

REVISTA COLOMBIANA DE
**HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA**



ACHO

REVISTA COLOMBIANA DE
**HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA**

Título abreviado: Rev Col Hematol Oncol

ISSN 2256-2877. * e-ISSN 2256-2915
Doi: <https://doi.org/10.51643/v8.n1.2021>

Periodicidad: semestral
Portal de Revista: <https://revista.acho.info>
Correo electrónico: revista@acho.com.co

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Cra. 7 A N° 123-25 Edificio MPH Piso 3
Bogotá D.C., Colombia
Tel.: (601) 745 0664
www.acho.com.co



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

VOLUMEN 8 - NÚMERO 1 * ENERO - JUNIO DE 2021

Miembros de la Junta Directiva ACHO 2019-2021

Presidente

Virginia Abello Polo

Vicepresidente

Aylen Vanessa Ospina Serrano

Secretario

Jaime Alberto González Díaz

Tesorero

Javier Ignacio Godoy Barbosa

Vocales principales

Javier Mauricio Segovia Gómez
Rolando Humberto Martínez Cordero
Carlos Alberto Vargas Baez
Mario Fernando Quintero Ocaris

Vocales suplentes

Orlando Bonell Patiño Escobar
Henry Idrobo Quintero
Andrés Yepes Pérez
Diego Emilio Lopera Cortes

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Cra. 7 A N° 123-25 Edificio MPH Piso 3

Bogotá D.C., Colombia

Tel.: (601) 745 0664

www.acho.com.co

Encuentre toda la información de este número en

<https://revista.acho.info>

La Revista Colombiana de Hematología y Oncología (Rev Col Hematol Oncol) es una publicación seriada de difusión científica, editada por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) que se publica con periodicidad semestral (enero-junio y julio-diciembre).

Las opiniones y conceptos expresados en los manuscritos son responsabilidad exclusiva de los autores y, por ende, no representan los criterios de ideas y valores de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) y/o sus miembros.

La Revista Colombiana de Hematología y Oncología se publica bajo un modelo de acceso abierto y gratuito. Esta revista y sus artículos se publican bajo la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC 4.0). Cualquier reproducción, transformación o distribución con fines lucrativos debe ser autorizada por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

VOLUMEN 8 - NÚMERO 1 * ENERO - JUNIO DE 2021

Comité Editorial

EDITOR EN JEFE

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



Oscar Javier Peña Ardila, MD, Esp.
Clínica de Marly
Bogotá, Colombia

Diego Emilio Lopera Cortes, MD, Esp.
Oncólogos del Occidente
Manizales, Colombia

MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

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



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

Andrés Yepes Pérez, MD, Esp., MSc
Hospital San Vicente Fundación
Medellín, Colombia

Milton Alberto Lombana Quiñónez, MD, Esp.
Clínica de Occidente
Cali, Colombia

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



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



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



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

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

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



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Enero - Junio de 2021 • Volumen 8 - Número 1

TABLA DE CONTENIDO

EDITORIAL

- 7 Calidad de vida en pacientes con cáncer de pulmón**
Yepes Pérez A.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 10 Identificación de necesidades emocionales, sociales y de acceso a los servicios de salud de los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Crónica en Colombia**
Méndez- Camacho Y, Giraldo-Castaño M, Rocha MF.
- 18 Resultados de supervivencia del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) en una cohorte de una práctica en Medellín, Colombia**
Lema Medina M, Preciado Franco BE, Lema Calidonio C, Romero Millán AM, Mora Vélez SP, Ríos Fergusson MP, Quiceno Pareja DM.

CASOS CLÍNICOS

- 29 Tumor miofibroblástico inflamatorio de pulmón: Reporte de caso en un paciente pediátrico**
Calderón Gasca A, Pabón Sogamoso EE, De los Reyes Valencia IC, Acevedo Forero AM.
- 34 Presentación inusual ósea en paciente adolescente con Erdheim-Chester**
Calderón Gasca A, Pabón Sogamoso EE, De los Reyes Valencia IC, Acevedo Forero AM.

REVISIONES

- 40 Implicaciones hematológicas de infección por COVID19: importancia de toma de decisiones tempranas con respecto al curso pronóstico**
Torres-Vélez A, Ramos-Ramos G
- 50 Efectos de la actividad física en la calidad de vida de sobrevivientes de cáncer pulmonar**
Pardo Gallego JM, Aguirre Badillo JC, Marcucci Campo DA, Cuervo DM, Patiño Unibio CF, Castro Rebolledo R.
- 62 Hallazgos morfológicos en síndromes mielodisplásicos**
Palacio Lavid M, Jaramillo Arbeláez PE, Gálvez KM, Domingo Saavedra J, Duque Ortega JG.
- 76 Tratamiento citorreductor disponible en Colombia para la trombocitemia esencial**
Revisión panorámica de la evidencia
Abello Polo V, Rosales Oliveros C, Gálvez Cárdenas KM, Domingo Saavedra J, Duque Ortega JG.
- 90 Síndrome mielodisplásico: aspectos básicos y abordaje diagnóstico**
Cataño Pulgarín JC, Franco Tavera OA, Orduz Rodríguez YR.

107 INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES



EDITORIAL

- 7 Quality of life in patients with lung cancer**
Yepes Pérez A.

ORIGINAL ARTICLES

- 10 Identification of emotional and social needs and access to health services of patients diagnosed with Chronic Myeloid Leukemia in Colombia**
Méndez- Camacho Y, Giraldo-Castaño M, Rocha MF.
- 18 Survival Outcomes of Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) in A Single Practice Cohort in Medellín, Colombia**
Lema Medina M, Preciado Franco BE, Lema Calidonio C, Romero Millán AM, Mora Vélez SP, Ríos Fergusson MP, Quiceno Pareja DM.

CLINIC CASES

- 29 Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung: a case report in a pediatric patient**
Calderón Gasca A, Pabón Sogamoso EE, De los Reyes Valencia IC, Acevedo Forero AM.
- 34 Unusual osseous presentation of erdheim chester disease in an adolescent patient.**
Calderón Gasca A, Pabón Sogamoso EE, De los Reyes Valencia IC, Acevedo Forero AM.

REVIEWS

- 40 Hematological implications of covid 19 infection: importance of early decision making in patient's prognosis**
Torres-Vélez A, Ramos-Ramos G
- 50 Effects of physical activity on quality of life in lung cancer survivors**
Pardo Gallego JM, Aguirre Badillo JC, Marcucci Campo DA, Cuervo DM, Patiño Unibio CF, Castro Rebolledo R.
- 62 Morphological findings in myelodysplastic syndromes**
Palacio Lavid M, Jaramillo Arbeláez PE, Gálvez KM, Domingo Saavedra J, Duque Ortega JG.
- 76 Cytoreductive treatment for essential thrombocythemia in Colombia. Panoramic review of the evidence**
Abello Polo V, Rosales Oliveros C, Gálvez Cárdenas KM, Domingo Saavedra J, Duque Ortega JG.
- 90 Myelodysplastic syndromes: basics and diagnostic assessment**
Cataño Pulgarín JC, Franco Tavera OA, Orduz Rodríguez YR.

107 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Calidad de vida en pacientes con cáncer de pulmón

Quality of life in patients with lung cancer

» Andrés Yepes Pérez ^{1,2} MD. Oncólogo Clínico.



¹ Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Antioquia.
² Clínica de Oncología Astorga. Medellín, Antioquia.

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.377>

El cáncer de pulmón está compuesto por un grupo de subtipos, moleculares e histológicamente heterogéneos, y es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo, con un total de 1.796.144 muertes estimadas para 2020. ⁽¹⁾ Se ha documentado que la mortalidad por cáncer de pulmón está disminuyendo más rápido que la incidencia, un cambio anual de -2,6 % en la incidencia, en comparación con un cambio anual de -4,3 % en la mortalidad. ⁽²⁾ Esto parece estar relacionado con mejores resultados obtenidos en objetivos primarios en los últimos 10 años, principalmente en la tasa de supervivencia global a cinco años para todos los tipos de cáncer de pulmón, que ha aumentado del 10,7 % al 19,8 % ⁽³⁾ y que se puede atribuir a una serie de factores que incluyen la detección temprana, la identificación de características moleculares, la adecuada estadificación, avances en cirugía, radioterapia y las terapias sistémicas como la inmunoterapia y la terapia dirigida. ^(4,5)

La calidad de vida (CdV) se define como la percepción de los pacientes sobre el impacto físico, psicológico y social del cáncer. ⁽⁶⁾ Su evaluación en los ensayos clínicos en oncología ha cobrado una gran importancia en los últimos años, no solo porque permite identificar las necesidades de los pacientes, sino que se ha consolidado como un valor predictivo independiente de la respuesta al tratamiento y la supervivencia, ^(7,8) siendo superior a ciertos

criterios de valoración clásicos, como el estado funcional.

La medición de la CdV implica un gran reto para el equipo multidisciplinario tratante, debido a que las nuevas opciones de tratamiento para los pacientes con cáncer de pulmón: terapia dirigida e inmunoterapia, se acompañan de nuevos criterios de eficacia y también de nuevos efectos secundarios, lo que ha obligado a actualizar y validar los diferentes formularios y escalas utilizados, como el proporcionado por la EORTC, el QLQ-LC13, para realizar una medición de manera más objetiva. ⁽³⁾

Se debe tener en cuenta que aproximadamente el 75 % de los casos diagnosticados con cáncer de pulmón son personas mayores de 65 años. Estos pacientes tienen más probabilidades de tener otras comorbilidades que incrementan los efectos adversos de los tratamientos oncológicos, afectando negativamente su calidad de vida. ⁽⁹⁾

En el escenario actual donde presenciamos el rápido desarrollo de nuevas terapias oncológicas y el acceso acelerado a tratamientos y nuevos criterios para la aprobación de medicamentos, las agencias reguladoras han enfatizado en la inclusión de la evaluación de la calidad de vida en los ensayos clínicos, subrayando la importancia de la medición de la percepción de los pacientes en los resultados finales. ⁽¹⁰⁾

Con base en la escala de síntomas de cáncer de pulmón, se ha establecido que los síntomas más

frecuentemente reportados por los pacientes al momento del diagnóstico, son: fatiga (98%), pérdida de apetito (98%), problemas respiratorios (94%), tos (93%), dolor (90%) y sangre en el esputo (70%).⁽¹¹⁾ Los factores más frecuentemente asociados con la alteración de la calidad de vida son: la limitación en los roles de la vida (29,5%), el funcionamiento emocional (24,2%) y el funcionamiento físico (23,2%).⁽¹²⁾ Los principales factores asociados con una menor calidad de vida son: sexo femenino, mayores de 65 años, fumadores, bajos ingresos económicos, síntomas moderados a severos (fatiga, disnea, tos, dolor, náusea y vómito, pérdida de peso y pérdida de apetito), uso de quimioterapia, presencia de ansiedad y depresión no controladas.⁽⁶⁾

Sin embargo, la medición de la CdV sigue siendo considerada como una cenicienta; en los objetivos de los ensayos clínicos existe un gran subregistro en su medición⁽¹⁰⁾ y con frecuencia es reportada en forma parcial o posterior a la publicación del artículo principal. Representa un gran desafío para los investigadores porque amerita elegir cuestionarios bien validados y actualizados, realizar una adecuada interpretación de los resultados y evitar el sesgo en su interpretación, en tanto la evaluación de la calidad de vida es utilizada solamente para excluir una mayor toxicidad, pero no se incluye en el análisis de la eficacia del tratamiento.

El impacto de los tratamientos en la CdV ha sido analizado en diez revisiones sistemáticas publicadas entre el 2007 y el 2019, que incluyeron un total de 112 artículos.⁽⁸⁾ En el 31% de los estudios se encontró una importante diferencia clínica y estadística en la CdV, a favor de los tratamientos oncológicos estudiados. Solo un estudio comparó la quimioterapia con el placebo y no informó diferencias en la CdV. Solo 2 de los 14 estudios con terapia dirigida informaron un impacto positivo en la CdV, en comparación con el placebo. Nueve de los once estudios que compararon la quimioterapia con la terapia dirigida, informaron una diferencia en CdV a favor de ésta última. Un estudio comparó la quimioterapia con la inmunoterapia en

resultados de CdV y favoreció a esta última.

La terapia dirigida en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña con mutaciones conductoras como EGFR y ALK, mejoran significativamente síntomas como el dolor, la disnea y tos.⁽¹²⁾

Publicaciones más recientes⁽¹³⁾ reportan hallazgos en relación con la CdV y combinaciones de tratamientos de inmunoterapia con quimioterapia versus quimioterapia. Informan que el estado de salud global promedio y las puntuaciones de funcionamiento físico se mantuvieron en su mayoría similares durante las fases de inducción, sin diferencia clínica ni diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos analizados.

La toxicidad financiera es un nuevo concepto que debe ser incluido en el análisis de CdV de los pacientes con diagnóstico de cáncer.⁽¹⁴⁾

Los pacientes están sometidos a los efectos de los altos costos durante su tratamiento, lo que representa incremento en sus gastos mensuales, con disminución en sus ingresos y pérdida de sus ahorros. El término toxicidad financiera se ha utilizado para describir tanto las cargas financieras objetivas de la atención médica, como la angustia subjetiva que se produce en los enfermos por cáncer. La toxicidad financiera se ha relacionado con una disminución en la calidad de vida, aumento en la carga de síntomas y un factor de riesgo independiente de mortalidad.⁽¹⁵⁾

En conclusión, podemos afirmar que la adecuada valoración de la CdV en los pacientes que reciben tratamientos contra el cáncer de pulmón debe ser una prioridad y no solo en los ensayos clínicos, sino también en los reportes de la vida real, donde debe convertirse en un componente prioritario de la atención de alta calidad, centrada en el paciente. Los impactos generados por nuevas opciones terapéuticas no deben ser enmarcados solo en incrementar la supervivencia, sino también en mejorar la CdV, porque nuestros pacientes no solo desean vivir más, sino que desean encontrar la anhelada balanza entre cantidad y calidad de tiempo que les permita al final, vivir mejor.

Referencias

- World Health Organization [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. World fact sheet: Cancer; 2021 March [Consultado 9 agosto 2021]; Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
- Howlander N, Krapcho M, Miller D, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2016 [November 2018 SEER data submission posted to the SEER web site, April 9, 2020]. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/
- Koller M, Shamieh O, Hjermstad MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group; EORTC Lung Cancer Group; European Society of Thoracic Surgeons. Psychometric properties of the updated EORTC module for assessing quality of life in patients with lung cancer (QLQ-LC29): an international, observational field study. *Lancet Oncol*. [Internet]. 2020;21(5):723-732. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30093-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30093-0)
- Ward EM, Sherman RL, Henley SJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, featuring cancer in men and women age 20-49 years. *J Natl Cancer Inst*. [Internet]. 2019;111:1279-1297. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djz106>
- Hardtstock, F., Myers, D., Li, T. et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. *BMC Cancer*. [Internet]. 2020;20:260-274. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06738-z>
- Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther*. [Internet]. 2016;9:1023-1028. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/OTT.S100685>
- Lemonnier I, Guillemin F, Arveux P, Clément-Duchêne C, Velten M, Woronoff-Lemsi MC, et al. Quality of life after the initial treatments of non-small cell lung cancer: a persistent predictor for patients' survival. *Health Qual Life Outcomes*. [Internet]. 2014;12:73. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-12-73>
- Van Der Weijst L, Lievens Y, Schrauwen W and Surmont V. Health-Related Quality of Life in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Methodological Appraisal Based on a Systematic Literature Review. *Front. Oncol*. [Internet]. 2019;9:715. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00715>
- Reale ML, Di Maio M. Quality of life in patients with lung cancer: the way forward. *Lancet Oncol*. [Internet]. 2020;21:617-619. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30151-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30151-0)
- Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*. [Internet]. 2013;81(2):288-293. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.03.008>
- Bdira B, Aissa S, Houda R, Benzarti W, Knaz A, Hayouni A, Abdelghani A, Garrouch A, Benzarti M, Gargouri I. Factors associated with altered quality of life among lung cancer patients. *Eur Respir J*. [Internet]. 2019;54 (suppl 63) PA4655. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA4655>
- Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR. 21. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2006;24:3831-3837. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.8073>
- Reck M, Wehler T, Orlandi F, et al. Safety and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab Versus Bevacizumab Plus Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2020;38:2530-2542. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03158>
- Hazell SZ, Fu W, Hu C, Voong KR, Lee B, Peterson V, Feliciano JL, Nicholas LH, McNutt TR, Han P, Hales RK. Financial toxicity in lung cancer: an assessment of magnitude, perception, and impact on quality of life. *Ann Oncol*. [Internet]. 2020;31(1):96-102. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.006>
- Ramsey S, Bansal A, Fedorenko C, et al. Financial insolvency as a risk factor for early mortality among patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):980e986. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.6620>

Identificación de necesidades emocionales, sociales y de acceso a los servicios de salud de los pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Crónica en Colombia

Identification of emotional and social needs and access to health services of patients diagnosed with Chronic Myeloid Leukemia in Colombia

» Yolima Méndez-Camacho Ps. ¹



» Mónica Giraldo-Castaño Ps. Esp¹



» María Fernanda Rocha Ps. 1



¹ Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma

Recibido el 12 de junio de 2019; Aceptado el 30 de marzo de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.369>

Resumen

La leucemia mieloide crónica (LMC) representa entre el 15-20 % de todas las leucemias; al ser una enfermedad crónica, los pacientes no solo se ven afectados por los efectos del tratamiento, sino que también se afecta su estilo de vida. **Objetivo:** Identificar las necesidades emocionales, sociales y de atención en salud de los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica en Colombia, desde la perspectiva de los pacientes. **Métodos:** Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal, con pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica. Se utilizaron como técnicas, la entrevista estructurada y el grupo focal. **Resultados:** El 19 % de pacientes manifestó ser asintomático, 30 % tuvo un diagnóstico incidental y 25% recibió diagnósticos previos. El 69% de los pacientes accedió al diagnóstico dos meses después de presentar síntomas. Al iniciar el tratamiento, 102 pacientes refirieron haber suspendido el medicamento por razones no médicas, entre las que predomina la demora en entrega de medicamento. Sobre las necesidades emocionales, 59 % de los pacientes manifestó sentir emociones positivas y el 63 % reconoce que la enfermedad ha impactado su vida, 33 % positivamente y 25 % negativamente. **Conclusiones:** Los pacientes con LMC en Colombia, refieren demoras frecuentes en las autorizaciones, así como en la dispensación de medicamentos, que se presentan en mayor medida en el régimen subsidiado, lo cual afecta la oportunidad en su tratamiento y por tanto el adecuado control de su enfermedad. A nivel emocional y social, se hace necesario garantizar apoyo psicológico para el paciente y para su familia, al momento de recibir el diagnóstico.

