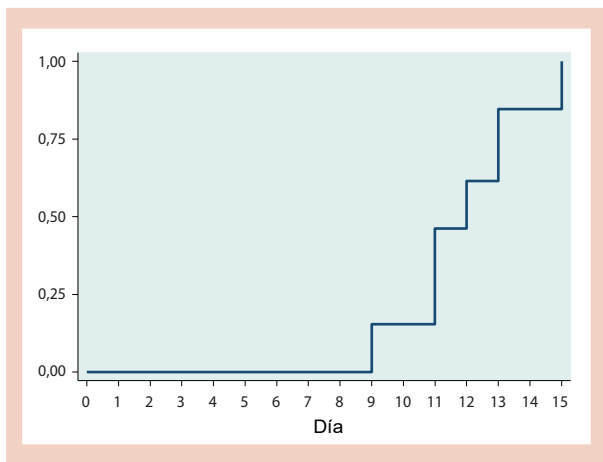


Figura 1. Probabilidad de recuperación hematológica.

La complicación más frecuente relacionada con el trasplante fue mucositis en la mitad de los pacientes, seguida por neutropenia febril. Otras complicaciones asociadas fueron hematuria, absceso perirrectal y colitis. De los pacientes trasplantados, 4 tuvieron recaída y, de estos, 2 fallecieron al mes 29 y 50 postrasplante (muertes no vinculadas con el trasplante). Nueve pacientes alcanzaron la remisión con un promedio de seguimiento de 21 meses (tabla 2).

Discusión

La incorporación de puntos de corte de edad en los criterios de elegibilidad para el trasplante

Tabla 2. Resultados clínicos de los pacientes sometidos a trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (N = 13)

Características complicaciones	- n (%)
Mucositis	7 (53,8)
Septicemia	2 (15,4)
Infección urinaria	2 (15,4)
Neutropenia febril	3 (23,1)
Otra	5 (38,5)
Mortalidad día 100	
Sí	0 (0,0)
Estado actual	
Fallece	2 (15,4)
Recaída	2 (15,4)
Remisión	9 (69,2)

autólogo de células hematopoyéticas es controvertido^{6,7}. Los estudios iniciales que demuestran el beneficio de trasplante en diversas patologías se han realizado en pacientes más jóvenes (<65 años); sin embargo, existen algunos reportes que sugieren que el beneficio de trasplante autólogo se puede observar en los adultos mayores⁸. En muchos países europeos, el trasplante autólogo se ofrece principalmente a pacientes menores de 65 años de edad⁸. En los Estados Unidos, no se utiliza un límite de edad estricta, las decisiones se toman dependiendo de cada caso según la patología y las comorbilidades de los pacientes⁹.

Este es el primer estudio reportado en Colombia y es el primer paso para comprender que la edad no es un factor excluyente para la realización del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, así como cuáles pueden ser las mejores opciones de regímenes de condicionamiento y los resultados.

La mayoría de los datos sobre el impacto del trasplante autólogo de células hematopoyéticas proviene de estudios en pacientes con mieloma múltiple¹⁰⁻¹³, dada la alta prevalencia de dicha enfermedad en este grupo etario. En nuestro estudio, el 69% de los pacientes tenía este diagnóstico al momento de ingresar al protocolo de trasplante, lo cual se encuentra en concordancia con lo reportado mundialmente¹⁴.

Existen menos reportes acerca de resultados de pacientes mayores sometidos a trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos para neoplasias malignas hematológicas distintas de mieloma. Elstrom *et al.* efectuaron un estudio retrospectivo de pacientes con linfomas mayores de 69 años llevados a trasplante en el Weill Cornell Medical College, en el que se reportaron 21 pacientes con una edad mediana de 71 años (rango 69-86). El 76% de estos pacientes logró respuesta completa luego

del trasplante. Con una mediana de seguimiento de 20 meses, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global media eran de 19 y 18 meses, respectivamente. La mortalidad relacionada con el trasplante al día 100 fue del 9%¹⁵. En nuestro estudio, tres pacientes con linfomas cumplieron los criterios de inclusión. La complicación más frecuente asociada al trasplante fue mucositis en la mitad de los pacientes, seguida por neutropenia febril; encontramos un 0% de mortalidad relacionada con el día 100.

El European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) analizó los datos de 712 pacientes con linfoma de células; la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el trasplante fue mayor en los pacientes de edad avanzada (11 meses frente a 9, $p = 0,005$); la mediana de seguimiento después del trasplante fue de 19 y 25 meses, respectivamente. No hubo diferencias en la tasa de recaída (66% versus 55% a 5 años), PFS (29% versus 40%) y OS (61% versus 67%) entre ambas poblaciones de pacientes.

Este grupo concluye que el trasplante más allá de 65 años de edad es factible en pacientes seleccionados con linfoma de células de manto, y los resultados en el control de enfermedades y la supervivencia son similares a los de pacientes más jóvenes¹⁶. Dentro de los pacientes estudiados en nuestro centro, solo un paciente con linfoma de células del manto fue incluido.

La edad biológica no debe ser el único criterio usado para determinar la elegibilidad de los pacientes que requieren ser llevados a un trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos; sin embargo, puede indicar la necesidad de ajustar la dosis del régimen de acondicionamiento.

Conclusión

El trasplante de médula ósea en pacientes mayores de 65 años es una opción de tratamiento seguro, la edad no debe ser un obstáculo para su realización, pues se obtiene una buena tasa de respuesta con una mortalidad baja.

Referencias

1. Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells Cloning*. 2010;3:105-17.
2. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [internet]. 2015;21(11):1863-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.032>
3. Khaled SK, Thomas SH, Forman SJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(2):182-90.
4. Sorror ML. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2013;121(15):2854-63.
5. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. 2005;106(8):2912-9.
6. Mohty M, Housseau JL. Treatment of autologous stem cell transplant-eligible multiple myeloma patients: ten questions and answers. *Haematologica* [internet]. 2014;99(3):408-16. Disponible en: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2013.096149>
7. Auner HW, Garderet L, Kröger N. Autologous haematopoietic cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2015;171(4):453-62.
8. Brenner H, Gondas A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(5):2521-6.
9. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [internet]. 2015;21(11):1863-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4830270/pdf/nihms-770692.pdf>
10. Thanendrarajan S, Stein CK, Davies FE, Van Rhee F, Zangari M, Heuck C, et al. Defining the impact of tandem autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a case-match analysis in the total therapy trials. *Blood* [internet]. 2015;126(23):3182. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/3182.abstract>
11. Balsam L, Saad C, Arsene C, Fogel J. Impact of autologous stem cell transplantation on blood pressure and renal function in multiple myeloma patients. *J Natl Med Assoc* [internet]. 2017;109(3):182-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnma.2017.02.010>
12. Alyea E, Weller E, Schlossman R, Canning C, Mauch P, Ng A, et al. Outcome after autologous and allogeneic stem cell transplantation for patients with multiple myeloma: impact of graft-versus-myeloma effect. *Bone Marrow Transplant* [internet]. 2003;32(12):1145-51. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.bmt.1704289>
13. Kumar L, Gogi R, Patel AK, Mookerjee A, Sahoo RK, Malik PS, et al. Multiple myeloma with extramedullary disease: impact of autologous stem cell transplantation on outcome. *Bone Marrow Transplant* [internet]. 2017;52(10):1473-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2017.165>

14. McCarthy PL Jr, Hahn T, Hassebroek A, Bredeson C, Gajewski J, Hale G, et al. Trends in use of and survival after autologous hematopoietic cell transplantation in North America, 1995-2005: significant improvement in survival for lymphoma and myeloma during a period of increasing recipient age. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(7):1116-23.
15. Elstrom R, Martin P, Ostrow K, Barrientos J, Chadburn A, Furman R, et al. Response to second-line therapy defines the potential for cure in patients with recurrent diffuse large B-cell lymphoma: implications for the development of novel therapeutic strategies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010;10(3):192-6.
16. Jantunen E, Lemoli R. Preemptive use of plerixafor in difficult-to-mobilize patients: an emerging concept. *Transfusion.* 2012;52(4):906-14.

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y COGNITIVAS DE HEMATOONCÓLOGOS EN COLOMBIA RELACIONADAS CON EL SÍNDROME DEL 'BURNOUT'

Sociodemographic and cognitive characteristics of hematological oncologists in Colombia related to the burnout syndrome

► Laura Verónica Rodríguez Cifuentes¹, Patricia Hernández Zubieta², Javier Ignacio Godoy Barbosa³

¹ Magíster en Psicología, Universidad Católica de Colombia.

² Magíster en Psicología, Universidad Católica de Colombia.

³ Oncólogo clínico, Hospital Militar Central.

Resumen

Introducción: el *burnout* es un síndrome tridimensional caracterizado por agotamiento emocional, despersonalización y baja realización personal, con mayor prevalencia en trabajadores del área de la salud.

Objetivos: describir las características sociodemográficas y cognitivas de un grupo de hematooncólogos en Colombia relacionadas con el síndrome del *burnout*.

Método: estudio transversal descriptivo con un muestreo no probabilístico por conveniencia, realizado con 60 médicos especialistas en hematología, oncología y hematooncología vinculados a la ACHO. Los instrumentos utilizados fueron una encuesta de datos sociodemográficos y laborales de elaboración propia, cuestionario de esquemas de Young, inventario de pensamientos automáticos e inventario de *burnout* de Maslach.

Resultado: los resultados obtenidos mostraron la presencia de los esquemas cognitivos de autosacrificio y estándares inflexibles, así como las distorsiones de falacia de razón y de recompensa divina, presencia del *burnout* en niveles medios (M = 59,1), al igual que en las dimensiones de baja realización personal (M = 67,4), despersonalización (M = 59,6) y agotamiento emocional (M = 40,6). En relación con el género se encontró que las mujeres obtuvieron puntuaciones más altas de SB (M = 74,8) que los hombres (M = 53,7).

Conclusiones: los hematooncólogos evaluados podrían desarrollar niveles superiores del *burnout* a futuro, sobre todo las mujeres, por lo cual es necesario encaminar acciones de prevención al respecto.

Palabras clave: síndrome del *burnout* (D002055), variables cognitivas, variables sociodemográficas, hematólogos, oncólogos (D000072103).

Abstract

Introduction: Burnout is a three-dimensional syndrome characterized by emotional exhaustion, depersonalization and low personal achievement, with a higher prevalence among workers in the health area.

Objectives: To describe the sociodemographic and cognitive characteristics of a group of hemato-oncologists in Colombia related to the burnout syndrome.

Method: Descriptive cross-sectional study with a non-probabilistic sampling for convenience, carried out with 60 specialists in hematology, oncology and hemato-oncology linked to the ACHO. The instruments were a survey of sociodemographic and labor data of own elaboration, questionnaire of schemes of Young, inventory of automatic thoughts and the inventory of burnout of Maslach.

Result: The results of knowing the presence of self-sacrificing cognitive schemes and standards inflexible, as well as distortions of fallacy of reason and divine reward, presence of burnout in medium levels (M = 59.1), as in the dimensions of low personal fulfillment (M = 67.4), depersonalization (M = 59.6) and emotional exhaustion (M = 40.6). In relation to the gender that was found that women obtained higher SB (M = 74.8) than men (M = 53.7).

Recibido: 6 de octubre de 2017; **aceptado:** 22 de junio de 2018

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Laura Verónica Rodríguez Cifuentes. **Dirección:** Transversal 78C # 6B-82 Casa 13. **Teléfono:** 318 362 5253.

Correo electrónico: vrodriguez89@gmail.com

Conclusions: The hemato-oncologists are able to develop higher levels of burnout in the future, especially for women, which is why it is necessary to take preventive actions in this regard.

Key words: Burnout syndrome, cognitive variables, sociodemographic variables, hematologist, oncologists (D000072103).

Introducción

El estrés es uno de los problemas que más afecta a los seres humanos, sobre todo cuando está relacionado con la actividad laboral¹. La respuesta al estrés laboral crónico ha sido descrita como el síndrome del *burnout* (SB)², caracterizado por agotamiento emocional, despersonalización y baja realización personal³.

El *agotamiento emocional* es la experiencia en la que las personas sienten que ya no pueden dar más de sí mismos a nivel afectivo, es una situación de agotamiento de la energía o los recursos emocionales propios². La *despersonalización* se entiende como el desarrollo de actitudes, sentimientos y respuestas negativas, distantes y frías hacia los beneficiarios del propio trabajo y los colegas, irritabilidad y falta de motivación hacia el trabajo, cinismo e ironía⁴. La *baja realización personal* se refiere a sentimientos de incompetencia y carencia de logros y productividad en el trabajo, y sentido disminuido de autoeficacia⁵.

El SB es el resultante de la interacción de agentes del entorno social, laboral, y de características personales. Como parte de los factores laborales se encuentra relacionado con el clima y el bienestar laboral, el grado de autonomía, la ejecución en el trabajo, el apoyo social, la ambigüedad de rol y la falta de reciprocidad⁶, entre otros; mientras que los factores personales están asociados con variables sociodemográficas, como el sexo, la edad, el estado civil, la profesión, al igual que con características de personalidad y estrategias de afrontamiento.

Se cree que el sexo no es un fuerte predictor del SB, aunque a menudo los hombres obtienen mayores puntajes en la dimensión de despersonalización y las mujeres en agotamiento emocional, lo que puede estar relacionado con estereotipos de sexo según roles⁷. Para la edad, las personas jóvenes reportan mayores niveles de SB, siendo más vulnerables en los primeros años de su carrera profesional⁸.

Para el estado civil, las personas solteras tienen mayor probabilidad de padecer SB a diferencia de las personas casadas o con pareja estable, e incluso hasta mayor que personas divorciadas, y más aún si tienen hijos, lo que sugiere que el soporte familiar amortigua

los efectos del estrés laboral y anula la sobreimplicación en el trabajo⁹. Aparte del factor protector que se considera la familia, se ha planteado la importancia que tienen las relaciones sociales sobre el efecto de los estresores laborales, es básico que exista un apoyo social que le permita a las personas sentirse queridas, valoradas y cuidadas, de ahí la relevancia de las actividades extralaborales¹⁰.

En una investigación llevada a cabo con 11.530 profesionales de la salud de habla hispana residentes en España y Latinoamérica, se encontró que la prevalencia global de SB de la muestra fue del 11,4%. La prevalencia del SB en mujeres fue mayor que en los hombres; en la dimensión de agotamiento emocional, las mujeres puntuaron un 12% por encima de los hombres, pero obtuvieron menores niveles en las dimensiones de baja realización personal y despersonalización. En cuanto al estado civil, se evidenció mayor presencia en las personas solteras (14,6%); sin embargo, esta variable no mantuvo una asociación estadísticamente significativa con el SB, al igual que la edad¹¹.

La profesión ha sido una de las variables más importantes en el estudio del SB; las ocupaciones más vulnerables son aquellas centradas en proporcionar servicios a personas, como el área de la salud, aunque a lo largo de los últimos años el interés por estudiar el SB se ha extendido a otras profesiones¹². Las especialidades médicas con mayor riesgo de SB son aquellas que generan alta presión emocional por las características propias de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes, como es el caso del área de oncología¹³.

Según la revista oficial de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, los estudios sobre el SB sugieren una prevalencia del 35% entre los oncólogos médicos, del 38% en los oncólogos de radiación (radioterapeutas) y del 28% al 36% entre los oncólogos cirujanos¹⁴. De hecho, en una investigación metaanalítica con estudios que evaluaron la presencia del SB en los profesionales que proveen cuidado y atención a pacientes con cáncer, se identificaron 461 estudios que cumplían con ciertos criterios, de los cuales se tuvieron en cuenta 10, que representaban 2.375 participantes en total. Los resultados mostraron una prevalencia global de agotamiento

emocional del 36%, despersonalización del 34% y baja realización personal del 25%, lo que demuestra heterogeneidad entre los estudios, y un alto nivel de SB en general en esta población¹⁵.

Otra de las variables a nivel personal está relacionada con los recursos psicológicos; desde los modelos cognitivos del estrés se otorga especial importancia a variables cognitivas como moduladoras del SB, ya que, aunque existen presiones y demandas ambientales que producen estrés en casi todas las personas, son las diferencias individuales las que determinan la sensibilidad y vulnerabilidad a ciertos tipos de acontecimientos¹⁶. El modelo cognitivo plantea la existencia de patrones cognitivos estables que dan forma a un perfil cognitivo característico¹⁷, patente en ámbitos de esquemas, procesos (distorsiones cognitivas) y productos (pensamientos automáticos)¹⁸.

Los esquemas son estructuras cognitivamente estables que dictan los cursos de acción y de interpretación de las situaciones¹⁹, guían los pensamientos, sentimientos y conductas, mediante la interpretación de las demandas ambientales¹⁸. Dentro de los procesos se encuentran las *distorsiones cognitivas*, alteraciones en la forma de ver los hechos que buscan que la realidad sea coherente o se ajuste a las creencias no razonables de los individuos²⁰, y que operan a través de los esquemas. Los *pensamientos automáticos* son mensajes (pensamientos e imágenes)²⁰ que representan las conclusiones obtenidas por las personas basándose en las reglas del procesamiento de información a las que siguen²¹.

Con relación a variables cognitivas y al SB, se desarrolló una investigación con docentes de secundaria de Madrid; esta pretendía analizar la relación entre algunas consecuencias del malestar docente y variables de tipo cognitivo como las creencias irracionales y la autoeficacia. Se encontró que el 32% de la muestra presentó un alto nivel de estrés de rol y aproximadamente un 23% mostró elevado SB; aquellos profesores que tuvieron las puntuaciones más altas en creencias irracionales obtuvieron puntuaciones superiores en estrés del rol, somatización, SB y depresión. Sin embargo, la percepción de eficacia correlacionó negativamente con SB²².

El interés por este trabajo obedece a la responsabilidad de generar intervenciones tempranas sobre el síndrome en profesionales de la salud, en

especial para los futuros hematooncólogos, que se vinculan de manera permanente con el sufrimiento y la muerte.

Teniendo en cuenta la anterior revisión teórica e investigativa, el objetivo de esta investigación fue describir las características sociodemográficas y cognitivas de un grupo de hematooncólogos en Colombia relacionadas con el síndrome del burnout.

Materiales y métodos

Esta investigación es de corte transversal descriptivo, puesto que no se realizó manipulación de variables, los datos fueron recopilados en un único momento²³. Se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, los criterios de elegibilidad fueron: a) ser médicos especializados en hematología, oncología y hematooncología; b) estar afiliados de manera activa a la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO); c) informar sobre su interés por participar de manera voluntaria en la investigación. La muestra estuvo conformada por 60 médicos especialistas de los 189 participantes potencialmente elegibles. Los instrumentos aplicados fueron los siguientes:

- Encuesta de datos sociodemográficos y laborales (elaboración propia).
- Maslach *Burnout* Inventory (MBI): desarrollado por Maslach y Jackson (1981) y validado para población colombiana por Castrillón (2013)²⁴. Es un instrumento autoaplicable que consta de 20 ítems de los 22 propuestos inicialmente por los autores; está conformado por tres dimensiones: baja realización personal (RP), despersonalización (DP) y agotamiento emocional (AE); cuenta con opción de respuesta tipo Likert, que oscila entre 1 y 5, la cual va de nunca a diariamente. En cuanto a los referentes psicométricos, el coeficiente Alfa de Cronbach de la prueba total es de 0,79 y para las dimensiones es de 0,80 para RP, 0,67 para DP y 0,70 para AE. Un resultado global o por factor que esté por encima del percentil 75 es un indicador de su presencia, por encima del percentil 85 es un indicador de presencia severa de cada factor o de *burnout* total.
- Young Schema Questionnaire-Short Form (YSQ-SF): elaborado por Young (1998) y validado para población colombiana por Londoño *et al.* (2012)²⁵. Es un instrumento de libre acceso, autoaplicable,

que contiene 75 ítems mediante los cuales se identifican 15 esquemas desadaptativos: privación emocional (M = 9,61), abandono (M = 13,03), desconfianza/maltrato (M = 11,21), defectuosidad (M = 7,44), aislamiento social (M = 10,74), fracaso (M = 8,18), dependencia (M = 7,99), vulnerabilidad (M = 11,86), apego (M = 9,81), subyugación (M = 8,64), autosacrificio (M = 12,33), inhibición emocional (M = 10,54), estándares inflexibles (M = 14,81), grandiosidad (M = 13,17) y autocontrol insuficiente (M = 10,77). Las opciones de respuesta están diseñadas bajo una escala tipo Likert, que oscila entre 1 (totalmente falso) y 6 (me describe perfectamente). En cuanto a los referentes psicométricos, el coeficiente Alfa de Cronbach de la prueba total es de 0,95 y para los 15 esquemas está entre 0,74 y 0,89.

- Inventario de pensamientos automáticos (IPA): desarrollado por Ruiz y Luján (1991), como se citó en Ruiz e Imbernon (1999)²⁶, inventario de libre acceso, autoaplicable, que identifica los principales tipos de pensamientos automáticos agrupados en 15 distorsiones cognitivas. Consta de 45 ítems, con opción de respuesta tipo Likert, que oscila entre 0 y 3; se considera que una puntuación por encima de dos puntos indica la presencia de la distorsión en la actualidad, por encima de seis puntos puede ser indicador de una forma particular de interpretar los hechos.

Procedimiento

Inicialmente se estableció un convenio interinstitucional entre la ACHO y la Universidad Católica de Colombia para el desarrollo de la investigación. La aplicación de los instrumentos se llevó a cabo de manera física en el marco del Segundo Congreso de Investigación en Hematología y Oncología, en la ciudad de Santa Marta, en agosto de 2015; los especialistas que de forma voluntaria estuvieron interesados en participar firmaron el consentimiento informado y autodiligenciaron los instrumentos. Posteriormente, vía correo electrónico se envió información de la investigación y con aquellos profesionales que contestaron informando su interés en participar se coordinó el envío del consentimiento informado y las pruebas para diligenciarlas de manera física y luego devolverlas a las investigadoras.

Estadística

El análisis estadístico se llevó a cabo por medio del programa SPSS 20, los datos recolectados se analizaron de forma descriptiva, lo que permite identificar el comportamiento de las variables medidas para una mayor aproximación a la comprensión del fenómeno de estudio.

Resultados

La tabla 1 muestra la información descriptiva a nivel sociodemográfico.

Con respecto a la información laboral, es importante destacar que las puntuaciones medias indicaron que los hombres consideran que su trabajo es valorado por otros (M = 4,55, DE = 0,62), mientras que las puntuaciones de las mujeres fueron menores (M = 3,86, DE = 0,63), ubicándose en un rango regular según la escala de calificación. Del mismo modo, en la valoración de la remuneración económica, los hombres mostraron una valoración satisfactoria (M = 4,02, DE = 0,78), mientras que las mujeres obtuvieron puntuaciones medias más bajas (M = 3,46, DE = 0,83), situándose en un rango regular según la escala de calificación.

Variables cognitivas

Los resultados obtenidos en las variables cognitivas permiten evidenciar en los médicos hematooncólogos puntuaciones por debajo de los valores de referencia en la mayoría de los esquemas mal adaptativos, excepto en los esquemas de estándares inflexibles, en los cuales se obtuvo una media de 15,91 con un valor de referencia de 14,81, y el esquema de autosacrificio con una media obtenida de 12,78 y valor de referencia de 12,33. El esquema de autosacrificio está relacionado con la voluntad de satisfacer las necesidades de los demás en situaciones cotidianas, lo que puede generar la sensación de que las propias necesidades no se satisfacen adecuadamente; y el esquema de estándares inflexibles sugiere el esfuerzo por alcanzar estándares muy altos de conducta y desempeño, generalmente dirigidos a evitar la crítica, así como perfeccionismo, entendido como atención desmedida a los detalles o subestimación del buen desempeño y en una actitud hipercrítica hacia sí mismo y hacia los demás. Es importante mencionar que las mujeres obtuvieron puntuaciones medias más altas que los hombres en estos autoesquemas, lo cual indicaría posiblemente

Variable	N	%
Variables demográficas		
<i>Lugar de nacimiento</i>		
Bogotá	28	46,7%
Barranquilla	9	15,0%
Cali	7	11,7%
Medellín	3	5%
Otro	13	21,7%
<i>Lugar de trabajo</i>		
Bogotá	37	61,7%
Cali	8	13,3%
Medellín	5	8,3%
Barranquilla	3	5%
Otros	7	11,7%
<i>Sexo</i>		
Masculino	45	75%
Femenino	15	25%
<i>Edad</i>		
30 a 40 años	23	38,3%
41 a 50 años	19	31,7%
51 a 60 años	14	23,3%
61 a 70 años	4	6,7%
Variables familiares		
<i>Estado civil</i>		
Soltero	12	20%
Casado	43	71,7%
Unión libre	3	5%
Separado	2	3%
<i># hijos</i>		
0	20	33,3%
1	7	11,7%
2	21	35%
3	11	18,3%
4	1	1,7%
<i>Dinámica familiar</i>		
Regular	1	1,7%
Satisfactoria	20	33,3%
Muy satisfactoria	39	65%
Variables relacionadas con hábitos		
<i>Consumo de cigarrillo</i>		
Sí	2	3,3%
No	58	96,7%
<i>Consumo de alcohol</i>		
Sí	16	26,7%
No	44	73,3%
<i>Consumo de otras sustancias</i>		
Sí	2	3,3%
No	58	96,7%
<i>Aumento de consumo en el último año</i>		
Sí	5	8,3%
No	55	91,7%
<i>Estado de salud</i>		
Regular	8	13,3%
Buena	28	46,7%
Excelente	24	40%

Variable	N	%
<i>Actividades de ocio</i>		
Actividad física	39	65%
Lectura	12	20%
Actividades familiares	5	8,3%
Viajes	6	10%
Música, cine y televisión	18	30%
Variables relacionadas con la formación profesional		
<i>Especialidad</i>		
Hematología	12	20%
Oncología	17	28,3%
Hematooncología	27	45%
Hematooncología pediátrica	4	6,7%
<i>Tiempo de egresado</i>		
1-3 años	10	16,7%
3-6 años	9	15,0%
6-9 años	13	21,7%
>9 años	28	46,7%
<i>Percepción de exigencia de actualización</i>		
Nada exigente	1	1,7%
Poco exigente	1	1,7%
Regular	5	8,3%
Exigente	21	35,0%
Muy exigente	32	53,3%
Variables laborales		
<i>Horas de trabajo a la semana</i>		
30-40 horas	21	35,0%
41-50 horas	20	33,3%
>50 horas	19	31,7%
<i>Entidades a las que se encuentra vinculado</i>		
1	26	43,3%
2	26	43,3%
3	8	13,3%
<i>Incapacidad durante el último año</i>		
Sí	12	20%
No	48	80%
<i>Percepción experiencia profesional</i>		
Poco satisfactoria	1	1,7%
Regular	7	11,7%
Satisfactoria	24	40,0%
Muy satisfactoria	28	46,7%
<i>Percepción de la valoración de su trabajo por parte de otros</i>		
Regular	7	11,7%
Valorado	23	38,3%
Muy valorado	30	50,0%
<i>Percepción recompensa económica</i>		
Nada satisfactoria	1	1,7%
Poco satisfactoria	1	1,7%
Regular	15	25,0%
Satisfactoria	30	50,0%
Muy satisfactoria	13	21,7%

que las mujeres perciben en mayor medida que las necesidades de otros están por encima de las suyas y además tienden a exigirse más a sí mismas, y a mostrarse perfeccionistas y autocríticas.

Adicionalmente, se encontró que las mujeres obtuvieron puntuaciones elevadas en el esquema de defectuosidad con una media de 8,06 (DE = 5,02), teniendo como valor de referencia una media de 7,44, lo cual podría indicar una tendencia a percibirse como inapropiadas, sensibles a la crítica. Así mismo, otro esquema que reflejó puntuaciones por encima del valor de referencia fue el de subyugación (M = 8,64), tanto en hombres (M = 9,06, DE = 4,50) como en mujeres (M = 9,13, DE = 4,85), lo cual sugiere posiblemente una tendencia a evitar mostrar reacciones emocionales por temor a las consecuencias a nivel social.

En cuanto a las distorsiones cognitivas, los resultados muestran puntuaciones por encima de dos puntos en las distorsiones de falacia de recompensa divina (M = 2,7) y falacia de razón (M = 2,0). La primera hace referencia a la tendencia a no buscar soluciones a situaciones específicas suponiendo que la situación mejorará de manera mágica en el futuro, sin que se tomen acciones reales encaminadas a la resolución de dichas situaciones; y la segunda, a la tendencia a probar de forma frecuente, ante un desacuerdo con otra persona, que el punto de vista de uno es el correcto, sin tener en cuenta los argumentos del otro²⁶; en este aspecto nuevamente las mujeres obtuvieron puntuaciones medias más altas que los hombres.