* **Autor para correspondencia:** Yolima Méndez Camacho. Psicóloga, Universidad de la Sabana, presidenta de la Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma. **Correo electrónico:** presidencia@funleucemialinfoma.org
Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.369>
Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Palabras claves: Leucemia Mieloide Crónica; accesibilidad a los servicios de salud; Colombia.

Abstract

Chronic Myeloid Leukemia represents between 15-20% of all leukemia, being a chronic disease, the effects of treatment do not only affect patients but also their lifestyle. **Objective:** To identify the emotional, social and health care needs of patients diagnosed with Chronic Myeloid Leukemia in Colombia from the perspective of patients. **Methods:** A transversal descriptive study was carried out, with Colombian patients diagnosed with Chronic Myeloid Leukemia. Structured interview and focus group were used as gathering techniques. **Results:** 19% of patients reported not having presented symptoms, 30% arrived at their diagnosis in an incidental way, 25% of patients were previous diagnoses, 69% of patients agreed to the diagnosis after 2 months after the presence of symptoms. Once treatment began, it was found that 102 patients reported having suspended the medication for non-medical reasons, among which the delay in the delivery of medication predominated. In terms of emotional needs, 59% of patients expressed a predominance of positive emotions and 63% recognize that the disease has impacted their life, 33% positively and 25% negatively. **Conclusions:** Patients with CML in Colombia report frequent delays in authorizations, as well as in the dispensation of medications, which are represented largely in the subsidized regime, which affects the opportunity in their treatment and therefore the adequate control of their disease. On an emotional and social level, it is necessary to provide psychological support for the patient and his/her family at the time of diagnosis.

Keywords: Leukemia Myelogenous Chronic; health services accessibility; Colombia.

Introducción

El cáncer es una palabra con múltiples significados que genera diferentes respuestas en la sociedad, la mayoría de ellas siempre asociadas al miedo y a la muerte. Sin embargo, los avances en la investigación han permitido cambiar el panorama del cáncer, a una enfermedad con mayor probabilidad de cura en algunos casos y con un aumento en la expectativa de vida, en muchos otros; de esta manera, ha pasado de ser una enfermedad aguda terminal a un proceso crónico de larga duración. ⁽¹⁾ A su vez, la palabra leucemia tiene una connotación negativa a nivel social, ya que algunos de sus tipos son de evolución rápida, con un alto compromiso en la vida del paciente. En este sentido, la comunicación médico-paciente influye de manera significativa, ya que una inadecuada comunicación de la noticia, sin ningún tipo de acompañamiento emocional, puede ser interpretada como una sentencia de muerte. ⁽²⁾

La leucemia mieloide crónica (LMC), representa entre el 15-20 % de todas las leucemias; es

una patología normalmente de lenta evolución con una incidencia de 1,5 por 100,000 personas por año, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (razón 2,0:1,2). En Colombia se diagnostican aproximadamente entre 400 y 800 nuevos casos al año. ⁽³⁾

Los pacientes no sólo se ven afectados por los efectos propios del tratamiento, sino que, al ser una enfermedad crónica, también se afecta su estilo de vida. Según diferentes estudios, ⁽⁴⁾ el tratamiento afecta las áreas física, familiar, social y psicológica del paciente.

Aquí surge la necesidad de abordar el término calidad de vida, el cual es un “concepto multidimensional que incluye síntomas relacionados con la enfermedad, efectos tóxicos inducidos por la quimioterapia, factores funcionales, emocionales, sociales y otros que reflejan el bienestar físico de los pacientes” (p.1)⁽⁵⁾, de esta manera, la calidad de vida es relevante e implica un trabajo interdisciplinar.

Un gran número de las publicaciones referentes al estudio de la calidad de vida y las necesidades relacionadas con la salud, confirman la

importancia de conocer mejor las experiencias desde la perspectiva del paciente y de centrar su análisis desde un modelo biopsicosocial, que procura una atención integral con una visión globalizadora que concibe la persona desde su realidad total.⁽⁶⁾

Por este motivo, en el presente estudio se torna importante, conocer los itinerarios y la realidad subjetiva con la que cada paciente con LMC enfrenta su día a día, y ahondar en las barreras de acceso al sistema de salud y en las afectaciones a nivel emocional y social. De esta manera, se propuso describir y documentar las necesidades a nivel emocional y social del paciente con LMC y todo lo relacionado con el acceso a los servicios de salud, desde la aparición de los primeros síntomas, con el fin de contribuir en la elaboración de estrategias de intervención, propuestas y formulación de políticas públicas, a fin de dar una respuesta más asertiva a las necesidades de los pacientes.

Materiales y Métodos

Se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo transversal, por parte de la Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma, durante el año 2018. Los pacientes fueron contactados desde la base de datos de la Fundación.

Los criterios de inclusión establecidos fueron: 1. Diagnóstico confirmado de LMC, 2. Estar en tratamiento activo con algún inhibidor de tirosina kinasa (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib, Bosutinib), 3. Pertenecer al régimen de salud subsidiado o contributivo y, 4. Haber sido diagnosticado hace más de un año.

Para la recolección de la información se aplicó una encuesta estructurada vía telefónica a los 165 participantes y, además, se realizó un grupo focal con 12 de los participantes, provenientes de diferentes ciudades del país.

Como objetivo de investigación se propuso identificar las necesidades emocionales, sociales y de atención en salud de los pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica en Colombia, desde la perspectiva de los pacientes.

Como objetivos específicos se planteó: a) Describir las principales necesidades emocionales, sociales, y de atención en salud de los pa-

cientes con LMC, b) identificar los itinerarios en salud, así como las principales barreras de acceso al sistema a las que se enfrenta un paciente con LMC, desde la aparición de los síntomas de la enfermedad y, c) describir las necesidades de acceso a los servicios de salud, según régimen de afiliación.

En cuanto al análisis, se elaboraron dos líneas de tiempo con los hechos en estudio. La primera, es la línea de tiempo desde la aparición de los síntomas hasta el inicio del tratamiento y, la segunda, describe el proceso actual que vive el paciente para acceder al seguimiento y control de su enfermedad (ver figuras 1 y 2).

Resultados

La población total con la cual se realizó el estudio fue de 165 pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica, el 56 % correspondiente a mujeres y un 44 % a hombres, con una edad media de 51 años. Los participantes procedían de 47 ciudades de Colombia, representando 15 de los 32 departamentos del país; el 46 % se declaró laboralmente activo.

En virtud del itinerario terapéutico y burocrático que construyen los pacientes cuando inician sus síntomas, se indagó por los tiempos entre: 1) aparición de los síntomas y consulta a medicina general, 2) consulta a medicina general y remisión a hematología, 3) remisión a hematología y diagnóstico de LMC y, 4) diagnóstico de LMC e inicio del tratamiento (Ver Tabla 1). Estos tiempos permiten identificar el nivel de oportunidad en el diagnóstico y conocer el comportamiento según el régimen de afiliación.

Al respecto, se encontró que el 19 % de los pacientes manifestó no haber presentado síntomas; el 30 % llegó a su diagnóstico de manera incidental. El 25 % de los pacientes recibió otros diagnósticos previos, entre los más frecuentes: infección bacteriana, estrés y anemia.

El 69 % de los pacientes accedió al diagnóstico después de dos meses posterior a la conciencia de los síntomas. En lo que tiene que ver con el acceso al especialista hematólogo, si bien el 52 % accedió inmediatamente o máximo en dos semanas, un 48 % tardó más de tres semanas y



Figura 1. Línea de tiempo del proceso diagnóstico.



Figura 2. Línea de tiempo del proceso para control de la enfermedad.

hasta seis meses o más. Esta demora fue mayor para los pacientes más pobres y vulnerables, aquellos afiliados al régimen subsidiado (58 % versus un 44 % afiliado al régimen contributivo).

Se encontró que, una vez iniciado el tratamiento, 102 pacientes refirieron haber suspendido el medicamento por razones no médicas, entre las que predomina la demora en su entrega (79 % régimen contributivo versus 91 % régimen subsidiado). De otro lado, 103 pacientes refirieron haber perdido respuesta al medicamento y el 18 % lo atribuyó a la falta de medicamento.

En cuanto a los tiempos de entrega del medicamento, se encontró que el 30 % de la población lo recibió inmediatamente y un 38 % en las primeras dos semanas posteriores a la formulación y autorización. Existe una mayor oportunidad de entrega de los medicamentos cubiertos por el Plan de Beneficios en Salud (PBS), en el régimen contributivo que en el subsidiado (Ver Figura 3). Igualmente, en lo que tiene que ver con el acceso a medicamentos que se encuentran por fuera del PBS, es mayor la oportunidad para el régimen contributivo comparativamente con el subsidiado (68,4 % de pacientes del régimen contributivo versus 52,5 % del régimen subsidiado, accedieron al medicamento en dos semanas o menos).

Además de la demora en la entrega de medicamentos, se evidenciaron otras barreras de acceso como el cambio de Institución

Prestadora de Servicios de Salud (IPS) por parte de la Entidad Prestadora de Servicios de Salud (EPS) en un 46 % de los pacientes. El 63 % tuvo que instaurar una acción de tutela para reclamar su derecho a la salud, siendo esto más frecuente para el régimen subsidiado. El 27 % de los pacientes consideró la demora en la entrega de medicamentos, como el principal problema para los pacientes con LMC en Colombia.

En cuanto a los aspectos socioemocionales, se encontró que el 59 % de los pacientes expresó un predominio de emociones positivas en la actualidad y el 61 % expresó estar de acuerdo en que se siente fuerte y con la capacidad de superar las adversidades.

Llama la atención que, al indagar sobre las emociones, se evidencia que cuando la enfermedad está controlada y el paciente no tiene inconvenientes con su tratamiento, la LMC pasa a un segundo plano en su vida. Al contrario, cuando el paciente tiene problemas para acceder al tratamiento o la enfermedad no está debidamente controlada, esta se convierte en un eje central de su vida, que afecta sus emociones.

En relación con las áreas educativa y laboral, el 78 % de los pacientes reportó que se encontraba trabajando o estudiando al momento del diagnóstico. De ese porcentaje, el 41 % refirió dificultades para reincorporarse a su vida laboral o académica. El 79 % de los pacientes

Tabla 1. Tiempo entre aparición de síntomas y diagnóstico final de LMC

Tiempo	Total		Régimen contributivo		Régimen subsidiado	
	N*	(%)	N*	(%)	N*	(%)
1-2 semanas	23	(14%)	31	(27%)	21	(40%)
3-4 semanas	28	(17%)	26	(23%)	11	(21%)
2-3 meses	47	(29%)	21	(19%)	8	(15%)
4-6 meses	25	(15%)	18	(16%)	7	(14%)
Más de 6 meses	42	(25%)	17	(15%)	5	(10%)
Total	165	(100%)	113	(100%)	52	(100%)

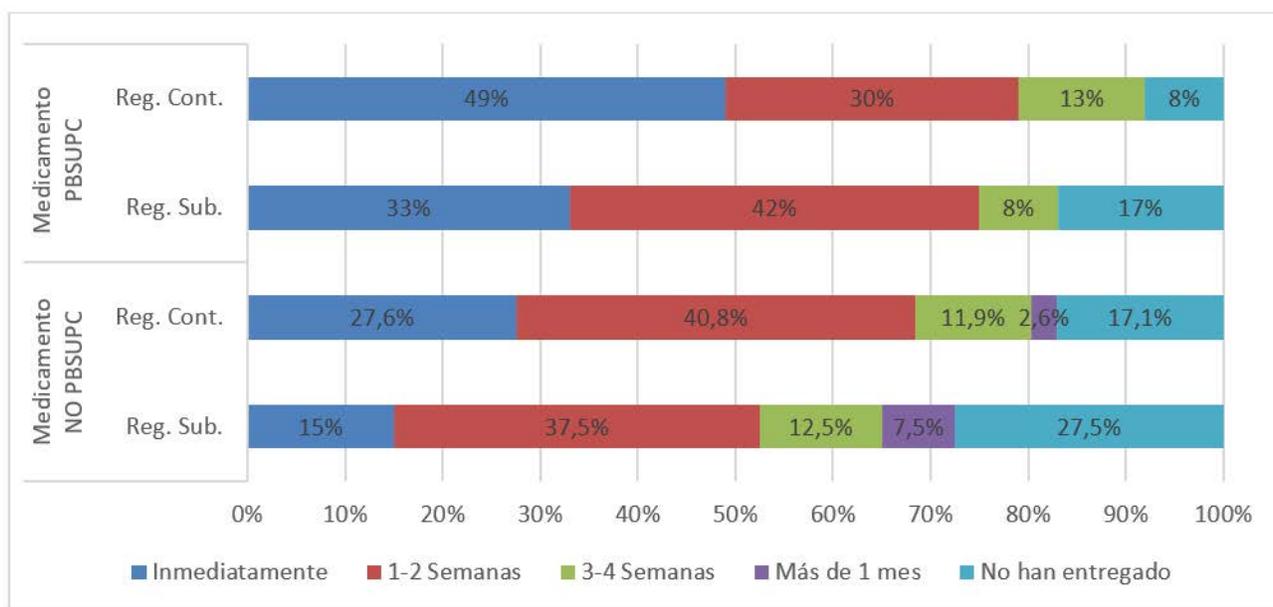


Figura 3. Tiempo entre autorización de medicamento y entrega por régimen de afiliación y tipo de medicamento

identificó a su vez el diagnóstico de LMC, como la principal causa para esa dificultad. Esto muestra la importancia de informar y generar conciencia en el sector empresarial, frente a la discriminación evidente que existe y persiste en la sociedad, en lo que tiene que ver con la inclusión laboral de los sobrevivientes de cáncer.

El estudio permitió identificar que el 63 % de los pacientes reconoce que la enfermedad ha impactado su vida, un 33 % de manera positiva y un 25 % de manera negativa, toda vez que se

reconocen las pérdidas, pero también los cambios positivos a partir del diagnóstico. Ellos lo describen como un “renacer”.

Discusión

Los hallazgos del presente estudio son consecuentes con lo identificado por Sues y otros,⁽⁷⁾ quienes reportan que la fase de detección y diagnóstico corresponde a uno de los aspectos de mayor dificultad del proceso de atención. Inicialmente, por la presencia

de síntomas que pueden ser inespecíficos y generales, por lo cual en muchas ocasiones los pacientes no consultan. Una vez el paciente consulta, puede encontrarse con dificultades en la comprensión de su sintomatología y, por tanto, puede recibir otros diagnósticos previos o ausencia de diagnóstico. Así mismo, el paciente se ve expuesto a posibles demoras en la remisión a especialista, muchas veces debido a la baja oportunidad en la asignación de citas.

Un ejemplo claro de estas demoras injustificadas en las que no se ha presentado una negación, es el 24,2 % de pacientes, que reportó no haber recibido la totalidad de cajas de medicamento para su tratamiento, correspondiente a un período de 8 meses. Abadía y Oviedo⁽⁸⁾ afirman en su estudio, que el lapso de tiempo sin tratamiento puede empeorar la condición médica de la persona y/o reducir las posibilidades de recuperación total. ¿Qué sucede con ese medicamento no entregado a los pacientes?, ¿cuáles son las medidas de inspección, vigilancia y control para las EPS que no garantizan la entrega de la totalidad de los tratamientos para sus pacientes?, ¿obedece esta inaceptable práctica a una política de contención del gasto por parte de las aseguradoras?, ¿quién responde por la vida de estos pacientes en quienes el riesgo aumenta a falta de un control adecuado de su enfermedad? Son preguntas para las cuales no se tienen respuestas claras, pero que bien vale la pena poner en el escenario público, a fin de generar los debidos controles, discusiones y sanciones a las que haya lugar.

Es evidente que la inequidad existente por régimen para acceder a los medicamentos por fuera del plan de beneficios, marca diferencias importantes en la oportunidad; lo cual hace necesaria la implementación de la plataforma MIPRES y la supresión de los Comités Técnico Científicos (CTC) para el régimen subsidiado, a fin de garantizar equidad en la atención, independientemente del régimen de afiliación.

Para terminar y, no menos importante que lo relacionado con el acceso a los servicios de salud para el control de la LMC en Colombia, es lo concerniente con el reconocimiento de las necesidades emocionales, sociales y laborales de los pacientes. Estas necesidades pare-

ciera que pasan a un segundo plano, cuando deberían hacer parte del tratamiento integral que requiere un paciente oncológico.

Conclusiones

Si bien los pacientes con LMC en Colombia no evidencian negaciones explícitas de procedimientos o medicamentos, sí refieren demoras frecuentes en las autorizaciones, así como en la dispensación de medicamentos, que se presentan en mayor medida en el régimen subsidiado, lo cual afecta la oportunidad en su tratamiento y por tanto el adecuado control de su enfermedad.