Síndrome del 'burnout'

Con respecto al SB, se encontró una media total de 59,1; en la escala de baja realización personal, 67,4; en despersonalización, 59,6; y en agotamiento emocional, 40,6, puntuaciones que sugieren la presencia del síndrome total en un rango promedio; sin embargo, porcentualmente, se encuentra que el 40% de la muestra presentó puntuaciones por encima del percentil 75, indicando una presencia del síndrome en niveles altos y mostrando, además, la posibilidad que tienen los demás participantes de desarrollar el síndrome a ese nivel. De nuevo se hallaron puntuaciones más altas del síndrome en general y en cada una de sus dimensiones en las mujeres, así como en aquellos participantes con edades comprendidas entre los 30 y los 40 años, mientras que los participantes con edades comprendidas entre los 61

y 70 años presentaron las puntuaciones más bajas; con respecto a la especialidad médica, los hematooncólogos fueron quienes reportaron puntuaciones más altas que el resto de las especialidades; de igual forma, los profesionales que tienen menor tiempo de egresados obtuvieron las puntuaciones más altas en el SB y sus dimensiones.

Discusión

El objetivo de esta investigación fue describir las características sociodemográficas y cognitivas de profesionales de hematología y oncología en Colombia relacionadas con el SB. A nivel sociodemográfico es importante destacar que, en lo referente a la profesión y el ejercicio laboral, las mujeres perciben que su trabajo no es tan valorado por parte de otros como los hombres y, así mismo, que la remuneración económica que reciben no es tan satisfactoria. Lo anterior eleva la inquietud asociada con el rol profesional entre hombres y mujeres en labores donde existe un alto nivel de responsabilidad, en este caso centrado en los enfermos.

En cuanto a los componentes cognitivos, los resultados obtenidos en esta investigación señalan que los médicos especialistas no presentan esquemas mal adaptativos, dando cuenta de una funcionalidad cognitiva en términos de creencias, emociones y conductas asociadas a la interpretación de demandas ambientales. Aunque de acuerdo con las puntuaciones, es posible establecer una tendencia a interpretar los eventos bajo los esquemas de autosacrificio y estándares inflexibles, sobre todo en las mujeres, quienes obtuvieron puntuaciones más altas que los hombres, tanto en estos esquemas como en defectuosidad y subyugación.

Con referencia a los procesos de la estructura cognitiva, es decir, las distorsiones, esta investigación permitió identificar tendencia a presentar errores en el procesamiento de la información relacionados con la falacia de razón y recompensa divina (así como en los datos anteriores, con mayores puntuaciones en las mujeres). Dichas distorsiones pueden estar reforzando los esquemas identificados; en el caso de la falacia de razón, es posible que esté retroalimentando al esquema de estándares altos e inflexibles, en función de dar la razón a los propios argumentos, generados por la necesidad de perfeccionismo y autoexigencia. Frente a lo anterior, es fundamental tener en cuenta lo planteado por Prieto (2011)²⁷, quien refiere que las creencias de

inadecuación, como la comparación constante con los demás, los pensamientos de inutilidad, junto con un elevado nivel de autoexigencia, el temor por cometer errores o ser valorado negativamente por los demás, correlacionan con mayores síntomas de SB que otras creencias.

De esta forma, con respecto al SB los resultados mostraron niveles promedio en cuanto a la presencia del síndrome total ($M = 59,1$) y cada una de sus dimensiones en los médicos hematooncólogos evaluados, sobre todo en la dimensión de baja realización personal ($M = 67,4$); aunque porcentualmente se encontraron altos niveles en el 40% de los médicos hematooncólogos, es importante tener en cuenta las puntuaciones obtenidas en la escala de baja realización personal, ya que algunos modelos explicativos del SB, como el de Gil-Monte, plantean el inicio del SB con la aparición de baja realización personal (dimensión cognitiva) y paralelamente altos niveles de agotamiento emocional (dimensión emocional), de tal forma que las actitudes de despersonalización que siguen a esos síntomas se consideran como una estrategia de afrontamiento desarrollada ante la experiencia de estrés crónico.

Los resultados obtenidos en esta investigación coinciden con lo encontrado por Torres y Guarino (2013)²⁸ en su investigación, quienes evaluaron el síndrome en 93 médicos oncólogos venezolanos y encontraron una presencia moderada ($M = 60,7$), con mayores puntuaciones en realización personal ($M = 38,4$). Lo anterior posiblemente está relacionado con los factores personales como moduladores del síndrome, en este caso la profesión; Gálvez, Moreno y Mingote (2010)¹³ refieren que los profesionales de salud del área de oncología presentan un mayor riesgo de SB, debido a que generan alta presión emocional por las características propias de la enfermedad y el pronóstico de los pacientes.

Continuando con los factores personales predictores del síndrome, a nivel teórico se ha planteado que el sexo no parece ser un fuerte predictor del SB y que generalmente los hombres obtienen mayores puntajes en la dimensión de despersonalización y las mujeres en agotamiento emocional^{5,7}; en esta investigación se encontró que las mujeres obtuvieron puntuaciones más altas tanto en la evaluación global como en las dimensiones de baja realización personal, despersonalización y agotamiento emocional, lo que puede estar relacionado con la 'doble presencia', pues, aparte de

la presión laboral, las mujeres enfrentan las demandas domésticas y familiares que favorecen el estrés, y de cierta manera son responsables de la desigualdad laboral entre hombres y mujeres. Esto ya que las obligaciones domésticas pueden limitar a las mujeres en función de tiempo y acceso a puestos de dirección²⁹, por lo que su estatus laboral disminuye a medida que aumentan sus obligaciones sociales; es posible que esta explicación coincida con la percepción que mostraron las mujeres que participaron en esta investigación sobre la valoración de su trabajo y la remuneración salarial.

La edad ha sido considerada como otra variable predictora del SB, puesto que se cree que las personas pueden ser más vulnerables en los primeros años de carrera profesional⁸; en este caso los médicos especialistas con edades entre los 30 y 40 años, egresados de su especialidad hace tres años o menos, presentaron puntuaciones medias más altas de SB, tanto en baja realización personal como en despersonalización y agotamiento emocional, lo cual estaría relacionado con lo planteado por Maslach (2009)⁵ sobre la probabilidad que tienen las personas más jóvenes y, por lo tanto, con corta experiencia profesional de presentar el síndrome. Esto corresponde a lo reportado por Latorre y Saenz (2009)³⁰ en el estudio sobre perfil epidemiológico del SB en docentes en México, donde establecieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad, puesto que en los menores de 30 años obtuvieron una prevalencia del 63%, que va descendiendo en los mayores de 31 años y se desplaza de nuevo a niveles superiores de estrés pasados los 50 años; de tal forma que podría afirmarse que, independientemente de la profesión, la edad continúa siendo una variable asociada al SB.

En conclusión, la presente investigación, además de permitir la caracterización a nivel sociodemográfico y cognitivo de la muestra, contribuyó a establecer la relevancia que tendría para los hematooncólogos el tema del síndrome del *burnout* a partir del ejercicio profesional en funciones asociadas con el cuidado de los enfermos y el sufrimiento relacionado con enfermedades como el cáncer, sobre todo las mujeres, dando respaldo a los planteamientos teóricos y empíricos sobre el SB. Lo anterior conllevaría la necesidad de establecer programas de prevención para los especialistas asociados, teniendo en cuenta el rol de la mujer en este gremio, debido a que las puntuaciones de

desajuste en las escalas de valoración y en las escalas de tipo cognitivo mostraron mayor presencia en ellas. Otro factor que se reconoció en esta investigación corresponde a la edad, puesto que, a más temprana edad y menor tiempo de egreso de la especialidad, se presentan mayores puntuaciones frente al nivel del SB. Por esto sería importante que en los procesos de formación de los especialistas se pueda trabajar en el fortalecimiento de habilidades que les permitan hacer frente a la presión laboral que implican los primeros años de ejercicio profesional, aún más teniendo en cuenta que en el país continúa aumentando la prevalencia de cáncer, lo que resalta la necesidad de contar con profesionales altamente calificados en los niveles académico, laboral y psicológico.

Finalmente, esta y otras investigaciones han mostrado la relevancia de acoger variables que puedan estar asociadas con el SB, motivo por el cual también sería pertinente que a nivel de riesgos psicosociales se contemplen estrategias para prevenir y mitigar el síndrome en los trabajadores, lo que implica una tarea interdisciplinaria, que compete también a los psicólogos enfocados en las áreas asistenciales y organizacionales, y a las entidades gremiales de cada especialidad médica.

Frente a las limitaciones de la investigación, es preciso mencionar que no es posible generalizar los resultados a todos los médicos hematooncólogos colombianos, debido a que se contó con una muestra reducida por bajos niveles de participación.

Aspectos éticos

Esta investigación se desarrolló según el marco normativo de la Ley 1090 de 2006, que reglamenta el ejercicio de la psicología en Colombia y dicta el Código Deontológico y Bioético. Así mismo, la Ley 1581 de 2012, bajo la cual se dictan las disposiciones generales para la protección de datos personales, y la Resolución 8430 de 1993, según la cual esta investigación se cataloga con un riesgo mínimo, ya que no implicó intervención o modificación intencionada de variables biológicas, psicológicas o sociales de los participantes; únicamente se emplearon registros de datos a través de la aplicación de pruebas de diagnóstico a nivel psicológico. De acuerdo con las disposiciones anteriores, se elaboró y solicitó a los participantes el consentimiento informado.

La investigación fue revisada y aprobada por el comité de ética de la Universidad Católica de Colombia como parte de los requerimientos establecidos en convenio interinstitucional entre la ACHO y la Universidad.

Fuente de financiación del estudio

La ACHO financió el estudio según convenio de cooperación en investigación para el acceso a la muestra y el análisis de resultados.

Conflictos de interés

No se definen conflictos de interés por entidades gubernamentales o privadas. Según convenio entre la Universidad Católica de Colombia y la ACHO, los datos pertenecen a esta última.

Referencias

1. Salazar CA. Aspectos normativos en la legislación colombiana para la determinación como enfermedad profesional del estrés laboral. *Revista CES Salud Pública* [internet]. 2011 [citado 2017 oct 2]; 2(1):85-90. Disponible en: http://revistas.ces.edu.co/index.php/ces_salud_publica/article/view/1452/915
2. Gil-Monte P. El síndrome de quemarse por el trabajo (burnout): una perspectiva histórica. En: Gil-Monte P, Moreno B, compiladores. *El síndrome de quemarse por el trabajo (burnout): grupos profesionales de riesgo*. Madrid: Pirámide; 2007. p. 21-41.
3. Maslach C. *Burnout: the cost of caring*. Los Altos, CA: ISHK Maloor Books; 2003.
4. Napione M. ¿Cuándo se 'quema' el profesorado de secundaria? España: Ediciones Díaz de Santos; 2008.
5. Maslach J. Comprendiendo el burnout. *Revista Ciencia y Trabajo* [internet]. 2009 [citado 2017 oct 2]; 11(32):37-43. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/41126168_Comprendiendo_el_Burnout
6. Ortega C, López F. El *burnout* o síndrome de estar quemado en los profesionales sanitarios: revisión y perspectivas. *International Journal of Clinical and Health Psychology* [internet]. 2004 [citado 2017 oct 2]; 4(1):137-60. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/337/33740108.pdf>.
7. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Annu Rev Psychol* [internet]. 2001 [citado 2017 oct 2]; 52:397-422. Disponible en: <http://www.wilmar-schaufeli.nl/publications/Schaufeli/154.pdf>
8. Jiménez J, Betancor L. El síndrome del *burnout* como riesgo psicosocial. Disponible en: <http://www.prevencionintegral.com/actualidad/editorial/2013/05/26/sindrome-del-burnout-como-riesgo-psicosocial>
9. Cáceres G. Prevalencia del síndrome del *burnout* en personal sanitario militar [tesis doctoral]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2006.
10. Martínez A. El síndrome del burnout. Evolución conceptual y estado actual de la cuestión. *Vivat Academia Revista de Comunicación* [internet]. 2010 [citado 2017 oct 2]; (112):1-39. Disponible en: <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/vivataca/numeros/n112/PDFs/Anbelacop.pdf>

11. Grau A, Flichtentrei D, Suñer R, Prats M, Braga F. Influencia de factores personales, profesionales y transnacionales en el síndrome del *burnout* en personal sanitario hispanoamericano y español. *Revista Española Salud Pública* [internet]. 2009 [citado 2017 oct 2]; 83(2):251-30. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=17083206>
12. Torres B, San Juan C, Rivero A, Herce C, Achucarro Y. *Burnout* profesional: ¿un problema nuevo? Reflexiones sobre el concepto y su evaluación. *Revista de Psicología del Trabajo y las Organizaciones* [internet]. 1997 [citado 2017 oct 2]; 13(1):1-29. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/274393352_Burnout_profesional_Un_problema_nuevo_Reflexiones_sobre_el_concepto_y_su_evaluacion
13. Gálvez M, Moreno B, Mingote J. El desgaste profesional del médico: revisión y guía de buenas prácticas. *El vuelo de Ícaro*. España: Ediciones Díaz de Santos; 2009.
14. Shanafelt T, Dyrbye L. Oncologist burnout: causes, consequences, and responses. *J Clin Oncol* [internet]. 2012 [citado 2017 oct 2]; 30(11):1235-41. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2011.39.7380>
15. Trufelli DC, Bensi CG, García JB, Narahara JL, Abrão MN, Diniz RW, et al. Burnout in cancer professionals: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care* [internet]. 2008 [citado 2017 oct 2]; 17(6):524-31. Disponible en: http://www.academia.edu/13653261/Burnout_in_cancer_professionals_a_systematic_review_and_meta-analysis
16. Lazarus R, Folkman S. *Estrés y procesos cognitivos*. Barcelona: Martínez Roca; 1986.
17. Beck A, Freeman A. *Terapia cognitiva de los trastornos de personalidad*. Buenos Aires: Paidós Ibérica S.A.; 1995.
18. Clark D, Beck A. Estado de la cuestión en la teoría y la terapia cognitiva. En: Caro I, compilador. *Manual de psicoterapias cognitivas*. Barcelona: Paidós; 1997. p. 119-27.
19. Caro I. *Hacia una práctica eficaz de las psicoterapias cognitivas. Modelos y técnicas principales*. España: Descleé de Brower S.A.; 2011.
20. Beriso A, Plans B, Sánchez M, Sánchez D. *Cuadernos de terapia cognitivo-conductual. Una orientación pedagógica e integradora. Estrategias cognitivas para sentirse bien*. Madrid: EOS; 2003.
21. Freeman A, Oster C. *Terapia cognitiva de la depresión*. En: Cabello V, editor. *Manual para el tratamiento cognitivo-conductual de los trastornos psicológicos*. Vol. 1. Madrid: Siglo Veintiuno; 1997. p. 543-74.
22. Bermejo L. Variables cognitivas mediadoras en el malestar docente. *Mapfre Medicina* [internet]. 2007 [citado 2017 oct 2]; 18(1):4-17. Disponible en: <http://www.mapfre.com/ccm/content/documentos/fundacion/salud/revista-medicina/vol18-n1-art4-estres-profesor.pdf>
23. Hernández R, Fernández C, Baptista P. *Metodología de la investigación*. México: McGraw-Hill; 2010.
24. Castrillón, D. Propiedades psicométricas del Maslach Burnout Inventory en población colombiana. *Acta Colombiana de Psicología*. 2013 (en prensa).
25. Londoño N, Schnitter M, Marín C, Calvete E, Ferrer A, Maestre K, et al. Young Schema Questionnaire-Short Form: validación en Colombia. *Universitas Psychologica* [internet]. 2012 [citado 2017 oct 2]; 11(1):147-64. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-92672012000100012&script=sci_arttext&lng=en
26. Ruiz J, Imbernon J. Sentirse mejor: cómo afrontar los problemas emocionales con la terapia cognitiva. 2ª ed. [internet]. Disponible en: www.psicologia-online.com
27. Prieto M. Estrés y ansiedad en profesores. *Revista Crítica* [internet]. 2011 [citado 2017 oct 2]; 61(974):42-5. Disponible en: http://www.revista-critica.com/administrador/components/com_avzrevistas/pdfs/e80b23dbdecd08c-1871d57a0507c0554-974-Emociones-que-nos-rompen-ansiedad-y-depresi--n---jul.ago.2011.pdf
28. Torres B, Guarino L. Diferencias individuales y *burnout* en médicos oncólogos venezolanos. *Universitas Psychologica*. 2013;12(1):95-104.
29. Moreno-Jiménez B, Garrosa Hernández E. *Salud laboral, riesgos laborales, psicosociales y bienestar laboral*. Madrid: Pirámide; 2013.
30. Latorre I, Sáez J. ¿Cuál es el perfil epidemiológico de padecer burnout en profesores no universitarios de la región de Murcia? *Reifop* [internet]. 2009 [citado 2017 oct 2]; 12(1):77-83. Disponible en: http://www.aufop.com/aufop/uploaded_files/articulos/1240872812.pdf

Factor V Leiden y otras trombofilias, frecuencia en un centro de alta complejidad de Cali (Colombia)

Factor V Leiden and other thrombophilias, frequency in a center of Cali (Colombia) high complexity

► Juan Camilo Baena¹, Angélica María Murcia², María Alejandra Franco³, Isabella Moreno³, Joaquín Donaldo Rosales⁴, Andrés Castro⁵, Robinson Pacheco⁶

¹ Universidad Icesi, convenio Fundación Valle del Lili, Servicio de Medicina Interna, Cali (Colombia).

² Universidad CES, convenio Fundación Valle del Lili, Servicio de Medicina Interna, Cali (Colombia).

³ Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud, Cali (Colombia).

⁴ Fundación Valle del Lili, Servicio de Hematología, Cali (Colombia).

⁵ Fundación Valle del Lili, Centro de Investigaciones Clínicas, Cali (Colombia).

⁶ Universidad Icesi, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Salud Pública, Cali (Colombia).

Resumen

Objetivo: describir la frecuencia, características sociodemográficas y clínicas en pacientes adultos con sospecha de trombofilia con los siguientes diagnósticos: mutación factor V Leiden y G20210A de la protrombina, déficit de: proteínas C, S y antitrombina III, e hiperhomocisteinemia, en un hospital de alta complejidad en Cali (Colombia) entre 2011 y 2014.

Métodos: se realiza un estudio de corte transversal, analizando los registros de pacientes a quienes se les evaluó la mutación factor V Leiden a través de rPCR. Se calculó la distribución de los datos en las variables numéricas utilizando la prueba de Shapiro-Wilk y se presentaron con medidas de tendencia central y dispersión según correspondiera. Los grupos se compararon a través de la prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher.

Resultados: el factor V Leiden se presentó en el 8,4% de los pacientes con trombosis, todos heterocigotos. Los miembros inferiores, la retina y los accidentes cerebrovasculares representaron más del 70% de las trombosis. La alteración más frecuente en individuos con trombosis fue la hiperhomocisteinemia (34,4%), seguida de déficit de proteína S (19,8%), antitrombina III (11,3%), mutación G20210A de la protrombina (4,3%) y déficit de proteína C (2,7%).

Conclusión: en este estudio la frecuencia de factor V Leiden y la mutación G20210A fueron menores a lo reportado por la literatura. Estas trombofilias no explican la mayoría de las trombosis idiopáticas que son evaluadas en la población. Es necesario efectuar un adecuado diagnóstico diferencial y estudiar la presencia de trombofilias en grupos de riesgo, a fin de identificar eventos adquiridos y disminuir complicaciones.

Palabras clave: factor V, protrombina, trombofilia, trombosis de la vena, deficiencia de la proteína C, deficiencia de antitrombina III, Colombia.

Abstract

Objective: To describe the frequency, and sociodemographic and clinical characteristics of adult patients with suspected thrombophilia with the following diagnostics: V Leiden mutation factor and the prothrombin 20210GA, and deficit of: protein C, S and antithrombin III, and hyperhomocysteinemia in a high complexity hospital in Cali, Colombia, between 2011 and 2014.

Methods: A cross-sectional study was carried out analyzing the records of patients who were assessed for the V Leiden mutation factor, via rPCR. The distribution of the numerical variables was evaluated using the Shapiro-Wilk test and these were presented with measures of central tendency and dispersion, as appropriate. The groups were compared using the Chi-squared test and the Fisher exact test.

Results: The V Leiden factor was present in 8.4% of patients with thrombosis, all heterozygous. Lower limb, retina and cerebrovascular events accounted for more than 80 per cent of the thrombosis cases. The most frequent alteration in individuals with thrombosis was hyperhomocysteinemia (34.4%), followed by a deficit of protein S (19.8%), antithrombin III (11.3%), G20210A prothrombin mutation (4.3%) and deficit of protein C (2.7%).

Recibido el 14 de julio de 2017; aceptado el 30 de agosto de 2017

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Angélica María Murcia Pulido, MD. Dirección: Calle 17 # 86-96 Cali (Colombia). Teléfono: 310 758 5861.

Correos electrónicos: angieemp@hotmail.com, jenseitsdesgraves@hotmail.com

Conclusion: In this study, the frequency of the V Leiden factor and the G20210A mutation were lower than those reported in the literature. These thrombophilias do not explain most of the cases of idiopathic thrombosis that are evaluated in our environment. It is necessary to perform an adequate differential diagnosis and study the presence of thrombophilias are studied in at-risk groups in order to reduce complications.

Key words: Factor V, prothrombin, thrombophilia, venous thrombosis, protein C deficiency, antithrombin III deficiency, Colombia.

Introducción

El tromboembolismo venoso es considerado una causa mayor de morbimortalidad, que afecta aproximadamente a 2 de cada mil personas-año en el mundo^{1,2}. Para Latinoamérica, los datos no se encuentran consolidados, sin embargo, algunos estudios en pacientes hospitalizados estiman tasas de incidencia del 0,7 por mil personas-año con tasas de mortalidad de hasta un 19% en Argentina y un 14,1% en Brasil². Su etiología es multicausal y el riesgo para trombosis venosa está relacionado con la susceptibilidad a la hipercoagulabilidad, genética o adquirida, que presenta cada individuo³. Los estados procoagulantes heredados, también conocidos como trombofilias, pueden ser causados por pérdida de la función de las vías anticoagulantes naturales, como deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteínas C y S, o ganancia en las vías procoagulantes, explicadas por mutaciones, como el factor V Leiden y de la protrombina F11G20210A, y por elevación de los factores VIII, IX y XI. Finalmente, existen desórdenes mixtos, los cuales tienen componentes adquiridos y hereditarios, como es el caso de la hiperhomocisteinemia⁴. El factor V Leiden es la mutación más frecuente; puede ser hallado hasta en el 25% de los pacientes con trombosis venosa y hasta en el 50% de aquellos que tienen antecedentes familiares de trombosis^{5,6}. No obstante, existen ciertas poblaciones donde es extremadamente rara, como en Asia Menor (frecuencia del 1,2%), o incluso ausente, como en África y en poblaciones indígenas australianas⁷.

En Colombia, la frecuencia de la mutación es del 10%^{8,9}. Estudios afines en otros países de Latinoamérica muestran estadísticas similares¹⁰. Las demás trombofilias heredadas aportan menos del 10% de los pacientes con trombosis venosa profunda, pero en el contexto de ser idiopática hay que descartar estas alteraciones y otras adquiridas como parte del diagnóstico diferencial de la patología que expliquen la presencia de trombosis. En el presente estudio, se describe la frecuencia de la mutación factor V Leiden en pacientes mayores de 18 años de edad con sospecha de trombofilia y las características sociodemográficas de los pacientes con

mutación G20210A de la protrombina, los déficits de proteínas C, S y antitrombina III, e hiperhomocisteinemia con y sin episodio de trombosis venosa idiopática, en un hospital de alta complejidad en Cali (Colombia) entre enero de 2011 y diciembre de 2014.

Materiales y métodos

Población

Se lleva a cabo un estudio observacional descriptivo de corte transversal. La población de estudio se seleccionó durante el período comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2014 a partir de los registros del laboratorio de remisión y contrarremisión de individuos mayores de 18 años de la Fundación Valle del Lili, a quienes se les realizó el análisis por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (rPCR) para la mutación G1691A (Leiden) del factor V de la coagulación.

Al revisar las historias clínicas, se verificó que cumplieran al menos uno de los criterios de selección en relación con las razones para solicitar la prueba, como fueron la sospecha de trombofilia por presentar trombosis venosa profunda idiopática (es decir, no asociadas con cáncer activo, sin trauma mayor en los 90 días previos, no cirugía reciente ni marcada inmovilidad dada por coma, parálisis o limitación inducida por causas ortopédicas, etc.), trombosis recurrentes, abortos recurrentes o antecedentes familiares de trombosis venosa; se incluyó también a quienes presentaron accidentes cerebrovasculares isquémicos, dado que las trombofilias hereditarias predisponen de igual forma al desarrollo de enfermedad tromboembólica arterial. Los casos en los cuales no se pudo verificar con la historia clínica la razón para la solicitud de la prueba y los menores de 18 años fueron excluidos; se identificaron y analizaron también las otras pruebas que se solicitaron como parte del estudio de las trombofilias (por colorimetría para identificar los déficits de proteínas y antitrombina, y por quimioluminiscencia para la homocisteína). Este proyecto fue aprobado por el comité de ética de investigación biomédica de la Fundación Valle del Lili

(FVL) como una investigación sin riesgo según Acta 18 del 7 de septiembre de 2015.

Análisis de datos

Para evaluar la calidad de los datos, se tomó una muestra aleatoria y representativa del 20% para compararla contra los documentos fuente. Se efectuó un análisis exploratorio para identificar y corregir datos faltantes y datos extremos. Por medio de un análisis univariado, se evaluó la distribución de los datos en las variables numéricas utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos se resumieron con promedios y desviaciones estándares o con medianas y rangos intercuartílicos según correspondieron. Las variables categóricas se presentaron como proporciones. La frecuencia de la mutación fue calculada como una proporción tomando como numerador los pacientes que presentaron la mutación y como denominador a todos los casos a quienes se les hizo la prueba. Los grupos se compararon a través de la prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher según correspondiera. Todos los análisis se realizaron en el paquete estadístico Stata® (StataCorp, 2011, Stata 12 Base Reference Manual, College Station, TX: StataPress).

Resultados

Entre enero de 2011 y diciembre de 2014 se evaluó la presencia del factor V Leiden a 179 pacientes con sospecha de trombofilia atendidos en la FVL. Un total de 140 pacientes fueron incluidos en el estudio (figura 1); la mediana de edad fue de 40 años (RI: 35-50), el sexo femenino fue el más frecuente (66,4%) y el 83% provino del Valle del Cauca, la raza fue registrada solamente en un porcentaje bajo de los pacientes, siendo el mestizo el más informado. Se confirmó el diagnóstico de trombosis en el 68% (95/140) de los pacientes a quienes se les realizó la prueba de la mutación. Los sitios más frecuentes de trombosis confirmada fueron accidente cerebrovascular isquémico, seguida por la trombosis venosa profunda de miembros inferiores y el tromboembolismo pulmonar. El 8,5% de los individuos reportaron historia familiar de trombosis, mientras que el 26% de las mujeres tenían antecedente de historia de abortos recurrentes (tabla 1).

La mutación factor V Leiden se manifestó en 10 pacientes entre 35 y 56 años de edad, todos fueron heterocigotos, 8 eran mujeres y 8 (8,4%) tuvieron diagnóstico confirmado de trombosis. El 20% había presentado una trombosis previamente y algunos tenían

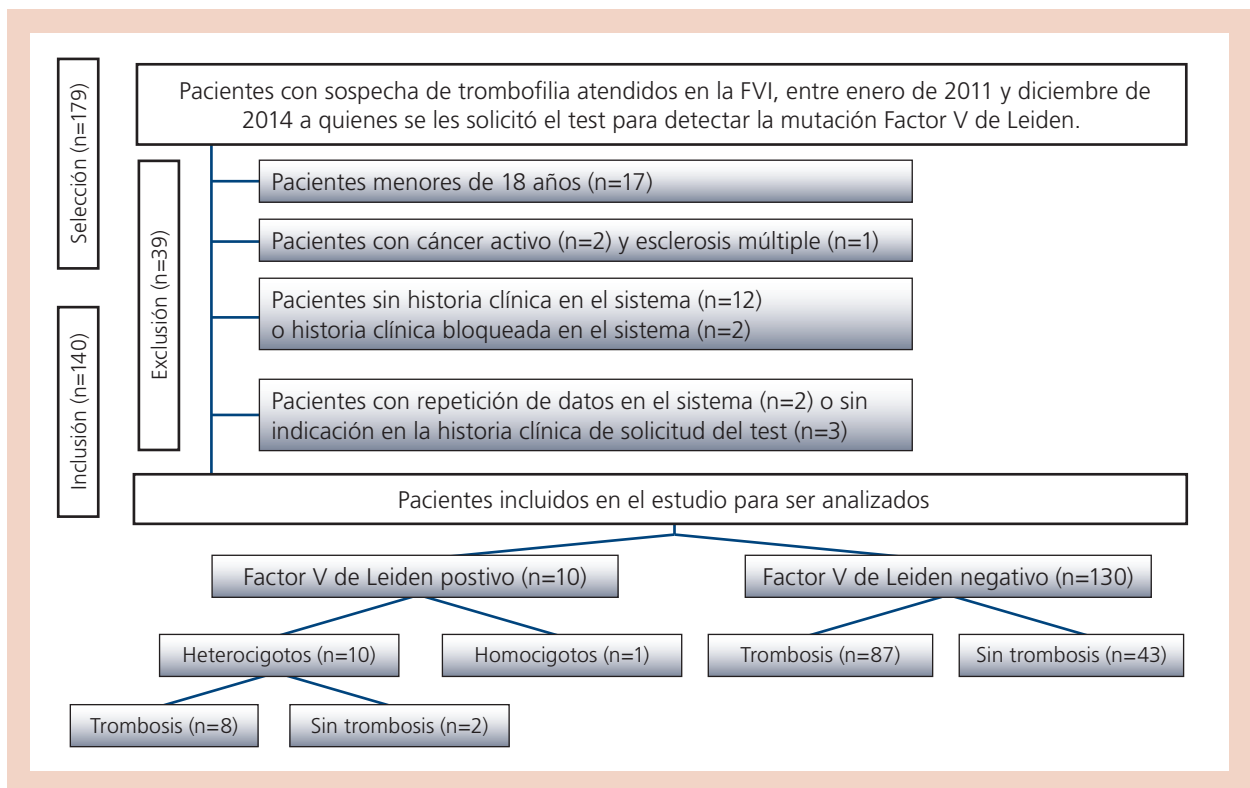


Figura 1. Criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Tabla 1. Características generales, antecedentes y localización de la trombosis de la población de estudio

	Todos los pacientes n = 140	Sin la mutación n = 130 (%)	Con la mutación N = 10 (%)	Valor de p
Edad (años)*				
	40 (33-50,5)	40 (33-49)	46,5 (35-56)	0,1126
Sexo				
Femenino	93 (66,4)	85 (65,3)	8 (80,0)	0,495
Masculino	47 (33,6)	45 (34,6)	2 (20,0)	
Raza				
Blanca	3 (2,14)	0 (0)	3 (30,0)	0,231
Mestizo	7 (5)	4 (3,07)	3 (30,0)	
Mulato	1 (0,71)	0 (0)	1 (10,0)	
Negro	1 (0,71)	1 (0,76)	0 (0)	
Antecedentes				
Tabaquismo	3 (2,14)	2 (1,5)	1 (10,0)	0,237
TEP	5 (3,57)	4 (3,07)	1 (10,0)	0,366
TVP	6 (4,28)	4 (3,07)	2 (20,0)	0,082
Enfermedad autoinmune				
Familiar	12 (8,57)	10 (7,69)	2 (20,0)	0,206
Consumo de ACO ⁺	9 (9,67)	8 (9,63)	1 (10,0)	
Abortos recurrentes ⁺	25 (26,8)	23 (27,7)	2 (20,0)	
Localización de la trombosis**				
Retina	9 (6,42)	7 (5,38)	2 (20,0)	0,138
Miembros inferiores	18 (12,85)	15 (11,53)	3 (30,0)	0,136
Miembros superiores	12 (8,57)	11 (8,46)	1 (10,0)	1
Arterias cerebrales	31 (22,1)	29 (22,30)	2 (20,0)	1
Senos venosos	7 (5)	6 (4,61)	1 (10,0)	0,412
Arteria mesentérica	4 (2,85)	3 (2,30)	1 (10,0)	0,271
Tromboembolismo pulmonar	15 (10,7)	15 (11,53)	0 (0)	0,603
Otros sitios de trombosis	9 (6,42)	9 (6,92)	0 (0)	1

Valores reportados como número absoluto (porcentaje). TEP: tromboembolismo pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda. Otros sitios de trombosis: síndrome coronario agudo, trombosis renal, trombosis yugular, infarto esplénico, oclusión vascular arteriolar mácula.

* Reportado como promedio (desviación estándar).

⁺ En estos casos para el número absoluto total solo se tuvo en cuenta el sexo femenino, es decir, n = 93.

** Algunos pacientes presentaron más de un sitio de trombosis confirmada.

antecedentes familiares de trombosis, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales y presencia de autoinmunidad subyacente, así como lo reporta la literatura para desarrollar trombosis (tabla 1).

Con respecto a las otras trombofilias evaluadas en la población de estudio, se encontró que la mutación G20210A de la protrombina fue positiva en el 3,33% de los sujetos a quienes se les realizó la prueba. Los dos fueron heterocigotos. En aquellos con trombosis, la frecuencia para la mutación fue del 4,3%. La proteína C se encontró baja en menos del 8% de los pacientes estudiados y, de ellos, el 2,7% presentó trombosis. La proteína S se encontró deficiente en el 19,8% de los pacientes que presentaron trombosis (tabla 2).

De los pacientes con trombosis en los que se evaluaron los niveles de antitrombina III, la frecuencia fue del

11,3%. Dos de ellos eran pacientes cirróticos y también presentaban proteínas C y S bajas. Ambos desarrollaron trombosis portal. Con respecto a la homocisteína, esta fue evaluada en 38 pacientes, de los cuales el 29% tuvo

Tabla 2. Frecuencia de las trombofilias estudiadas en el grupo de pacientes que desarrolló trombosis

Trombofilias	Normal	Alterado	Total trombosis
Mutación factor V Leiden	87 (91,6%)	8 (8,4%)	95
Mutación G20210A de la protrombina	45 (95,7%)	2 (4,3%)	47
Proteína C	72 (97,3%)	2 (2,7%)	74
Proteína S	65 (80,2%)	16 (19,8%)	81
Antitrombina III	63 (88,7%)	8 (11,3%)	71
Homocisteína	21 (65,6%)	11 (34,4%)	32

Valores reportados como número absoluto (porcentaje).

'Normal' hace referencia a que la prueba en el individuo que presentó trombosis fue negativa para la trombofilia estudiada.

'Alterado' hace referencia a que la prueba en el individuo que presentó trombosis fue positiva para la trombofilia estudiada, es decir, la presencia de la mutación en el caso del factor V Leiden y la protrombina; niveles bajos en los casos de proteínas C, S y antitrombina III; y niveles elevados en homocisteína.

valores elevados. En aquellos con trombosis, la frecuencia para hiperhomocisteinemia fue del 34,4% (tabla 2).

Discusión

Este es el primer estudio que se lleva a cabo en el suroccidente de Colombia sobre la frecuencia de la mutación factor V Leiden, el cual permite hacer una aproximación acerca de las características clínicas de los pacientes con sospecha de trombofilia en esta región y que no necesariamente reflejan las de toda Colombia. Los hallazgos de esta investigación sobre la frecuencia de la mutación G1691A (factor V Leiden) en individuos que desarrollaron trombosis (8,4%) contrastan con los reportados en poblaciones caucásicas (25%) que desarrollaron trombosis¹¹. Esta menor frecuencia del factor V Leiden con respecto a la población caucásica también fue documentada por otros estudios en Colombia: Torres y colegas (Medellín, 2006), quienes reportaron una frecuencia de la mutación del 10% en pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda de miembros inferiores⁸.

La diferencia entre la frecuencia de la mutación en la población estudiada y la población caucásica (tabla 3) puede ser explicada por la estructura genética colombiana, compuesta principalmente por caucásico (61-63%), indígena (26-29%) y negro (10-11%), según Sandoval y colaboradores (1993)¹². Esta misma evidencia explicaría la variabilidad en las frecuencias de la mutación reportadas en Antioquia y en Valle del Cauca,

donde las frecuencias génicas negras (14,5% vs. 26%) y amerindias (20% vs. 29%) son diferentes. Estos datos se correlacionan con lo reportado por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE, 2005) sobre la distribución étnica en Colombia, en la cual el Valle del Cauca aporta el 27% de la población afrocolombiana y Antioquia, el 11%¹³. Cabe resaltar que esta investigación no pretende hacer inferencias de la genética poblacional que explique la frecuencia de las trombofilias en la región.

Es bien conocido que, en poblaciones no caucásicas, la frecuencia de la mutación 20210 del gen de la protrombina es muy baja (0% en algunos estudios con negros, amerindios y japoneses)¹⁴. Estudios realizados por Souto y colaboradores hallaron una frecuencia del 6,5% en regiones españolas^{15,16}. En Colombia, Torres y colegas encontraron que la frecuencia de esta mutación no superó el 4%, reportando 3 individuos heterocigotos y 1 homocigoto⁸. En este estudio hubo solo dos casos heterocigotos y ninguno homocigoto para esta mutación. Datos que se pueden explicar una vez más por el componente triétnico de la población colombiana.

La presencia de trombosis no explicada por los resultados positivos de la prueba para identificar la mutación sugiere que en la población estudiada podrían estar implicados fenómenos diferentes a la mutación V Leiden que desencadenen resistencia a la proteína C activada, e incluso a las otras trombofilias (figura 2), llevando al desarrollo de trombosis. Algunos de estos

Tabla 3. Panorama de los pacientes con la mutación factor V Leiden y sus características clínicas en diferentes regiones del mundo

Estudios	S. V. Sveinsdottir <i>et al.</i> ²² . 2012 (n = 1.267)	S. Eid, T. Shubeilat ²³ . 2005 (n = 594)	Lacayo-Leñero ¹⁰ <i>et al.</i> 2016 (n = 95)
Diseño	Poblacional prospectivo	Prospectivo	Retrospectivo
País	Suecia	Jordania	México
Edad promedio (años)	63±17	32,0	36,0
Resultado primario	Recurrencia trombosis	Prevalencia trombofilia primaria	Prevalencia trombofilia primaria
Población	Trombosis no seleccionados	Trombosis no seleccionados	Trombosis, sospecha trombofilia
Frecuencia FVL (%)	Het 27%, hom 3%	Het 20,7%, hom 5%	Het 5,2%, hom 0%
Sitio trombosis	Extremidades	Trombosis venosa profunda	Venosa: no refieren sitio
Estudios	Torres <i>et al.</i> ⁸ . 2006 (n = 100 cas, 114 cont)	L. E. Buitrago <i>et al.</i> ⁹ . 2013 (n = 73)	Baena <i>et al.</i> 2016 (n = 140)
Diseño	Casos y controles	Serie de casos. Descriptivo	Descriptivo, retrospectivo
País	Colombia, Medellín	Colombia, Bogotá	Colombia, Cali
Edad promedio (años)	42,9	40,0	41,9
Resultado primario	Frecuencia trombofilia primaria	Frecuencia trombofilia primaria	Frecuencia trombofilia primaria
Población	Trombosis no seleccionados y sanos	Trombosis seleccionados	Trombosis, sospecha de trombofilia
Frecuencia FVL (%)	Cas: het 10%, hom 0%, cont het 0,9%	Het 3,8%, hom 0%	Het 7,3%, hom 0%
Sitio trombosis	Miembros inferiores	Senos venosos	Miembros inferiores

N: número de pacientes. Con: controles. Het: heterocigotos. Hom: homocigotos.

factores han sido descritos para diferentes poblaciones (haplotipo R2, FV Liverpool, FV Cambridge y FV Hong Kong)⁶. Se requieren estudios adicionales para identificar dichas alteraciones en la población.

Los hallazgos de los pacientes que presentaron la mutación factor V Leiden coinciden con lo reportado en otros estudios, donde alrededor del 80% de los pacientes desarrollan tromboembolismo venoso después de los 33 años⁷. Estos intervalos de edad y la condición de heterocigocidad de los sujetos pueden explicar que en la ocurrencia de las trombosis probablemente participen otros factores predisponentes o exacerbantes. En la literatura se menciona que por lo menos el 50% de los episodios trombóticos en pacientes con factor V Leiden son provocados por factores predisponentes adicionales¹¹. Muchos de estos factores son adquiridos y los datos de este estudio refuerzan la necesidad de buscar dichas condiciones de manera activa en aquellas personas con sospecha de trombofilia, con el fin de evitarlos y disminuir el riesgo de trombosis.

En pacientes con la mutación factor V Leiden, no se encontraron casos de tromboembolismo pulmonar,

lo que sustenta el concepto de la ‘paradoja del Leiden’ documentado desde 1996 por Desmarais y colegas, quienes aseveraron que las razones de disparidad para trombosis venosa profunda eran mayores que las de tromboembolismo pulmonar en presencia de la mutación¹⁷. Algunos autores explican esta paradoja en los mecanismos para desarrollar ambos eventos, puesto que se ha reconocido que la trombosis venosa profunda está relacionada con resistencia a la proteína C activada, mientras que el tromboembolismo pulmonar es desencadenado por inflamación⁵.

De las 8 mujeres con la mutación factor V Leiden, 2 (25%) tenían antecedente de trombosis venosa profunda en miembros inferiores e historia de abortos recurrentes que no fueron explicados por otras condiciones, con un comportamiento similar a lo reportado en la literatura, en el cual el porcentaje de mujeres heterocigotas para la mutación es de alrededor del 30%¹⁸. Tampoco se encontró en estas pacientes otras complicaciones obstétricas relacionadas con la presencia de la mutación, como preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino o abrupción de placenta.

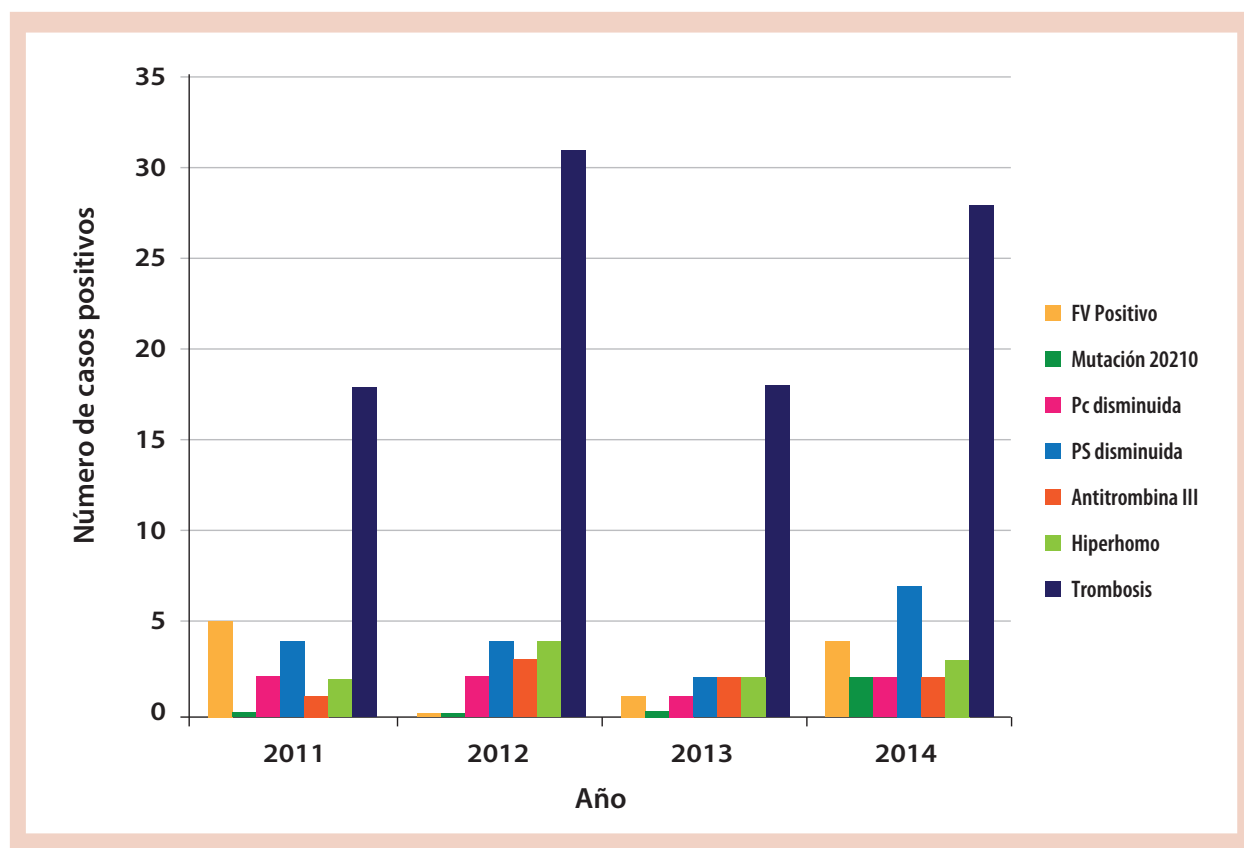


Figura 2. Tendencia durante el período de estudio de las pruebas efectuadas para descartar trombofilias. Los métodos empleados para la realización de las pruebas fueron: FV Leiden y mutación 20210 de protrombina por rRCP; proteínas C, S y antitrombina III por colorimetría; y homocisteína por quimioluminiscencia.

De los pacientes con la mutación factor V Leiden, dos (20%) presentaron accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico. En uno de estos pacientes no fue posible obtener factores de riesgo cardiovascular tradicionales, mientras que en el otro fueron identificados hipertensión arterial, diabetes mellitus e infarto agudo de miocardio como posibles condiciones predisponentes. La relación entre ambas condiciones ha sido poco documentada en la literatura y se considera, como ha sido sugerido por otros autores, que estos factores de riesgo son determinantes en el desarrollo del evento cerebrovascular, otorgando a la trombofilia una menor contribución a este desenlace¹⁹.

Con respecto a las otras trombofilias, se pudo observar que las frecuencias para las deficiencias de antitrombina III y proteína S fueron mayores a las reportadas en la literatura (figura 3). Dichos resultados deben ser vistos con cautela, ya que estas proteínas pueden estar disminuidas de manera adquirida por diferentes razones: reducción de la síntesis, como es el caso de la enfermedad hepática; incremento en su consumo, como en la trombosis aguda, coagulación intravascular diseminada, sepsis severa, trauma, malignidad, cirugía mayor y circulación extracorpórea; o por aumento en el aclaramiento, como en el síndrome nefrótico y en la utilización de heparinas⁴.

Las pruebas, realizadas en la institución donde se desarrolló el estudio, fueron por colorimetría y

algunas tomadas en el momento de la trombosis, lo que supone la posibilidad de falsos positivos. La recomendación general es que los exámenes se deberían diferir hasta dos semanas luego de completar la terapia anticoagulante oral²⁰. En cuanto a la homocisteína, las frecuencias del estudio fueron similares a las obtenidas en trabajos previos, sin embargo, hay gran controversia en la literatura acerca de la asociación de esta alteración con trombosis. Las mutaciones no funcionales de los genes que codifican las enzimas implicadas en su metabolismo han sido asociadas a síndrome de hiperhomocisteinemia, en cuyas características se incluye la trombosis venosa.

El método utilizado para la medición en el estudio fue la quimioluminiscencia y no se usaron métodos moleculares para verificar mutaciones enzimáticas. Por esta razón, otros componentes, como las deficiencias de vitamina B6, B12 y ácido fólico, podrían también llevar a niveles elevados de homocisteína y exacerbar las anormalidades de los sistemas enzimáticos descritos. Sin embargo, aunque la suplementación con estos elementos a menudo reduce los niveles de homocisteína, no ha demostrado disminuir el riesgo de trombosis²¹.

En conclusión, la frecuencia para el factor V Leiden y la mutación del gen de la protrombina FII G20210A en trombosis idiopática es menor que la reportada

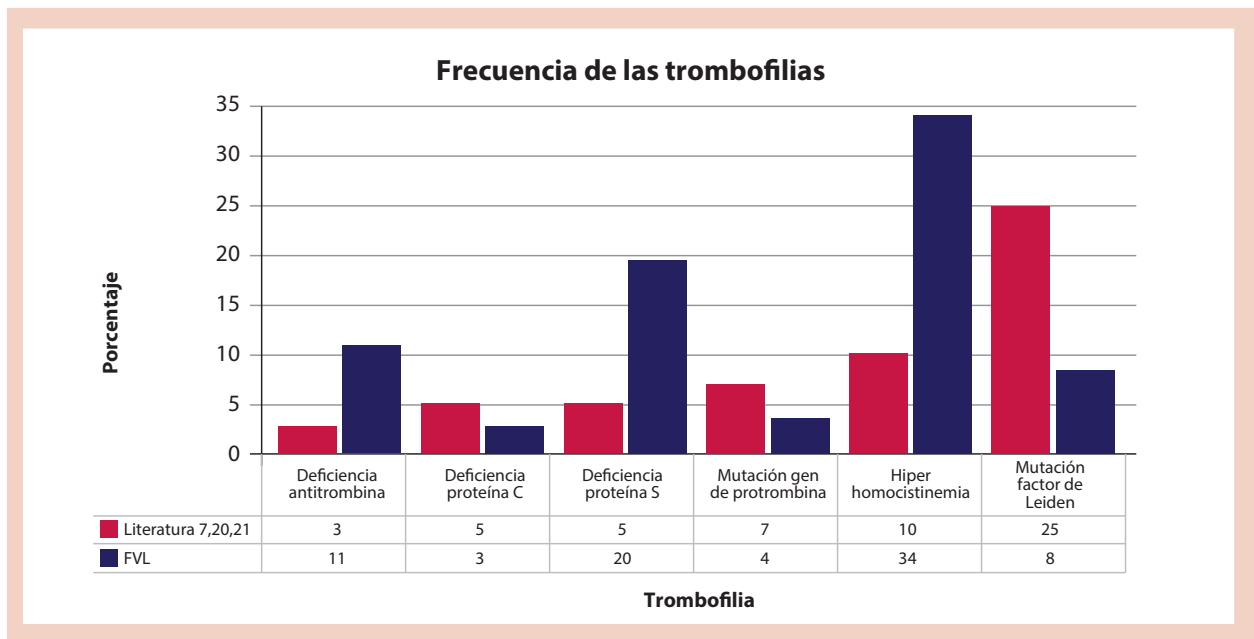


Figura 3. Frecuencia de trombofilias estudiadas comparadas con frecuencias en la literatura.
 FVL: Fundación Valle del Lili

en la literatura mundial y para otras zonas de nuestro país; no obstante, son relativamente frecuentes y en algunos pacientes sin una causa aparente de su trombosis o con trombosis o abortos recurrentes podría ser importante evaluar la presencia de trombofilias, sin olvidar realizar siempre una búsqueda activa de eventos predisponentes, con el fin de disminuir los desenlaces adversos.

Dentro de las limitaciones, existe la posibilidad de presentarse un sesgo de selección, ya que los datos fueron extraídos de una institución de referencia, por

lo tanto, la frecuencia de la enfermedad puede inferirse como más alta de lo que realmente es y adicionalmente no representar a la población del Valle del Cauca. Puede haber un sesgo de información dado que se recolectaron datos de historias que no fueron realizadas pensando en el estudio, pudiendo existir problemas con la confiabilidad.

Conflictos de interés

Los autores manifiestan no tener conflicto de interés.

Referencias

1. Pomp ER, Le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJM. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol*. 2007;139(2):289-96.
2. Ceresetto JM. Venous thromboembolism in Latin America: a review and guide to diagnosis and treatment for primary care. *Clinics [Sao Paulo]* [internet]. 2016;71(1):36-46. Disponible en: [http://doi:10.6061/clinics/2016\(01\)07](http://doi:10.6061/clinics/2016(01)07)
3. López JA, Kearon C, Lee AY. Deep venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [internet]. 2004;439-56. Disponible en: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2004/1/439.abstract>
4. Anderson JA, Weitz JI. Hypercoagulable states. *Clin Chest Med* [internet]. 2010;31(4):659-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2011.09.007>
5. Van Langevelde K, Flinterman LE, Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Broadening the factor V Leiden paradox: pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as 2 sides of the spectrum. *Blood*. 2012;120(5):933-46.
6. Van Cott EM, Khor B, Zehnder JL. Factor V Leiden. *Am J Hematol*. 2016;91(1):46-9.
7. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med* [internet]. 2011;13(1):1-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21116184> y <http://www.nature.com/articles/gim920112>
8. Torres JD, Cardona H, Álvarez L, Cardona-Maya W, Castañeda SA, Quintero-Rivera F, et al. Inherited thrombophilia is associated with deep vein thrombosis in a Colombian population. *Am J Hematol*. 2006;81(12):933-7.
9. Buitrago LE, Casas CP, Solano MH. Trombosis inusuales y trombofilia, un problema difícil de abordar. Experiencia de cuatro años. *Acta Médica Colombiana*. 2013;38(3).
10. Lacayo-Leñero D, Hernández-Hernández D, Valencia-Martínez A, Barrales-Benítez O, Vargas-Ruiz AG. Primary thrombophilia in Mexico: a single tertiary referral hospital experience. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(8):920-4.
11. Segers K, Dahlbäck B, Nicolaes GA. Coagulation factor V and thrombophilia: background and mechanisms. *Thromb Haemost*. 2007;98(3):530-42.
12. Sandoval C, De la Hoz A, Yunis E. Estructura genética de la población colombiana. *Rev Fac Med - Univ Nac Colomb* [internet]. 1993;41(1):3-14. Disponible en: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/27220>
13. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Colombia una nación multicultural: su diversidad étnica. [internet]. 2007. Disponible en: https://www.dane.gov.co/files/censo2005/etnia/sys/colombia_nacion.pdf
14. Franco RF, Santos SE, Elton J, Tavella MH, Zago MA. Prevalence of the G20210A polymorphism in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene in different human populations. *Acta Haematol*. 1998;100(1):9-12.
15. Aznar J, Vayá A, Estellés A, Mira Y, Seguí R, Villa P, et al. Risk of venous thrombosis in carriers of the prothrombin G20210A variant and factor V Leiden and their interaction with oral contraceptives. *Haematologica*. 2000;85(12):1271-6.
16. Souto JC, Coll I, Llobet D, del Río E, Oliver A, Mateo J, et al. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost*. 1998;80(3):366-9.
17. Desmarais S, de Moerloose P, Reber G, Minazio P, Perrier A, Bounameaux H. Resistance to activated protein C in an unselected population of patients with pulmonary embolism. *Lancet*. 1996;347(9012):1374-5.
18. Van Mens TE, Levi M, Middeldorp S. Evolution of factor V Leiden. *Thromb Haemost*. 2013;110(1):23-30.
19. Margaglione M, D'Andrea G, Giuliani N, Brancaccio V, De Lucia D, Grandone E, et al. Inherited prothrombotic conditions and premature ischemic stroke: sex difference in the association with factor V Leiden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(7):1751-6.
20. Hoffman R, Benz E Jr, Silberstein L, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. *Hematology. Basic principles and practice*. 6ª ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2013. p. 2013-2024
21. Buchanan GS, Rodgers GM, Ware Branch D. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(3):397-411.
22. Sveinsdottir SV, Saemundsson Y, Isma N, Gottsäter A, Svensson PJ. Evaluation of recurrent venous thromboembolism in patients with factor V Leiden mutation in heterozygous form. *Thromb Res* [internet]. 2012;130(3):467-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2012.03.020>
23. Eid SS, Shubeilat T. Prevalence of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR G677A among 594 thrombotic Jordanian patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(6):417-21.

Vasculitis leucocitoclástica cutánea en paciente con cáncer gástrico como síndrome paraneoplásico. Reporte de caso

Cutaneous leukocytoclastic vasculitis and gastric adenocarcinoma as paraneoplastic syndrome. Case report

► Natalie Jurado¹, Jesús Sánchez²

¹ Médica internista. Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá).

² Médico especialista en oncología clínica. Centro Javeriano de Oncología, Pontificia Universidad Javeriana.

Resumen

La vasculitis más frecuentemente relacionada con neoplasia es una vasculitis de pequeño vaso, la vasculitis leucocitoclástica. Se asocia en su mayoría a neoplasias hematolinfoides y no a tumores sólidos, y se considera que la inflamación cutánea es el resultado del depósito de complejos inmunes circulantes contra los antígenos tumorales depositados en la pared del vaso sanguíneo, que, junto con la activación del complemento, llevan a inflamación vascular. En un tercio de los casos, la vasculitis leucocitoclástica precede a la aparición de la neoplasia en semanas e incluso meses. Se reporta un caso de vasculitis leucocitoclástica cutánea en una paciente con cáncer gástrico metastásico en progresión.

Palabras clave: vasculitis leucocitoclástica cutánea, cáncer gástrico, síndrome paraneoplásico, ácido valproico.

Abstract

The most common vasculitis associated with malignancy is inflammation of small vessels that most commonly presents as cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Hematologic malignancies are more commonly associated than solid tumors and the development of cutaneous inflammation is the result of circulating immune complexes containing tumor antigens deposited along the vascular walls, leading to complement activation and vascular inflammation. About one third of leukocytoclastic vasculitis cases can precede the clinical appearance of cancer by weeks to months. We report a case of a patient with metastatic gastric cancer with progression and cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated.

Key words: Cutaneous leukocytoclastic vasculitis, gastric cancer, paraneoplastic syndrome, valproic acid.

Introducción

La vasculitis cutánea es un grupo de síndromes heterogéneos caracterizados por el compromiso de la piel, con hallazgos histopatológicos de inflamación y daño de vasos sanguíneos. Por sí sola constituye un proceso benigno, consecuencia de infecciones, hipersensibilidad, enfermedades autoinmunes, medicamentos, o puede corresponder a una dermatosis asociada a malignidad y comportarse como un síndrome paraneoplásico que puede preceder, coincidir o aparecer después del diagnóstico de cáncer; la

vasculitis leucocitoclástica cutánea (VLC) es la vasculitis paraneoplásica más frecuente, se relaciona con neoplasias hematológicas en el 70-90% de los casos y el pronóstico depende de la neoplasia de base¹.