El presente estudio evidencia una mayor vulnerabilidad para los pacientes afiliados al régimen subsidiado, principalmente en lo relacionado con la remisión al especialista. Llama la atención que el 58 % de los pacientes pertenecientes al régimen subsidiado tardó más de tres semanas y hasta seis meses para esta remisión, evidenciando una mayor falta de oportunidad para las consultas y en el acceso oportuno a medicamentos, demostrando inequidad en la atención según régimen de afiliación.

Se evidencia que existe un 15 % más de probabilidad de acceder al medicamento en las primeras dos semanas, cuando este medicamento se encuentra incluido en el PBS. Tal como lo muestran los resultados el 78 % de los pacientes accedió con una oportunidad de dos semanas al Imatinib (79 % régimen contributivo – 75 % régimen subsidiado), mientras que, en este mismo periodo de tiempo, sólo el 63 % accedió a los medicamentos NO PBSUPC.

A nivel emocional y social, se hace necesario fortalecer las estrategias de apoyo emocional para el paciente oncológico, desde el momento mismo de la comunicación del diagnóstico. De esta manera se hace necesario, incluir al psicólogo como parte del equipo humano en los servicios de hematooncología y motivar estrategias de articulación entre los centros de atención y los programas de apoyo psicosocial dirigidos a pacientes y cuidadores.

Agradecimientos:

La Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma agradece de manera especial a los pacientes con leucemia mieloide crónica, por aceptar compartir su experiencia de vida alrededor del diagnóstico. A la farmacéutica Bristol-Myers Squibb, y a la farmacéutica Novartis, por su financiamiento para hacer posible este estudio.

Aspectos éticos:

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, las Pautas CIOMS y en la Resolución 008430 de 1993 esta investigación se consideró como sin riesgo y, en cumplimiento de los aspectos mencionados en el artículo 6 de la mencionada Resolución, este estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

No se afectó el principio de no maleficencia, dado que es un estudio observacional, analítico de una cohorte prospectiva en donde no se produjo daño hacia los pacientes involucrados en el estudio, ni se realizaron cambios en los esquemas terapéuticos.

No se afectó el principio de autonomía, ya que en este estudio prospectivo no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los pacientes involucrados. Se protegió la información confidencial, sensible y la intimidad de los pacientes.

No se afectó, el principio de justicia, ya que no se expuso a los individuos a una situación de riesgo real o potencial y no se sacó ventaja de ninguna situación de vulnerabilidad legal o de subordinación académica o laboral de los pacientes con motivo de esta investigación.

Este estudio no tuvo efecto directo sobre el principio de beneficencia, ya que fue un estudio observacional. Los beneficios para este tipo de pacientes son indirectos y derivados de las ventajas potenciales que podrían resultar de la obtención de nuevo conocimiento que favorecería a un mejor tratamiento de los pacientes con el evento estudiado, a futuro.

Este tipo de estudio ya ha sido realizado previamente en seres humanos, sin que gene-

ren un daño potencial o real al grupo evaluado.

Los datos producto de este estudio no pueden ser obtenidos a partir de simulaciones, de fórmulas matemáticas o investigación en animales, u otras muestras.

Esta investigación fue producida y ejecutada por profesionales en las áreas sociales, quienes tienen experiencia en el manejo de la materia a evaluar, además del conocimiento para la ejecución de este tipo de proyectos.

Fuente de financiación:

Farmacéutica Bristol-Myers Squibb y Farmacéutica Novartis.

Conflicto de interés:

Las autoras de la investigación, declaran que no existe ningún conflicto de interés económico, legal o personal asociados a este problema de investigación, que pueda resultar en sesgos o decisiones inadecuadas sobre la investigación.

Colaboraciones:

Yolima Méndez-Camacho. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito.

Mónica Giraldo. Contribuyó en la adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito.

María Fernanda Rocha. Contribuyó en la adquisición, análisis e interpretación de los resultados.

Biografía de autores:

Yolima Méndez-Camacho. Psicóloga Universidad de la Sabana. Fundadora y Presidenta de la Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma.

Mónica Giraldo. Psicóloga, Magister en Psicología Clínica. Miembro Grupo de Investigación.

María Fernanda Rocha. Psicóloga Universidad Externado de Colombia. Coordinadora ProgramadeApoyo a Paciente Adulto–Fundación Colombiana de Leucemia y Linfoma.

Referencias

1. Vivar C. Plan de cuidados en la supervivencia de cáncer: un reto en atención primaria. *Aten Primaria* [internet], 2010; 7(42), 354-355. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2010.04.002>
2. Ferreira da Silva R, Benício da Costa Neto S. Enfrentamiento psicológico y personalidad de personas diagnósticas con una enfermedad onco-hematológica. *Revista subjetividad y procesos cognitivos* [internet], 2016; 20(1), 57-81. Disponible en <https://www.redalyc.org/jatsRepo/3396/339646009003/html/index.html>
3. Combariza JF, Rodríguez ML, García J, Acevedo de los Ríos M, Gálvez K, Cardona A, Herrera MV. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica en Colombia. *Revi Colomb Cancerol* [internet], 2008;12(3), 126-142. Disponible en <https://pesquisa.bvsa-lud.org/portal/resource/pt/lil-504055>
4. Miranda Ruvalcaba C, Balderas Peña L, Trujillo Ortiz J, Garcés Ruiz O, Aguilar L, Nava Zavala A, Rubio Jurado, B. Calidad de vida y cuidados en salud de pacientes con Mieloma Múltiple. *El residente* [internet], 2016; 11(1), 10-18. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2016/rr161b.pdf>
5. Molica S. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: a neglected issue. *Leukemia & lymphoma* [internet], 2005; 46(12), 1709-1714. Disponible en <https://doi.org/10.1080/10428190500244183>
6. Vivar C. Impacto psicosocial del cáncer de mama en la etapa de larga supervivencia: propuesta de un plan de cuidados integral para supervivientes. *Aten Primaria* [internet], 2012; 5(44), 288-292. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2011.07.011>
7. Suess A, March JC, Prieto MA, Escudero MJ, Cabeza E, Pallicer A. El proceso asistencial de cáncer: necesidades y expectativas de los usuarios. *Oncología*, [internet], 2006; 29(9), 357-367. Disponible en https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352006000900002
8. Abadía CE, Oviedo DG. Itinerarios burocráticos de la salud en Colombia: la burocracia neoliberal, su estado y la ciudadanía en salud. *Revista Gerencia y Políticas de Salud* [internet], 2010; 9(18), 86-102. Disponible en <https://doi.org/10.11144/Javeriana.rgsp9-18.ibsc>



Survival Outcomes of Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) in A Single Practice Cohort in Medellín, Colombia

Resultados de supervivencia del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) en una cohorte de una práctica en Medellín, Colombia

» Mauricio Lema Medina MD. Esp. ^{1,2*}



» Beatriz Elena Preciado Franco MD. Esp. ¹



» Camila Lema Calidonio MD. Esp. ¹



» Ana María Romero Millán MD. ²



» Sara Paulina Mora Vélez MD. ²



» Mónica Patricia Ríos Fergusson MD. ²

» Diana Marcela Quiceno Pareja MD. ²

¹ Clínica de Oncología Astorga. Medellín, Colombia.

² Clínica SOMA. Medellín, Colombia.

Recibido el 04 de mayo de 2021; Aceptado el 26 de julio de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.375>

Abstract

Therapy for mCRC is based on surgery, cytotoxic chemotherapy, and biologic agents. In randomized clinical trials, median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) hover around 10mo and 29mo, respectively. There are no published results on survival outcomes of patients with mCRC in Colombia. **Objective:** Describe the survival outcomes of patients with mCRC treated by Mauricio Lema in Medellín, Colombia. **Methods:** This is a retrospective, case series (2008-2020) of mCRC, ≥ 18 years old, treated with systemic therapy for metastatic disease, and ≥ 3 -month follow-up. Stratification factors included: use of biologic (anti-VEGF or anti-EGFR) plus chemotherapy in 1st-Line (yes/no) and metastasectomy (yes/no). Survival analyses were evaluated using Kaplan-Meier curves. Results from the general population are described, and they are also discriminated against by the use of a biological agent in the first-line of systemic therapy. **Results:** 89 patients with mCRC were included. The Median follow-up was 35 months (IQR: 21-57). Median PFS and OS were 12.1mo (95%CI: 10.4-13.8) and 29.3mo (95%CI: 23.2-34.4), respectively. Median OS in patients receiving biologics was 28.8mo (95%CI: 22.1 – 35.6) vs 33.7mo (95%CI: 16.4 – 51.0) in the chemo-only group ($p=0.01$). Median OS in the metastasectomy and non-metastasectomy groups were 36.1 (95% CI: 26.5 - 45.7) and 25.0 months (95% CI: 15.4 - 34.5), respectively (NS). **Conclusion:** In this case series

* **Autor para correspondencia:** Mauricio Lema Medina MD, Especialista en Hemato-Oncología.

Correo electrónico: mauriciolema@yahoo.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.375>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

of patients' survival outcomes were similar to those reported in large phase III trials. A small sample size precludes any conclusion as to the impact of biologic agents on survival in this study.

Keywords: Colonic neoplasms; neoplasm metastasis; biological therapy; bevacizumab; survival analysis.

Resumen

La terapia para CCRm consiste en cirugía, quimioterapia citotóxica y agentes biológicos. En los ensayos clínicos aleatorizados, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) ronda los 10 y 29 meses, respectivamente. No existen publicaciones sobre los resultados de supervivencia en CCRM en Colombia. **Objetivo:** Describir los resultados de supervivencia de pacientes con CCRM tratados por Mauricio Lema, Medellín, Colombia. **Métodos:** Serie de casos retrospectiva (2008-2020) de CCRM, ≥ 18 años, tratados con terapia sistémica para la enfermedad metastásica y seguimiento ≥ 3 meses. Los factores de estratificación incluyeron: uso de biológico (anti VEGF/anti EGFR) más quimioterapia en 1ª línea (sí/no) y metastasectomía (sí/no). Se realizó análisis de supervivencia con Kaplan-Meier. Se describen los resultados discriminados por el uso de un agente biológico en la primera línea de tratamiento. **Resultados:** Se incluyeron 89 pacientes con CCRM. Mediana de seguimiento: 35 meses (RIQ: 21-57). Mediana de SLP fue 12,1 meses (IC95%: 10,4-13,8) y SG fue 29,3 meses (IC95%: 23,2-34,4). La mediana de SG en quienes recibieron biológicos fue 28,8 meses (IC95%: 22,1-35,6) frente a 33,7 meses (IC95%: 16,4-51,0) en el grupo de quimioterapia sola ($p = 0,01$). La mediana de SG en los grupos con metastasectomía, y sin metastasectomía fue de 36,1 (IC95%: 26,5-45,7), y 25,0 meses (IC95%: 15,4-34,5) respectivamente (NS). **Conclusión:** Los resultados de supervivencia fueron similares a los informados en grandes ensayos de fase III. El tamaño de la muestra excluye cualquier conclusión sobre el impacto de los agentes biológicos en la supervivencia en este estudio.

Palabras clave: Neoplasias del colon; metástasis de la neoplasia; terapia biológica; bevacizumab; análisis de supervivencia.

Introduction

Colorectal cancer is the third most common cancer worldwide, with approximately 1.9 million cases diagnosed annually worldwide. ⁽¹⁾ In addition, it represents the second cause of death from cancer with 935 thousand deaths per year. Colorectal cancer incidence rates have steadily increased in many countries in Eastern Europe, South-East and Central Asia, and South America. ^(2,3) The incidence and mortality of colorectal cancer in Colombia is 16.9 / 100,000 inhabitants-years and 8.2 / 100,000 inhabitants-years, respectively. ⁽⁴⁾ Colorectal cancer ranks third and fifth in cancer incidence and mortality in Colombia, respectively. Approximately 20% of colorectal cancer patients will experience

metastatic disease. ⁽⁵⁾ In a study from a center in Medellín, de-Novo metastatic involvement was found in 22.1%, and development of metastasis in an additional 15.2%. ⁽⁶⁾ The survival of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) has improved markedly in recent decades due to advances in surgery for metastatic disease, as well as in systemic therapies. Current therapeutic options for mCRC are diverse and consist of chemotherapeutic drugs such as 5-fluorouracil, capecitabine, oxaliplatin, irinotecan, TAS-102; targeted therapies such as cetuximab, panitumumab, bevacizumab, regorafenib. ⁽⁷⁾ Immune checkpoint inhibitors have improved survival in patients with mCRC and microsatellite instability. ^(8,9) With these advances, median survival has gone from 6

months with supportive therapy to 30 months.⁽⁷⁾ In the small subset of patients with operable mCRC, median survival exceeds 5 years.⁽¹⁰⁾

In Colombia, the survival outcomes of patients with mCRC is not known, so this research aims to describe the demographic, clinical characteristics, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients with mCRC treated in the practice of an oncologist (ML) in two centers, in Medellín, Colombia, between 2008 and 2020.

Methods

This is an observational retrospective study aimed to describe survival outcomes of patients with mCRC undergoing systemic therapy for metastatic disease in a solo oncology practice in a real world setting in Medellín, Colombia. Eligibility criteria included: 1. Patients older than 18 years, 2. Histological diagnosis of metastatic colorectal carcinoma, 3. Treated by an oncologist (ML) at either the Clínica SOMA, or the Clínica de Oncología Astorga, both in Medellín, between 2008 and 2020, 4. Subjects must have received systemic therapy for metastatic disease, with a minimum follow-up of 3 months. Patients with histology other than carcinoma and those who started systemic treatment for metastatic disease at another institution were excluded.

Data was extracted from medical records. Sociodemographic variables were collected, such as age at diagnosis, sex, type of health insurance (contributory, subsidized) and site of residence. Clinical variables, such as the location of the primary tumor (right colon, left colon, rectum); histological type (adenocarcinoma, squamous cell carcinoma); degree of histological differentiation; stage at initial diagnosis; the presence of a KRAS mutation, if available. Information on the treatment received by patients, such as chemotherapy and biological therapies used; the performance, or not of, metastasectomy; and response to treatment. Survival outcomes such as progression-free survival (PFS, defined as the time elapsed between the start of treatment for metastatic disease, and progression after first line of systemic therapy for metastatic

disease) and overall survival (OS, defined as the time elapsed between the start of treatment for metastatic disease, and death) were established. Patients were stratified according to administration of chemotherapy with or without a biological agent (bevacizumab or anti-EGFR monoclonal antibody) in first line for metastatic disease. These will be referred from now on as: biol-1L, and non-biol-1L, respectively. Patients were also stratified according to the performance of cytoreductive surgery for metastatic disease (metastasectomy), or not (non-metastasectomy).

The date of death was obtained from any reliable source such as: medical records, from the database of the Sectional Secretary of Health and Social Protection of Antioquia, the ADRES (Administrator of the Resources of the General System of Social Security in Health) database, or the Registrar's Office National Civil Status (another governmental institution). August 31, 2020 was defined as the closing date for obtaining the information for PFS and the OS. Patients in whom their vital status could not be known from the mentioned sources were censored on the date of the last clinical contact.

Results were analyzed using the SPSS V 22 statistical software. The data obtained from nominal qualitative variables were summarized with absolute and relative frequencies. Quantitative variables were expressed with median and interquartile range (IQR), according to the symmetry of the variable. Survival was estimated with the Kaplan-Meier method.

Results

Between 2008 and 2020, 380 medical charts of patients with colorectal cancer were found, of which 291 were excluded (Figure 1). For analysis, 89 patients were included. These were divided into two groups according to the systemic treatment administered in first line for mCRC: 62 (69.6%) in the biol-1L, and 27 (30.3%) in the non-biol-1L groups, respectively (Figure 1).