Se reporta un caso de VCL en una paciente con cáncer gástrico metastásico en progresión con resolución de lesiones en piel asociado al control de la enfermedad neoplásica con segunda línea de quimioterapia. Se realiza revisión de la literatura sobre vasculitis leucocitoclástica como síndrome paraneoplásico.

Método: revisión de base de datos PubMed.

Recibido: 10 de abril de 2017; **aceptado:** 15 de septiembre de 2017

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Natalie Jurado. Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá, D.C., Colombia). **Dirección:** Carrera 7 # 40-62.
Celular: 317 379 4227. **Correo electrónico:** nata.js@gmail.com

Descripción del caso

Paciente femenina de 53 años procedente de Bogotá con antecedente de epilepsia en la infancia secundaria a meningitis controlada con ácido valproico 750 mg/día y antecedente de tabaquismo activo 9 paquetes/año. Ingresa a la institución por dolor epigástrico de tres meses de evolución 5/10, emesis posprandial, pérdida de peso, astenia, adinamia, con endoscopia de vías digestivas altas que muestra lesión ulcerada de aspecto neoplásico, la cual compromete cuerpo, antro y píloro; TAC (tomografía axial computarizada) abdominal que documenta extensión transmural, adenopatías en curvaturas mayor y menor, carcinomatosis peritoneal; y TAC de tórax normal. Se clasifica con Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1 e índice de Karnofsky del 80%, y es llevada a gastroyeyunostomía paliativa por laparoscopia, con patología compatible con carcinoma mucinoso gástrico con componente de célula en anillo de sello estadio IV, Her-2 negativo. Se inicia quimioterapia paliativa esquema Xelox (capecitabina/oxaliplatino) seis ciclos, presentando náuseas, hiporexia, distensión abdominal, piel seca y fatiga posterior a quimioterapia, por lo cual se cambia esquema a capecitabina monoterapia dos ciclos, con evidencia de distensión abdominal y ascitis, se reinicia Xelox.

Presenta un mes después lesiones múltiples en piernas, muslos, abdomen y miembros superiores, con extensión progresiva, tipo máculas y pápulas parduzco-violáceas recurrentes, no dolorosas, que no desaparecen con digitopresión, sin compromiso de mucosas (figura 1), no asociadas a taquicardia ni



Figura 1. Lesiones múltiples en extremidades, abdomen, tipo máculas y pápulas parduzco-violáceas, no dolorosas, que no desaparecen con digitopresión, sin compromiso de mucosas (autorización previa de la paciente).

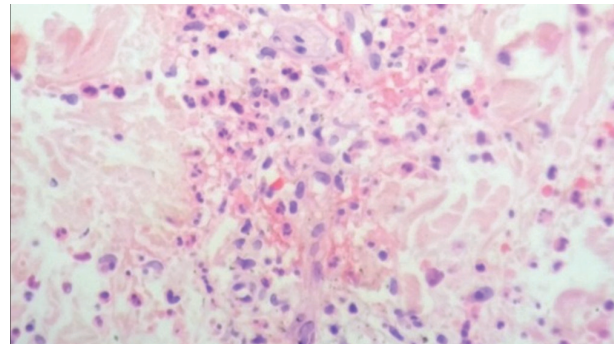
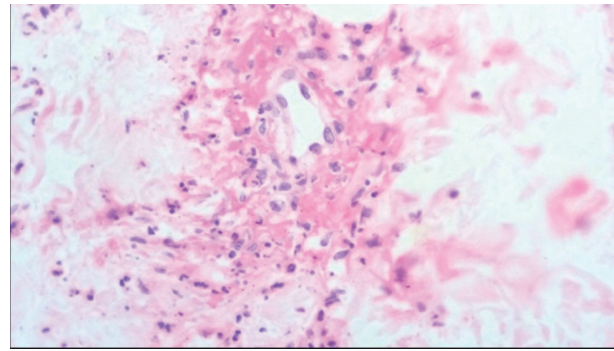


Figura 2. A. Infiltrado inflamatorio de predominio pericapilar neutrofílico en el endotelio vascular, con degeneración neutrofílica (leucocitoclasia). B. Infiltrado inflamatorio perivascular, con extravasación de eritrocitos.

taquipnea, no fiebre ni hipotermia, no síntomas en tracto respiratorio, urinario o foco infeccioso aparente, no leucocitosis ni neutrofilia, sin alteraciones en plaquetas, tiempos de coagulación, sin anemia, ni respuesta inflamatoria (leucocitos $6.470 \times 10^3/\text{ul}$, neutrófilos 60,8%, linfocitos 30,6%, monocitos 7,98%, eosinófilos 0,42%, Hb 14 g/dl, plaquetas $193.800 \times 10^3/\text{ul}$, VSG 40 mm/h), con transaminasas, bilirrubinas, lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina normales, sin estigmas de autoinmunidad, por lo cual se descarta proceso infeccioso asociado o autoinmune y se sospecha probable vasculitis secundaria a medicamento versus neoplasia. Fue valorada por dermatología realizando biopsia con *punch* de piel, que documenta a nivel de dermis infiltrado inflamatorio predominantemente neutrofílico perivascular e intersticial, infiltración neutrofílica y necrosis fibrinoide en pared de pequeños vasos de dermis superficial y media, endotelio con cambios reactivos y extravasación de eritrocitos y leucocitoclasia (figura 2A). En la inmunofluorescencia, trazas de IgM y C3 en la pared de los vasos, con fibrinógeno fuertemente positivo, sin depósitos inmunes en membrana basal, compatible con vasculitis leucocitoclastica (figura 2B). Con este reporte inicialmente se considera secundaria a platinos, por lo cual se suspende tratamiento.

Asiste a control dos meses después refiriendo, a pesar de no recibir platinos, reaparición de lesiones, persistencia de distensión abdominal y ascitis, por lo cual se sospechó asociación a fenómeno paraneoplásico, se ordena ciclo de esteroides con prednisolona 40 mg/día por tres días, antihistamínico, y se da orden para quimioterapia monoagente con irinotecán. Se evalúa en control al mes siguiente, refiriendo persistencia de lesiones en piel recurrentes a pesar de uso de esteroides dos ciclos y de suspensión de platinos, por lo cual se sospecha etiología paraneoplásica. Por trámites administrativos, inicia ciclo de irinotecán un mes luego de este control, con adecuada tolerancia, sin nuevos episodios de ascitis, sin dolor abdominal y resolución completa de lesiones en piel, sin recurrencias, con imágenes tomográficas de control a los tres meses sin nuevas lesiones, con compromiso imaginológico peritoneal sin cambios, completa 14 ciclos de irinotecán, con TAC de tórax y abdomen un año después, con enfermedad neoplásica estable.

Discusión

La vasculitis leucocitoclástica cutánea es una enfermedad inflamatoria de pequeño vaso caracterizada por inflamación, depósito de fibrina y restos nucleares en las vénulas poscapilares de la dermis superficial; cursa en el 40% de los casos con lesiones purpúricas palpables en miembros inferiores y síntomas generales leves, como fatiga, artralgias y fiebre, siendo menos común el compromiso renal o sistémico. Las lesiones en miembros superiores, tronco, cabeza y cuello son infrecuentes y pueden asociarse a una enfermedad más severa o a vasculitis sistémica¹⁻³.

La vasculitis cutánea por sí sola es un proceso benigno, en el 40% de los casos idiopático, el 22% puede ser consecuencia de cualquier tipo de infección vírica, bacteriana, parasitaria o fúngica, especialmente del tracto respiratorio superior por *Streptococcus haemolyticus* grupo A, *Staphylococcus aureus*, cursando con bacteriemia, debido a la formación de autoanticuerpos; menos frecuente se ha asociado a *Mycoplasma*, sífilis y *Mycobacterium tuberculosis*. Por infecciones virales por formación de inmunocomplejos, como en hepatitis C y VIH (virus de inmunodeficiencia humana), también se han descrito casos de vasculitis cutánea en hepatitis B, herpes simple y

citomegalovirus, en este último caso por daño endotelial directo; por infecciones micóticas por *Candida Spp.* secundario a la activación directa del sistema del complemento y menos frecuentemente por parásitos como *Plasmodium*⁴⁻⁶.

En el 20% de los casos, la vasculitis cutánea cursa como reacción adversa o de hipersensibilidad a medicamentos (en especial antiinflamatorios no esteroideos, penicilinas y tiazidas, menos frecuente antineoplásicos); un 12% se asocia a enfermedades del tejido conectivo, principalmente a lupus y artritis reumatoide; o puede corresponder a una dermatosis relacionada con malignidad, siendo la VLC la vasculitis paraneoplásica más frecuente⁷⁻¹¹.

La VLC se asocia en el 70-90% de los casos a neoplasias hematológicas, como linfomas, leucemia de células peludas, y menos frecuente a tumores sólidos, como cáncer de pulmón de célula no pequeña, próstata, colon, riñón, mama, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, endometrio y raramente en cáncer gástrico; usualmente la vasculitis y la neoplasia tienen un curso paralelo y normalmente las lesiones en piel aparecen después del diagnóstico de la neoplasia^{3,7,10,11}.

Los signos y síntomas de pacientes con vasculitis paraneoplásica son similares a los pacientes que no tienen cáncer, pero una edad mayor a 50 años al momento del diagnóstico, la falta de correlación con infecciones previas, medicamentos o enfermedades autoinmunes, un curso crónico recurrente, la elevación de la velocidad de sedimentación globular >40 mm/h (VSG), la asociación a citopenias, en especial anemia o la presencia de células inmaduras en sangre periférica, y la falta de respuesta a esteroides son hallazgos sugestivos de neoplasia oculta, además de los síntomas asociados a la neoplasia como tal^{8,10,12-14}.

El desarrollo de la enfermedad es secundario a las citoquinas pro inflamatorias producidas por las células tumorales y a los neoantígenos tumorales, los cuales estimulan la formación de complejos inmunes que se depositan en las paredes de los vasos sanguíneos; las células tumorales circulantes invaden la pared vascular generando daño endotelial mediado por complemento y se producen embolismos de células tumorales. En la histología se observa un infiltrado polimorfonuclear en vasos de pequeño calibre a nivel de la dermis superficial, leucocitoclastia, necrosis fibrinoide, extravasación

de eritrocitos, y en la inmunofluorescencia se observan depósitos de complejos inmunes tipo IgG, IgM y C3 en la pared vascular^{2-3,7-13,15-18}.

El tratamiento y pronóstico de las lesiones en piel puede o no responder a esteroides, mas presenta adecuada respuesta con el tratamiento efectivo del cáncer. En algunos casos puede requerir manejo con glucocorticoides en combinación con inmunosupresores tipo metotrexate, dapsona o azatioprina¹⁰.

Conclusiones

La vasculitis leucocitoclástica es la inflamación y daño de vasos sanguíneos en su mayoría idiopática una vez se descartan infecciones, en especial del tracto respiratorio superior, y por reacciones de hipersensibilidad, principalmente a medicamentos. En estos casos, el curso clínico suele ser un episodio único de lesiones en piel, autolimitado o de corta duración; con menor frecuencia la vasculitis es asociada a enfermedades del tejido conectivo, y como diagnóstico diferencial en menos del 5% de los casos se encuentra relacionada con malignidad, teniendo un curso crónico con lesiones que no remiten o con pobre respuesta a tratamiento, y su evolución se vincula a la de la enfermedad neoplásica de base.

Aunque la vasculitis es menos usual en pacientes con tumores sólidos versus hematolinfoides, dado que la paciente cursó con lesiones vasculíticas de curso crónico recurrentes sin respuesta inicial a esteroides y a suspensión de medicamentos, y sin otra sintomatología sugestiva de infección o autoinmunidad, se asoció a progresión de su enfermedad de base, confirmando la hipótesis de vasculitis paraneoplásica con la resolución de las lesiones con la nueva línea de tratamiento.

En este caso en particular, al realizar revisión de la literatura como hallazgo incidental, se encontró que el ácido valproico es un medicamento que induce la demetilación de ADN y la acetilación de histonas al inhibir las deacetilasas de histona (HDAC) clase I y clase II, el cual puede inhibir la proliferación celular e inducir la diferenciación de células tumorales, entre ellas las del cáncer gástrico; sin embargo, no hay reportes en la literatura de su uso en humanos con irinotecán¹⁹⁻²³, por lo cual se requieren estudios para evaluar su efecto con diferentes líneas de quimioterapia y su probable impacto clínico.

Referencias

1. Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, et al. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(6):331-43.
2. Yadav BS, Sharma SC, Kapoor RK. Paraneoplastic leukocytoclastic vasculitis in chronic lymphoid leukemia. *J Cancer Res Ther*. 2006;2(4):206-8.
3. Quack H, Erpenbeck L, Wolff HA, Sprenger T, Seitz CS, Schön MP, et al. Oxaliplatin-induced leukocytoclastic vasculitis under adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: two cases of a rare adverse event. *Case Rep Oncol*. 2013;6(3):609-15.
4. Marques C, Sereijo M, Domingues JC, Sequeira J, Poiars-Baptista AP. Vasculite leucocitoclástica. Revisao de 51 casos. *Acta Med Port*. 1995;8(1):15-22.
5. Pulido-Pérez A, Avilés-Izquierdo J, Suárez-Fernández R. Vasculitis cutáneas. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(3):179-91.
6. Loricera J, González-Vela C, Blanco R, Hernández JL, Armesto S, González-López MA, et al. Histopathologic differences between cutaneous vasculitis associated with severe bacterial infection and cutaneous vasculitis secondary to other causes: study of 52 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3 Suppl 97):S93-7.
7. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology*. 2010;56(1):3-23.
8. Mebazaa A, Chouk S, Azzouz H, El Euch D, Rouhou RC, Trojjet S, et al. Leukocytoclastic vasculitis and gastric adenocarcinoma. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2010;19(1):21-3.
9. Gogia A, Kakar A, Bhalla S, Byotra SP. Leukocytoclastic vasculitis as a presentation of adenocarcinoma rectum. *J Postgrad Med*. 2005;51(3):215-7.
10. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, Selva-O'Callaghan A, Simeón-Aznar CP, Vilardell-Tarres M. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol*. 2008;35(2):294-304.
11. Sánchez-Guerrero J, Gutiérrez-Ureña S, Vidaller A, Reyes E, Iglesias A, Alarcón-Segovia D. Vasculitis as a paraneoplastic syndrome. Report of 11 cases and review of the literature. *J Rheumatol*. 1990;17(11):1458-62.
12. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Pariès J, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1473-80.
13. García-Porrúa C, González-Gay MA. Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome in adults. *Arthritis Rheum*. 1998;41(6):1133-5.
14. Agha A, Bateman H, Sterrett A, Valeriano-Marcet J. Myelodysplasia and malignancy-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(6):526-31.
15. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol*. 2006;28(6):486-506.
16. Kathula SK, Thomas DE, Anstadt MP, Khan AU. Paraneoplastic cutaneous leukocytoclastic vasculitis and iron deficiency anemia as the presenting features of squamous cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):83-5.
17. Hill SE, Phillips R, Francis N, Agnew K. Small-vessel vasculitis following treatment with combination 5-fluorouracil/folinic acid and oxaliplatin. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(1):103-5.

18. Al-Shamsi HO, Kee BK, Tetzlaff MT, Wolff RA. Capecitabine-induced leukocytoclastic vasculitis under neoadjuvant chemotherapy for locally advanced colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6(3):E40-3.
19. Yagi Y, Fushida S, Harada S, Kinoshita J, Makino I, Oyama K, et al. Effects of valproic acid on the cell cycle and apoptosis through acetylation of histone and tubulin in a scirrhous gastric cancer cell line. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010;29:149.
20. Fushida S, Kaji M, Oyama K, Hirono Y, Nezuka H, Takeda T, et al. Randomized phase II trial of paclitaxel plus valproic acid vs paclitaxel alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Onco Targets Ther.* 2015;8:939-41.
21. Feng WH, Kenney SC. Valproic acid enhances the efficacy of chemotherapy in EBV-positive tumors by increasing lytic viral gene expression. *Cancer Res.* 2006;66(17):8762-9.
22. Hrzenjak A, Moinfar F, Kremser ML, Strohmeier B, Staber PB, Zatloukal K, et al. Valproate inhibition of histone deacetylase 2 affects differentiation and decreases proliferation of endometrial stromal sarcoma cells. *Mol Cancer Ther.* 2006;5(9):2203-10.
23. Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, Krämer OH, Schimpf A, Giavara S, et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J.* 2001;20(24):6969-78.

Infección por *Rhodotorula mucilaginosa* en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, reporte de un caso

Rhodotorula mucilaginosa infection in hematopoietic stem cell transplantation setting, case report

► Mauricio Chaparro¹, Marcela Estupiñán¹, Germán Camacho^{2,4}, Gloria Uribe³

¹ Unidad de Oncohematología y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Fundación HOMI-Hospital de la Misericordia.

² Unidad de Infectología Pediátrica, Fundación HOMI-Hospital de la Misericordia.

³ Servicio de Hematología Especial, Laboratorio Clínico, Fundación HOMI-Hospital de la Misericordia.

⁴ Universidad Nacional de Colombia.

Resumen

Se describe el caso de una paciente de 9 años de edad con infección por *Rhodotorula mucilaginosa* asociada a catéter venoso central, con anemia aplásica adquirida severa después de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado.

Palabras clave: *Rhodotorula*, anemia aplásica, huésped inmunocomprometido.

Abstract

Infection by *Rhodotorula spp.* is recognized as an emerging infection in the last two decades especially in immunocompromised patients. This yeast has been described as not very virulent although it can produce uncomplicated systemic infection in blood or even potentially fatal infections such as endocarditis or ventriculitis. Its isolation is associated with central venous catheters. There are only a few cases reported in recipients of hematopoietic transplantation.

Key words: *Rhodotorula*, hematopoietic stem cell transplantation, aplastic anemia, idiopathic.

Introducción

La *Rhodotorula spp.* es una levadura de la familia *Cryptococcus* ubicua en el medio ambiente, en la flora humana y en diversos alimentos y bebidas¹, que produce colonias mucoides de color rojizo. Se ha reconocido como una infección emergente en las dos últimas décadas, especialmente en pacientes inmunosuprimidos². Esta levadura se ha descrito como poco virulenta, aunque puede producir infecciones sistémicas, como fungemias no complicadas, e infecciones potencialmente fatales, como meningitis, endocarditis, ventriculitis³. Se ha asociado a la presencia de catéteres venosos centrales⁴; en la literatura están reportados solo unos pocos casos en receptores de trasplante hematopoyético⁵.

Caso

Se describe el caso de una paciente de sexo femenino de 9 años de edad con diagnóstico de anemia aplásica adquirida severa con celularidad en la médula ósea menor al 5%, sin fragilidad cromosómica en el cariotipo con mitomicina C, sin malformaciones esqueléticas; se descartó patología infecciosa desencadenante, hemoglobinuria paroxística nocturna y no hay claros antecedente tóxicos, aunque vive en área rural de zona agrícola; tiene un hermano 100% idéntico en la evaluación de los antígenos de histocompatibilidad.

Recibe trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante emparentado, es

Recibido: 11 de septiembre de 2017; **Aceptado:** 7 de mayo de 2018

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Mauricio Chaparro. Unidad de Oncohematología y Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Fundación HOMI-Hospital de la Misericordia.

Dirección: Avenida Caracas # 1-13. **Teléfono:** 381 1970 ext. 1239. **Correo electrónico:** mchapparro@fundacionhomi.org.co

hospitalizada en habitación con sistema de filtración de aire de alta eficiencia; desde el ingreso se inserta catéter tunelizado de larga duración por vía venosa cefálica izquierda. De acuerdo con las guías institucionales, recibe profilaxis antiinfecciosa con aciclovir, trimetoprim sulfametoxazol y fluconazol, profilaxis para enfermedad injerto contra huésped con ciclosporina y metotrexate. Recibe médula ósea alogénica que contiene $2,4 \times 10^8$ células totales nucleadas/kg de peso, con incompatibilidad mayor ABO (receptor O+/donante A+). En el hemograma del día +14 se encuentra rápido aumento del recuento de leucocitos hasta $1.160/\text{mm}^3$, el extendido de sangre periférica revela imágenes sugestivas de acúmulos de levaduras sin evidencia de leucocitos (ver figura 1), no tiene fiebre ni deterioro del estado general, inicia en forma empírica terapia combinada con caspofungina y voriconazol. A las 24 horas de terapia antifúngica el recuento de leucocitos en el contador celular regresa a 0. Los hemocultivos revelan el crecimiento de *Rhodotorula mucilaginosa*, inicia manejo específico con anfotericina B deoxicolato (no se disponía en el país de la formulación liposomal); en los hemocultivos de control persiste el crecimiento de la levadura, se descartó endocarditis, se retiró el catéter tunelizado como parte del manejo de infección fúngica invasiva. La paciente evoluciona satisfactoriamente con muy lenta recuperación de la hematopoyesis, presenta injerto de los neutrófilos al día +70 e injerto plaquetario al día +100 con quimerismo 100% de origen del donante. Es dada de alta sin complicaciones posteriores luego de 65 días de estancia hospitalaria,

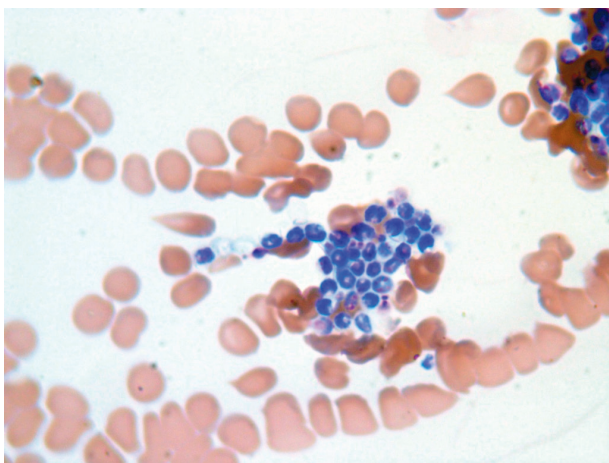


Figura 1. Sangre periférica, coloración de Wright 100x, acúmulos de levaduras, sin evidencia de leucocitos.

sin infecciones ni hospitalizaciones posteriores y sin requerimiento transfusional; la lenta recuperación hematológica se atribuyó a la incompatibilidad ABO más que al proceso infeccioso, no se documentaron complicaciones atribuibles al uso de la anfotericina B deoxicolato.

Discusión

Hay algunos casos previos de infección por *Rhodotorula mucilaginosa* descritos en pacientes pediátricos con enfermedades malignas⁶ y son muy pocos los reportados en el contexto del trasplante hematopoyético, la mayoría de ellos autólogos⁵.

Los agregados de levaduras confunden el contador celular simulando estructuras celulares, lo que ocasiona que se cuenten como leucocitos, generando falsos recuentos; el extendido de sangre periférica verifica la presencia de las estructuras micóticas.

Aun con una carga micótica importante evidenciada en el extendido de sangre periférica, la paciente no tiene clínica de infección sistémica grave; el hallazgo de baja virulencia ha sido descrito previamente⁷.

Inicialmente considerada como un germen no patógeno, la *Rhodotorula mucilaginosa* es en la actualidad un patógeno emergente en población de riesgo; conforme con los casos publicados, esta población corresponde a pacientes inmunocomprometidos y que además tienen accesos venosos centrales, en tumores sólidos o neoplasias hematológicas, en los que se usan medicamentos citotóxicos y esteroides, y antibióticos de amplio espectro, y se les brinda nutrición parenteral^{2,3}; también ha sido descrito en pacientes críticos en unidad de cuidados intensivos¹.

La principal manifestación infecciosa suele ser el aislamiento en sangre, aunque se han descrito otras infecciones, como meningitis, prostatitis, ventriculitis, endocarditis³. La pancitopenia ha sido el momento de presentación usual de la infección sistémica por *Rhodotorula* en pacientes trasplantados⁸.

La relación de esta infección con el uso de catéteres se debe en parte a que este agente tiene gran capacidad de producir *biofilm*, similar al generado por las especies de *Candida*; además, los aislamientos provenientes de pacientes tienen una mejor capacidad de formar *biofilm* que los aislamientos provenientes del ambiente, por lo que el retiro del catéter es fundamental para el manejo^{9,10}.

Los aislamientos de *Rhodotorula* son sensibles a anfotericina B, resistentes a equinocandinas y a fluconazol, y con sensibilidad variable a voriconazol y posaconazol¹¹.

El tratamiento de elección para esta levadura es anfotericina B; en este caso se utilizó anfotericina B deoxicolato. Aunque su actividad antimicótica es similar a las otras formas de anfotericina B, esta presentación tiene un riesgo mayor de toxicidad, agregada al efecto tóxico de la quimioterapia y al régimen preparativo; en el país ya se dispone de la preparación liposomal, con lo cual se sortean los efectos tóxicos relacionados con el tratamiento^{12,13}.

Referencias

1. Lunardi LW, Aquino VR, Zimmerman RA, Goldani LZ. Epidemiology and outcome of *Rhodotorula* fungemia in a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis*. 2006;43(6):e60-3.
2. Wirth F, Goldani LZ. Epidemiology of *Rhodotorula*: an emerging pathogen. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012;2012:465717.
3. Tuon FF, Costa SF. *Rhodotorula* infection. A systematic review of 128 cases from literature. *Rev Iberoem Micol*. 2008;25(3):135-40.
4. Kiehn TE, Gorey E, Brown AE, Edwards FF, Armstrong D. Sepsis due to *Rhodotorula* related to use of indwelling central venous catheters. *Clin Infect Dis*. 1992;14(4):841-6.
5. Mori T, Nakamura Y, Kato J, Sugita K, Kamei K, Okamoto S. Fungemia due to *Rhodotorula mucilaginosa* after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(1):91-4.
6. Pascualotto GC, Copetti FA, Meneses CF, Machado AR, Brunetto AL. Infection by *Rhodotorula* sp. in children receiving treatment for malignant diseases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(4):232-3.
7. Forés R, Ramos A, Orden B, De la Iglesia A, Bautista G, Cabero M, et al. *Rhodotorula* species fungemia causes low mortality in hematopoietic stem-cell transplantation. A case report and review. *Mycoses*. 2012;55(3):e158-62.
8. Ramos A, Cabero M, Orden B. Fungemia por *Rhodotorula mucilaginosa*. Presentación de dos casos. *Rev Esp Quimioter*. 2012;25(1):76-8.
9. Nunes JM, Bizerra FC, Ferreira RC, Colombo AL. Molecular identification, antifungal susceptibility profile and biofilm formation of clinical and environmental *Rhodotorula* species isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(1):382-9.
10. Kim HA, Hyun M, Ryu SY. Catheter associated *Rhodotorula mucilaginosa* fungemia in a immunocompetent host. *Infect Chemother*. 2013;45(3):339-42.
11. Dieckema DJ, Petroelje B, Messer SA, Hollis RJ, Pfaller MA. Activities of available and investigational antifungal agents against *Rhodotorula* species. *J Clin Microbiol*. 2005;43(1):476-8.
12. Preney L, Théraud M, Guiguen C, Gangneux JP. Experimental evaluation of antifungal and antiseptic agents against *Rhodotorula* spp. *Mycoses*. 2003;46(11-12):492-5.
13. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guideline for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 3:76-98.
14. García-Suárez J, Gómez-Herrus P, Cuadros JA, Burgaleta C. Epidemiology and outcome of *Rhodotorula* infection in haematological patients. *Mycoses*. 2011;54(4):318-24.
15. Simon MS, Somersan S, Singh HK, Hartman B, Wickes BL, Jenkins SG, et al. Endocarditis caused by *Rhodotorula* infection. *J Clin Microbiol*. 2014;52(1):374-8.

Cincuentenario de la Sociedad Colombiana de Hematología

Cincuentenary of the Colombian Society of Hematology

► Hernando Sarasti Obregón¹

¹ Miembro fundador y expresidente de la Sociedad Colombiana de Hematología.

En la segunda semana de octubre de 1964 se celebraba en la ciudad de Cali la V Convención de la Asociación Colombiana de Medicina Interna y algunos de los asistentes al evento decidimos aprovechar la ocasión para reunirnos y examinar la posibilidad de fundar una sociedad científica que impulsara la hematología como una especialidad médica independiente.

Como resultado de una conversación previa con el Dr. Álvaro Gómez Vargas en Bucaramanga, el autor de estas líneas tomó la iniciativa de contactar a las personas interesadas y citarlas para dicha reunión.

Uno de los invitados, el Dr. Jacobo Ghitis, nos ofreció su casa para celebrar el encuentro y fue allí donde el 10 de octubre de 1964 hacia las 8 p. m. nos reunimos las siguientes personas:

Dr. Ferry Aranzazu Mejía (Manizales)
 Dr. Miguel Escobar Mosquera (Cali)
 Dr. Enrique Fals Borda (Barranquilla)
 Dr. Juan Gaitán Dávila (Bogotá)
 Dr. Jacobo Ghitis (Cali)
 Dr. Álvaro Gómez Vargas (Bucaramanga)
 Dr. César Mendoza Posada (Bogotá)
 Dr. Alberto Restrepo Mesa (Medellín)
 Dr. Hernando Sarasti Obregón (Bogotá)
 Dr. Orlando Senior (Barranquilla)
 Dr. Alfonso Villamil Bernal (Bogotá)

La idea de crear la nueva sociedad fue acogida favorablemente por todos los presentes y hubo total acuerdo en que era oportuno y necesario contar en nuestro país con una agrupación científica dedicada a las enfermedades de la sangre.