Median age at diagnosis was 59 years (IQR 54-69). 56.2% were men and 86.5% belonged to the regimen contributivo (government-regulated health insurance for workers and

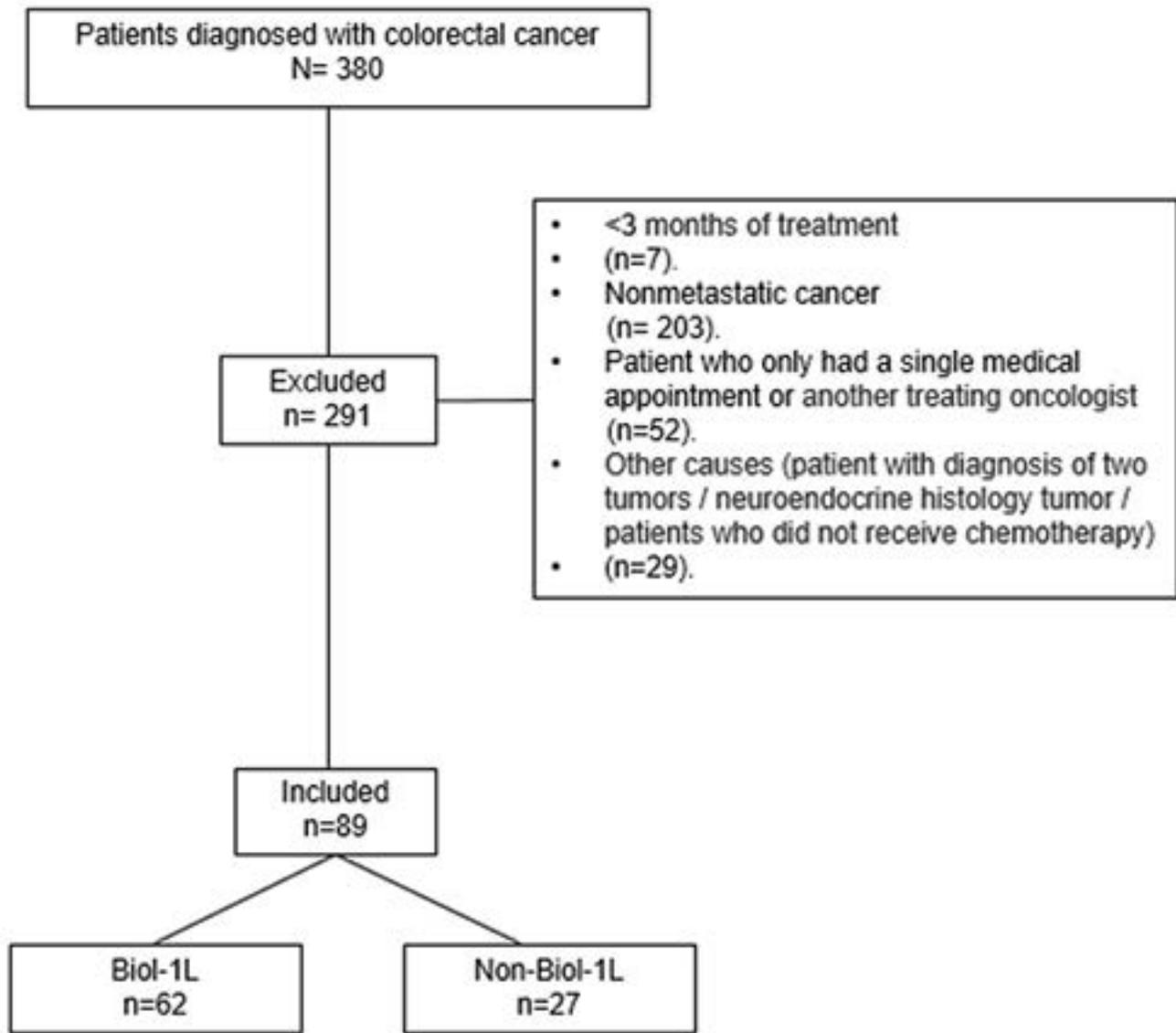


Figure 1. Patient's flowchart.

their families). The distribution by location of the primary tumor was left colon in 37 (41.6%), right colon 22 (24.7%), and rectum in 29 (32.6%). Adenocarcinoma was the histology in 98.9%. The initial presentation was stage IV in 42 (47.2%), and stage III in 31 (34.8%) (Table 1). Performance status was not recorded in 41.6%. RAS mutation status was also unavailable in 43.8%. Therefore, both variables were excluded from the analysis.

Table 2 summarizes the description of the surgical and pharmacological treatment and outcomes of the study population. A total of 69 (77.5%) of the patients required surgical management of the primary tumor. Of the

27 (30.3%) underwent metastasectomy. Of these, 17 (63.0%) and 10 (37.0%) in the biol-1L and non-biol-1L, respectively. Local recurrence resection was performed in 8 (9.0%) patients. Of these, 6 (75.0%) belonged to the non-biol-1L. No statistically significant differences between biol-1L and non-biol-1L groups for the surgically treated for metastatic disease group was found (Table 2).

Pelvic radiotherapy was restricted to patients with rectal cancer. Pelvic radiotherapy was administered to 5/29 (17.2%) patients. Of these, 80.0% (4/5) received a biological agent combined with chemotherapy in the first-line.

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the patient population.

Variable	Total N=89	Biol -1L (n=62)	Non-Biol -1L (n=27)	P
Sociodemographic				
Age	59 (RIQ 54-69)	60 (RIQ 55-70)	57 (RIQ 47-65)	0.048
Sex - n (%)				
Female	39 (43.8)	25 (40.3)	14 (51.9)	0.219
Male	50 (56.2)	37 (59.7)	13 (48.1)	
Type of insurance - n (%)				
Contributivo	77 (86.5)	52 (83.9)	25 (92.6)	0.226*
Subsidiado	12 (13.5)	10 (16.1)	2 (7.4)	
Clinical variables				
Primary tumor site - n (%)				
Left colon	37 (41.6)	29 (46.8)	8 (29.6)	0.402
Right colon	22 (24.7)	14 (22.6)	8 (29.6)	
Rectum	29 (32.6)	18 (29.0)	11 (40.7)	
Unknown	1 (1.1)	1 (1.6)	0	
Pathology - n (%)				
Adenocarcinoma	88 (98.9)	61 (98.4)	27 (100)	1
Squamous	1 (1.1)	1 (1.6)	0	
Grade differentiation - n (%)				
Well-	58 (65.2)	41 (66.1)	17 (63.0)	0.51*
Moderate-	16 (18.0)	12 (19.4)	4 (14.8)	
Poor-	6 (6.7)	3 (4.8)	3 (11.1)	
Unknown	9 (10.1)	6 (9.7)	3 (11.1)	
Stage at presentation - n (%)				
I	1 (1.1)	1 (1.6)	0	0.389*
II	11 (12.4)	7 (11.3)	4 (14.8)	
III	31 (34.8)	21 (33.9)	10 (37.0)	
IV	42 (47.2)	31 (50.0)	11 (40.7)	
Unknown	4 (4.5)	2 (3.2)	2 (7.4)	
+Median (Interquartile range)				
*Fisher Exact Test				

Table 2. Surgical and systemic treatment of the patient population.

Treatment	Total N=89	Biol-1L (n=62)	Non-biol-1L (n=27)	P	
Surgery					
Surgery at initial presentation - n (%)					
Yes	69 (77.5)	45 (72.6)	24 (88.9)	0.105	
No	20 (22.5)	17 (27.4)	3 (11.1)		
Metastasectomy – n (%)					
No information	1 (1.1)	1 (1.6)	0	0.455	
No	61 (68.5)	44 (71.0)	17 (63.0)		
Yes	27 (30.3)	17 (27.4)	10 (37.0)		
Resection of local recurrence – n (%)					
No information	1 (1.1)	0	1 (3.7)	0.003*	
No	80 (89.9)	60 (96.8)	20 (74.1)		
Yes	8 (9.0)	2 (3.2)	6 (22.2)		
Systemic therapy					
First-line systemic therapy (1L)					
FOLFIRI plus Bevacizumab	34 (38.2)	34 (54.8)		<0.001*	
FOLFOX plus Bevacizumab	18 (20.2)	18 (29.0)			
FOLFIRI	3 (3.4)		3 (11.1)		
FOLFOX	12 (13.5)		12 (44.4)		
FOLFOXIRI	2 (2.2)		2 (7.4)		
FOLFOXIRI plus Bevacizumab	1 (1.1)	1 (1.6)			
FULV	6 (6.7)		6 (22.2)		
FULV plus Bevacizumab	2 (2.2)	2 (3.2)			
XELOX	3 (3.4)		3 (11.1)		
XELOX plus Bevacizumab	4 (4.5)	4 (6.5)			
IFL plus Bevacizumab	1 (1.1)	1 (1.6)			
Carboplatino + paclitaxel	1 (1.1)		1 (3.7)		
Cetuximab + carboplatino + fluoruracilo	1 (1.1)	1 (1.6)			
FLOX plus Bevacizumab	1 (1.1)	1 (1.6)			
Best response to 1L therapy - n (%)					
Complete	30 (33.7)	15 (24.2)	15 (55.6)		0.024*
Partial	12 (13.5)	10 (16.1)	2 (7.4)		
Stable	15 (16.9)	13 (21.0)	2 (7.4)		

Progression	23 (25.8)	18 (29.0)	5 (18.5)	
Not specified	9 (10.1)	6 (9.7)	3 (11.1)	
Disease progression after 1L - n (%)				
Yes	75 (84.3)	54 (87.1)	21 (77.8)	0.211
No	14 (15.7)	8 (12.9)	6 (22.2)	
Survival status - n (%)				
Alive	22 (24.7)	14 (22.6)	8 (29.6)	0.261
Lost to follow-up	3 (3.4)	1 (1.6)	2 (7.4)	
Dead	64 (71.9)	47 (75.8)	17 (63.0)	
Disease-related	56 (87.5)	44 (93.6)	12 (70.6)	
Not disease-related	1 (1.5)	1 (2.1)	0	
Unknown	7 (11.0)	2 (4.3)	5 (29.4)	
* P value <0,05				

In regard to first-line systemic therapy, FOLFIRI plus bevacizumab was administered to 34 (54.8%) of the patients who received first-line biologic. While the combination of fluoropyrimidine plus oxaliplatin was used as the first-line in 15 (55.6%) of the patients who did not receive a biologic agent in first-line.

When evaluating the best response to the first line, a complete response was achieved in 30 (33.7%). There were statistically significant differences between the groups ($P = 0.024$) (Table 2).

Biological agent was administered at some point during their illness in 70 of 89 (78.7%). The most widely used biologic agent in all lines of treatment was bevacizumab. Biological agent was used in both the first-line and in subsequent lines in 34/89 (38.2%) patients. The same biological agent was used beyond first-line of treatment in 28/89 (31.5%) and a different biological agent was used beyond the first-line in 14/89 (15.7%). Eight patients received the same biological and a different one in subsequent lines.

Disease progression after first-line occurred in 75 (84.3%) patients. Progression was documented in 54 out of 62 patients in biol-1L group (87.1%). Progression was documented in

21 out of 27 patients in the non-biol-1L group (77.8%). There were no statistically significant differences between groups (Table 2).

At the time of study cut-off, with a median follow-up of 35 months (IQR: 21-57), 64 patients (71.9%) had died. Death was disease-related in 56 (87.5%). Three patients were lost to follow-up. No statistically significant difference on the risk of death between biol-1L and non-biol-1L groups was found (Table 2).

The median overall survival (OS) in the total population was 29.3 months (95% CI: 23.2 - 34.4) (Figure 2A). The median progression-free survival (PFS) was 12.1 months (95% CI: 10.4-13.8) (Figure 2B). The median OS was 28.8 months (95% CI: 22.1 - 35.6) in the biol-1L group. Median OS was 33.7 months (95% CI: 16.4 - 51.0) in the non-biol-1L group. These differences were statistically significant, in favor of the group that did not receive biologic agents in first line (Log-Rank test = 5.99; $P = 0.014$) (Figure 3A).

Median PFS was 12.1 months (95% CI: 10.4-13.8) in the biol-1L group, and 12.0 months (95% CI: 5.5 - 18.5) for non-biol-1L group. These differences were not statistically significant (log-Rank test = 1.85; $P = 0.174$) (Figure 3B).

Median OS in the metastasectomy group was 36.1 months (95% CI: 26.5 - 45.7). In the non-

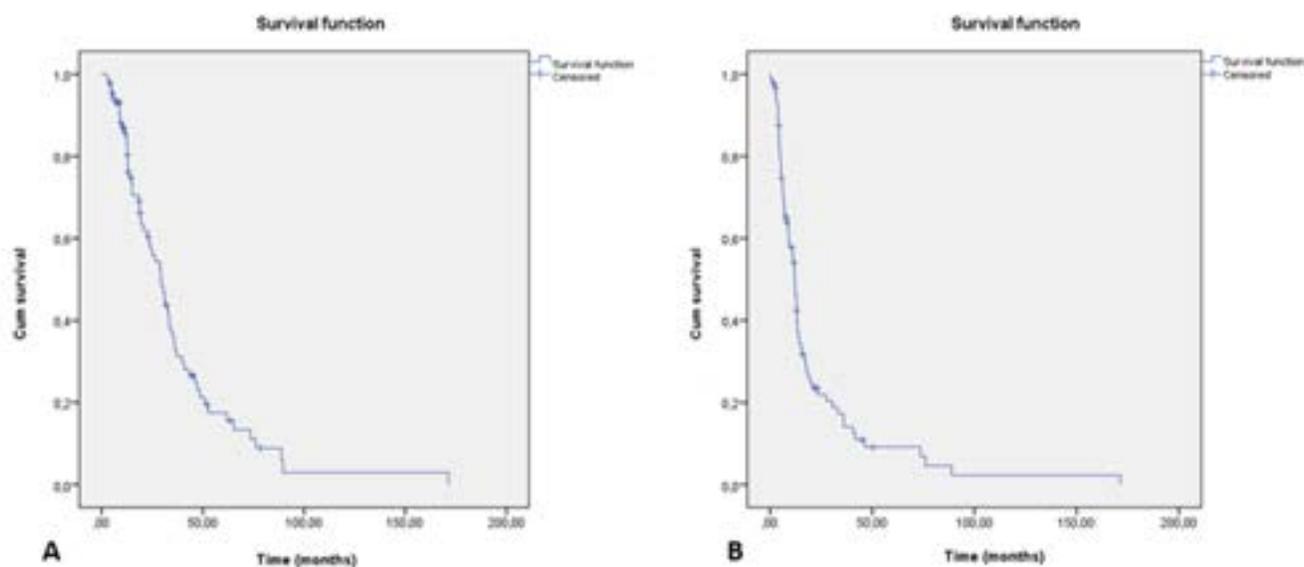


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves in patients with metastatic colorectal cancer. A. Overall survival. B. Progression-free survival.

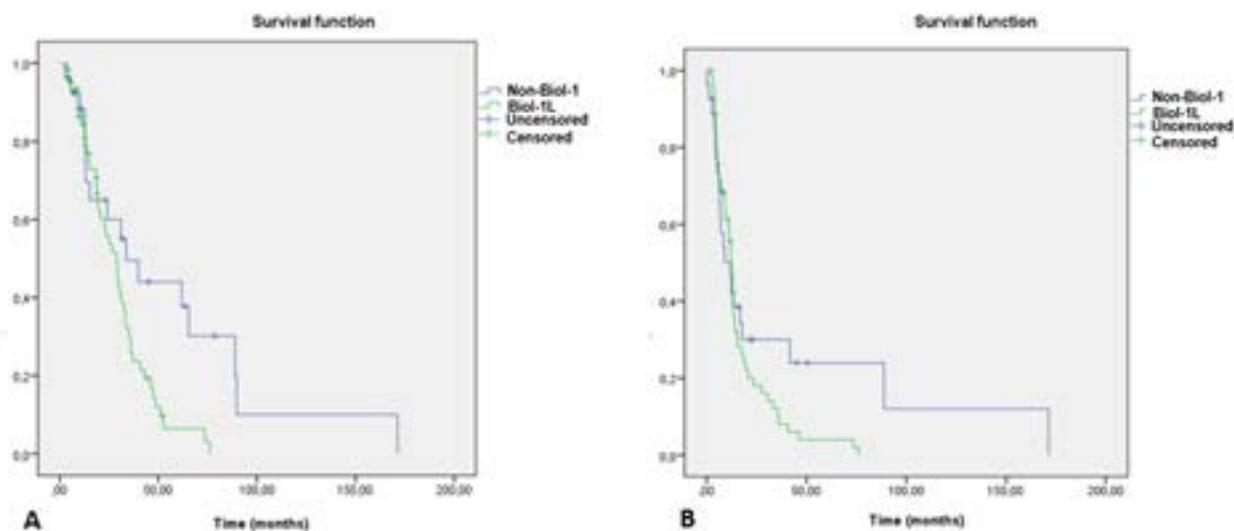


Figure 3. Kaplan-Meier survival curves in patients with metastatic colorectal cancer according to the use of a biologic agent in first-line. A. Overall survival B. Progression-free survival. Green: Biologic agent included in the first-line. Blue: No biologic included in the first-line.

metastasectomy group, median OS was 25.0 months (95% CI: 15.4 - 34.5). This difference did not reach statistical significance (Log-Rank test = 2.83; $P = 0.92$). Median OS was 36.0 months (95% CI: 32.0 - 40.0) for the metastasectomy/biol-1L group. Median OS was 61.9 months (95% CI: 0 - 154.6) in the metastasectomy/non-biol-1L group. There were no statistically significant

differences between these groups (log-Rank test = 2.96; $P = 0.085$).

Median OS in the non-metastasectomy group were 23.3 months (95% CI: 15.4 - 31.2) and 33.7 months (95% CI: 2.8 - 64.6), in the biol-1L and non-biol-1L, respectively. There were no statistically significant differences between these groups (Log-Rank test = 2.49; $P = 0.115$).

Discussion

This real-life evidence study describes the survival outcomes of a cohort of patients with metastatic colorectal cancer in Medellín, Colombia. To our knowledge, the survival outcomes for mCRC in Colombia have not been published. Other colon cancer studies conducted in Colombia focus on epidemiological, clinical, or non-metastatic disease.⁽¹¹⁻¹³⁾ From these studies, it is highlighted that the 5-year survival of patients with colorectal cancer in Cali went from 29.7% in 1995-1999, to 39.8% in 2000-2004.⁽¹¹⁾ It should be noted that this study included patients at all stages. The Bucaramanga population registry focuses on the incidence and mortality rates of various types of cancers, including colorectal.⁽¹³⁾ However, colorectal cancer specific PFS or OS is not reported in this study. A cohort of 1500 patients was reported by the Instituto de Cancerología de Medellín.⁽⁶⁾ In this study, 66.7% and 63.9% for colon and rectal cancer patients were alive at the 27.3 months' follow-up, respectively. Overall survival inferred from the charts for stage IV was less than 20 months,⁽⁶⁾ However, no explicit discussion is made about the survival of the cohort with mCRC in this study.

PFS and OS observed in our study were similar to those reported in the literature.^(14,15) Survival outcomes in modern, large phase III studies, show a median survival of 25-30 months.^(14,15) Patients with resectable metastatic disease are excluded from these studies. Median survival in this cohort was 25 months. We find these results consistent with the literature.

The median survival of patients with metastasectomy in our cohort was 36.1 months. It was higher than that of unresected mCRC. However, OS in this subgroup was lower than reported in the literature.⁽¹⁶⁾ No explanation can be glimpsed from our data. We speculate that difference in patient selection and surgical expertise could explain some of the differences.

Surprisingly, it was evidenced that OS of the group that received biological therapy in the study cohort was not superior to that of the group that only received chemotherapy. The reason for this finding cannot be stated with

certainty. The possibility of imbalances between the groups is speculated (but not proven in formal statistical analysis). Specifically, the patients in the metastasectomy group, a good prognosis group, were more likely to belong to the non-biol-1L group. This difference did not reach statistical significance, presumably due to the low numbers involved.

The main strength of this study is that it shows survival outcomes in patients with metastatic colorectal cancer, in a real-life setting, in Colombia, which are close to those reported in the literature. As far as we know, this is the first study focused on survival outcomes of metastatic colorectal cancer in Colombia to be published.

We recognize several weaknesses to this study. First, this study is retrospective in nature. Second, there was considerable treatment heterogeneity, despite being prescribed by a single specialist. All administered treatments were within internationally accepted guidelines, but no treatment sequence algorithm was pre-specified. Third, another weakness of this study was the absence of some variables of potential importance such as universal genotyping for KRAS, and the unavailability of the report of the performance status at the beginning of treatment in a large proportion of patients. Fourth, this study included a low number of patients, which makes it difficult to explain some of the unexpected results. Finally, for some time it has been recognized that several molecular subtypes of the disease are grouped under the name colorectal cancer, with great divergence in their response and survival patterns.⁽¹⁷⁾ It can be speculated that the relative contribution of each molecular subtype in a cohort could determine key survival outcomes. Molecular subtyping could not be ascertained in the study patient population.

Despite its weaknesses, this study contributes to the experience of oncology practice in Colombia. We conclude that modern systemic therapy for metastatic colorectal cancer is feasible, with survival outcomes similar to those reported in the literature.

The present study becomes a starting point that will be used as the historic baseline for

comparison for the ongoing prospective Clínica de Oncología Astorga's institutional cancer registry.

Ethical aspects

In accordance with the Resolution 8430 of 1993 that establishes the scientific, technical and administrative standards for health research in Colombia, this study is classified within the category of research without risk. The study was approved by the Ethics Committee for Clinical Research of the Fundación Centro de Investigación Clínica (CIC) de Medellín in full compliance with international standards of Good Clinical Practice.

Conflicts of interest

To carry out the study, an independent grant was received from Pfizer (Innovation for Evidence-I4E Call from the Pfizer Colombia Scientific Institute - ICPC). Within the last 10 years, Dr. Mauricio Lema has not received honoraria or fees for lectures or for an advisory role on the use of biological agents described in the study from the pharmaceutical industry (i.e., ROCHE, Merck). The other authors did not declare any conflict of interest.

Collaborations

Mauricio Lema Medina. Conception and study design, interpretation of results, manuscript writing and critical review.

Beatriz Elena Preciado Franco. Study design, review of medical records, data acquisition, critical review of intellectual content.

Camila Lema Calidonio. Study design, acquisition, analysis and interpretation of the results, manuscript writing and critical review.

Ana María Romero Millán, Sara Paulina Mora Vélez y Mónica Patricia Ríos Fergusson. Review of medical records, data acquisition.

Diana Marcela Quiceno Pareja. Acquisition, updating and data entry.

Authors biography

Mauricio Lema Medina. Médico, Especialista en Hemato-Oncología.

Beatriz Elena Preciado Franco. Médico, Especialista en Ginecología y Obstetricia.

Camila Lema Calidonio. Médica, Especialista en Epidemiología.

Ana María Romero Millán. Médica.

Sara Paulina Mora Vélez. Médica.

Mónica Patricia Ríos Fergusson. Médica.

Diana Marcela Quiceno Pareja. Médica.

References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;0(0):1–41. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683–91. Available from: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>.
- Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;159(1):335–349.e15. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.068>
- International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
- Fakih MG. Metastatic colorectal cancer: Current state and future directions. *J Clin Oncol*. 2015;33(16):1809–24. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7633>
- Campo-Sánchez SM, Camargo-Trillos J, Calle-Ramírez JA, Gómez-Wolff LR, Sánchez-Patiño LA, García-García HI. Colorectal cancer survival at an oncologic center in Colombia. A historic cohort study. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019;84(2):174–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2018.04.002>.
- Ciombor KK, Bekaii-Saab T. A Comprehensive Review of Sequencing and Combination Strategies of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2018;23(1):25–34. Available from: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0203>.
- Stein A, Folprecht G. Immunotherapy of Colon Cancer. *Oncol Res Treat*. 2018;41(5):282–5. Available from: <https://doi.org/10.1159/000488918>.
- Liu Z, Zhang L, Xu X, Pan Y, Chen D, Liu D, et al. Current status of immunotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer Res Prev Treat*. 2020;47(12):925–30. Available from: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.20.0864>.
- Chakedis J, Schmidt CR. Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2018;27(2):377–99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.11.010>
- Cortés A, Eduardo Bravo L, Stella García L, Collazos P. Incidencia, mortalidad y supervivencia por cáncer colorrectal en Cali, Colombia, 1962-2012. (Spanish). *Color cancer Incid Mortal Surviv Cali, Colomb 1962-2012* [Internet]. 2014;56(5):457–64. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=bth&AN=98909692&lang=es&site=ehost-live>.
- Bohorquez M, Sahasrabudhe R, Criollo A, Sanabria-Salas MC, Vélez A, Castro JM, et al. Clinical manifestations of colorectal cancer patients from a large multicenter study in Colombia. *Med (United States)*. 2016;95(40). Available from: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004883>.
- Uribe C, Osma S, Herrera V. Cancer incidence and mortality in the Bucaramanga metropolitan area, 2003-2007. *Colomb Med*. 2012;43(4):290–7. Available from: <https://doi.org/10.25100/cm.v43i4.1196>.
- Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(23):2392–401. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7105>.
- Heinemann V, Weikersthal LF Von, Decker T, Kiani A, Vehling-kaiser U, Scholz M, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065–75. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4).
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): Long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1208–15. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70447-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70447-9).
- Aderka D, Stintzing S, Heinemann V. Explaining the unexplainable: discrepancies in results from the CALGB/SWOG 80405 and FIRE-3 studies. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019;20(5):e274–83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30172-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30172-X).

Tumor miofibroblástico inflamatorio de pulmón: Reporte de caso en un paciente pediátrico

Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung: a case report in a pediatric patient

» Alejandra Calderón Gasca MD Esp.^{1,1}



» Eddie Emir Pabón Sogamoso MD Esp.¹

» Iliana del Carmen De los Reyes Valencia MD Esp.

» Ana María Acevedo Forero MD Esp.³



¹ Instituto Nacional de Cancerología

² Hospital Militar Central

³ Universidad de La Sabana

Recibido el 05 de abril de 2021; Aceptado el 02 de agosto de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.118>

Resumen

El tumor miofibroblástico inflamatorio es en general una patología infrecuente; sin embargo, es la causa más común de masa pulmonar primaria en niños, dando cuenta de aproximadamente el 50 % de los tumores intrapulmonares benignos, con un usual comportamiento benigno, aunque puede presentarse con invasión de estructuras y órganos adyacentes, llevando a complicaciones. Algunos casos están asociados a infección respiratoria previa, aunque se estima que hasta en el 40 % de los casos los pacientes son asintomáticos. El diagnóstico se hace exclusivamente por histopatología y el tratamiento es necesariamente quirúrgico para realizar la exéresis de la lesión. El pronóstico es por lo general bueno, sin embargo, se han reportado recidivas desde el 18 % hasta el 40 % de los casos. Este es el caso de un niño de 8 años de edad diagnosticado con un tumor miofibroblástico inflamatorio de pulmón; debido al gran tamaño de la lesión, así como el compromiso del estado clínico, este paciente requirió de una neumonectomía izquierda, teniendo una adecuada evolución clínica. Se presenta este reporte, para ilustrar cómo el tumor miofibroblástico de pulmón puede variar en su manifestación radiológica y su ocasional comportamiento agresivo.

Palabras clave: Granuloma de células plasmáticas del pulmón; pulmón; niño.

Abstract

Inflammatory myofibroblastic tumor in general is an infrequent pathology, however, it is the most frequent cause of primary lung mass in children, accounting for approximately 50% of benign intrapulmonary tumors, usually the behavior is benign, although it can present with invasion

* **Autor para correspondencia:** Alejandra Calderón Gasca. Médica Especialista en Hemato-Oncología Pediátrica.

Correo electrónico: calderongasca@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.118>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

of adjacent structures and organs, leading to complications. Some cases are associated with a previous respiratory infection, although it is estimated that in up to 40% of cases the patients are asymptomatic. Diagnosis is made exclusively by immunohistochemistry and surgical treatment is necessary to excise the lesion, the prognosis is generally good, however, relapses have been reported from 18% to 40% of cases. This is the case of an 8-year-old boy who was diagnosed with an inflammatory myofibroblastic tumor of the lung, despite the histology of the lesion, with benign characteristics, due to the large size of the lesion, this patient required a left pneumonectomy, having an adequate clinical evolution. We present this report to illustrate how myofibroblastic lung tumor can vary in its radiological manifestation and its occasional aggressive behavior.

Keywords: Plasma cell granuloma pulmonary; lung; child.

Presentación del caso

Los carcinomas malignos constituyen la mayoría de las neoplasias pulmonares. ¹ Una amplia variedad de tumores raros aparece de forma esporádica en el pulmón, entre estos, los tumores miofibroblásticos inflamatorios. Se han descrito habitualmente como lesiones únicas, bien definidas, de aspecto benigno, que aparecen con mayor frecuencia en la edad pediátrica. ^(1,2)

Se reporta el caso de un paciente masculino de 8 años de edad, con un año de evolución de cuadros respiratorios infecciosos, antecedente de neumonía doce meses antes de la presentación del cuadro en estudio y, posteriormente, aparición de tos húmeda persistente y dolor torácico ocasional. El hemograma del paciente reportaba leve trombocitosis, sin otras alteraciones. Le fue realizada una tomografía axial computarizada contrastada, que mostró una masa parahiliar izquierda adyacente a bronquio fuente izquierdo, de características heterogéneas, presencia de algunas calcificaciones en su interior y unas dimensiones de 69 x 56 x 59 mm (L x AP x T). Ver Figura 1. El análisis de marcadores tumorales para tumores germinales, fueron negativos.

El paciente fue llevado a cirugía para realización de toracotomía exploratoria, constatando la presencia de una gran masa tumoral que se originaba en el lóbulo superior izquierdo y lo comprometía en su totalidad, con invasión del tronco principal de la arteria pulmonar izquierda, al igual que las venas



Figura 1. Tomografía axial computarizada contrastada de tórax, observa una masa parahiliar izquierda, heterogénea, presencia de algunas calcificaciones en su interior, medidas 69 x 56 x 59 mm (L x AP x T).

pulmonares en su extensión hasta su porción intrapericárdica, e invasión del pericardio. Se intentó la disección a través de la cisura, pero no se logra dado el gran compromiso tumoral del hilio pulmonar, sin posibilidad de preservar el lóbulo inferior, por lo que se decidió realizar neumonectomía y toracostomía cerrada.

El reporte de patología apoyó la existencia de una lesión benigna y en primera instancia un tumor miofibroblástico inflamatorio, con tejido rico en células inflamatorias, células espiculadas, frecuentes células plasmáticas, positividad focal para actina de músculo específico y negatividad para BCL-2, S100, CD34, PLAP, Alfa-Feto Proteína, ACL, CK y Desmina; un índice de proliferación celular Ki-67 menor al 5 % y marcación policlonal para las cadenas Kappa y Lambda en las células plasmáticas. Ver Figura 2.

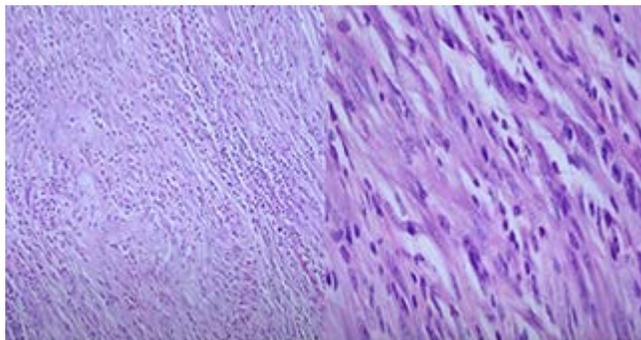


Figura 2. Tejido rico en células inflamatorias, células espiculadas, frecuentes células plasmáticas. Hematoxilina-Eosina.

En la consulta de seguimiento, se encontró al paciente en buenas condiciones generales, con una adecuada recuperación y a la fecha sin signos de recidiva.

Se obtuvo el consentimiento informado de los padres del menor para la publicación del caso. Por tratarse de un reporte de caso, sin ningún tipo de intervención en el paciente, no requirió autorización del comité de ética de la institución.

Discusión

El tumor miofibroblástico inflamatorio es una entidad infrecuente; fue descrito por primera vez en 1939 por Brummer, sin embargo, el término sólo fue acuñado hasta 1954 por Umiker.⁽³⁾ Tiene una incidencia de 0,7 % en adultos y hasta un 20 % de los tumores primarios de pulmón y el 57 % de los tumores benignos de este órgano, constituyendo así una causa de lesión pulmonar de aspecto nodular o tipo masa, cuya localización habitual es el pulmón, con una presentación clínica usualmente indolente, sin embargo, en ocasiones puede manifestarse con invasión local a órganos torácicos adyacentes.^(3,4)

No se conoce su etiología, pero frecuentemente se ha encontrado en pacientes con antecedente de infección de vías respiratorias bajas en aproximadamente el 20 % de los casos.⁽⁵⁻⁷⁾ Los pacientes con sintomatología respiratoria manifiestan tos, disnea y/o hemoptisis, así como dolor torácico y en algunos casos, fiebre. Cerca del 40 % de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico. Puede observarse en pacientes de

distintas, edades, grupos étnicos o sexo.^(7,8)

En la radiografía, el tumor miofibroblástico característicamente aparece como una masa solitaria, localizada periféricamente, circunscrita y con lobulaciones. En la tomografía, la lesión tiene una apariencia variable, frecuentemente con realce heterogéneo al contraste y, en la resonancia, en la secuencia T1 se observa con una intensidad de señal intermedia y alta en T2. La presencia de calcificaciones es más frecuente en niños que en adultos.⁽²⁾

El diagnóstico del tumor miofibroblástico inflamatorio se hace por histopatología e inmunohistoquímica del material tomado en la biopsia y en el espécimen quirúrgico, a través de la aplicación de marcadores para determinar la positividad para actina de músculo específico; el índice de proliferación celular por medio del Ki-67 y la marcación policlonal de células linfoplasmocitarias es dada por la presencia de las cadenas Kappa y Lambda.⁽⁸⁻¹¹⁾

Hasta un 71 % de estos tumores son positivos para ALK-1 (Anaplastic Lymphoma Kinase), lo que le otorga al TMI mayor susceptibilidad al tratamiento farmacológico que los que no la expresan, pero con un índice más elevado de recurrencia.^(12,13)

Entre los diagnósticos diferenciales deben considerarse las entidades patológicas que se presentan como un nódulo pulmonar solitario, como los granulomas, hamartomas, hemangiomas, adenomas y secuestro pulmonar. Las neoplasias malignas pulmonares y las metástasis deben tenerse en cuenta, aunque por el grupo etario en el que se presentan no son de las primeras opciones a considerar.^(14,15)

El tratamiento ideal es siempre quirúrgico, y consiste en la resección completa de la lesión; el pronóstico habitualmente es muy bueno, con una supervivencia superior al 90 % a 5 años, aunque se han reportado casos de recidiva entre el 18 % al 40 %, por lo que el paciente debe continuar en controles médicos periódicos y seguimiento con imágenes radiológicas.^(1,11,12) Otros autores sugieren el manejo conservador mediante el uso de radioterapia, quimioterapia y antiinflamatorios no esteroideos (inhibidores de COX-2) como terapia adyuvante, pero no hay consenso acerca de la efectividad de estos

tratamientos, los cuales se han empleado para los casos que son irreseccables. Una nueva opción terapéutica para el tumor miofibroblástico es el crizotinib, un inhibidor de ALK. ⁽¹⁶⁾

En este caso en particular, se pueden apreciar diferentes características del tumor miofibroblástico inflamatorio, de localización pulmonar, aunque de presentación por lo general poco agresiva. El paciente tuvo compromiso completo del lecho pulmonar y pericardio, así como asociación a procesos infecciosos a repetición.

Conclusión

El tumor miofibroblástico inflamatorio de pulmón, es una patología de comportamiento usualmente benigno, sin embargo, en ocasiones agresivo. ^{1,7}

Debido a su amplio espectro de manifestaciones radiológicas, puede ser difícil de diagnosticar. La resección quirúrgica completa es el pilar de tratamiento, con una supervivencia global a los 5 años mayor al 90 % y posibilidad de recidiva hasta en el 40 % de los casos.

Conflictos de interés

Los autores del artículo declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés al publicar el manuscrito.

Colaboraciones

Alejandra Calderón Gasca. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito.

Eddie Emir Pabón Sogamoso. Contribuyó en la escritura del manuscrito.

Iliana del Carmen de los Reyes Valencia. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio.