Se aprobó su creación y se le dio el nombre de Sociedad Colombiana de Hematología.

Vale la pena mencionar que la hematología hasta esa época era una disciplina muy poco conocida en nuestro país.

Las conferencias que dictó en Bogotá en 1955 el Dr. William Dameshek sobre nociones elementales de hematología fueron acogidas en ese momento como algo sorprendente y totalmente novedoso.

También es muy diciente que Maxwell Wintrobe, el patriarca de la hematología norteamericana, hubiera excluido a Colombia de la gira que hizo por Suramérica en 1958 visitando Venezuela, Brasil, Uruguay, Argentina, Chile y Perú.

La situación comenzó a cambiar a comienzos de los años 60 cuando regresamos al país varios médicos con entrenamiento especializado en hematología y cuando algunos laboratorios clínicos empezaron a practicar los exámenes indispensables para el diagnóstico y el manejo de las enfermedades de la sangre.

Fue solamente en ese momento que la hematología comenzó a ser una especialidad reconocida dentro del panorama médico colombiano.

A partir de su fundación en 1964, la SCH desarrolló numerosas actividades tendientes a dar a conocer la especialidad y a fomentar su desarrollo y actualización.

En noviembre de 1965, la SCH patrocinó la visita a Bogotá del Dr. E. J. Walter Bowie (1925-2008) de la Clínica Mayo, un pionero en el estudio de los mecanismos de coagulación de la sangre.

Sus conferencias sirvieron para dar a conocer por primera vez en nuestro país los enormes avances que estaban ocurriendo en esta rama de la hematología.

En junio del año de 1967, se organizó en Bogotá, con una nutrida asistencia, un curso sobre hematología clínica en el Hospital Militar Central.

En junio de 1968, el Dr. Enrique Fals Borda dirigió un curso similar en Barranquilla, con participación del Dr. Jorge Maldonado, hematólogo colombiano que ejercía en ese entonces en la Clínica Mayo.

En 1969 el turno fue para la ciudad de Cali, en donde el Dr. Miguel Escobar Mosquera se encargó de coordinar un curso con una orientación similar.

Finalmente, en febrero de 1970, el Dr. Alberto Restrepo Mesa fue el organizador del curso que con gran éxito tuvo lugar en Medellín.

En todos estos eventos participábamos como conferencistas los miembros de la Sociedad Colombiana de Hematología y estaban enfocados hacia un auditorio de internistas, médicos en entrenamiento, laboratoristas y estudiantes de medicina.

Tuvieron una excelente acogida y para muchos de los asistentes estas presentaciones fueron su primer contacto con la especialidad.

El éxito del primer curso (1967) sirvió de estímulo para recopilar las diversas presentaciones y publicarlas en forma de un libro.

Fue así como apareció en Medellín en 1968 el primer texto de hematología colombiano con el título de *Hematología clínica*, teniendo como editor al Dr. Alberto Restrepo M.

También bajo los auspicios de la SCH se publicó en 1975 un texto sobre técnicas de exámenes de laboratorio en hematología y una segunda edición ampliada de la *Hematología clínica*, teniendo ambos nuevamente como editor al Dr. Alberto Restrepo M.

A partir de 1970, la Sociedad comenzó a participar muy activamente en los congresos ampliados de multiespecialidades de la Asociación Colombiana de Medicina Interna, organizando sesiones simultáneas sobre temas hematológicos.

En el congreso realizado en Bogotá en ese año (1970), el Dr. César Mendoza dictó un taller teórico-práctico sobre técnicas de coagulación.

En el que tuvo lugar en 1972, el autor de estas líneas organizó personalmente un simposio precongreso el 14 y 15 de agosto sobre "El tratamiento actual de leucemias y linfomas", con la participación de los hematólogos colombianos Germán Beltrán (Universidad de Tulane) y Jorge Maldonado (Clínica Mayo).

Este simposio tuvo un alto nivel científico y participaron también como conferencistas el Dr. Santiago Pavlovsky (Buenos Aires, Argentina), el Dr. H. Gerhartz (Universidad Libre, Berlín Oriental), el Dr. Pierre Pouillard (Hospital Gustave Roussy, París) y el Dr. John Truman (Massachusetts General Hospital, Boston).

Otra actividad importante de la Sociedad fue la de darse a conocer internacionalmente, y en este sentido fue muy gratificante recibir el 7 de noviembre de 1966 una carta del Dr. James L. Tullis (1915-1996), secretario para el hemisferio occidental de la Sociedad Internacional de Hematología, confirmando la incorporación de nuestra sociedad a la ISH.

Adicionalmente, el 7 de febrero del siguiente año (1967) nos visitó el Dr. Tullis en Bogotá, se mostró muy complacido con nuestras actividades y ofreció todo el apoyo de la ISH en la promoción de la hematología en nuestro país.

En el año de 1969, bajo la presidencia del Dr. César Mendoza, se obtuvo la personería jurídica de la Sociedad y se hicieron las primeras gestiones ante Ascofame para reglamentar la especialidad y definir los requerimientos para obtener el título de hematólogo.

También se realizaron repetidos e infructuosos contactos con el Ministerio de Salud, poniendo de presente las enormes dificultades con que se tropezaba para importar los medicamentos necesarios para el tratamiento de las neoplasias hematológicas.

Las empresas farmacéuticas que los manufacturaban no tenían representación legal en Colombia y consideraban que el minúsculo tamaño del mercado no justificaba la inversión requerida para registrar sus productos y abrir una sucursal en el país.

En la práctica, los pacientes tenían que obtener los medicamentos de manera irregular, recurriendo a los servicios de las tripulaciones de las líneas aéreas.

Esta situación se prolongó hasta la década de los 80 y solamente comenzó a solucionarse con la colaboración de la Liga Colombiana contra el Cáncer y la creación de su banco de drogas.

Otra área que requería atención urgente era todo lo relacionado con el diagnóstico y tratamiento de las hemofilias y enfermedades afines.

El autor de estas líneas hizo los contactos iniciales con la Federación Mundial de Hemofilia y apoyó con entusiasmo al Dr. Álvaro Robledo Riaga (1936-1998), un colega afectado por la enfermedad, cuando creó en 1974 la Liga Colombiana de Hemofílicos.

Dicha organización a partir de esa fecha ha desarrollado una labor extraordinaria a favor de los pacientes con deficiencias congénitas de los diversos factores de coagulación.

Al completar en 1974 los primeros 10 años de la fundación de la Sociedad Colombiana de Hematología, el panorama de la especialidad en nuestro país era muy diferente al de la época de su creación.

Habían regresado al país varios nuevos hematólogos entrenados en los Estados Unidos, se habían creado programas de entrenamiento en el Instituto Nacional de Cancerología y en la Universidad de Antioquia, y la hematología ya era aceptada como una importante subespecialidad de la medicina interna.

Los hematólogos colombianos nos manteníamos al tanto de los avances de la especialidad a través de las revistas y con la asistencia a los congresos de la Sociedad Internacional de Hematología y de la American Society of Hematology.

Los pacientes con enfermedades de la sangre ya eran atendidos por especialistas en hematología en las principales ciudades del país, se contaba con bancos de

sangre en los grandes centros urbanos, pero persistían las dificultades con la disponibilidad de medicamentos antineoplásicos.

La SCH continuó celebrando sus congresos cada dos años y aumentando su número de miembros hasta que, teniendo en cuenta la importancia cada vez mayor de la oncología dentro de la especialidad, se transformó el 11 de octubre de 1982, en una reunión celebrada en Medellín, en la Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología, que más tarde cambió su nombre a Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO).

Al celebrar el cincuentenario de la fundación de la Sociedad, hemos querido reseñar lo que fueron sus inicios y registrar con satisfacción los enormes progresos alcanzados en este medio siglo en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hematológicas en nuestro país.

Tratamiento de cáncer de pulmón metastásico (estadio IV) de célula no pequeña. Consenso de expertos, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO)

Treatment of non-small cell metastatic lung cancer (stage IV). Expert consensus, Colombian Association of Hematology and Oncology (ACHO)

► Aylen Vanessa Ospina¹, Ricardo Brugés², Mauricio Lema³, Gilberto de Lima Lopes Jr.⁴, Rodolfo Gómez⁵, Milton Lombana⁶, Carlos Vargas⁷, Ricardo Duarte⁸, José Lobatón⁹, Andrés Yepes¹⁰, Ray Manneh¹¹, Luis Pino¹², Jaime González¹³, Diego Gómez¹⁴, Jesús Insuasty¹⁵, Pedro Ramos¹⁶, Javier Godoy¹⁷, Álvaro Gómez¹⁸, Carlos Alberto Castro¹⁹

¹ Médica, oncóloga clínica. ICCAL Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá.

² Médico, oncólogo clínico. Instituto Nacional de Cancerología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá.

³ Médico, hematocólogo. Clínica de Oncología Astorga, Medellín.

⁴ Médico, MBA, FAMS. Director médico de programas internacionales y director asociado oncología global, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami.

⁵ Médico, oncólogo clínico. IDC Las Américas, Medellín.

⁶ Médico, hematocólogo. Clínica de Occidente, Cali.

⁷ Médico, oncólogo clínico. Clínica El Country, Bogotá.

⁸ Médico, oncólogo clínico. Clínica Reina Sofía - Colsanitas, Bogotá.

⁹ Médico, hematocólogo. IMAT Oncomédica, Montería.

¹⁰ Médico, oncólogo clínico. Clínica Vida Fundación, Medellín.

¹¹ Médico, oncólogo clínico. Sociedad de Hematología y Oncología del Cesar - Clínica Portoazul, Valledupar, Barranquilla.

¹² Médico, hematocólogo. Hospital Militar Central, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá.

¹³ Médico, hematocólogo. Oncólogos de Occidente, Manizales, Armenia, Pereira.

¹⁴ Médico, oncólogo clínico. CAL Oncólogos, Bucaramanga.

¹⁵ Médico, oncólogo clínico. Profesor del Departamento de Medicina Interna UIS, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga.

¹⁶ Médico, oncólogo clínico. Oncocare - Sanitas EPS, Bogotá.

¹⁷ Médico, hematocólogo. Clínica de Marly, Bogotá.

¹⁸ Médico, hematocólogo. Hemato Oncólogos - Instituto de Oncología, Cali.

¹⁹ Médico, epidemiólogo. SILES Consultores, Investigación y Educación en Salud, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá.

Resumen

Introducción: el cáncer de pulmón (CP) es la causa más frecuente de muertes por patologías oncológicas en el mundo¹, reportando tasas de incidencia para ambos sexos de 23,1 casos por cada 100 mil habitantes y una mortalidad del 19,4%, según Globocan 2012².

Objetivo: consensar por común acuerdo de expertos recomendaciones para el manejo del cáncer de pulmón metastásico (estadio IV) de célula no pequeña en el contexto colombiano.

Métodos: se estructuró un consenso de expertos constituido por 17 oncólogos clínicos, miembros activos de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), que laboran en las principales instituciones del país. Se llevó a cabo en cuatro fases: en la primera fase, se definieron 22 preguntas, las cuales fueron calificadas de 1 a 9; en la segunda, se reenviaron de nuevo las preguntas no consensuadas; en la tercera, se analizaron y discutieron las respuestas; y las no consensuadas fueron a una cuarta fase, donde se hizo un consenso nominal.

Resultados: se evaluaron y discutieron 25 preguntas relacionadas con el tratamiento de cáncer de pulmón metastásico (estadio IV) de célula no pequeña y se concluyeron recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica y en guías de manejo de oncología reconocidas internacionalmente adaptadas al contexto y realidad colombiana.

Conclusiones: se deben considerar los tratamientos para el cáncer de pulmón avanzado según la mejor evidencia científica y la disponibilidad en Colombia, con el fin de ofrecer el mejor tratamiento al paciente. Este consenso es una herramienta para orientar la toma de decisiones clínicas y es útil como documento soporte para consultas de entes públicos y privados. Es importante mencionar que este es un texto académico-científico y no regulatorio.

Palabras clave (DeCS): neoplasias pulmonares, carcinoma de pulmón de célula no pequeña, tratamiento.

Recibido el 14 de julio de 2017; aceptado el 30 de agosto de 2017

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Pedro Ramos, clínica Oncocare. Avenida carrera 20 # 80-91.

Teléfonos: 313 424 7611, (+57) (1) 621 8638. Correos electrónicos: pramos@oncocareltda.com, pramos152@yahoo.com

Abstract

Introduction: Lung cancer (LC) is the most frequent cause of death from oncological diseases in the world¹, reporting worldwide incidence rates for both sexes of 23.1 cases per 100,000 inhabitants and a mortality rate of 19.4% according to Globocan 2012².

Objective: To agree upon recommendations for the management of non-small cell metastatic lung cancer (stage IV), in the Colombian context.

Methods: A consensus of experts comprised by 17 clinical oncologists, active members of the Colombian Association of Hematology and Oncology (ACHO), who work in the main institutions of the country. It was carried out in four phases: in the first phase 22 questions were structured, which were rated from 1 to 9, in the second phase the non-consensual questions were re-sent, in the third phase the answers and the answers were analyzed and discussed. The non-consensual ones went to a fourth phase where a nominal consensus was made.

Results: 25 questions related to the treatment of non-small cell metastatic lung cancer (stage IV) were evaluated and conclusions were reached based on the best scientific evidence and internationally recognized oncology management guides adapted to the Colombian context and reality.

Conclusions: Treatments for advanced lung cancer should be considered according to the best scientific evidence and availability in Colombia, in order to offer the best treatment to the patient. This consensus is a tool to guide clinical decision making and is useful as a support document for consultations with public and private entities. It is important to mention that this is an academic-scientific and non-regulatory document.

Key words (MeSH): Lung neoplasms, carcinoma, non-small-cell lung, therapeutics.

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es la causa más frecuente de muertes por patologías oncológicas en el mundo¹, reportando tasas de incidencia para ambos sexos de 23,1 casos por cada 100 mil habitantes y una mortalidad del 19,4%, según Globocan 2012², la cual se asemeja a la suma de muertes producidas por cáncer de páncreas, próstata, mama y colon. Se han estimado 234.030 casos incidentes y 154.050 muertes por cáncer de pulmón en los Estados Unidos, de acuerdo con el Instituto Nacional de Salud³, siendo más frecuente en hombres que en mujeres y más prevalente por encima de los 65 años. La tasa de supervivencia al año se ha estimado en el 44% y a cinco años en el 17%; esto depende de múltiples factores, como la clasificación, el estadio del tumor y la presencia de metástasis. Para el caso del CP de células no pequeñas en estadios IA y IB, se han calculado tasas de supervivencia a cinco años del 49%; para los estadios IIA y IIB, entre el 30% y el 31%; sin embargo, cuando hay presencia de metástasis (estadio IV), la supervivencia disminuye al 1% a cinco años⁴. Para Latinoamérica, conforme con Globocan, los valores son similares a los datos mundiales con una incidencia de 21,6 x 100 mil habitantes y una mortalidad de 20,4 x 100 mil habitantes. En Colombia, el cáncer de pulmón es la segunda causa de muerte en hombres y la cuarta en mujeres, según la cuenta de alto costo del Ministerio de Salud y Protección Social (Minsalud)⁵ y del Instituto Nacional de Cancerología⁶, que reportaron 3.044 casos incidentes en hombres y 1.983 en mujeres, con un incremento aproximado del 27% entre 2000 y 2011⁵⁻⁷.

El CP se clasifica en dos subtipos histológicos: el CP de células pequeñas (CPCP), que representa el 15% de los casos; y el CP de células no pequeñas (CPCNP), que constituye el 85% de los casos^{1,8}. La supervivencia global reportada a cinco años para el cáncer de pulmón en los Estados Unidos entre 2001 a 2007 fue del 15,6% en enfermedad localizada, y aproximadamente el 52% de los pacientes con metástasis a distancia presentaron una supervivencia a tres años del 3,6%. Estos valores hacen imperante la necesidad de un diagnóstico oportuno para iniciar tratamiento temprano e incrementar la SLP de estos pacientes¹. Afortunadamente, durante los últimos años han surgido nuevas tecnologías para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, se ha avanzado en el conocimiento del perfil genómico de la neoplasia y esto ha permitido personalizar el tratamiento y ofrecer terapias blanco dirigidas. Estos avances, junto con la utilización de la inmunoterapia, han impactado considerablemente la supervivencia de los pacientes y han cambiado el panorama del cáncer de pulmón⁹.

En Colombia se han realizado esfuerzos académicos para consolidar y evaluar la evidencia disponible con el fin de presentar a los profesionales de la salud las mejores herramientas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con CP. Sin embargo, el conocimiento y la adherencia a estos documentos guía no ha sido el esperado, lo cual se ve reflejado en la variabilidad de tratamientos para una misma enfermedad. De acuerdo con lo anterior, desde la Asociación Colombiana de Hematología y

Oncología (ACHO), con la intención de facilitar la práctica clínica, se decidió utilizar la estrategia de consenso de expertos. En consecuencia, se desarrolló este manuscrito como una alternativa asequible de revisión de la literatura, para contextualizarla conforme con las características propias del sistema de salud colombiano, en cuanto al acceso y disponibilidad de tecnologías, pretendiendo homogeneizar la conducta médica a partir de la práctica de la 'vida real' de un grupo de expertos en oncología en el tratamiento de CPCNP. Este consenso ofrece una serie de recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica para apoyar la práctica clínica y podrá ser utilizado como un documento guía para la toma de decisiones clínicas en el tratamiento de CPCNP.

Finalmente, este trabajo es una iniciativa científica, no regulatoria, donde se incluyeron tratamientos e indicaciones aún no aprobados en Colombia, apoyados por estudios clínicos reconocidos por los expertos e incluidos en guías de manejo de oncología reconocidas internacionalmente. Se espera que estos sean aprobados próximamente por parte del Invima para que puedan ser ofrecidos y suministrados a todos los pacientes que lo requieran.

De acuerdo con ello, el objetivo general de este proyecto fue consensuar por común acuerdo de expertos recomendaciones para el manejo del cáncer de pulmón metastásico (estadio IV) de célula no pequeña conforme con el contexto colombiano.

Consideraciones

Teniendo en cuenta las características del sistema de salud colombiano y las disposiciones regulatorias para el uso de medicamentos dictadas por el Invima, el uso de las terapias que se mencionan en este consenso está sujeto a la disponibilidad de acuerdo con su contexto local y según indicación aprobada por el Invima. Por esto, los pacientes deberán recibir inicialmente los tratamientos aprobados y disponibles en el país.

Métodos

Se estructuró un consenso de expertos constituido por 17 oncólogos clínicos expertos en cáncer de pulmón, miembros activos de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), de 10 ciudades colombianas (Bogotá, Medellín, Cali, Bucaramanga, Manizales, Armenia, Pereira, Barranquilla, Montería y

Valledupar). Con estos se conformó un grupo desarrollador compuesto por tres oncólogos y un epidemiólogo, quienes estructuraron las preguntas y analizaron la información. Adicionalmente, el director médico de Programas Internacionales y director asociado de Oncología Global del Sylvester Comprehensive Cancer Center y la University of Miami participó en la construcción de este manuscrito.

Procedimiento

El desarrollo del consenso se llevó a cabo en cuatro fases (figura 1).

Fase 1: con base en las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018¹⁰, que actualmente son consideradas como documento de orientación, adoptado por la ACHO, el grupo desarrollador estructuró 22 preguntas con sus respectivas opciones de respuesta. Se realizó una reunión con los expertos, donde fue explicada la metodología del consenso. Para la calificación de las opciones, se utilizó una escala de 1 a 9, donde 1 se consideró como extremadamente inapropiado o un manejo no usado, y 9 como extremadamente apropiado o es la opción de primera línea en el tratamiento. Posteriormente, se construyó la matriz en una hoja de cálculo y fue enviado un cuestionario a cada uno de los expertos.

Fase 2: una vez se recibieron las calificaciones de los expertos, la información fue analizada y se definió como consenso a las calificaciones de las respuestas con medianas de: 1 a 3 con rangos intercuartílicos (RIQ) entre 1 y 3, y de 7 a 9 con RIQ entre 7 y 9. Esta información fue consolidada y fue enviada (respuestas enmascaradas) de nuevo a los expertos para su revisión.

Fase 3: el grupo desarrollador elaboró un segundo cuestionario donde solo fueron incluidas las preguntas y respuestas no consensuadas, el cual fue enviado a los expertos para su consideración y calificación. Una vez fueron devueltos los cuestionarios por los expertos, se consolidó la información y las respuestas que no fueron consensuadas pasaron a la fase 4 para discusión en nueva reunión.

Fase 4: en esta fase, se efectuó una reunión nominal, donde se presentaron los resultados de las calificaciones de la primera y segunda ronda, y se discutieron las preguntas en las cuales no se llegó a consenso.

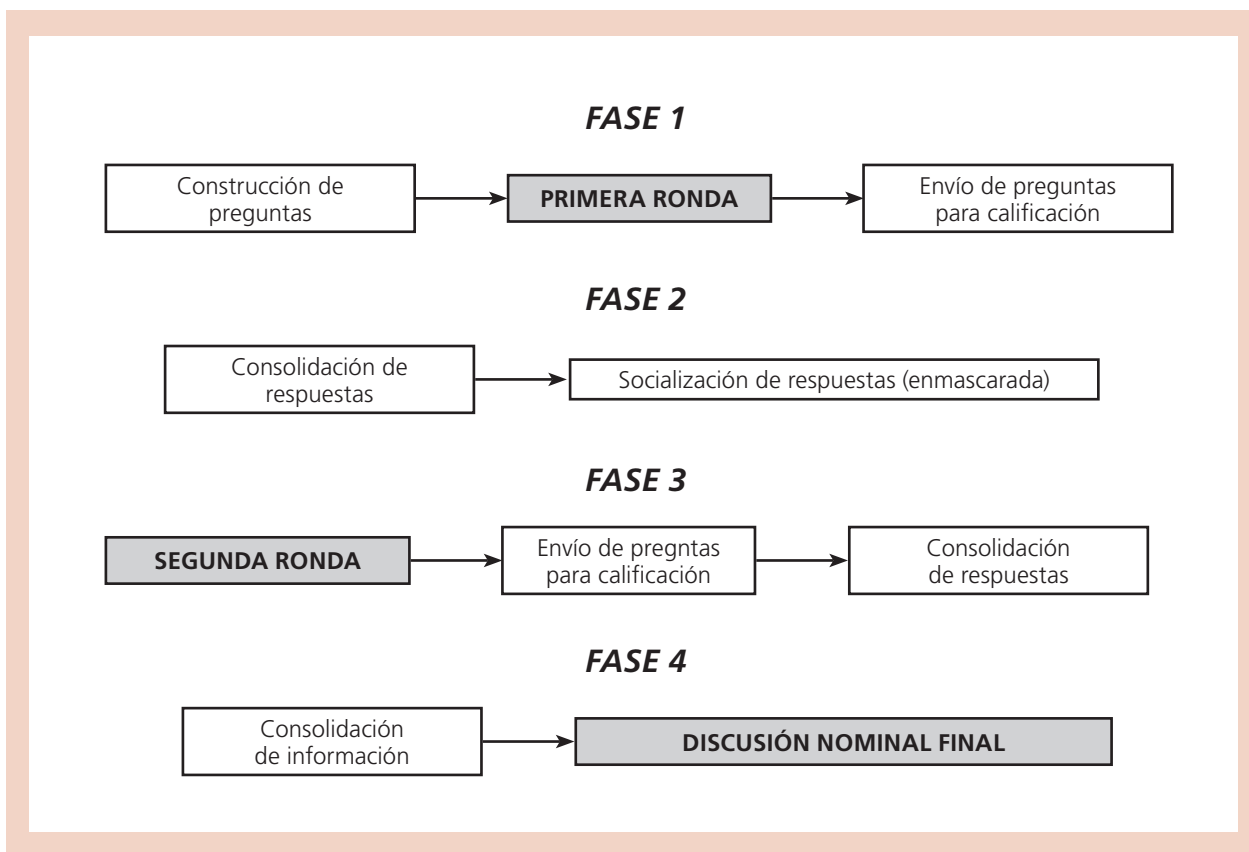


Figura 1. Ejecución del consenso.

Resultados

Se estructuraron y evaluaron 25 preguntas relacionadas con el tratamiento de cáncer de pulmón metastásico (estadio IV) de célula no pequeña, donde participaron 17 oncólogos clínicos de la ACHO. El promedio de edad de los expertos fue de $48,6 \pm 9,4$ años y la experiencia en oncología estuvo distribuida de la siguiente forma: 4 (25%) entre 5 a 10 años, 5 (31,2%) entre 11 y 20 años, y 7 (43,7%) más de 21 años.

Preguntas

1. En pacientes con CPCNP metastásico, ¿cuáles son las pruebas diagnósticas moleculares y de inmunohistoquímica que se deben realizar para definir tratamiento oncológico de primera línea?

- Se recomienda medir PDL1 por inmunohistoquímica en todos los pacientes con adenocarcinomas y carcinomas escamocelulares¹¹⁻¹⁶.
- En pacientes no fumadores con carcinomas escamocelulares y en todos los pacientes con adenocarcinomas, se recomienda medir EGFR, ALK, ROS1¹⁵⁻²⁰.

Para la medición de mutación de BRAF y otras mutaciones, no hubo consenso para llevarla a cabo de forma sistemática, dada su baja frecuencia y ausencia de terapia sistémica específica efectiva. Sin embargo, se consideró que si estas son solicitadas deben hacerse secuencialmente después de descartar las mutaciones más frecuentes.

2. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico con EGFR, ALK, ROS1 y PD-L1 desconocidos, en quienes se inició tratamiento con quimioterapia citotóxica y se descubre mutación EGFR posterior al tercer ciclo de quimioterapia y en evaluación de respuesta, si se evidencia un paciente con enfermedad estable o respuesta parcial, ¿cuál es la mejor conducta?

- Se recomienda completar 4-6 ciclos de quimioterapia y secuencialmente iniciar anti-EGFR de mantenimiento.
- Interrumpir quimioterapia e iniciar tratamiento con anti-EGFR.

- Completar 4-6 ciclos de quimioterapia y seguir mantenimiento con quimioterapia hasta progresión, solo en casos de buena respuesta inicial a la quimioterapia²¹⁻²³.
- No se recomienda después de 4 a 6 ciclos de quimioterapia planeada continuar mantenimiento combinado con pemetrexed o bevacizumab con anti-EGFR²⁴⁻²⁸.

Se consideró que la evidencia científica disponible para estas estrategias de mantenimiento combinado (quimioterapia más anti-EGFR) es débil y sin impacto clínicamente significativo en supervivencia, solo con un leve aumento de supervivencia libre de progresión (SLP).

3. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico con EGFR, ALK, ROS1 y PD-L1 desconocidos, en quienes se inició tratamiento con quimioterapia citotóxica y se descubre mutación EGFR posterior al tercer ciclo y en evaluación de respuesta, si se evidencia enfermedad en progresión, ¿cuál sería la mejor conducta?

Se recomienda interrumpir el tratamiento con quimioterapia e iniciar medicamento anti-EGFR^{121,29-44}.

4. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico con EGFR, ALK, ROS1 y PD-L1 desconocidos, en quienes se inició tratamiento con quimioterapia citotóxica y se descubre rearreglo de ALK posterior al tercer ciclo de quimioterapia, si se evidencia un paciente con enfermedad estable o respuesta parcial, ¿cuál es la mejor conducta?

- Se recomienda interrumpir quimioterapia e iniciar terapia blanco dirigida.
- Se aconseja completar quimioterapia de 4-6 ciclos, e iniciar terapia blanco dirigida.
- En el caso de que el paciente presente una buena respuesta y tolerancia al tratamiento, se considera que se puede continuar el tratamiento con quimioterapia hasta la progresión⁴⁵⁻⁴⁸.

5. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico con EGFR, ALK, ROS1 y PD-L1 desconocidos, en quienes se inició tratamiento con quimioterapia citotóxica y se descubre rearreglo

de ALK durante quimioterapia, si se evidencia enfermedad en progresión, ¿cuál es la mejor conducta?

Se recomienda interrumpir tratamiento de quimioterapia e iniciar tratamiento blanco dirigido^{44,46,49}.

6. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico EGFR mutado, sin compromiso cerebral ECOG 0-2, ¿cuál es el tratamiento de elección en primera línea?

Se recomienda el uso de cualquiera de los siguientes medicamentos anti-EGFR^{29,30,32,34,40,43,50}:

Afatinib
Osimertinib
Gefitinib
Erlotinib

7. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico EGFR mutado con compromiso cerebral ECOG 0-2, ¿cuál es el tratamiento de elección en primera línea?

Se recomienda como primera opción de tratamiento el uso del osimertinib, sin embargo, se puede considerar también el uso de afatinib, gefitinib o erlotinib^{29,30,32,34,40,43,48}.