Ana María Acevedo Forero. Contribuyó en la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Alejandra Calderón Gasca. Especialista en Hemato-Oncología Pediátrica

Eddie Emir Pabón Sogamoso. Pediatra, fellow de Hemato-Oncología Pediátrica

Iliana del Carmen de los Reyes Valencia. Especialista en Oncología Pediátrica

Ana María Acevedo Forero. Especialista en Pediatría

References

1. Leiva C, Domingo M, Flors F. Tumor miofibroblástico inflamatorio pulmonar: un diagnóstico confuso. *Arch Bronconeumol*. [Internet]. 2010;46(2):101–107. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2009.09.002>
2. Narla L, Newman B, Spottswood S, Narla S, Kolli R. Inflammatory pseudotumor. *Radiographics*. [Internet]. 2003;(23):719-729. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/rg.233025073>
3. Vallee M, Rumhein L, Rodríguez S, Hernández JG, Figueroa L. Pseudotumor inflamatorio de pulmón en preescolar femenina: a propósito de un caso. *Rev Venez Oncol*. 2006;18(4):242-249. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822006000400007&lng=es
4. Pecorar L, Clemente M, Tadiotto E, Piacentini G, Pietrobello A et al. Inflammatory myofibroblastic lung tumor: its birth, its bleeding growth, its difficult diagnosis and its surgical end in a child. *Clin Case Rep*. [Internet]. 2018;6(8):1445–1447. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ccr3.1597>
5. Su LD, Atayde-Perez A, Sheldon S, Fletcher JA, Weiss SW. Inflammatory myofibroblastic tumor: cytogenetic evidence supporting clonal origin. *Mod Pathol*. 1998 Apr;11(4):364-8. PMID: 9578087.
6. Ufuk F, Herek D, Karabulut N. Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Lung: Unusual Imaging Findings of Three Cases. *Pol J Radiol*. [Internet]. 2015;80:479-482. Disponible en: <https://doi.org/10.12659/PJR.894902>
7. Chen CK, Jan CI, Tsai JS, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung- a case report. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5(1):55. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1749-8090-5-55>
8. Panagiotopoulos N, Patrini D, Gvinianidze L, Woo L, Borg E. Inflammatory myofibroblastic tumour of the lung: a reactive lesion or a true neoplasm? *J Thorac Dis*. [Internet]. 2015;7(5):908-911. Disponible en: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.60>
9. Prasad K, Kaphle U, Steliga M, Bartter T, Priyambada P, et al. Inflammatory Myofibroblastic Tumor of the Lung. A Rare Primary Lung Cancer. *AJRCCM*. [Internet]. 2017;196(7):1459. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0538IM>.
10. Sakurai H, Hasegawa T, Watanabe S, Suzuki K, Asamura H, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. [Internet]. 2004;25(2):155-159. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(03\)00678-X](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(03)00678-X)
11. Hammas N, Chbani L, Rami M, Boubbou M, Benmiloud S, et al. A rare tumor of the lung: inflammatory myofibroblastic tumor. *Diagn Pathol*. [Internet]. 2012;7:83. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1746-1596-7-83>
12. Vázquez I, Sánchez A, Curull V, Pijuan L. Tumor inflamatorio miofibroblástico diagnosticado por punción aspirativa transbronquial. *Arch Bronconeumol*. [Internet]. 2018;54(1):43–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.05.02>
13. Moya J, Alfaro M, Leiva M, Kakarieka E, López M. Tumor miofibroblástico inflamatorio: Presentación variable de una misma patología. *Rev. chil. pediatr*. [Internet]. 2019;90(3):328-335. Disponible en: <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i3.898>
14. Estévez F, Irrázabal V, Carnelli C, Corchs E. Tumor inflamatorio miofibroblástico. *Revista de Imagenología*. 2019;22(2):55-62. Disponible en: <http://sriuy.org.uy/ojs/index.php/Rdi/article/view/65>
15. Gleason B, Hornick J. Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now? *J Clin Pathol*. 2008;61(4):428-437. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jcp.2007.049387>
16. Wilches C, Vargas M. Tumor miofibroblástico: una entidad rara, a una edad de presentación neonatal aún más rara. presentación de caso. *Rev. Colomb. Radiol*. [Internet]. 2018;29(4):5044-8. Disponible en: <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i3.898>

Presentación inusual ósea en paciente adolescente con Erdheim-Chester

Unusual osseous presentation of Erdheim-Chester disease in an adolescent patient.

» Alexander Reyes Lobo MD Esp.¹



» Kelly Paz MD Esp.¹



» María Alexandra Perez Sotelo MD Esp.¹



» Adriana Castillo MD Esp.¹



¹ Hospital Internacional de Colombia

Recibido el 12 de mayo de 2021; Aceptado el 12 de agosto de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.337>

Resumen

Se presenta el caso de un paciente masculino adolescente con presentación inusual ósea poliostótica con proceso infeccioso agregado, por lo cual se diagnosticó inicialmente como osteomielitis y recibió manejo a largo plazo con antibióticos. Posteriormente se realizan biopsias que apoyan diagnóstico de Histiocitosis no Langerhans tipo Erdheim-Chester. Este artículo se considera relevante en nuestro contexto por el diagnóstico del compromiso óseo inusual de esta enfermedad, que si bien es uno de los más frecuentes en ella, en este paciente no debutó con las lesiones típicas. Además, el diagnóstico de Erdheim-Chester en pediatría es raro, con menos de 20 casos a nivel mundial hasta el momento.

Palabras clave: Enfermedad de Erdheim Chester; histiocitosis; niño; inmunohistoquímica.

Abstract

In this manuscript it is presented a case of a male adolescent patient with a polyostotic unusual presentation with an additional infectious process, because of that, the initial diagnosis was Osteomyelitis and the patient received antibiotics during a long term. Posteriorly, it was performed a biopsy which supported the diagnosis of Non-Langerhans Histiocytosis. This article is relevant in our context due to the diagnosis and the particularity of the osseous involvement of this disease, although the osseous manifestations are common, our patient did not present with the typical lesions, but with scapular lytic lesions instead. In addition, Erdheim Chester disease is really infrequently seen in

* **Autor para correspondencia:** Alexander Reyes Lobo. Médica Especialista en Radiología.

Correo electrónico: reylobo1976@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.337>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

pediatrics with less than 20 cases worldwide so far.

Keywords: Erdheim chester disease; histiocytosis; child; immunohistochemistry.

Presentación de caso

Paciente de 13 años previamente sano con sintomatología que inició en marzo de 2018, luego de caída de su propia altura con traumatismo en hombro y escápula derecha. Presentó dolor y signos inflamatorios localizados; dos meses después presentó lesión ulcerada en piel a nivel de escapula derecha, fue interpretado como osteomielitis y recibió varios esquemas antibióticos a lo largo de seis meses, sin lograrse resolución de su enfermedad. En octubre de 2018 se documenta radiografía con extensa lesión lítica que compromete la totalidad de escapula y región glenoidea y gammagrafía con hipercaptación de región sacroilíaca bilateral, escapula derecha y onceavo arco costal izquierdo. Ante sospecha de tumor óseo primario vs histiocitosis de células de Langerhans (por compromiso polioestótico), se remite a nuestra institución. En diciembre de 2018 se realiza biopsia de lesión escapular derecha con hallazgo de proceso granulomatoso crónico CD20 positivo para población plasmática y CD15 positivo para población granulocítica con KI 30 %. (Ver figuras 1 y 2) Se diagnosticó histiocitosis de células de Langerhans polioestótica con compromiso multisistémico e inició tratamiento con protocolo LCH IV, encontrándose en la semana 16 de dicho protocolo aparición de nueva masa a nivel escapular y signos inflamatorios en articulación sacroilíaca. Se considera realizar nueva biopsia de la lesión, encontrando el 6 julio de 2020 tejido pseudoquistico con área de histiocitos en empalizada, infiltrado inflamatorio crónico y proliferación vascular, con inmunohistoquímica con CD1a negativo y CD168 +. Por estos hallazgos se considera histiocitosis de células no Langerhans tipo Enfermedad de Erdheim-Chester (ECD por sus siglas en inglés); se realizó además mutación para BRAF V600 E, encontrándose negativa

Por no respuesta se colocó esquema de segunda línea basado en metotrexato y vinblas-

tina y posteriormente Ciclofosfamida + Vincristina; luego de este último con notable mejoría. La última imagen PET de diciembre de 2020, muestra mejoría en escapula; actualmente el paciente es asintomático y se encuentra en seguimiento.

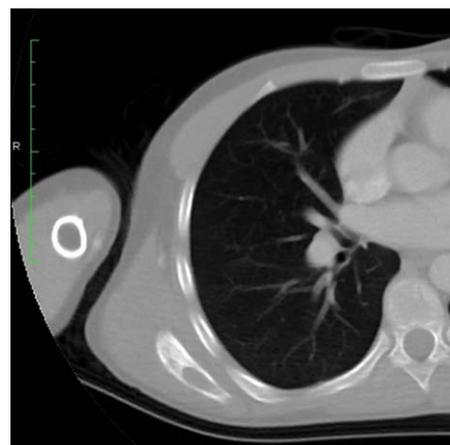


Figura 1. Tomografía computarizada corte axial a nivel de la escápula derecha. En el cuerpo de la escápula puede observarse una lesión hipodensa de aspecto lítico, que tiene bordes definidos. No hay disrupción cortical ni reacción perióstica.



Figura 1. Tomografía computarizada corte sagital siguiendo el eje longitudinal de la escápula derecha. Se identifica una zona focal hipodensa, de aspecto lítico, con disrupción cortical y sin reacción perióstica evidente.

Discusión

La histiocitosis de células no Langerhans tipo Erdheim-Chester también llamada granulomatosis lipoidea, fue descrita por primera vez por Erdheim y Chester en 1930. Ha sido una entidad difícil de clasificar dado que en sus inicios fue complejo precisar si era un trastorno benigno o maligno, en parte debido a la dificultad para establecer la clonalidad e identificar mutaciones desencadenantes. Se trata, además, de una enfermedad infrecuente con alrededor de 1.500 reportes en adultos a nivel mundial y menos de 20 en pacientes pediátricos. Desde 2012, se han descubierto mutaciones y fusiones de la quinasa activadora recurrentes, que involucran las vías MAP-quinasa (RASRAF-MEK-ERK) y PI3K-AKT. Este descubrimiento proporcionó pruebas firmes de que la histiocitosis no Langerhans tipo Erdheim-Chester es un tumor neoplásico clonal. ⁽¹⁾

El diagnóstico histopatológico de Erdheim-Chester a menudo es un desafío, debido a hallazgos inflamatorios y fibróticos inespecíficos en la revisión histopatológica de muestras de tejido. Sus hallazgos histopatológicos inusuales y un inicio insidioso, a menudo dan como resultado errores y retrasos en el diagnóstico. La mayoría de los pacientes con Erdheim-Chester requieren tratamiento, a excepción de una minoría de pacientes con enfermedad de un solo órgano mínimamente sintomática. ⁽²⁾

Investigaciones recientes indagan por la asociación de ECD con otras neoplasias histiocíticas, especialmente histiocitosis de células de Langerhans. ⁽³⁾ Esta entidad denominada “histiocitosis mixta” se reportó inicialmente en informes de casos individuales, pero luego confirmados en una serie francesa de 23 pacientes. ⁽³⁾ En estos casos, el componente Erdheim-Chester se diagnosticó posteriormente o concomitantemente con HCL, pero nunca lo precedió. Se encontró que estos pacientes eran más jóvenes y tenían una mayor frecuencia de mutaciones BRAF-V600E en las lesiones de HCL (69 %) y ECD (82 %), en comparación con la incidencia informada para cualquier entidad sola (50-60 %) ⁽³⁾. Resulta importante también resaltar que se ha observado la asociación de Erdheim-Chester

con la forma extra ganglionar de la enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes (RDD), que se presenta predominantemente en hombres, y alberga con frecuencia mutaciones MAP2K1. ⁽³⁾

Es importante que los grupos de hematología estemos al tanto de la coocurrencia de estas neoplasias histiocíticas, de modo que las manifestaciones atípicas alerten sobre la consideración de otra biopsia para confirmar entidades superpuestas. ⁽⁴⁾ Mientras que los hallazgos histopatológicos clásicos incluyen histiocitos espumosos con núcleos pequeños y fibrosis circundante, células gigantes multinucleadas y células gigantes de Touton, esta enfermedad tiene un espectro de características histopatológicas en la familia de los xantogranulomas, a menudo en un medio de reacción de linfocitos, células plasmáticas y, en raras ocasiones, neutrófilos. También puede mostrar características atípicas tales como infiltrados linfocíticos floridos o laminillas fibróticas con sólo espumoso disperso histiocitos y células gigantes de Touton ⁽⁵⁾. Los histiocitos de ECD son CD68+, CD163+, CD1a-, (correspondiente a histiocitos “no HCL”).

En cuanto a las manifestaciones radiológicas, el sistema esquelético es casi invariablemente afectado por la enfermedad, con compromiso óseo al momento del diagnóstico en aproximadamente 96 % de los pacientes, ⁽¹⁻⁴⁾ a diferencia de la histiocitosis de Langerhans, donde priman las lesiones del esqueleto axial y éstas son frecuentemente líticas. En ECH, predominan las lesiones del esqueleto apendicular, siendo estas lesiones típicamente escleróticas y parcheadas, envolviendo regiones diafisarias y metafisarias, con respeto de las epífisis. ⁽¹⁻⁴⁾ Clásicamente, las lesiones son simétricas y comprometen huesos largos tubulares. Sin embargo, han sido descritas también lesiones líticas, siendo estas menos frecuentes. Con el tiempo, estas lesiones pueden progresar y puede ser vista una pérdida de la diferenciación entre la cortical y la medular óseas. Estas lesiones captan el radiotrazador, por lo que la gammagrafía y el PET-CT pueden ser útiles para su diagnóstico y seguimiento.

Tal como se comentó anteriormente, esta condición es multisistémica con compromiso descrito además del hueso, en las órbitas, Sistema Nervioso Central (SNC), pulmón, sistema

cardiovascular y retroperitoneo. ⁽⁵⁻⁷⁾. En las órbitas el hallazgo dominante es la proptosis, que puede asociarse a masa retroorbitaria la cual es típicamente hipointensa en la secuencia T2. ⁽⁴⁾ En el Sistema Nervioso Central pueden observarse masas extraaxiales, más frecuentemente en la región selar, así como engrosamiento meníngeo. Son menos frecuentes las lesiones intraaxiales. El compromiso cardíaco puede manifestarse como fibrosis, engrosamiento y derrame pericárdico con miocardiopatía potencial. La afección del retroperitoneo se observa entre el 29 % a 68 % de los pacientes y consiste fundamentalmente en engrosamiento tisular anormal peri o pararenal ^(3,5), siendo descrito en la literatura el signo del “riñón peludo” ^(5,10). Además, pueden existir cambios similares adyacentes a la aorta y sus ramas principales. ^(3,5,9,10) El compromiso pulmonar es menos frecuente, siendo reportado hasta en 43 % de los casos ⁽⁵⁾, sin embargo, tiene mucho impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, al igual que el

compromiso cardiovascular y del SNC. Inclusive ha sido reportada afección testicular por esta entidad. ⁽⁸⁾

La Tabla 1, resume los principales hallazgos radiológicos en cada estructura o sistema, ilustrando también la modalidad diagnóstica idónea para su detección.

Históricamente estos pacientes, por lo anteriormente descrito, han llevado a un diagnóstico tardío y también al inicio tardío del tratamiento, con un tiempo que varía desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico de unos meses a varios años. ^(6,7)

Entre las opciones actuales de manejo en adultos se encuentran los inhibidores de BRAF, aprobados por la FDA para ECD con mutación BRAF-V600 basada en los resultados del ensayo VE-BASKET58 que demostró una tasa de respuesta del 62 %, criterios RECIST y tasa de respuesta del 100 % por FDG-PET-CT en 22 pacientes. ⁽⁹⁾ A menudo conduce a respuestas dramáticas y rápidas en todos los sitios de la

Tabla 1. Hallazgos radiológicos más comunes

Sistema - estructura	Principales hallazgos	Modalidad para Dx
Sistema óseo	Lesiones osteoescleróticas diafiso-metafisiarias parcheadas y simétricas con preservación de las epífisis	Rx-TC
Órbitas	Proliferación de los tejidos blandos orbitarios intraconales con proptosis	TC-RM
Sistema nervioso central	Compromiso de la neurohipófisis. Depósitos duros, engrosamiento meníngeo. Lesiones hiperintensas en T2 en núcleos dentados	RM
Pulmón	Engrosamiento de septos interlobulillares, opacidades en vidrio esmerilado, zonas de consolidación, nódulos centrollobulillares. El patrón intersticial es más común.	TC
Sistema cardiovascular	Engrosamiento – derrame pericárdico, infiltración de las cámaras cardiacas, depósitos tisulares tipo placas, depósito tisular pseudotumoral en el surco atrioventricular. Engrosamiento tisular para aórtico	TC-RM
Retroperitoneo	Material con densidad de tejido blando peri y pararenal.	TC-RM

enfermedad y ha llevado a la reversión de enfermedad crítica por ECD, en algunos casos; ⁽¹⁰⁾ un inhibidor de TNF- α , se ha utilizado en varios casos con respuestas mixtas. Combinando los casos notificados, se observaron respuestas en siete de 23 (30 %) pacientes. ^(11,12)

En cuanto al tratamiento con quimioterapia citotóxica, se han administrado varios regímenes y agentes quimioterapéuticos explorados en Erdheim-Chester, basados en la experiencia clínica en histiocitosis de células de Langerhans y otras neoplasias hematológicas. La mayor parte del conocimiento y datos existen sobre la cladribina. ⁽¹³⁾ En una serie de casos de 21 pacientes con ECD, se observaron respuestas en el 52 % de los pacientes tratados con cladribina con una mediana de nueve meses de duración de la respuesta. ⁽¹³⁾ Otros menos utilizados en casos refractarios han incluido ciclofosfamida, vinblastina, dosis altas de metotrexato intravenoso, y rescate de células madre autólogas con quimioterapia citotóxica con altas dosis. ^(14,15)

Conclusión

El caso presentado en esta revisión constituyó un verdadero reto diagnóstico, ya que correspondía a un paciente pediátrico con manifestaciones óseas atípicas. Tal como se ha descrito, la enfermedad de Erdheim-Chester afecta principalmente a adultos y las lesiones óseas típicas son escleróticas y simétricas en huesos largos. Este paciente debutó con lesiones óseas predominantemente líticas, con áreas de disrupción cortical en la escápula, que se asociaron a secreción purulenta, por lo cual la sospecha diagnóstica inicial fue de osteomielitis. Posteriormente, con el desarrollo de otras lesiones óseas y la ausencia de respuesta adecuada, se planteó una posible histiocitosis de Langerhans, confirmando luego el diagnóstico de Erdheim-Chester a través de análisis histopatológico e inmunohistoquímico, que confirmó los marcadores claves para el diagnóstico de esta enfermedad. En principio se trató con protocolo clásico para

histiocitosis de Langerhans con respuesta inadecuada, por lo cual se cambió a tratamiento con protocolo HLH 2004 con mejoría y control de los síntomas de manera adecuada. El paciente se encuentra en seguimiento con respuesta completa y sostenida.