8. En pacientes con cáncer de pulmón metastásico EGFR mutado en progresión durante tratamiento blanco dirigido de primera línea, ¿siempre se debería realizar una biopsia para estudio de mutación de T790 a fin de definir tratamiento sistémico por seguir?

- Se recomienda siempre ante progresión tumoral durante tratamiento anti-EGFR realizar nueva biopsia para estudio de resistencia y definir siguiente línea de tratamiento.
- Se debe considerar siempre tomar biopsia de tejido y biopsia líquida^{29,30}.

9. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico EGFR mutado, ECOG 0-2, en progresión tumoral lenta, asintomática u oligometastásica, durante tratamiento con erlotinib, afatinib o gefitinib, ¿cuál sería el tratamiento de elección?

- Se recomienda continuar con afatinib, gefitinib o erlotinib en pacientes con progresión lenta y asintomática.

- En el caso de que exista una mutación T790, se sugiere cambiar el tratamiento a osimertinib como segunda línea. Y si la mutación T790 es negativa, considerar el cambio de tratamiento a quimioterapia.
- Es importante considerar siempre la terapia local para las lesiones oligometastásicas⁵¹⁻⁵⁴.

10. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico EGFR mutado, ECOG 0-2, en progresión tumoral sintomática y enfermedad oligometastásica cerebral exclusiva, durante tratamiento con erlotinib, afatinib o gefitinib, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- Se recomienda considerar como primera opción el inicio de osimertinib en mutación T790 positiva más administración de terapia local.
- Se considera como opción razonable en progresión cerebral exclusiva lenta y sintomática, y enfermedad oligometastásica: continuar afatinib, gefitinib o erlotinib más administración de terapia local.
- No se aconseja administrar quimioterapia en este escenario³¹⁻³⁶.

11. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico EGFR mutado, ECOG 0-2, en progresión tumoral sintomática y metástasis cerebrales múltiples, durante tratamiento con erlotinib, afatinib o gefitinib, ¿cuál sería el tratamiento de elección?

- Se recomienda considerar el uso del osimertinib como segunda línea de tratamiento, si la mutación T790 es positiva, y administración de terapia local.
- En el caso de que el paciente se encuentre en adecuado estado clínico y funcional, cambiar manejo sistémico a quimioterapia.
- Siempre se debe considerar administrar terapia local.
- No se aconseja continuar afatinib, gefitinib o erlotinib⁵¹⁻⁶².

12. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico, EGFR mutado, ECOG 0-2 y enfermedad en progresión oligometastásica sintomática no cerebral, durante tratamiento con erlotinib, afatinib o gefitinib, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- Se recomienda continuar tratamiento con afatinib, gefitinib o erlotinib, más terapia local en pacientes con enfermedad oligometastásica sintomática.

- Se debe considerar el inicio de tratamiento con osimertinib en presencia de mutación T790 y concomitantemente el uso de terapia local.
- Se considera el cambio de manejo sistémico a quimioterapia, es una opción razonable si la mutación T790 es negativa y el paciente se encuentra en adecuado estado clínico y funcional.
- Se aconseja siempre administrar terapia local³¹⁻³⁴.

13. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico, EGFR mutado, ECOG 0-2 y enfermedad en progresión sintomática, durante tratamiento con erlotinib, afatinib o gefitinib, con lesiones metastásicas múltiples no cerebrales, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- Se recomienda iniciar tratamiento con osimertinib si el paciente presenta la mutación T790.
- Se considera como una opción razonable iniciar quimioterapia citotóxica.
- No se aconseja continuar con erlotinib, afatinib o gefitinib en este tipo de escenarios clínicos³²⁻³⁴.

14. En pacientes con carcinoma escamocelular de pulmón, con metástasis cerebrales, EGFR mutado y ECOG 0-2, ¿cuál es el tratamiento de elección en primera línea?

Se recomienda el uso de cualquiera de los siguientes medicamentos anti-EGFR^{29,30,32,34,40,43,63}:

Afatinib
Gefitinib
Erlotinib
Osimertinib

15. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico, con rearrreglo ALK y ECOG 0-2, ¿cuál es el tratamiento de primera línea?

Se recomienda iniciar tratamiento con crizotinib, alectinib o ceritinib, y no se considera pertinente administrar quimioterapia citotóxica⁴⁵⁻⁴⁸.

16. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico, con rearrreglo ROS1 y ECOG 0-2, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- Se recomienda iniciar tratamiento con crizotinib o ceritinib^{1,64-67}.
- Administrar quimioterapia en ausencia de terapia blanco dirigida es una opción razonable^{68,69}.

17. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico, con mutación de BRAF y ECOG 0-2, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- Se recomienda iniciar tratamiento con dabrafenib más trametinib^{70,71}.
- Considerar el uso de quimioterapia basada en platino.

18. En pacientes con adenocarcinoma o cáncer escamocelular de pulmón metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 positivo mayor del 50%, estudios EGFR y ALK negativos o desconocidos, ¿cuál es el tratamiento de elección en primera línea?

Se recomienda iniciar tratamiento con pembrolizumab en primera línea. Sin embargo, en los casos donde exista alguna contraindicación para la administración de inmunoterapia, considerar administrar quimioterapia basada en platino⁷².

19. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 positivo menor del 50%, estudios EGFR y ALK negativos o desconocidos, ¿cuál es el tratamiento de elección de primera línea?

- Se recomienda iniciar tratamiento con quimioterapia más inmunoterapia.
- La administración de quimioterapia basada en platino también es una opción razonable.
- No se aconseja administrar tratamiento con pembrolizumab monoagente en primera línea si PD-L1 es menor del 50%^{73,74}.

20. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 positivo menor del 50%, estudios EGFR y ALK negativos o desconocidos, que ha recibido de 4 a 6 ciclos de quimioterapia basada en platino en primera línea con respuesta parcial o enfermedad estable, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- Se recomienda mantenimiento con cualquiera de los siguientes esquemas:
 - Pemetrexed
 - Bevacizumab
 - Pemetrexed más bevacizumab
- No se aconseja mantenimiento con gemcitabina.
- No se considera la observación como una alternativa adecuada, teniendo en cuenta la

disponibilidad de terapias de segunda línea que han demostrado un impacto positivo en la SLP de estos pacientes⁷⁵⁻⁷⁷.

21. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 positivo mayor del 1%, que han recibido de 4 a 6 ciclos de quimioterapia basada en platino en primera línea y presentan enfermedad en progresión, ¿cuál es el tratamiento de elección en segunda línea?

- Se recomienda administrar inmunoterapia en segunda línea con nivolumab, atezolizumab o pembrolizumab⁷⁸.
- Se considera administrar quimioterapia si existe alguna contraindicación para inmunoterapia o no son pacientes candidatos para inmunoterapia^{8,69,77,79,80}.

22. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 negativo (menor del 1%), que han recibido de 4 a 6 ciclos de quimioterapia basada en platino en primera línea y presentan enfermedad en progresión, ¿cuál es el tratamiento de elección en segunda línea?

- Se recomienda iniciar tratamiento de segunda línea con nivolumab o atezolizumab en pacientes que se consideren candidatos a inmunoterapia: ECOG 0 y 2, sin rápida progresión y que no tengan síntomas severos por compromiso tumoral.
- Se debe considerar el uso de quimioterapia en pacientes con alguna contraindicación para inmunoterapia o que no sean candidatos para esta.
- No se aconseja administrar pembrolizumab como tratamiento de segunda línea en pacientes con PD-L1 negativo^{8,11,68,69,78-80}.

23. En pacientes con carcinoma escamocelular de pulmón metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 menor del 50% o desconocido, estudios EGFR y ALK negativos o desconocidos, ¿el tratamiento de elección en primera línea es la quimioterapia basada en platino?

Consenso a favor en iniciar tratamiento con quimioterapia de primera línea basada en platino, por común acuerdo^{72,73}.

24. En pacientes con carcinoma escamocelular metastásico, ECOG 0-2, con PD-L1 positivo menor

del 50% o desconocido, estudios EGFR y ALK negativos o desconocidos, que han recibido de 4 a 6 ciclos de quimioterapia basada en platino en primera línea, con enfermedad estable, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- Se sugiere mantener observación como manejo de elección.
- No se recomienda administrar cimavax, pues la evidencia no es sólida y no está incluido en ninguna guía de práctica clínica. De la misma forma, no se aconseja mantenimiento con quimioterapia (gemcitabina-docetaxel), pues tampoco hay evidencia que soporte su efectividad⁷⁴⁻⁷⁷.

25. En pacientes con carcinoma escamocelular metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 positivo menor del 50% o desconocido, estudios EGFR y ALK negativos o desconocidos, que han recibido de 4 a 6 ciclos de quimioterapia basada en platino en primera línea, con enfermedad en progresión, ¿cuál es el tratamiento de elección en segunda línea?

- Se recomienda iniciar tratamiento de segunda línea con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab.
- Se debe considerar tratamiento con quimioterapia en pacientes que tengan alguna contraindicación para inmunoterapia o que no sean candidatos para esta.
- No hubo consenso en cuanto a la indicación para administrar tratamiento con ramucirumab más docetaxel^{8,11,68,69,78-80}.

Glosario

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico⁸¹.

ALK: proteína quinasa de linfoma anaplásico⁸¹.

ROS1: receptor tirosina quinasa⁸².

PD-L1: ligando de proteína de muerte celular programada 1⁸³.

BRAF: mediador de vía proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK)⁸⁴.

Mutación T790: mutación específica del gen EGFR sensible a osimertinib⁸¹.

ECOG: escala de calidad de vida en pacientes con cáncer Eastern Cooperative Oncology Group⁸⁵.

SLP: sobrevida libre de progresión.

Referencias

1. Arrieta O, Guzmán-De Alba E, López LF, Acosta-Espinoza A, Latorre-Alexander J, Meza JF, et al. Consenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Revista de Investigación Clínica*. 2013;5(S1):5-84.
2. Globocan. Lung cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [internet]. Francia; 2012 [citado 2018]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_cancer.aspx
3. Instituto Nacional de Cáncer. Cancer statistics review, 1975-2002. EE. UU.; 2007 [citado 2018]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2002/
4. American Cancer Society. Cáncer de pulmón de células no pequeñas: estadísticas, EE. UU. *Cancer.net* [internet]. 2017. [citado 2018]. Disponible en <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer/cancer-de-pulmon/cancer-de-pulmon-celulas-no-pequeñas/estadísticas>
5. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón. Guía para profesionales de la salud. [internet]. Colombia; 2014. [citado 2018]. Disponible en http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/repositorio/forms/allitems.aspx?rootfolder=gpc_sites/repositorio/conv_563/gpc_c_pulmon&folderctid=0x012000f43cfde8d8154047b4b4b9b88e72b8b7&view=%7Bc81f0233-558c-49af-a456-55fa1462ce27%7D
6. Instituto Nacional de Cancerología. Análisis de situación del cáncer en Colombia 2015 [internet]. [citado 2018]. Disponible en https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiV96a48fXbAhWOv1MKH5b-IYQFggnMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.cancer.gov.co%2FSituacion_del_Cancer_en_Colombia_2015.pdf&usq=AOvVaw17RZT_CxhHpz3dbWC_tzQ6
7. Cuenta de Alto Costo-Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Indicadores de gestión del riesgo en pacientes con cáncer de pulmón. Colombia; 2018. [citado 2018]. Disponible en https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=21&ved=0ahUKEwibu-bIqO3aAhWC7FMKH5sDA9U4ChAWCFcwCg&url=https%3A%2F%2Fcuentaldealtocosto.org%2Fsite%2Fimagenes%2FIndicadores_de_gestion_del_riesgo_en_pacientes_con_Cancer_de_Pulmon.pdf&usq=AOvVaw38adFfKnJX8glkn-GmDcnm
8. Castro C, Cardona AF, Revéz L, Serrano SJ, Carranza H, Vargas CA, et al. Cáncer de pulmón de célula no pequeña metastásico. Tratamiento actual basado en la evidencia (OncolGroup). *Acta Médica Colombiana*. 2010;35:53-81.
9. Gettinger S. Immunotherapy of advanced non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibition. *UpToDate* [internet]. 2018. [citado 2018]. Disponible en: https://uptoday/contents/immunotherapy-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer-with-immune-checkpoint-inhibition?search=immunotherapy_lung_cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
10. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer. [internet]. EE. UU.; 2018. [citado 2018]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#nslc
11. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer.

- cer (keynote-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
12. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016;387(10026):1415-26.
 13. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014;311(19):1998-2006.
 14. Leigh NB, Rekhtman N, Biermann WA, Huang J, Mino-Kenudson M, Ramalingam SS, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3673-9.
 15. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(6):828-60.
 16. Bergthorsson K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):863-70.
 17. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(3):321-46.
 18. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2013;8(7):823-59.
 19. Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, Alden RS, O'Connell A, Feeney N, et al. Prospective validation of rapid plasma genotyping for the detection of EGFR and KRAS mutations in advanced lung cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1014-22.
 20. Wu YL, Sequist LV, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. EGFR mutation detection in circulating cell-free DNA of lung adenocarcinoma patients: analysis of LUX-Lung 3 and 6. *Br J Cancer*. 2017;116(2):175-85.
 21. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):3002-11.
 22. Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, Curescu S, Sakalauskas R, Manikhas GM, et al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4113-20.
 23. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Szczesna A, Juhasz E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):521-9.
 24. Rosell R, Dafni U, Felip E, Curioni-Fontecedro A, Gautschi O, Peters S, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(5):435-44.
 25. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1236-44.
 26. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5892-9.
 27. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):777-84.
 28. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):785-94.
 29. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol*. 2015;26(9):1877-83.
 30. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46.
 31. Wu YL, Zhou C, Liang CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1883-9.
 32. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57.
 33. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2866-74.
 34. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):121-8.

35. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* 2013;24(1):54-9.
36. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380-8.
37. Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Yoshizawa H, et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist.* 2012;17(6):863-70.
38. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):528-38.
39. Wu YL, Zhou C, Hu C-P, Feng JF, Lu S, Huang Y, et al. LUX-Lung 6: a randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2013;31(15 suppl):8016.
40. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-34.
41. Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3342-50.
42. Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3335-41.
43. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-22.
44. Food and Drug Administration. Approved drug products, 2018. [internet]. EE. UU.; 2018. [citado 2018]. Disponible en <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=reportsSearch.process>
45. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10089):29-39.
46. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829-38.
47. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-77.
48. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AS-CEND-4): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389(10072):917-29.
49. Ou SH, Jänne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol.* 2014;25(2):415-22.
50. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-25.
51. Nishie K, Kawaguchi T, Tamiya A, Mimori T, Takeuchi N, Matsuda Y, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors beyond progressive disease: a retrospective analysis for Japanese patients with activating EGFR mutations. *J Thorac Oncol.* 2012;7(11):1722-7.
52. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(18):1689-99.
53. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, Kim SW, Yang JJ, Ahn MJ, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomized trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):990-8.
54. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component. *J Clin Oncol.* 2017;35(12):1288-96.
55. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet.* 2004;363(9422):1665-72.
56. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(2):427-34.
57. Zhou L, He J, Xiong W, Liu Y, Xiang J, Yu Q, et al. Impact of whole brain radiation therapy on CSF penetration ability of icotinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with brain metastases: results of phase I dose-escalation study. *Lung Cancer.* 2016;96:93-100.
58. Zeng YD, Liao H, Qin T, Zhang L, Wei WD, Liang JZ, et al. Blood-brain barrier permeability of gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer before and during whole brain radiation therapy. *Oncotarget.* 2015;6(10):8366-76.
59. Deng Y, Feng W, Wu J, Chen Z, Tang Y, Zhang H, et al. The concentration of erlotinib in the cerebrospinal fluid of patients with brain metastasis from non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol.* 2014;2(1):116-20.
60. Togashi Y, Masago K, Fukudo M, Terada T, Fujita S, Irisa K, et al. Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2010;5(7):950-5.
61. Tamiya A, Tamiya M, Nishihara T, Shiroyama T, Nakao K, Tsuji T, et al. 1241P - Afatinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in NSCLC patients with EGFR mutation developing leptomeningeal carcinomatosis. ESMO 2016 Congress. [internet].

- 2016 [citado 2018]. Disponible en: <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2016/Afatinib-efficacy-and-cerebrospinal-fluid-concentration-in-NSCLC-patients-with-EGFR-mutation-developing-leptomeningeal-carcinomatosis>
62. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5130-40.
 63. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-25.
 64. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1963-71.
 65. Wu YL, Yang JC, Kim DW, Lu S, Zhou J, Seto T, et al. Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1405-11.
 66. Lim SM, Kim HR, Lee JS, Lee KH, Lee YG, Min YJ, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2613-8.
 67. Drilon A, Somwar R, Wagner JP, Vellore NA, Eide CA, Zabriskie MS, et al. A novel crizotinib-resistant solvent-front mutation responsive to cabozantinib therapy in a patient with ROS1-rearranged lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2016;22(10):2351-8.
 68. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28.
 69. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol*. 2013;31(24):3004-11.
 70. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1307-16.
 71. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):984-93.
 72. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(4):470-84.
 73. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(11):847-57.
 74. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):591-8.
 75. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, Barlési F, Gervais R, Westeel V, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3516-24.
 76. Rodríguez PC, Neninger E, García B, Popa X, Viada C, Luaces P, et al. Safety, immunogenicity and preliminary efficacy of multiple-site vaccination with an epidermal growth factor (EGF) based cancer vaccine in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Immune Based Ther Vaccines*. 2011;9:7.
 77. Rodríguez PC, Popa X, Martínez O, Mendoza S, Santiesteban E, Crespo T, et al. A phase III clinical trial of the epidermal growth factor vaccine CIMAvax-EGF as switch maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3782-90.
 78. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017;35(35):3924-33.
 79. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
 80. Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Jänne PA, Garassino MC, Christoph D, et al. Phase II trial of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH). *J Clin Oncol*. 2017;35(24):2781-9.
 81. American Cancer Society. Medicamentos de terapia dirigida para el cáncer de pulmón no microcítico. [internet]. EE. UU.; 2017 [citado 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcítico/tratamiento/terapias-dirigidas.html>
 82. National Center for Biotechnology Information. ROS1 ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase [*Homo sapiens* (human)]. [internet]. EE. UU.; 2018 [citado 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6098>
 83. National Center for Biotechnology Information. Programmed cell death 1 ligand 1. [internet]. EE. UU.; 2017 [citado 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100196322>
 84. Genetics Home Reference - National Library of Medicine. B-RAF proto-oncogene, serine/threonine kinase. [internet]. EE. UU.; 2017 [citado 2018]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BRAF>
 85. Eastern Cooperative Oncology Group. ECOG performance status. [internet]. EE. UU.; 2018 [citado 2018]. Disponible en: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>

Trombosis asociada a asparaginasa en niños con leucemia linfoblástica aguda

Asparaginase-related thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia

► Carolina Casas¹, Gloria Ramos², Óscar Eduardo González³, Federico Arroyave⁴

¹ Médica especialista en hematología pediátrica. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (Cartagena).

² Bacterióloga especialista en hemostasia. Hospital Militar Central. Laboratorio de Referencia en Hemostasia y Hematología H&H Lab (Bogotá).

³ Médico especialista en hematología pediátrica. Fundación Santa Fe. Hospital Central de la Policía Nacional (Bogotá).

⁴ Médico especialista en hematología pediátrica. Universidad Militar Nueva Granada (Bogotá).

Resumen

La asparaginasa es un medicamento fundamental en el tratamiento contra la leucemia linfoblástica aguda. Su uso se asocia a disminución en la síntesis de proteínas que intervienen en el proceso de coagulación y fibrinólisis, lo que conlleva complicaciones trombóticas. La ocurrencia de estos eventos se ha informado después del inicio del tratamiento, reflejando así una posible interacción entre la enfermedad y la terapia.

Palabras clave: trombosis, asparaginasa, leucemia linfoblástica aguda, pediatría.

Abstract

Asparaginase is a key drug in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. However, is associated with a decrease in the synthesis of proteins involved in the coagulation and fibrinolysis process, which leads to thrombotic complications. The occurrence of these events has been reported after the initiation of treatment, reflecting a possible interaction between disease and therapy.

Key words: Thrombosis, asparaginase, acute lymphoblastic leukemia, pediatric.

Introducción

La tromboembolia venosa (TEV) es una de las complicaciones más serias en los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA). Su etiología es multifactorial y probablemente está en relación con el aumento en la generación de trombina, sumado al efecto de la quimioterapia. Dentro de los factores de riesgo para trombosis están la presencia de catéter venoso central, las trombofilias congénitas y la terapia antileucémica propiamente dicha. La asparaginasa, crucial en el tratamiento de pacientes con LLA, causa alteraciones hemostáticas que van desde la hemorragia hasta la trombosis, debido a la deficiencia de factores de coagulación y, a su vez, de los anticoagulantes naturales. Para quienes manejan niños con LLA, es difícil establecer qué paciente está en mayor riesgo de trombosis y se beneficie de anticoagulación. Por otro lado, cuando se instaura la trombosis, es un dilema definir la continuidad de la terapia con

asparaginasa, teniendo en cuenta la recurrencia del evento y a su vez el impacto en la supervivencia libre de enfermedad. El objetivo de esta revisión es describir el efecto protrombótico de la asparaginasa como factor de riesgo para TEV en niños con LLA, el diagnóstico de estas alteraciones y su manejo.

Con el fin de aclarar este fenómeno, se realizó una búsqueda de la información existente en los últimos 10 años, en PubMed®, incluyendo como palabras clave: *acute leukemia, childhood, asparaginase, thrombosis, thromboembolism, coagulation, anticoagulation*.

Generalidades

La asparaginasa es un potente antineoplásico utilizado desde hace aproximadamente 50 años en el manejo de LLA en las fases de inducción a la remisión, consolidación e intensificación. Su introducción en el tratamiento de LLA como agente único permitió

Recibido el 14 de julio de 2017; aceptado el 30 de agosto de 2017

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Pedro Ramos, clínica Oncocare. Avenida carrera 20 # 80-91.

Teléfonos: 313 424 7611, (+57) (1) 621 8638. Correos electrónicos: pramos@oncocareitda.com, pramos152@yahoo.com

alcanzar remisiones completas en cerca del 60% de los pacientes y en combinación con otros agentes en más del 95%¹⁻⁵.

Es una enzima derivada de bacterias que convierte la asparagina en ácido aspártico y amoníaco, la cual conduce a una depleción de asparagina, aminoácido indispensable para la viabilidad de las células leucémicas. A diferencia de las células normales, los linfoblastos carecen de la enzima asparagina sintetasa y dependen de los suministros de asparagina exógenos para su supervivencia y proliferación, lo que los hace susceptibles al efecto de la asparaginasa⁶⁻⁷.

La inhibición de la síntesis de proteínas es responsable de las principales toxicidades relacionadas con la asparaginasa. La coagulopatía, una complicación conocida de la asparaginasa, se caracteriza por trombosis o hemorragia, siendo más común la primera. Sin embargo, aún se desconocen los factores exactos que inclinan la balanza hacia cualquiera de estas dos condiciones; probablemente se relacione con los medicamentos acompañantes y la secuencia en que se administren⁷.

Actualmente hay tres preparaciones de asparaginasa disponibles, dos derivadas de *Escherichia coli*: asparaginasa nativa y asparaginasa pegilada; y una derivada de *Erwinia chrysanthemi*. Los tres productos comparten el mismo mecanismo de acción, pero tienen diferentes propiedades farmacocinéticas⁸⁻¹⁰.

Aunque es piedra angular en el tratamiento de LLA, se describen complicaciones que pueden amenazar la vida, como hipersensibilidad (10-30%), pancreatitis (5-10%), tromboembolia venosa (3.2%), alteraciones del sistema nervioso central (33%), hiperglucemia (11-19%), disfunción hepática (87%), infecciones (19-29%), mielosupresión (63-92%) y segundas neoplasias (1,1-5,4%)⁶.

La TEV es una condición seria, que ha venido en aumento en los pacientes con LLA, con una tasa de mortalidad general que varía entre el 0% y el 4,8%, siendo la tromboembolia pulmonar la mayor causa de muerte. La ocurrencia de TEV en esta población de pacientes parece surgir de la interacción de la enfermedad, el tratamiento y la posible predisposición genética para hipercoagulabilidad¹¹.

En niños con LLA, la TEV (es decir, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) tiene una incidencia que va del 1,1% al 36,7%, pero en promedio es del 3,2%^{6,11-13}.

La variabilidad en la incidencia puede explicarse por la diferencia entre los protocolos de tratamiento, la definición del evento (asintomáticos vs. sintomáticos), los métodos para llegar al diagnóstico y el tipo de estudio prospectivo o retrospectivo (Sutor et al., 1999; Nowak-Gottl et al., 2001, 2009; Silverman et al., 2001; Mitchell et al., 2003; Payne & Vora, 2007)^{6,11-13}.

En LLA, el estado hipercoagulable es de etiología multifactorial y se relaciona probablemente con la gran generación de trombina. Entre los factores que favorecen la trombosis en estos pacientes están las propiedades protrombóticas en sí de las células leucémicas, los factores genéticos, los medicamentos antineoplásicos, como la asparaginasa y los corticoides, la presencia de un catéter venoso central y las complicaciones infecciosas^{12,13}.

En pediatría, los pacientes con mayor riesgo de desarrollar TEV son los pacientes mayores de 10 años de edad o aquellos portadores de catéter venoso central, siendo este último el factor de riesgo más frecuente en niños¹¹. Racha et al. describen un incremento en la frecuencia de TEV a medida que aumenta la edad: del 2% (edades 0-5 años), del 20% (edades 11-14 años) y del 42% (edad >30 años)¹³.

Las trombofilias congénitas, como la mutación del factor V Leiden o mutación del gen de la protrombina G20210A, pueden modificar ligeramente el riesgo, pero no son factores de riesgo independientes¹¹.

En cuanto al género, no es clara la relación con el desarrollo de TEV. Pui reporta preponderancia en el género masculino, mientras que Nowak-Gottl, Priest y Gugliotta encuentran predominio en mujeres¹¹.

Giordano et al. sugieren mayor incidencia de TEV en pacientes con LLA de linaje T de riesgo alto. Los datos del Hospital Infantil McMaster arrojan que el riesgo para TEV es cuatro veces mayor en pacientes con LLA de riesgo alto en comparación con los de riesgo estándar^{11,14}.

Por último, las infecciones graves durante la fase de inducción también aumentan la generación de trombina, con el consiguiente riesgo de trombosis¹⁴.

Cambios hemostáticos al diagnóstico en niños con LLA

Hoy en día se ha demostrado a través de modelos experimentales de cáncer en humanos que los oncogenes y algunos genes supresores de tumores son capaces de activar la coagulación. En modelos animales,

la activación de ciertas vías de señalización por uno o más genes activa la coagulación, la función plaquetaria y suprime la fibrinólisis, como parte de la transformación neoplásica¹⁵.

Al diagnóstico de la enfermedad, la mayoría de los factores de coagulación e inhibidores se encuentran normales, algunos pueden estar elevados, como el factor VIII, factor de Von Willebrand y fibrinógeno¹⁶.

Priest, Rodeghiero, Abshire, Mitchell, Oner, Giordano, Uszynky y sus respectivos grupos demostraron un aumento en la generación de trombina al diagnóstico de LLA que se prolonga hasta el primer mes de la terapia, sin que se conozca la etiología exacta de este fenómeno^{15,16}.

Los linfoblastos expresan mediadores procoagulantes, fibrinolíticos, proteolíticos y mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleuquina 1 beta (IL-1 β), que pueden explicar las alteraciones en la coagulación. Dentro de los agentes procoagulantes están el factor tisular (FT) y el llamado procoagulante del cáncer (PC)¹⁵. Ambos se sintetizan y se expresan en la superficie de las células tumorales. Sus efectos se ven reforzados por la producción de citoquinas proangiogénicas, como la interleuquina 8 (IL-8) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), por las células tumorales como por las células endoteliales. Estas citoquinas son capaces de convertir el endotelio anticoagulante en un endotelio procoagulante a través de: 1) la regulación negativa de la expresión de trombomodulina (TM), 2) estimulando la síntesis de FT y del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).

Estos hallazgos son concordantes con las investigaciones de Giordano *et al.*, quienes demostraron a través de pruebas de laboratorio que al diagnóstico de la enfermedad hay aumento en la generación de trombina y formación de fibrina (elevación del complejo trombina: antitrombina y dímero D), inhibición de la fibrinólisis (incremento de PAI-1), activación endotelial (niveles altos de multímetros HMW-VWF y P-selectina) e inflamación (aumento de TNF α e IL-6). Después de iniciada la terapia, los marcadores de generación de trombina y de inflamación disminuyeron. Otros, como PAI-1 y P-selectina, aumentaron significativamente, lo que se traduce en perturbación endotelial en relación con la quimioterapia, siendo más evidente durante la fase de inducción con esteroides^{12,16}.

Efectos de la terapia con asparaginasa en la hemostasia de pacientes pediátricos con LLA

A pesar del evidente incremento en la generación de trombina en pacientes con LLA al diagnóstico, la mayoría de los casos de TEV en estos pacientes se reporta solo después del comienzo de la terapia, coincidiendo específicamente con el inicio de la asparaginasa^{9,13}. La inhibición de la síntesis proteica por este medicamento es la responsable de la mayoría de las toxicidades, entre ellas la coagulopatía¹⁶.