Consideramos importante el reporte de este caso en primera instancia porque se trata de una patología poco frecuente tanto en los adultos y aún más en la edad pediátrica, con menos de 20 casos reportados a nivel mundial, además de tener un inicio insidioso con lesiones óseas, que si bien son frecuentes en esta enfermedad, se presentaron como lesiones líticas que son inusuales. ⁽¹⁶⁾

Aspectos éticos

Los autores declaran que el estudio se ajusta a la Resolución 8430 de 1993 y que recibieron el debido consentimiento de los padres para esta publicación.

Fuente de financiación

Los autores declaran que esta investigación no ha recibido becas específicas de agencias del sector público, sector comercial o sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

Colaboraciones

Alexander Reyes Lobo, Kelly Paz, María Alexandra Pérez y Adriana Castillo contribuyeron en la concepción y el diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y en la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Alexander Reyes Lobo. Radiólogo.
Kelly Paz. Hemato Oncóloga Pediatra.
María Alexandra Pérez. Hemato Oncóloga Pediatra.
Adriana Castillo. Pediatra.

Referencias

- Goyal G, Heaney ML, Collin M, Cohen-Aubart F, Vaglio A, Durham BH, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*. [Internet]. 2020;135(22):1929-1945. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2019003507>
- Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood*. [Internet]. 2014;124(4):483-492. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-561381>.
- Hervier B, Haroche J, Arnaud L, Charlotte F, Donadieu J, Neel A, et al. Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the BRAFV600E mutation. *Blood*. [Internet]. 2014;124(7):1119-1126. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-543793>.
- Razanamahery J, Diamond EL, Cohen-Aubart F, Heinz K, Lourida G, Charlotte F, et al. Erdheim-Chester Disease with concomitant Rosai-Dorfman like lesions: a distinct entity mainly driven by MAP2K1. *Haematologica*. *Blood*. [Internet]. 2020;105(1): e5-e8. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.216937>
- Picarsic J, Jaffe R. Pathology of Histiocytic Disorders and Neoplasms and Related Disorders. In: Abla O. JGe, ed. *Histiocytic Disorders*. [Internet]. 2017:3-50. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-59632-7_1
- Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC, Dave R, Durham B, Xi L, et al. The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. *Blood Adv*. [Internet]. 2017;1(6):357-366. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016001784>.
- Goyal G, Young JR, Koster MJ, Tobin W, Vasallo R, Ryu J, et al. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the Diagnosis and Evaluation of Adult Patients With Histiocytic Neoplasms: Erdheim-Chester Disease, Langerhans Cell Histiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease. *Mayo Clin Proc*. [Internet]. 2019;94(10):2054-2071. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.02.023>
- Melloul S, Helias-Rodzewicz Z, Cohen-Aubart F, Charlotte F, Fraitag S, Terrones N, et al. Highly sensitive methods are required to detect mutations in histiocytoses. *Haematologica*. [Internet]. 2019;104(3):e97-e99; Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.201194>.
- Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, Blay J, Puzanov I, Chau I, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. *JAMA Oncol*. [Internet]. 2018;4(3):384-388. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5029>.
- Cohen-Aubart F, Emile JF, Maksud P, Galanaud D, Id-baih A, Chauved D, et al. Marked efficacy of vemurafenib in suprasellar Erdheim-Chester disease. *Neurology*. [Internet]. 2014;83(14):1294-1296. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000832>.
- Goyal G, Shah MV, Call TG, Litzow M, Wolanskyj A, Koster M, Tobin W, et al. Efficacy of biological agents in the treatment of Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol*. [Internet]. 2018;183(3):520-524. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.14997>.
- Mazor RD, Manevich-Mazor M, Kesler A, Aizenstein O, Eshed I, Jaffe R, et al. Clinical considerations and key issues in the management of patients with Erdheim-Chester Disease: a seven case series. *BMC Med*. [Internet]. 2014;12:221. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0221-3>.
- Goyal G, Shah MV, Call TG, Litzow MR, Hogan WJ, Go RS. Clinical and Radiologic Responses to Cladribine for the Treatment of Erdheim-Chester Disease. *JAMA Oncol*. [Internet]. 2017;3(9):1253-1256. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0041>.
- Goyal G, Shah MV, Call TG, Hook CC, Hogan WJ, Go RS. Clinical and radiological responses to oral methotrexate alone or in combination with other agents in Erdheim-Chester disease. *Blood Cancer J*. [Internet]. 2017;7(12):647. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41408-017-0034-7>.
- Boissel N, Wechsler B, Leblond V. Treatment of refractory Erdheim-Chester disease with double autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *Ann Intern Med*. [Internet]. 2001;135(9):844-845. Disponible en <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00027>.
- Haroche J, Cohen F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood*. [Internet]. 2020;135(16):1311-1318. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2019002766>.



Implicaciones hematológicas de infección por COVID19: importancia de toma de decisiones tempranas con respecto al curso pronóstico

Hematological implications of covid 19 infection: importance of early decision making in patient's prognosis

» Camila Torres Vélez MD Esp*¹

» Gloria Ramos Ramos MD Esp¹

¹ Universidad Militar Nueva Granada

Recibido el 14 de diciembre de 2020; Aceptado el 30 de marzo de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.373>

Resumen

En diciembre de 2019, se identificó una enfermedad causada por Coronavirus (COVID 19); esta patología se encuentra asociada con un síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). El primer caso, ocurrió en la ciudad de Wuhan, provincia Hubei, China. En enero 30 de 2020, la OMS la declaró como emergencia de salud pública. En febrero 14 de 2020, se identificaron miles de contagios y muertes asociadas, cambiando su estatus de emergencia a pandemia. Desde esta fecha hasta la actualidad, miles de publicaciones, investigaciones, recursos económicos y recursos humanos, han sido utilizados por los diferentes países, con el fin de vencer una carrera contra el tiempo, en la que cada día se pierden miles de vidas, impactando diferentes ejes a nivel social, psicológico y económico.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus; trombosis, coagulación sanguínea, fibrina, fibrinógeno; productos de degradación del fibrinógeno.

Abstract

In December 2019, a disease caused by Coronavirus (COVID 19) was identified. This infectious disease is associated with the development of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). The first case occurred in the city of Wuhan, Hubei province, China. On January 30, 2020. The WHO declared it a public health emergency. On February 14th-2020, thousands of infections and associated deaths

* **Autor para correspondencia:** Camila Torres Vélez. Médica, Esp. Fellow en hematología y oncología.

Correo electrónico: camilita1487@hotmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.373>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

were identified, changing their status from emergency to pandemic. From this date until present, a great number of publications, research, as well as economic and human resources have been directed towards this pandemic in order to win a race against time, in which thousands of lives are lost every day, impacting the different axes both at a social, psychological and economic level.

Keywords: Coronavirus infections; thrombosis; blood coagulation; fibrin; fibrinogen; degradation products.

Introducción

SARS-CoV-2, es un miembro de la familia Coronaviridae. La familia consiste en dos subfamilias, Coronavirinae y Torovirinae. Los miembros de la subfamilia Coronavirinae están subdivididos en cuatro géneros: Alphacoronavirus, que contiene el coronavirus humano (HCoV)-229E; Betacoronavirus que incluye el Coronavirus del Síndrome Agudo Respiratorio Severo Humano (SARS-HCoV), y el coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV); el Gammacoronavirus incluye los virus de ballenas y aves y el Deltacoronavirus incluye virus aislados en cerdos y aves. Como se mencionó anteriormente, el SARS-CoV-2 es parte de la subfamilia de Betacoronavirus, es un virus con envoltura, ARN, monocatenario.¹

Patogénesis y Clínica

El SARS-CoV-2 se considera un nuevo Betacoronavirus, que tiene la capacidad de infectar al humano. El análisis filogenético de su genoma, indica que el virus se encuentra estrechamente relacionado con dos coronavirus similares al SARS, derivados de murciélagos recolectados en el 2018 en China, y genéticamente distinto del SARS-CoV (con aproximadamente 79 % de similitud), y MERS-CoV. Estudios han demostrado que este nuevo coronavirus se encuentra más relacionado con un coronavirus de murciélago (*Rhinolophus Affinis*), identificado y encontrado en la provincia de Yunnan. Con lo anterior, se podría concluir que el huésped original de este virus es el murciélago. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales que permitan establecer si existen huéspedes intermediarios (mamíferos),

que faciliten la transmisión a humanos. Inicialmente se tiene la sospecha que el inicio de la transmisión ocurrió en el mercado mayorista de mariscos de Huanan, sin embargo, esto no está muy claro.¹

La transmisión de persona a persona ocurre a través de gotas respiratorias, producidas cuando una persona tose o estornuda. Los fómites son una fuente de transmisión importante, ya que se ha encontrado que el SARS-CoV-2 persiste en superficies desde 96 horas hasta 9 días; esto depende y varía según el material del mismo. El periodo promedio de incubación es 5.4 días, con un periodo de ventana de 14 días.^{1,2}

El R_0 mide el número promedio de infecciones que podrían resultar de un individuo infectado, en una población susceptible. El R_0 para SARS-CoV-2 es de 3.28, en comparación con H1N1(Influenza A) en el que el R_0 es 2.4. Es importante tener en cuenta que el R_0 durante una fase aguda de un brote o una pandemia, es inestable.^{1,2}

La incidencia de SARS-CoV-2 es mayor en hombres que en mujeres, con una media de edad entre 34 y 59 años. También, este virus es propenso a infectar a personas con comorbilidades crónicas, como enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y diabetes.^{1,2}

Cambios genéticos sutiles del huésped, pueden alterar significativamente su tropismo tisular y patogenicidad. El dominio de unión al receptor, proteína S (Spike), utiliza el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), para ingresar a las células de huésped; este mismo receptor permite que el SARS-CoV-2, infecte el epitelio de las vías respiratorias (Neumocito Tipo 2), que se encarga de la síntesis de surfactante pulmonar. Otras células que contienen este tipo de receptores son

los miocitos cardíacos, las células epiteliales intestinales y las células endoteliales. En general, la proteína Spike del coronavirus, se divide en dominios S1 y S2; el S1 es el responsable de la unión al receptor y, el dominio S2 es responsable de la fusión de la membrana celular.³

Inmediatamente posterior a la unión de su receptor, el SARS-CoV-2 ingresa a las células donde genera un estímulo del sistema inmunológico innato. Para infectar de forma efectiva al huésped, el SARS-CoV-2 debe ser capaz de evadir la respuesta inmunológica. Sin embargo, se desconocen estos mecanismos de evasión.³

La respuesta del sistema inmunitario del huésped a la infección viral, mediando la inflamación y la actividad antiviral celular es crítica, para inhibir la replicación y diseminación viral. Sin embargo, la respuesta inmune excesiva, unido a los efectos líticos del virus, dará lugar a su patogénesis, incluyendo la predisposición a eventos tromboticos. El SARS-CoV-2 desencadena la liberación de una tormenta de citoquinas: principalmente IL1, IL2, IL6, IL7, IL12, interferón gamma, TNF alfa, proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP1A), y la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP1). Estos marcadores se asocian con inflamación y daño pulmonar grave, encontrándose elevados principalmente en los pacientes que se encuentran hospitalizados en Unidad de Cuidado Intensivo.^{1,3}

Los síntomas más comunes incluyen fiebre, tos seca y disnea. Otra sintomatología asociada menos frecuente: cefalea, mareo, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómito. Aproximadamente el 75 % de los pacientes con infección por COVID 19 presentaron neumonía bilateral. Muy pocos pacientes presentaron compromiso del sistema respiratorio superior (rinorrea, estornudos, o dolor de garganta), lo cual podría indicar predisposición de infectar el tracto respiratorio inferior. Por otra parte, se han identificado complicaciones graves como SDRA, hipoxemia, arritmias, shock, daño cardíaco y daño renal agudo.^{1,2,3}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha presentado definiciones de casos. Los casos sospechosos para infección por COVID-19,

son personas con infecciones respiratorias agudas graves (antecedente de tos y fiebre que requiera ingreso al hospital) y sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica, asociado a nexo epidemiológico. Sin embargo, esto con el tiempo ha cambiado, ya que nos encontramos en la actualidad en fase de mitigación. Otras definiciones posibles de caso: paciente con alguna enfermedad respiratoria aguda, y al menos uno de los siguientes criterios: durante los 14 días previos a la sintomatología, contacto con un caso confirmado o probable de infección por SARS-CoV-2, o asiste o trabaja en un centro de atención médica donde los pacientes con enfermedad respiratoria aguda confirmada o probable, por SARS-CoV-2, estaban siendo tratados.¹ Los casos probables, son aquellos con una prueba no concluyente. Un caso confirmado es el que cuenta con una confirmación de infección por SARS-CoV-2 por laboratorio, independientemente de los signos o síntomas clínicos.^{1,2,3}

Para el diagnóstico del SARS-CoV-2, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan la recolección de muestras del tracto respiratorio superior, a través de un hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo y, si es posible, del tracto respiratorio inferior (esputo, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar).^{1,2,3}

Con respecto a los hallazgos de laboratorio, las anomalías más comunes incluyen linfopenia, tiempo prolongado de protrombina, Dímero D y elevación de deshidrogenada láctica (LDH). Estos hallazgos son más habituales en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidado Intensivo, y son asociados a mal pronóstico y a un aumento de la mortalidad. Adicional a esto, se pueden evidenciar elevaciones de transaminasas, Creatin Kinasa, creatinina, y PCR.^{1,2,3,4}

COVID 19: alteración en parámetros de hemostasia y coagulación intravascular diseminada

Las anomalías hematológicas más frecuentes incluyen leve trombocitopenia y elevación del dímero D, el cual es un factor

importante relacionado con incremento de la mortalidad, aumento del riesgo de ventilación mecánica invasiva, y admisión en Unidad de Cuidado Intensivo. Según la severidad de la enfermedad podría encontrarse en relación a prolongación de los tiempos de coagulación: PT (Tiempo de Protrombina), INR (Radio Internacional Normalizado) y TT (Tiempo de Trombina). Hasta el momento, es conocido que estos cambios hemostáticos son secundarios a la tormenta de citoquinas, que genera un proceso inflamatorio severo y disfunción multorgánica.⁵

Como es previamente conocido, el proceso infeccioso viral puede encontrarse relacionado y ser un factor precipitante de coagulación intravascular diseminada. Esto es secundario a la activación vigorosa hemostática, con agotamiento de factores de coagulación y sus inhibidores específicos, lo cual explicaría la prolongación de tiempos de coagulación y trombocitopenia.⁶

Inicialmente, se manifiesta por una extensa microtrombosis en la vasculatura, y, al mismo tiempo, predisposición hemorrágica secundaria a coagulopatía de consumo. Es decir, el paciente con infección por COVID 19, puede presentar dos fenotipos (trombosis y sangrado), aunque lo observado en la actualidad es que prevalecen los eventos trombóticos, secundarios a la activación de las vías de coagulación con inhibición del sistema fibrinolítico.⁶

Ahora bien, es fundamental comprender la relevancia desde el punto de vista fisiopatológico que juega la tormenta de citoquinas. La infección viral por COVID 19, como ya se mencionó anteriormente, genera una liberación importante de citoquinas y mediadores inflamatorios.^{6,7}

Inicialmente, hay activación de neutrófilos, así como liberación de citoquinas, radicales libres de oxígeno y enzimas lisosomales. Las principales citoquinas que intervienen en este proceso son: IL1, IL6 y TNF alfa. Por otra parte, hay incremento de moléculas de adhesión como la P-Selectina, considerada como un reactante de fase aguda.^{8,9}

El óxido nítrico es una molécula sintetizada en su gran mayoría por las células endoteliales. Tiene como función la regulación del tono

vascular y juega un papel protector inhibiendo la formación de microtrombos, ya que disminuye la adhesión y la agregación plaquetaria.