Un perfil de coagulación basal anormal en asocio con asparaginasa llevó a la presunción inicial de que su uso por sí solo promovía un estado procoagulante^{17,18}. Hoy se sabe que la combinación de asparaginasa con esteroides constituye mayor riesgo^{6,11,19}.

Se postulan cuatro mecanismos que pueden explicar la trombosis relacionada con quimioterapia: 1) la liberación de procoagulantes de acción directa (por ejemplo, TF y PC) y los de acción indirecta (por ejemplo, citoquinas); 2) la toxicidad del fármaco sobre el endotelio vascular; 3) la inducción directa de FT por monocitos y las células tumorales; y 4) la disminución en los anticoagulantes fisiológicos¹⁵.

El estudio del comportamiento de la hemostasia en pacientes con leucemia es difícil, esto explica los resultados variables entre diferentes investigadores y probablemente se relaciona con el tipo de asparaginasa utilizada, dosis, tiempo en que se toma la muestra (antes o después de la aplicación del medicamento), estatus de la enfermedad, fase del tratamiento, drogas concomitantes y protocolo utilizado¹⁶. Un enfoque novedoso para reconocer a los pacientes con un mayor riesgo de trombosis asociada a asparaginasa es medir su capacidad de alterar la coagulación *in vitro* antes del tratamiento²⁰.

En cuanto a la asparaginasa, las principales alteraciones que generan hipercoagulabilidad son:

Disminución de la antitrombina

La deficiencia de AT relacionada con asparaginasa es la alteración más común dentro de las proteínas de la coagulación. Usualmente se acompaña de otros factores de riesgo trombóticos, como CVC, infecciones, esteroides e inmovilización. Ranta *et al.* describen el comportamiento de AT en 85 niños con LLA en manejo con asparaginasa, encontrando

que al diagnóstico los niveles de AT estuvieron normales en todos los niños, pero, una vez iniciado el tratamiento, más del 80% de ellos tenían niveles de AT bajos. Esta deficiencia fue más evidente luego de la segunda dosis de asparaginasa pegilada. Por otro lado, en presencia de dexametasona (fase de intensificación tardía), la AT aumenta, lo que puede dar lugar a niveles de AT 'satisfactorios'²¹. La teoría más aceptada que explica la depleción de AT por la asparaginasa es la inhibición de síntesis proteica a nivel hepático. Este hallazgo se hizo evidente al cultivar células HepG2 y someterlas *in vitro* a asparaginasa, encontrándose un defecto en la producción de la AT, específicamente en el transporte y en la secreción de esta proteína, sin afectarse significativamente la transcripción²².

Reducción del fibrinógeno

Durante la terapia con asparaginasa, el fibrinógeno disminuye de manera dramática. Beinart y Damon describen en adultos que los niveles de fibrinógeno por debajo de 0,5 g/l se asociaron con mayor frecuencia de trombosis y proponen a esta proteína como un marcador para identificar un estado de hipercoagulabilidad en adultos con LLA. Consideran entonces que los niveles bajos de fibrinógeno pueden servir como marcador de la reducción de los niveles de proteínas anticoagulantes, tales como la antitrombina, y así predecir el riesgo trombótico. Además, los niveles de fibrinógeno están rápidamente disponibles en comparación con otros niveles de los factores de coagulación, lo que permitiría decisiones clínicas más rápidas²³. Girolami *et al.* sugieren que esta tendencia trombótica paradójica en pacientes con fibrinógeno bajo se debe a la persistencia de las grandes cantidades de trombina en circulación que en parte no pueden ser absorbidas por el fibrinógeno circulante²⁴.

Deficiencia de proteína C y S

El tratamiento con asparaginasa también se asocia con la depleción de estos inhibidores naturales^{16,25}. La importancia de estas alteraciones en el desarrollo de trombosis aún no es clara. Pui *et al.* mostraron que no había evidencia directa de que los niveles bajos de estas proteínas influyeran en el desarrollo de TEV en los niños con LLA en la terapia de inducción²⁶.

Disminución del plasminógeno

Además de los fenómenos descritos, también hay disminución de la fibrinólisis, manifiesta por la depleción del plasminógeno. Luego de la primera dosis de asparaginasa, se observa el descenso en los niveles de plasminógeno, acentuándose en presencia de otros medicamentos, como esteroides y citarabina^{16,25}.

Aumento de TAFI y PAI-1

El nivel de TFPI se incrementó notablemente después de la terapia con asparaginasa, lo que indica activación de la vía extrínseca de la coagulación. El deterioro de la capacidad anticoagulante y la disminución de la fibrinólisis debido al plasminógeno bajo y altos niveles de PAI-1 y TAFI son capaces de generar un ambiente favorable para la formación de trombosis²⁵.

Incremento de factor tisular y fosfolípidos procoagulantes

Schneider *et al.*, en su serie de 26 niños con LLA en tratamiento, encontraron que durante terapia con asparaginasa el FT y los fosfolípidos procoagulantes aumentaron con el número de dosis. Este hallazgo es modesto en linfoblastos *in vitro*. Sin embargo, se observaron niveles plasmáticos más altos de FT después de la octava infusión de asparaginasa²⁷.

Manejo

Los regímenes de tratamiento actuales para LLA en niños y adultos en la mayoría de los casos no proveen una guía para el manejo de TEV asociada a asparaginasa, tampoco el rol de las herramientas imaginológicas, el hecho de continuar o no la asparaginasa ni el método o la duración de la anticoagulación¹³. Mitchell y colaboradores diseñaron un sistema de puntuación para identificar niños con leucemia con mayor riesgo de desarrollar trombosis. El estudio determinó variables que representan un mayor riesgo de trombosis en niños tratados con la estrategia del grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM): 1) la combinación de prednisona a dosis de 60 mg/m²/día con asparaginasa, 2) la presencia de un catéter venoso central y 3) la existencia de una trombofilia heredada. Según el estudio, los niños que reciben profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) clasificados como de 'alto riesgo'

para trombosis venosa mostraron significativamente menor riesgo de trombosis que los niños sin profilaxis pero con una puntuación de riesgo similar²⁸.

Heparinas

La presencia de niveles adecuados de AT es necesaria para que la heparina tenga efecto anticoagulante. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, en presencia de asparaginasa se espera una depleción de la AT. Por ende, estos pacientes pueden tener anticoagulación inadecuada como resultado de los bajos niveles de AT. Aún no está claro si la AT debe ser monitoreada en todos los pacientes tratados con asparaginasa o solo aquellos con los niveles de anti-Xa subterapéutico¹³.

Hemoderivados

La terapia de reemplazo con plasma fresco congelado (PFC) o crioprecipitado para hipofibrinogenemia puede aumentar la hipercoagulabilidad y, por ende, el riesgo de trombosis²⁵. Las concentraciones de fibrinógeno presentes en el crioprecipitado y de AT en el PFC no pueden ser cuantificadas, por lo tanto, no es posible conocer si los pacientes están siendo tratados de forma adecuada. Adicionalmente, al usar estos productos se expone al paciente a la posibilidad de una reacción transfusional o a la transmisión de un agente infeccioso³². En muchos grupos alrededor del mundo se acostumbra a medir de forma rutinaria variables hemostáticas, como el conteo de plaquetas y los niveles de fibrinógeno, y según los resultados se toman decisiones de transfundir plaquetas o crioprecipitado. Esta conducta no está soportada en la literatura³³ y existe el riesgo teórico de

exponer al paciente a mayor riesgo de trombosis. Por otra parte, los concentrados de AT y PFC no eliminan el riesgo de trombosis, lo que sugiere que hay otros componentes en la fisiopatología del TEV²¹. En la tabla 1 se mencionan los principales estudios que existen con respecto al uso de PFC y concentrados de AT en este contexto. Solamente en el estudio de Abbott *et al.* (2009) se observó menor incidencia de trombosis en sistema nervioso central en los niños que recibieron profilaxis con PFC para deficiencia de AT y crioprecipitado para hipofibrinogenemia. Todos los niños que presentaron trombosis tenían LLA de alto riesgo y los autores sugieren que la profilaxis podría estar justificada en este subgrupo de pacientes. Sin embargo, dados los bajos niveles de AT presentes en el PFC y que se ha demostrado en otros estudios que el PFC no tiene impacto significativo sobre las variables hemostáticas, no se justifica el uso de ningún otro producto diferente del concentrado de AT para mantener los niveles normales de esta proteína. Tampoco está clara la frecuencia con que se debe administrar para lograr un impacto significativo³³.

Suspensión de asparaginasa por trombosis

La suspensión temprana de la asparaginasa en pacientes pediátricos por eventos tromboticos u otras toxicidades lamentablemente se asocia a una supervivencia libre de enfermedad más baja². Sin embargo, esta medida sigue siendo recomendada por algunos autores cuando la trombosis es clínicamente importante³¹. La reexposición con asparaginasa es factible y segura bajo el manejo con heparina profiláctica; así lo demostraron Qureshi *et al.*²⁹. Grace *et al.* agregan

Tabla 1. Comparación de estudios donde se evaluó la profilaxis con PFC, crioprecipitado o concentrado de AT en pacientes con LLA en terapia con asparaginasa

Referencia	Intervención	Tamaño de muestra	Resultado
Nowak-Gottl <i>et al.</i> (1995)	Infusión de PFC de donante único cuando había niveles de fibrinógeno por debajo de 0,6 g/l.	20 niños (42 dosis)	<ul style="list-style-type: none"> No mejoría clínica. Mínimo aumento de fibrinógeno y de niveles de alfa-1 antiplasmina. No cambios en AT y en plasminógeno.
Halton <i>et al.</i> (1994)	PFC 20 cc/kg luego de infusión de asparaginasa.	8 niños	No hubo cambios significativos, clínicos ni estadísticos en las variables hemostáticas.
Gugliotta <i>et al.</i> (1992)	Suplementación de AT 2.000 unidades intravenosas en días alternos después de la segunda infusión de asparaginasa.	15 adultos	Normalización de los niveles de dímero D y de los niveles de complejo trombina-antitrombina.
Mitchell <i>et al.</i> (2003). Estudio Parkaa	Estudio aleatorizado, suplementación de concentrado de AT en días 1, 8, 15, 22 versus no suplementación.	109 niños (25 recibieron AT, 60 no recibieron AT)	<ul style="list-style-type: none"> Trombosis = 7/25 (28%) en brazo de AT, 22/60 en brazo de no AT. P no significativa. Mayoría asintomáticos.
Abbott <i>et al.</i> (2009)	Dos centros: IWK suplementó con PFC si AT menor de 50 u/ml y crioprecipitado si fibrinógeno menor de 1 g/l. En BCCH no daban ninguna profilaxis.	IWK 240 BCCH 479	<ul style="list-style-type: none"> En IWK: cero trombosis de sistema nervioso central. En BCCH: 7 trombosis de sistema nervioso central (1,5%). Sugiere que la profilaxis no está justificada en forma generalizada, quizá solo en pacientes con LLA de riesgo alto.

PFC: plasma fresco congelado. AT: antitrombina. IWK: Hospital de niños Izaak Walton Killam. BCCH: Hospital de niños de British Columbia. LLA: leucemia linfoblástica aguda. g/l: gramos por litro. u/ml: unidades por mililitro.

Fuente: tomado de Astwood *et al.* (2011)³³.

que la recurrencia de eventos trombóticos durante el tratamiento con asparaginasa pudiera ser minimizada siguiendo los niveles de anti-Xa y AT durante la terapia con heparina³⁰.

Conclusiones y consideraciones futuras

La trombosis venosa (TEV) es una condición seria que ha venido en aumento en los pacientes con LLA. La asparaginasa es parte fundamental del tratamiento de inducción de LLA, se asocia a disminución de la síntesis proteica de los factores de la coagulación y del sistema fibrinolítico, pero por sí sola no parece ser el mayor determinante de trombosis. Este fenómeno se debe muy probablemente a la interacción de la enfermedad, el tratamiento y la predisposición genética para hipercoagulabilidad de cada individuo. Una vez establecida la trombosis, algunos expertos recomiendan la suspensión temporal de este medicamento, lo que afecta negativamente la supervivencia. En niños, los esfuerzos para minimizar el riesgo de tromboembolia aún son limitados. El sistema desarrollado por Mitchel *et al.* es el primer paso para la categorización de riesgo y para determinar quiénes se benefician de la anticoagulación profiláctica. La anticoagulación en niños con leucemia es un reto y aún son necesarios más estudios donde se tengan en cuenta el riesgo genético y el relacionado con el tratamiento.

Referencias

- Silverman LB, Declerck L, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). *Leukemia*. 2000;14(12):2247-56.
- Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*. 2001;97(5):1211-8.
- Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2004;104(9):2690-6.
- Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2730-41.
- Mörcke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008;111(9):4477-89.
- Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and efficacy of L-asparaginase therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(7):554-63.
- Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: Part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy. *Thromb Res*. 2003;111(4-5):199-212.
- Pieters R, Hunger SP, Boos J, Rizzari C, Silverman L, Baruchel A, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer*. 2011;117(2):238-49.
- Rizzari C, Conter V, Stary J, Colombini A, Moericke A, Schrappe M. Optimizing asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2013;25 Suppl 1:S1-9.
- Andrade AF, Borges KS, Silveira VS. Update on the use of L-asparaginase in infants and adolescent patients with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:95-100.
- Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res*. 2003;111(3):125-31.
- Giordano P, Molinari AC, Del Vecchio GC, Saracco P, Russo G, Altomare M, et al. Prospective study of hemostatic alterations in children with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*. 2010;85(5):325-30.
- Grace RF, Dahlberg SE, Neuberg D, Sallan SE, Connors JM, Neufeld EJ, et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol*. 2011;152(4):452-9.
- Lejhancova-Tousovska K, Zapletal O, Vytiskova S, Strbackova P, Sterba J. Profile of thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia treated by Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) protocols. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(2):144-54.
- Rickles FR, Falanga A, Montesinos P, Sanz MA, Brenner B, Barbui T. Bleeding and thrombosis in acute leukemia: what does the future of therapy look like? *Thromb Res*. 2007;120 Suppl 2:S99-106.
- Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part II. Pathogenesis of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy. *Thromb Res*. 2003;111(4-5):199-212.
- Priest JR, Ramsay NK, Steinherz PG, Tubergen DG, Cairo MS, Sitarz AL, et al. A syndrome of thrombosis and hemorrhage complicating L-asparaginase therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 1982;100(6):984-9.
- Shapiro AD, Clarke SL, Christian JM, Odom LF, Hathaway WE. Thrombosis in children receiving L-asparaginase. Determining patients at risk. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1993;15(4):400-5.
- Nowak-Göttl U, Heinecke A, von Kries R, Nürnberger W, Münchow N, Junker R. Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic leukemia: impact of concomitant *Escherichia coli* asparaginase/prednisone administration. *Thromb Res*. 2001;103(3):165-72.
- Stief TW, Chalkitis D. Asparaginase modulates thrombin generation. *Hemostasis Lab*. 2008;1:303-66.
- Ranta S, Heyman MM, Jahnukainen K, Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Frisk T, et al. Antithrombin deficiency after prolonged asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(7):749-56.

22. Bushman JE, Palmieri D, Whinna HC, Church FC. Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2000;24(7):559-65.
23. Beinart G, Damon L. Thrombosis associated with L-asparaginase therapy and low fibrinogen levels in adult acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2004;77(4):331-5.
24. Girolami A, Ruzzon E, Tezza F, Scandellari R, Vettore S, Girolami B. Arterial and venous thrombosis in rare congenital bleeding disorders: a critical review. *Haemophilia.* 2006;12(4):345-51.
25. Albayrak M, Gürsel T, Kaya Z, Koçak U. Alterations in procoagulant, anticoagulant, and fibrinolytic systems before and after start of induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013;19(6):644-51.
26. Pui CH, Chesney CM, Bergum PW, Jackson CW, Rapaport SI. Lack of pathogenetic role of proteins C and S in thrombosis associated with asparaginase-prednisone-vincristine therapy for leukaemia. *Br J Haematol.* 1986;64(2):283-90.
27. Schneider P, Van Dreden P, Rousseau A, Kassim Y, Legrand E, Vannier JP, et al. Increased levels of tissue factor activity and procoagulant phospholipids during treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2010;148(4):582-92.
28. Mitchell L, Lambers M, Flege S, Kenet G, Li-Thiao-Te V, Holzhauer S, et al. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter cohort study. *Blood.* 2010;115(24):4999-5004.
29. Qureshi A, Mitchell C, Richards S, Vora A, Goulden N. Asparaginase-related venous thrombosis in UKALL 2003- re-exposure to asparaginase is feasible and safe. *Br J Haematol.* 2010;149(3):410-3.
30. Grace RF, Dahlberg SE, Neuberg D, Sallan SE, Connors JM, Neufeld EJ, et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol.* 2011;152(4):452-9.
31. Hijiya N, Van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(4):748-57.
32. Franchini M, Lippi G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature. *Blood Transfus.* 2012;10(1):23-7.
33. Astwood E, Vora A. Personal practice: how we manage the risk of bleeding and thrombosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol.* 2011;152(5):505-11.

Neoplasia mieloide con eosinofilia con el reordenamiento PDGFRA con manifestaciones pulmonares y cutáneas. A propósito de un caso

Myeloid neoplasia with eosinophilia with PDGFRA reordention with pulmonary and cutaneous manifestations. About a case

► Juan Carlos Serrano Casas¹, Carlos Roberto Varón Jaimes², Luz Karine Maldonado Santos³, Juan Gabriel Celis Correa⁴

¹ Médico cirujano, especialista en Medicina Interna y Hematología. Unidad Hematológica Especializada. Cúcuta (UHE) (Colombia).

² Médico cirujano, especialista en Medicina Interna y Hematología. Director médico, Unidad Hematológica Especializada. Cúcuta (UHE) (Colombia).

³ Bacterióloga. Departamento de Citogenética, Unidad Hematológica Especializada. Cúcuta (UHE) (Colombia).

⁴ Bacteriólogo. Departamento de Citogenética, Unidad Hematológica Especializada. Cúcuta (UHE) (Colombia).

Resumen

La hipereosinofilia se encuentra presente en un conjunto de trastornos con producción excesiva de eosinófilos, capaz de generar daño a órganos y sistemas. El estudio genético y molecular de estas entidades ha permitido la clasificación de un grupo de neoplasias mieloides o linfoides de evolución clínica variable. En neoplasias mieloides con hipereosinofilia, la afectación pulmonar es relativamente frecuente, sin embargo, la presentación con cuadro de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es muy inusual. En este artículo exponemos el caso de un paciente masculino con rápida instauración de síntomas respiratorios, hepatoesplenomegalia, anemia, leucocitosis con eosinofilia y detección de reordenamiento FIP1L1-PDGFRA, al que se le estableció diagnóstico bajo criterios OMS de neoplasia mieloide con eosinofilia y reordenamiento PDGFRA. Se inició tratamiento con imatinib, logrando rápida resolución de cuadro hematológico y respiratorio.

Abstract

Hypereosinophilia is present in a group of disorders with excessive production of eosinophils capable of causing damage to organs and systems. The genetic and molecular study of these entities has allowed the classification of a group of myeloid or lymphoid neoplasms of variable clinical evolution. In myeloid neoplasm with eosinophilia, lung involvement is relatively frequent, however the presentation with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is very unusual. In this article we present the case of a male patient with rapid onset of respiratory symptoms, hepatosplenomegaly, anemia, leukosytosis with eosinophilia, and detection of FIP1L1-PDGFRA rearrangement that established a diagnosis under WHO criteria of mieloid neoplasia with eosinophilia and PDGFRA rearrangement. Treatment was started with imatinib achieving rapid resolution of hematological and respiratory symptoms.

Introducción

La hipereosinofilia (HE) está presente en un conjunto de trastornos con producción excesiva y persistente de eosinófilos (mayor o igual a 1.500/ul), capaz de generar daño a órganos y sistemas. Ha sido observada en una variedad de desórdenes reactivos y clonales que, de acuerdo con un grupo de consenso internacional en 2012, se clasificaron en: HE primaria (HE clonal/neoplásica), HE secundaria (HE reactiva), HE hereditaria (HE familiar), HE de significancia incierta, también

conocida como HE idiopática, donde no se identifica causa reactiva o clonal pero sí hay daño a múltiples órganos, incluidos la piel, corazón, pulmones, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central¹. La caracterización molecular de estas entidades permitió separar un grupo de neoplasias mieloides o linfoides con expresión de hipereosinofilia que se puede encontrar relacionado con un contexto de anomalías en la expresión del inmunofenotipo de células T con producción de citoquinas Th2, con arreglos clonales, con aumento de

Recibido: 9 de abril de 2018; **Aceptado:** 15 de mayo de 2018

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Juan Carlos Serrano Casas. Correo electrónico: jserranocasas@gmail.com

expresión de blastos (>5% y <20%) o en asociación a otras entidades neoplásicas mieloides o linfoides OMS². La afectación pulmonar es relativamente frecuente en HE de origen clonal, siendo evidente en el 25%-64%, predomina la disnea (45%), tos (39%) y sibilancias (24%)³. Sin embargo, a pesar de la afectación pulmonar frecuente, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) rara vez se observa en estos casos, con solo unos pocos descritos en la literatura^{4,5}.

Describimos el caso de un paciente masculino de 29 años, natural y procedente de Ocaña (Norte de Santander), sin antecedentes personales patológicos, con cuadro clínico de un mes de evolución dado por tos seca, fatiga e intolerancia al ejercicio, que evoluciona progresivamente a franca dificultad respiratoria en tres semanas, lo que lo obliga a ingresar al centro médico, evidenciando al examen físico: palidez cutánea, mucosa generalizada, lesiones tipo máculas –manchas bien delimitadas en brazos y glúteos, con nódulos subcutáneos supurativos en axilas, hepatomegalia de 3 cm debajo del reborde costal derecho y esplenomegalia de 6 cm debajo del reborde costal-. La radiografía de tórax reportó

evidencia de infiltrados intersticiales pulmonares difusos bilaterales, saturación de oxígeno del 78%. Se llegó a considerar el caso como distrés respiratorio agudo del adulto. El cuadro hemático automatizado mostró leucocitosis de 16.780 x mm³, con un 70% de eosinófilos que presentaban alteraciones en degranulación y vacuolización citoplasmática, hipersegmentación nuclear (hasta cinco núcleos) y en diferentes grados de maduración (mielocitos, metamielocitos eosinófilos), Hb 7,7 g/dl, severa anemia normocítica normocrómica, plaquetas 201.000 x mm³, VIT B12 mayor de 2.000 pg/ml, IgG 2.328 mg% aumentado, IgM e IgA normales, baciloscopia de esputo seriado negativa, Elisa VIH negativo, TAC de tórax infiltrado reticular difuso y abdomen simple y contrastado con hepatoesplenomegalia, el ecocardiograma y la espirometría fueron normales. Los estudios coprológicos y parasitológicos fueron negativos. El estudio de fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar no se pudo practicar, por las condiciones de trabajo en Ocaña.

El aspirado de médula ósea fue hiper celular con serie megacariocítica normal, serie granulocítica



Figura 1

Figura 2



con disgranulopoyesis (hiposegmentación nuclear, hipogranulación), mielocitos y otros 33%, monocitos 1%, eosinófilos 34% con alteraciones en granulación y vacuolización citoplasmática, hipersegmentación nuclear (hasta cinco lobulaciones) y en diferentes grados de maduración (mielocitos, metamielocitos eosinófilos) en la serie eritroide con diseritropoyesis (núcleos hendidos, binucleación y mitosis) en un 8% y blastos 2%. El análisis inmunofenotípico por citometría de flujo (FACSCanto II, Becton Dickinson) evidenció eosinofilia del 37%, con células progenitoras mieloides CD34+ (blastos mieloides) del 0,2%, con alteraciones fenotípicas en la expresión de los antígenos CD14, CD16 y CD38 de línea granulocítica con predominio de neutrófilos maduros y alteraciones en la expresión de CD64, CD11b y CD16, ligero incremento de mastocitos en un 0,5% y basófilos 0,2% de basófilos con expresión parcial anormal de CD117. El cariotipo fue -18[3],45XY, monosomal compuesto. El BCR/ABL (PCR tiempo real, LightCycler®Cobas Z 480) fue negativo. Se evidenció por FISH reordenamiento anormal de PDGFRA (fusión génica

FIP1L1/PDGFR A, por Cytocell Aquarius, OGT Company, USA), con detección del gen de fusión CHIC2 (rearrreglo FIP1L1/PDGFR A deleción críptica 4q12) en el 18,6%. El PDGFR B por la misma técnica fue negativo. El ecocardiograma y la espirometría fueron normales. Se plantea diagnóstico de neoplasia mieloide con eosinofilia y rearrreglo FIP1L1- PDGFR A, con manifestaciones pulmonares cutáneas.

Debido a su condición crítica al ingreso, se empleó prednisolona 2 mg x kg, cada 12 horas, hidratación parenteral, oxígeno, presentando mejoría clínica. Dos semanas posteriores al inicio de su cuadro agudo comenzó a recibir imatinib 100 mg/día en combinación con eritropoyetina 4.000 unidades tres veces a la semana, alcanzando mejoría en cifras a Hb 13,5 gr/dl, hematocrito 39%, plaquetas 180.000 x mm, con reducción de leucocitos a 6.900 x mm, segmentados 44%, linfocitos 16% y eosinófilos 16%. Se ha mantenido con uso de imatinib en 100 mg/día desde septiembre de 2017 hasta la actualidad. El último estudio de biología molecular fue negativo para el rearrreglo FIP1L1- PDGFR A, con criterios de respuesta completa molecular.

Discusión

El desarrollo de la citogenética y biología molecular en el estudio de la hipereosinofilia (HE) permitió una reclasificación por la OMS en 2008 y 2017 donde se reconocen situaciones clínico-patológicas, con alteraciones en genes de fusión con actividad tirosina quinasa y evolución particular: 1) neoplasias mieloides o linfoides con eosinofilia y rearreglo del PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2; 2) eosinofilia en asociación con neoplasias mieloides definidas por OMS; 3) leucemia eosinofílica crónica no especificada (CEL NOS); y 3) síndrome hipereosinofílico idiopático (SHE); este último se emplea para referir a cualquier daño crónico a órgano blanco por hipereosinofilia^{1,2,6}.

Las neoplasias mieloides crónicas con hipereosinofilia y rearreglo del PDGFRA, asociadas con el gen de fusión FIP1L1-PDGFRA, se presentan más comúnmente como leucemia eosinofílica crónica, pero se requieren >5% y <20% de blastos mieloides para ajustarse a la descripción actualizada. La expresión clínica más severa es la fibrosis endomiocárdica con falla cardíaca restrictiva. Las manifestaciones pulmonares destacan síntomas obstructivos de tos y disnea, y luego restrictivos

relacionados con la fibrosis. Se aprecia elevación de la triptasa y vitamina B12⁷. El desarrollo de síndrome de distrés respiratorio del adulto en neoplasias mieloides con eosinofilia es excepcional, con pocos casos descritos⁴⁻⁶. Nuestro paciente requirió soporte con oxígeno y esteroides a altas dosis; al tener su diagnóstico molecular y después ser instaurado imatinib 100 mg/día, mostró respuesta hematológica completa en cuatro semanas. La neoplasia mieloides con eosinofilia y rearreglo FIP1L1/PDGFRA reporta un gen de fusión 100 veces más sensible a imatinib (100 a 400 mg) que el BCR/ABL⁸, aunque se ha descrito resistencia a imatinib como resultado a la mutación T674, con buenas respuestas a midostaurin y sorafenib^{9,10}.

Conclusiones

Este caso revela la importancia de la rápida caracterización molecular de los cuadros con hipereosinofilia de patrón clonal en el abordaje diagnóstico para poder lograr un oportuno control de la enfermedad y así revertir condiciones cardiopulmonares críticas en neoplasias mieloides con eosinofilia FIP1L1/PDGFRA.

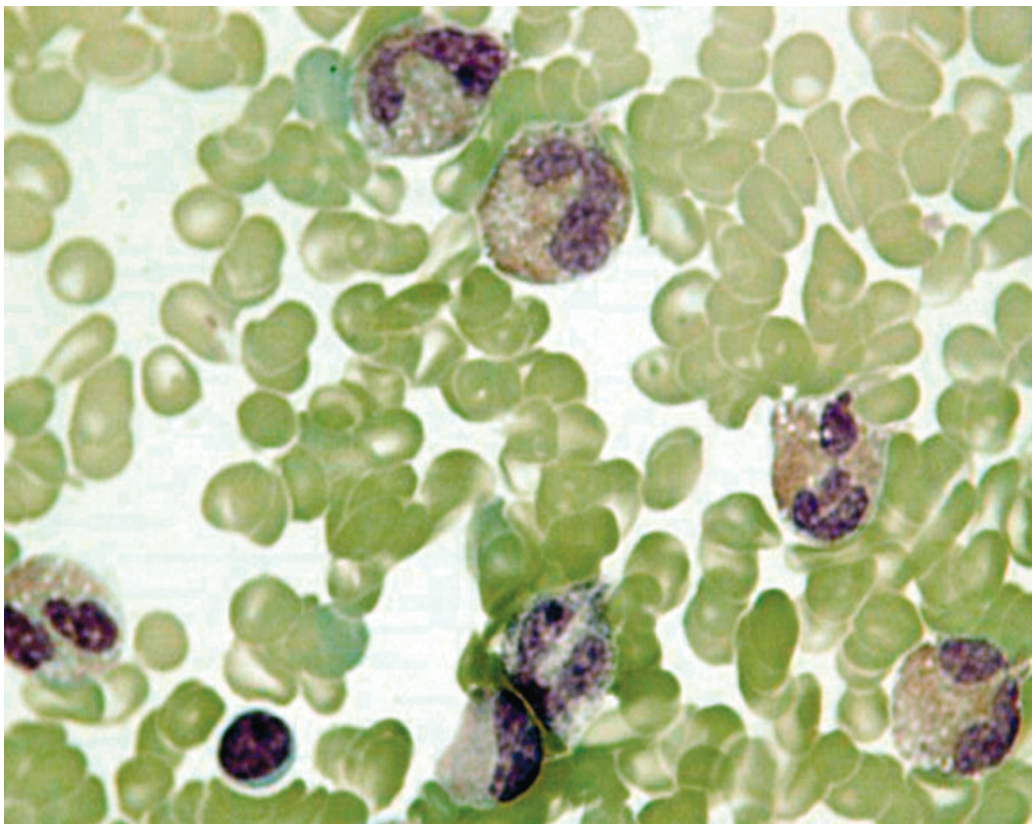


Figura 3

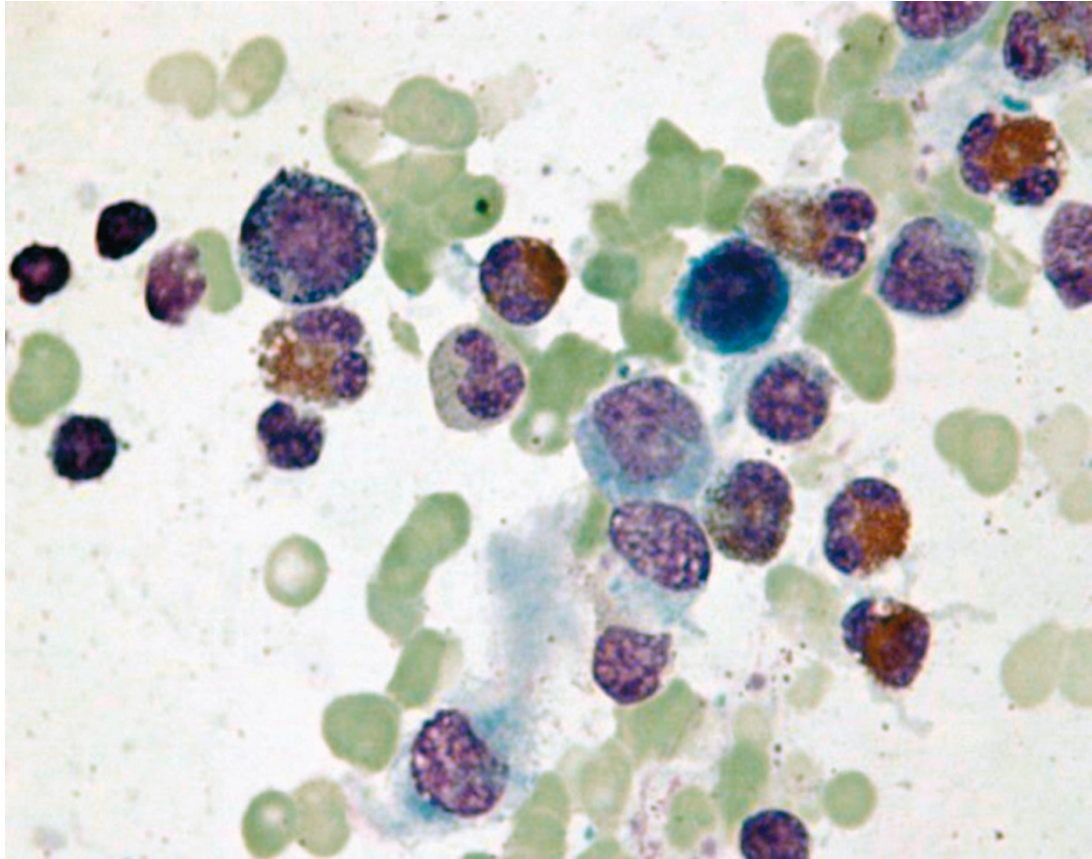


Figura 4

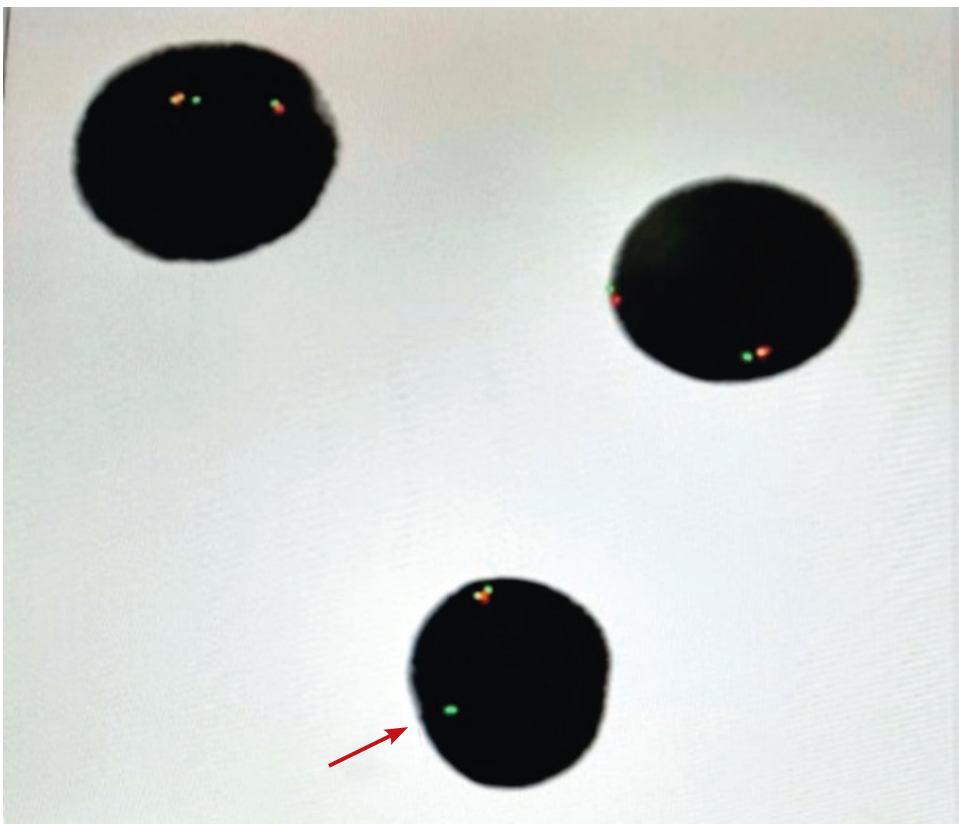


Figura 5

Referencias

1. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 2017;129(6):704-14.
2. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89(3):325-37.
3. Dulohery MM, Pate RR, Schneider F, Ryu JH. Lung involvement in hypereosinophilic syndromes. *Respir Med*. 2011;105(1):114-21.
4. Winn RE, Kollef MH, Meyer JI. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. *Chest*. 1994;105(3):656-60.
5. Jain A, Malhotra P, Suri V, Agarwal A, Bal A, Varma S. A young man with acute respiratory distress syndrome: eosinophilia is not always "benign". *Blood Res*. 2017;52(4):329-32.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe E, et al. World Health Organization classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. 4^a ed. Lyon: IARC; 2017.
7. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1201-14.
8. Vanderberghe P, Wlodarska I, Michaux L, Zachée P, Boogaerts M, Vanstraelen D, et al. Clinical and molecular features of FIP1L1-PDGFRα (+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia*. 2004;18(4):734-42.
9. Lierman E, Folens C, Stover EH, Mentens N, Van Miegroet H, Scheers W, et al. Sorafenibis a potent inhibitor of FIP1L1-PDGFRα and the imatinib-resistant FIP1L1-PDGFRα T674I mutant. *Blood*. 2006;108(4):1374-6.
10. Cools J, Stover EH, Boulton CL, Gotlib J, Legare RD, Amaral SM, et al. PCK412 overcomes resistance to imatinib in a murine model of FIP1L1-PDGFRα-induced myeloproliferative disease. *Cancer Cell*. 2003;3(5):459-69.

Instrucciones para los autores

Instructions for authors

Introducción

La Revista Colombiana de Hematología y Oncología (RCHO) es la publicación oficial de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), tiene carácter semestral y su finalidad es la expansión y difusión del conocimiento relacionado con la hematología, la oncología y otras áreas afines. Su visión es ser para 2020 la revista indexada en hematología y oncología más importante a nivel nacional.

Audiencia

La revista va dirigida a enfermeras, médicos generales y especialistas en las áreas de

hematología, oncología, patología y biología molecular, así como a tomadores de decisiones en salud, estudiantes y miembros de la comunidad académica y científica.

Áreas temáticas

La RCHO publica artículos sobre mecanismos moleculares, epidemiología, características clínicas, tratamiento e intervenciones en salud pública de neoplasias y condiciones hematológicas benignas.

Categorías de publicación

La revista publica en los siguientes formatos:

Formato	Descripción	Longitud máxima*
Editorial	Documentos breves que hacen referencia a temas de interés, local e internacional. Usualmente son encargados por el comité editorial.	1.000 palabras
Artículo original	Reportes de resultados originales de estudios realizados en cualquiera de las áreas de interés. Se incluyen en esta categoría las revisiones sistemáticas.	4.000 palabras 6 elementos entre figuras y tablas
Revisión	Consulta cuidadosa y crítica de la bibliografía existente sobre un tema, que proporciona una actualización narrativa y específica que sugiere pautas para nuevas investigaciones. Estas serán solicitadas por el comité editorial a expertos en cada tema.	5.000 palabras 5 elementos entre figuras y tablas
Investigación	Manuscritos que aportan al desarrollo del conocimiento referente a la metodología de la investigación en hematología y oncología. Usualmente son encargados por el comité editorial.	3.000 palabras 4 elementos entre figuras y tablas
Casos clínicos	Descripción de un caso de interés para la práctica hematológica y oncológica rutinaria que represente una contribución significativa para la toma de decisiones y el desarrollo de la investigación.	2.000 palabras 3 elementos entre figuras y tablas
Imágenes	Presentación sucinta e ilustrada de un tema que muestra de forma didáctica un concepto referente a una enfermedad o diagnóstico hematológico u oncológico.	1.000 palabras 4 figuras
Cartas al editor	Comentarios al contenido de la revista o algún tema de interés común para los profesionales relacionados con la hematología, la oncología y otras áreas afines. Se reciben antes de la publicación del siguiente número al que hacen referencia.	500 palabras
Especiales	Documentos creados exclusivamente por solicitud del comité editorial. Incluye documentos históricos, homenajes y resultados destacados de estudios de investigación.	Variable

* El conteo de palabras para la longitud máxima no incluye resumen, palabras clave, referencias, tablas, figuras ni material suplementario.

Se aceptan artículos en inglés siempre y cuando su redacción haya sido revisada por un traductor certificado. No se aceptarán informes preliminares (resúmenes o carteles) presentados en reuniones científicas, ni informaciones periodísticas de reuniones programadas.

Consideraciones especiales

Los artículos sometidos deberán tener en cuenta las siguientes condiciones de la revista:

- Todo artículo resultado de investigación en seres humanos debe tener aprobación de un comité de ética. Debe adjuntarse copia del acta correspondiente y mencionarse su número en el cuerpo del artículo.
- Ningún artículo debe incluir información que permita identificar a los sujetos de investigación. Lo anterior incluye nombres, documentos de identidad, direcciones, teléfonos, correos electrónicos, fotografías no censuradas del rostro y fechas completas de nacimiento, ingreso y egreso.
- Los casos clínicos deben adjuntar carta del paciente (o su representante legal en caso de impedimento) autorizando el uso de la información clínica con fines científicos. Bajo ninguna circunstancia dicha autorización permite la publicación de información que le identifique. Las fotografías no deben incluir el rostro; de ser necesario se debe censurar debidamente.
- Los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas deben incluir el protocolo como material suplementario.
- La revista no aceptará para publicación artículos derivados de investigaciones con acusaciones vigentes de fabricación (datos inventados), falsificación (alteración u omisión de metodología o resultados) o plagio (uso sin crédito del material de otros autores). En caso de identificar estas conductas en un artículo ya publicado, la revista procederá con la retracción de la publicación.

Sometimiento

Los autores deben someter sus artículos únicamente usando la plataforma de la revista, disponible en <http://revista.acho.info/ojs>. Se debe crear una cuenta de usuario e iniciar sesión para acceder. La plataforma solicitará datos básicos del artículo y pedirá se adjunten los archivos requeridos. La carta de presentación, el manuscrito y los formatos de declaración de conflicto de interés de los autores son obligatorios.

Los autores podrán retirar su sometimiento antes de que este sea aceptado por la revista (ver paso 4 sección "Evaluación y publicación" más adelante). Una vez el manuscrito sea enviado a revisión de estilo, los autores se comprometen a continuar el proceso hasta el final.

Carta de presentación

Debe adjuntarse al sometimiento una carta firmada por todos los autores que contenga la siguiente información:

- **Listado de autores:** debe indicarse en orden de aparición, indicando dos nombres y un apellido. En caso de que un autor desee usar sus dos apellidos, estos deben unirse con un guion.
- **Información de los autores:** un título de pregrado, un título de posgrado relevante y el nombre del departamento e institución u organización a la que se atribuirá el trabajo. Otra información, como código Orcid y página web, es opcional.
- **Autor de correspondencia:** nombre, dirección, teléfono fijo y correo electrónico. Se recomienda fuertemente que se consigne información institucional en lugar de personal.
- **Evaluadores sugeridos (opcional):** nombre completo y datos de contacto de pares evaluadores para el artículo.

Adicionalmente, debe presentar las siguientes declaraciones:

- **Contenido inédito:** los autores certifican que el manuscrito o partes significativas de este no han sido publicadas o sometidas en revistas diferentes a la RCHO.
- **Cumplimiento de las normas éticas vigentes:** los autores certifican que la información plasmada en el manuscrito es auténtica y que, según aplique, la ejecución del estudio ha cumplido con la reglamentación vigente sobre ética en investigación.
- **Autoría:** los autores certifican que cumplen con los cuatro criterios de autoría del ICMJE:
 1. Realizar contribuciones sustanciales a la concepción o diseño del estudio; o la adquisición, análisis o interpretación de los resultados.
 2. Escritura del manuscrito o la revisión crítica de su contenido intelectual.
 3. Aprobación del contenido final del manuscrito.
 4. Aceptación de la responsabilidad del contenido del manuscrito, con el fin de garantizar que toda inquietud relacionada con la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo sea investigada y resuelta adecuadamente.
- **Respeto a los derechos de reproducción:** en caso de que el manuscrito use tablas o figuras que provengan de otras fuentes ya publicadas, los autores certifican que han recibido permiso de la respectiva editorial para reproducirlas. Se deben anexar los soportes correspondientes.
- **Conflictos de interés:** los autores deben declarar la existencia de intereses económicos o intelectuales que puedan resultar en sesgos o decisiones inadecuadas sobre la investigación, para que los lectores, los evaluadores y el comité editorial puedan emitir sus propias conclusiones. Cada autor debe diligenciar y adjuntar el formato interactivo desarrollado por el ICMJE, disponible en <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>
- **Otorgación de licencia para publicar:** los autores otorgan a la revista el permiso para publicación del manuscrito en caso de ser aceptado. Se generará una licencia creative commons para la distribución sin modificaciones ni fines comerciales del artículo (CC BY-NC-ND 4.0), con la condición de atribución a los autores (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>).
La página web de la revista cuenta con una plantilla de carta de presentación para su descarga y diligenciamiento.

Requisitos del manuscrito

- Formato de archivo de texto enriquecido (RTF), Microsoft Word® (DOC o DOCX) o Libre Office (ODT).
- Hoja carta, márgenes de 2,5 centímetros.
- Fuente Arial, tamaño 12 puntos, interlineado doble.
- No exceder la longitud máxima indicada en las categorías de publicación.
- Estar escrito con adecuada redacción, ortografía y gramática. Si bien la RCHO hace corrección de estilo de los artículos aceptados, un manuscrito considerado incomprensible para el editor será rechazado.
- Tener las siguientes secciones, comenzando en páginas diferentes:
 1. Portada:
 - Título completo del manuscrito en español.
 - Título corto en español (50 caracteres incluyendo espacios).
 - Resumen en español: máximo 250 palabras. Los artículos originales requieren un resumen estructurado compuesto por introducción, objetivos, métodos, resultados y conclusiones. Los ensayos clínicos deben seguir los lineamientos de Consort (<http://www.equator-network.org>).

- Cinco a 10 palabras clave en español usando los descriptores en ciencias de la salud (DeCS, <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), los cuales no hacen parte del conteo de palabras.
 - Título completo del manuscrito en inglés.
 - Resumen en inglés (abstract): debe cumplir con las mismas características del resumen en español.
 - Cinco a 10 palabras clave en inglés usando términos MeSH válidos (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).
2. Cuerpo del manuscrito: debe estar dividido en secciones y subsecciones según el tipo de publicación. Se recomienda fuertemente que los artículos originales y los casos clínicos sigan las guías de publicación de la Red Equator según el tipo de estudio (<http://www.equator-network.org>). Para mayor información sobre estas secciones, consultar las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE, por su sigla en inglés), sección "Preparación del manuscrito", disponibles en <http://www.icmje.org/recommendations/>. Al final de los artículos originales se deben incluir cuatro secciones adicionales:
- Agradecimientos: única sección opcional; se usa para reconocer a las personas que dieron importantes aportes al manuscrito sin cumplir con los criterios de autoría.
 - Aspectos éticos de la investigación, según corresponda.
 - Fuente de financiación del estudio.
 - Conflictos de interés: breve resumen de los potenciales conflictos de interés identificados a partir de la declaración hecha para la carta de presentación.
3. Referencias: se debe usar el formato Vancouver (descritas en orden de citación usando números arábigos), generadas idealmente por un software de citación. Existe un listado exhaustivo de ejemplos en https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Para información detallada sobre cómo citar fuentes inusuales, como bases de datos y páginas web, consultar el libro *Citing medicine*, disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>
4. Tablas: se usan para presentar con exactitud datos repetitivos que tomarían demasiado texto para su descripción. Deben numerarse en orden de citación usando números arábigos, tener un título corto y autosuficiente, y un pie de tabla con notas relevantes y la explicación de las siglas usadas. Se deben crear usando la opción de tabla de un procesador de texto; no se aceptarán tablas que separen sus columnas con tabulaciones o espacios introducidos manualmente.
5. Figuras: se usan para visualizar datos repetitivos de forma que se permita evidenciar tendencias o generar conclusiones fácilmente. También se permiten esquemas o fotografías relevantes a la investigación. Deben numerarse en orden de citación usando números arábigos, tener un título corto y autosuficiente, y un pie de figura con notas relevantes y una leyenda con la explicación de los símbolos usados. Una vez aceptado el manuscrito para publicación, se deberán enviar los archivos originales en alta resolución (mínimo 300 dpi), en formato TIFF, JPEG o EPS y esquema de colores CMYK.

Material suplementario

Los autores son bienvenidos a complementar su manuscrito con material adicional que, por motivos de espacio, especificidad o formato (audiovisuales o bases de datos), no pueda incluirse en el artículo, el cual estará disponible en su versión en línea. Para los ensayos clínicos y las revisiones sistemáticas, será obligatorio incluir los protocolos como material suplementario. El contenido adicional debe citarse en el texto del manuscrito (por ejemplo, "Ver material suplementario 1") y adjuntarse como un archivo separado en el sometimiento. Al ser parte del manuscrito, el material suplementario debe cumplir con todas las condiciones técnicas, éticas, de autoría y de estilo. Su inclusión será a discreción del editor.

Evaluación y publicación

Una vez los autores completen el sometimiento del manuscrito en la plataforma, esta enviará a los correos electrónicos una notificación de recibido, la cual incluirá un código único que permitirá su seguimiento. A partir de ese momento se seguirán los siguientes pasos:

1. La oficina editorial verificará que se cumplan los requisitos mínimos del sometimiento (ver secciones "Carta de presentación" y "Requisitos del manuscrito" en la sección anterior). De encontrar faltas importantes, esta solicitará a los autores que realicen los ajustes correspondientes.

2. Una vez el manuscrito cumpla con los requisitos mínimos, el editor determinará si el manuscrito sometido es de interés de la revista. De ser negativo, se enviará un comunicado a los autores comunicando la decisión y finalizando el proceso.

3. Si el manuscrito es de interés de la revista, la oficina comunicará a los autores sobre el inicio del proceso de evaluación. El editor asignará mínimo dos pares evaluadores, uno de ellos metodológico. La oficina editorial enviará a los

evaluadores una versión del manuscrito sin la información de los autores.

4. Los evaluadores revisarán el documento en un lapso de tres semanas calendario y enviarán sus observaciones al editor, quien, a partir de las sugerencias de los evaluadores, tomará la decisión final: aceptado con cambios menores, aceptado con cambios mayores o rechazado. La oficina editorial notificará a los autores de la decisión, adjuntando las observaciones anónimas de los evaluadores.

5. En caso de aceptación, los autores harán los cambios solicitados por el editor y enviarán el manuscrito corregido junto con una carta de respuesta a las observaciones. En caso de rechazo, los autores podrán apelar la decisión escribiendo una carta al editor exponiendo sus contraargumentos y realizando los ajustes que consideren necesarios. El comité editorial analizará el caso y el editor enviará una respuesta final a los autores.

6. La oficina editorial confirmará la recepción del manuscrito corregido y la carta de respuesta.

- En caso de haberse solicitado cambios menores, el editor verificará que estos se hayan realizado y enviará respuesta a los autores indicando la aprobación final o la solicitud de ajustes según corresponda. Este paso se repite hasta lograr la versión final.
- En caso de haberse solicitado cambios mayores, la oficina editorial enviará la carta de respuesta de los autores y el manuscrito corregido a los evaluadores para nueva revisión. A partir de sus comentarios, el editor enviará respuesta a los autores indicando la aprobación final o la solicitud de ajustes según corresponda. Este paso se repite hasta lograr la versión final.

7. La oficina editorial subirá a la página web de la revista la versión sin diagramar del artículo para que esté disponible para los lectores antes de

la emisión impresa (versión en prensa en línea) y proveerá a los autores con un vínculo de acceso.

8. La oficina editorial solicitará a los autores las imágenes en alta resolución de las figuras usadas en el manuscrito, si aplica.

9. La oficina editorial enviará a los autores el manuscrito con las correcciones de estilo para su validación. Los ajustes que den a lugar deben hacerse en los siguientes tres días. Solo se permiten cambios relacionados con esta fase del proceso (ortografía, gramática, redacción).

10. La oficina editorial enviará a los autores las galeradas (artículo con diagramación preliminar) para su revisión. Las correcciones que den a lugar deben hacerse en los siguientes tres días. Solo se permiten cambios mínimos a las galeradas (por ejemplo, corrección de un error de ortografía o de tipografía generado por la diagramación). Una vez recibidas las correcciones, la revista publicará la versión web definitiva e impresa definitiva en el número al cual fue asignada.



ACHO Recertificación Médica Voluntaria

MARCO LEGAL

- a. Decreto ley 1164 de 2007- Art 10 – funciones públicas delegadas a los colegios profesionales- literal D (declarado Inexequible) ref. -Implementación- Decreto ley 1164 de 2007- Art 1 – De la identificación única del talento humano en Salud (declarado Inexequible) ref. – Actualización- Decreto ley 1164 de 2007- Art 25 – Recertificación del talento Humano (declarado Inexequible)
- b. Estado Jurídico del CAMEC: Ley Estatutaria N° 1751 16 feb. 2015 Se regula el derecho fundamental de Salud. (Título II Profesionales y trabajadores en Salud) .- Acta II 18 febrero 2015 CAMEC se destaca la validez y pertinencia de la existencia de la Existencia del CAMEC entre los principios de “Autonomía y Autorregulación” contemplados dentro de la Ley.

CERTIFICACIÓN

Hace referencia al título oficial que certifica la idoneidad de la rama de la profesión médica otorgada por una institución de educación formal.

En el caso de la profesión médica, es el resultado de un acto por el que una entidad competente, aplicando criterios preestablecidos, asegura a través de un proceso de evaluación que un profesional de la salud, previamente certificado, mantiene actualizados sus conocimientos y ha desarrollado sus actividades dentro de un marco ético adecuado.

OBJETIVO

Adoptar el mecanismo de recertificación voluntaria implementado por el CAMEC, sirviendo de apoyo a los profesionales miembros y no miembros de la asociación, donde prima el nivel de conocimiento y la experiencia según los estándares nacionales e internacionales.

ALCANCE

Aplica para todos los profesionales Hematólogos, Hemato-Oncólogos, Oncólogos, Hematólogos Pediatras, Hemato-Oncólogos Pediatras, Oncólogos Pediatras, miembros y no miembros de la Asociación. Inicia con la promoción del proceso de Recertificación Voluntaria entre los interesados y finaliza con la entrega del Certificado.

Hacen parte del Proceso

CAMEC

Consejo Colombiano de Acreditación y Recertificación Médica, de especialistas y profesiones afines.

CAR Comité de Acreditación y Recertificación Médica

Es el órgano legítimo y autónomo creado dentro de cada Asociación miembro del CAMEC, con el objetivo de garantizar y mejorar la calidad de los profesionales miembros mediante la educación médica continua y el desarrollo integral de sus asociados.

SICRA Sistema de Información para la Certificación y recertificación de Asociados

Es la plataforma informática por medio de la cual se administra el proceso de Recertificación Médica Voluntaria al interior de cada Asociación, supervisada por el CAMEC.

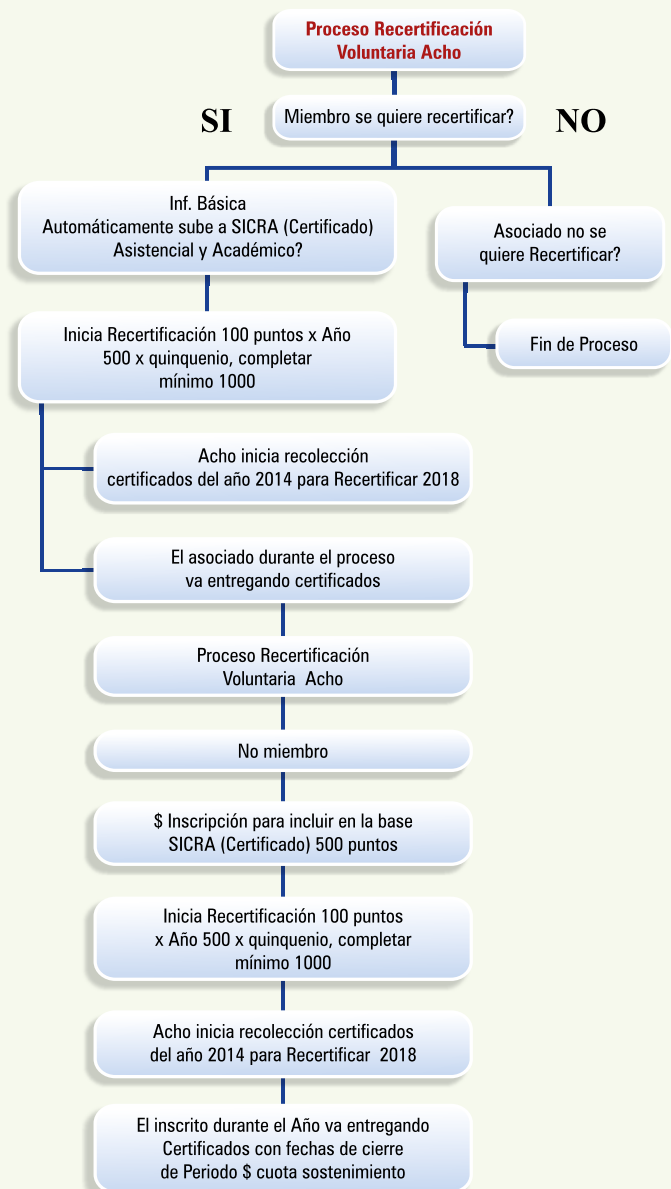
PARTICIPANTE

Todo profesional de la salud que realiza el proceso de la Recertificación Médica Voluntaria.

CAR

Javier Godoy Guillermo Quintero Juan Guillermo Restrepo Álvaro Guerrero
Eduardo Beltrán Ricardo Bruges Maria Helena Solano

FLUJOGRAMA DEL PROCESO





ACHO

Cra. 12 N° 97-80, oficina 607

Bogotá, D.C., Colombia

Tels.: (571) 635 3656, 635 3890

www.acho.com.co