Por otra parte, se libera el Factor Activador de plaquetas (PAF), y esta liberación no es controlada ya que se encuentra disminuido su inhibidor que es la acetilhidrolasa, secundario al proceso infeccioso e inflamatorio.^{8,9} Además, se produce una importante liberación del FT (Factor Tisular), secundario a la lesión endotelial mediada por las elastasas de los neutrófilos, los NET (Trampas de neutrófilos extracelulares) y la inflamación severa. En una menor proporción se expresa FT en la membrana de células inflamatorias, principalmente de neutrófilos y monocitos.^{8,9}

Las plaquetas juegan un papel importante en la fisiopatología de CID (Coagulación intravascular diseminada) asociada a infección por COVID-19, ya que proveen una superficie para la activación de factores de coagulación. Su activación se puede producir directamente por la tormenta de citoquinas y por la liberación no controlada de PAF.^{8,9}

La expresión de P- Selectina, potencia a su vez la expresión de FT en los monocitos y orquesta la unión de los neutrófilos a las plaquetas en la pared del vaso. Es importante recordar que la P- Selectina, es liberada por las plaquetas desde los gránulos alfa y sus niveles se encuentran elevados, motivo por el que podría ser considerado un reactante de fase aguda.^{8,9}

Ahora bien, en este tipo de pacientes es posible la aparición de microangiopatía trombótica, secundaria a la liberación de grandes multímeros de Von Willebrand, inducida por el proceso inflamatorio severo, que a su vez se encargará de generar una mayor lesión endotelial, perpetuando de esta manera los eventos trombóticos. Como es conocido, el vWF es considerado un reactante de fase aguda, y en los procesos infecciosos, con la severidad que podría asociarse al COVID 19, se encuentran aumentados. La aparición de estos grandes multímeros de Von Willebrand y su asociación con microangiopatía puede ser explicada por el consumo de la metaloproteasa (ADAMTS 13), secundario al estado inflamatorio severo en el que las elastasas de los neutrófilos

generan un clivaje proteolítico importante de esta metaloproteasa. De acuerdo a la severidad del proceso, podría encontrarse relacionado con una disminución aproximada del 50 % de los niveles de ADAMTS13, generando un incremento de la mortalidad.^{8,9}

En condiciones normales, la coagulación se encuentra regulada por la presencia de anticoagulantes naturales como la Antitrombina III, la Proteína C, su cofactor que es la proteína S y el TFPI (Inhibidor del Factor Tisular). Durante el proceso de Coagulación Intravascular Diseminada (CID), desencadenado por la infección secundaria por COVID19, estos mecanismos reguladores se encuentran inhibidos de forma multifactorial. Principalmente, por la falla multiorgánica secundaria; entre los órganos vitales comprometidos se encuentra el hígado, disminuyendo la producción principalmente de Antitrombina III y factores Vitamina K dependientes como la proteína C y S.^{8,9,10}

La antitrombina III, es un inhibidor serín proteasa, con afinidad para el Factor IIa y Xa. Su síntesis se encuentra disminuida por lo anteriormente expuesto, y también por el clivaje secundario al aumento de las elastasas de los neutrófilos. La función de la Antitrombina, se encuentra catalizada por la Heparina. El deterioro de la formación de glicosaminoglicanos (Heparán Sulfato) en la superficie vascular puede comprometer la función de la antitrombina. Por otra parte, la antitrombina no desempeña un papel exclusivamente antitrombótico, sino que también es un regulador del proceso inflamatorio, al disminuir la expresión de receptores de citoquinas.^{8,9}

La proteína C es un factor vitamina K dependiente, que se encarga de la degradación proteolítica del cofactor Va y VIIIa, es decir, es un importante regulador de la producción de trombina. Se libera una vez se forma el complejo trombina/trombomodulina. Secundario a la liberación excesiva de citoquinas (Tormenta de citoquinas) en la infección por COVID 19, se produce una regulación negativa de la trombomodulina, generando una disminución en la Proteína C activada (APC).^{8,9}

El TFPI (Inhibidor del Factor Tisular), es

considerado un inhibidor directo del complejo tenasa extrínseco. Al encontrarse disminuido, se va a producir un exceso de fibrina, que no va a ser contrarrestado por el sistema fibrinolítico, ya que hay un incremento del inhibidor del activador del plasminógeno Tipo 1.^{8,9}

Las trampas extracelulares de los neutrófilos (NET) se encuentran presentes, secundarias al proceso inflamatorio severo. Estas promueven los eventos trombóticos y perpetúan la inflamación. Aumentan la presencia de células mononucleares, incrementando los niveles de FT (Factor Tisular). Adicional a esto, promueven la liberación de elastasas de los neutrófilos, generando lesión endotelial y produciendo mayor exposición del factor tisular. Todos estos eventos predisponen la aparición de eventos trombóticos.^{8,9}

El diagnóstico de CID en contexto de infección por COVID 19, o por otra etiología, se basa en hallazgos clínicos y pruebas de laboratorio. Clínicamente se manifiesta por eventos trombóticos (microtrombosis, tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda) y en estadios más avanzados con mayor compromiso, podría manifestarse con eventos hemorrágicos (sangrado en sitio de inserción de catéteres, púrpura fulminans o trombosis hemorrágica). Entre los parámetros de laboratorio alterados se evidencia en el hemograma trombocitopenia, prolongación de tiempos de coagulación principalmente PT, y aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (Dímero D).^{8,9}

La trombocitopenia es secundaria a una reducción importante de la producción de las plaquetas, incremento del consumo, secuestro y destrucción de plaquetas en la vasculatura del bazo y síndrome hemofagocítico (fagocitosis en médula ósea de megacariocitos y monocitos).^{8,9}

Con respecto al diagnóstico de CID, la cuantificación de factores tiene un valor limitado y no se realiza. El Factor VIII y el fibrinógeno por lo general se encuentran elevados, ya que son considerados reactantes de fase aguda y no generarán cambios en el PTT.^{8,9}

La principal escala diagnóstica es la establecida por el ISTH, la cual tiene en cuenta parámetros como recuento de plaquetas,

dímero D, prolongación de PT y niveles de fibrinógeno.^{8,9}

El dímero D es un producto de la degradación de la fibrina, y podría considerarse un índice de activación de la misma. El dímero D está conformado, como su nombre lo dice, por dos monómeros adyacentes unidos por un enlace cruzado. Bajo condiciones fisiológicas, las dos subunidades D, se encuentran unidas a la subunidad E, por enlaces no covalentes. La plasmina, se encarga de escindir estos enlaces no covalentes, liberando productos de la degradación de la fibrina.^{8,9}

Otra herramienta importante, que se debe tener en cuenta en los pacientes con infección por COVID 19, tanto en el diagnóstico como en la aproximación terapéutica es el tromboelastograma en el que las características de cada segmento proporciona información relevante de la siguiente manera: Segmento R (Factores de coagulación), segmento K y ángulo alfa (Fibrinógeno y plaquetas), AM (Amplitud máxima, el cual es un indicativo de la fuerza del coágulo, y la estabilidad del mismo) y finalmente el segmento LY (Fibrinólisis).^{8,9}

Los niveles de Dímero D, juegan un papel central, ya que niveles muy elevados del mismo se encuentran directamente relacionados con un importante incremento de la mortalidad. Aún no es claro si las alteraciones hemostáticas son consecuencia directa de la infección por SARS-CoV-2, o secundario a la tormenta de citoquinas y a la severa respuesta inflamatoria generada

por la infección.¹⁰

Ahora bien, niveles elevados de troponina son asociados con peor pronóstico. En el espectro de causas etiológicas se encuentra: miocarditis, tromboembolismo pulmonar e Infarto Agudo del Miocardio Tipo 1 y 2.¹⁰

Manejo de eventos trombóticos asociados a COVID-19

Los agentes antiplaquetarios tienen una importante interacción con los medicamentos, que hasta el momento se encontraban en investigación para el manejo del COVID-19, principalmente con los inhibidores de proteasa Lopinavir/Ritonavir que inhiben la CYP3A4. Esta inhibición pudiera generar una reducción importante en los niveles de Clopidogrel. En contraste, la inhibición de la CYP3A4 genera una elevación significativa en los niveles de Ticagrelor. Remdesivir, un inhibidor de la RNA polimerasa, análogo de nucleótidos, es un inductor de la CYP3A4, sin embargo, los ajustes en los medicamentos antiplaquetarios, no se encuentran recomendados. El boletín 289 de 2020 del Ministerio de Salud de Colombia, retiró la recomendación del uso de Hidroxicloroquina, Cloroquina, Azitromicina y Lopinavir/Ritonavir para tratar pacientes con COVID-19, en respuesta a las observaciones de la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), basados en un estudio de 96.031 personas que habían sido positivas para

Tabla 1. Hallazgos radiológicos más comunes

ITEM	SCORE	ISTH
Plaquetas (10 ⁹ /L)	2	≤50
	1	>50-100
FDP/Dímero D	3	Incremento Fuerte.
	2	Incremento Moderado.
Fibrinógeno	1	< 100
PT (Radio PT)	2	>6 s
	1	>3 s, < 6 s
		>5 PUNTOS

COVID-19, quienes recibieron manejo con estos agentes y mostraron asociación con una mayor mortalidad durante la estancia hospitalaria, probablemente secundaria a efectos adversos cardiovasculares, principalmente arritmias.¹⁰

Los pacientes hospitalizados por COVID-19, tienen una mayor probabilidad de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), por lo anteriormente expuesto. La anticoagulación profiláctica reduce el riesgo de TEV, en los pacientes hospitalizados. Múltiples escalas son utilizadas para establecer el riesgo individual de trombosis, principalmente la escala de Padua, que establece la indicación de trombotrombolisis farmacológica si la sumatoria de sus variables es igual o mayor a 4 puntos y, por otra parte, se cuenta con la escala de IMPROVE que es una herramienta que establece el riesgo de sangrado, que al tener un puntaje mayor o igual a 7 puntos contraindicaría el inicio de profilaxis o anticoagulación plena.^{10,11,12}

Los pacientes con COVID-19 por lo general tienen puntajes elevados en la escala de Padua. Todos los pacientes con indicación de hospitalización en Unidad de Cuidado Intensivo requieren inicio de trombotrombolisis farmacológica, solo si no existe contraindicación. Los medicamentos usualmente utilizados son Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM), o Heparinas No Fraccionadas (HNF). La elección estará basada en la individualización del paciente y sus comorbilidades. Si existe contraindicación alguna para el inicio de estos medicamentos, se deberá iniciar trombotrombolisis mecánica (compresión mecánica intermitente).^{10,11,12}

Se podría considerar la extensión de trombotrombolisis una vez el paciente egresa del hospital. Sin embargo, se debe individualizar cada caso y según la estratificación de riesgo a través del uso de herramientas como la escala de Padua, se decidirá si el paciente se beneficia o no de la continuación de la terapia. Si persiste un puntaje en la escala de Padua mayor de 4 puntos, con un riesgo de sangrado bajo, el tratamiento con HBPM o HNF, debe continuarse por lo menos por un periodo de 45 días. Los pacientes con riesgo elevado de TEV (movilidad reducida, comorbilidades como cáncer activo, o Dímero D elevado dos veces

por encima de su nivel basal) tienen indicación de continuar trombotrombolisis, una vez egresen de la hospitalización.¹⁰ Los pacientes que no cumplan criterios de continuar trombotrombolisis farmacológica, deben recibir recomendaciones sobre la importancia de la deambulacion temprana y actividad física en casa.^{10,11,12}

La sospecha clínica de TEV se realiza en aquellos pacientes con niveles elevados de Dímero D, ajustado a la edad, así como hipoxemia persistente o compromiso de cavidades derechas en imágenes. Sin embargo, la confirmación imagenológica no debe interferir con el inicio de la terapia, ya que en muchas ocasiones, dadas las condiciones del paciente, inestabilidad hemodinámica y pronación temprana, no será posible realizarlas o interpretarlas de forma correcta.^{10,11,12}

Secundario a las importantes alteraciones hemostáticas por COVID-19, algunos clínicos prefieren iniciar manejo con dosis intermedias o anticoagulación terapéutica (dosis plenas), ya que pudiera generar un efecto benéfico al disminuir la probabilidad de microtrombosis vascular.^{10,11,12}

La selección del anticoagulante indicado, requiere previa consideración de las comorbilidades del paciente como disfunción hepática, renal o trombocitopenia.^{10,11,12}

Ahora bien, en pacientes con diagnóstico de Tromboembolismo Pulmonar e infección por COVID-19, con contraindicación absoluta para anticoagulación plena, deberá considerarse inserción de filtro de vena cava. Por otra parte, si durante el ingreso se documenta tromboembolismo pulmonar de alto riesgo con indicación clara de trombolisis, debe ser realizada.^{10,11,12,13}

El riesgo de TEV, aumenta en los pacientes críticamente enfermos, secundario a alteraciones hemostáticas, inmovilidad, estado inflamatorio sistémico severo, ventilación mecánica y uso de catéteres venosos centrales. Deficiencias nutricionales y alteración de la función hepática pueden interferir con la síntesis de factores de coagulación. Alteraciones farmacocinéticas en los pacientes críticamente enfermos, podrían generar requerimiento de ajuste en los medicamentos anticoagulantes,

secundarias a una alteración de la absorción, metabolismo, y alteración de la función renal o hepática.^{10,11,12,13}

La anticoagulación parenteral es recomendada en la mayoría de los casos, en los que se sospeche o se documente patología trombotica. HNF puede utilizarse inicialmente en aquellos pacientes en los que se prevé requerimiento de procedimientos quirúrgicos, o en aquellos que presenten alteración de la función renal, de lo contrario, la alternativa inicial sería HBPM. En los pacientes que requieren ECMO, la anticoagulación es frecuentemente requerida con el fin de mantener la permeabilidad del circuito. Se ha documentado un porcentaje de asociación de la infección por SARS-CoV-2, con eventos tromboticos en un 53 %, y complicaciones hemorrágicas en 16 % de los pacientes.¹⁴

Ahora bien, en los pacientes en los que se documenta CID según los criterios ISTH, el primer escalón con respecto al tratamiento es el manejo de la causa de base. En el momento, las estrategias terapéuticas con las que se cuenta para el manejo de la infección viral por SARS-CoV-2 son limitadas. Posterior al diagnóstico de CID, el paciente se beneficia de tromboprofilaxis con HBPM, si no existe contraindicación para el uso de la misma. Las manifestaciones hemorrágicas son poco frecuentes en los pacientes con CID e infección por COVID 19. En caso de presentarse, el paciente se beneficia de continuar soporte transfusional, con el fin de mantener un recuento plaquetario mayor de 50.000. Si el paciente presenta sangrado activo la meta es mantener recuentos mayores a 20.000. El plasma fresco congelado (15-25 mL/kg), es una importante opción de manejo en aquellos pacientes con sangrado activo, o con evidencia de prolongación de tiempos de coagulación (PT y/o PTT), o niveles de fibrinógeno < 1.5 g/L. Si por alguna razón no es posible transfundir, se puede considerar manejo con PCC (Complejo de concentrado Protrombínico). El uso de ácido tranexámico no es recomendable en los pacientes con SARS-CoV-2.¹⁵

Ahora bien, la heparina es uno de los medicamentos más utilizados a nivel mundial. Las HNF, HBPM y heparinoides, son aprobadas

como anticoagulantes y antitrombóticos con una excelente seguridad y biodisponibilidad. Ya se mencionó el beneficio del uso de estos medicamentos en el manejo y profilaxis trombotica. Por otra parte, se ha identificado un papel antiviral, antiinflamatorio e inmunomodulador de las heparinas. Este beneficio ha sido demostrado en infecciones virales por: SARS-CoV-2, Herpes, Influenza y HIV. Los glucosaminoglicanos (Heparan Sulfato), se unen a la superficie del CoV-2 y esto facilita la infección a células target.^{16,17,18}

El heparán sulfato es un importante componente de las membranas celulares y de la matriz extracelular. El heparán sulfato y la heparina son polisacáridos, lineales, que comprenden unidades repetidas de disacáridos (Ácido urónico y D-glucosamina). Se encuentran unidos por enlaces 1-5 glucosídicos. Las propiedades anticoagulantes de la heparina surgen predominantemente de su interacción con las serín proteasas; particularmente potencia la actividad de la Antitrombina III, una proteasa hepática, que pertenece a la familia de las serpinas. El complejo Heparina-Antitrombina inhibe el IIa, IX, Xa, XI, XII, y calicreína. Las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de la heparina son discutidas; múltiples estudios han demostrado que disminuyen niveles de IL-6, IL-8, TNF y Proteína C reactiva (PCR). La heparina se une a la P-Selectina e inhibe la adhesión de leucocitos y neutrófilos a las células endoteliales; de esta manera, se previene la liberación de radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas. Adicional a esto, se ha identificado un papel anticomplemento y antiangiogénico. Todas estas propiedades adicionales de la heparina, son de gran importancia en el manejo de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.^{16,17,18}

Conclusiones

La rápida propagación del SARS-CoV-2 (Ro: 3.8), representa un importante desafío en la actualidad para las autoridades sanitarias a nivel mundial. No existe hasta el momento, un tratamiento efectivo para prevenir, tratar y/o mitigar sus efectos devastadores. La

reutilización de los medicamentos, ha sido la estrategia más utilizada.

El SARS-CoV-2 tiene una gran capacidad de invasión celular, principalmente de las células que contienen receptores para la enzima convertidora de Angiotensina 2 (ACE2), al actuar como cerradura para la proteína Spike del virus, con un compromiso importante de órganos vitales pulmón, intestino y corazón principalmente. Hasta el momento, se cuenta con marcadores que permiten una aproximación pronóstica como la LDH, ferritina, Troponina I, recuento linfocitario y Dímero D. Se resalta la importancia del Dímero D como un marcador directo de mortalidad, que permite tomar decisiones desde el punto terapéutico, ya que según su elevación sobre el basal, indicará junto con escalas de riesgo (Padua), el requerimiento de inicio de trombotoprofilaxis o anticoagulación plena en caso de documentación de TEV.

Es de vital importancia el papel relevante desde el punto de vista fisiopatológico de la tormenta de citoquinas, y la gran respuesta inflamatoria desencadenada por la infección por SARS-CoV-2, lo cual al generar lesión endotelial, desencadena una serie de eventos catastróficos, produciendo una importante alteración en los parámetros hematológicos, predisposición a CID, aumento en el riesgo de trombosis y en una menor proporción de eventos de sangrado.

El SARS-CoV-2, es una infección viral que genera alteración multisistémica, con una alta morbilidad y mortalidad, generando un cambio drástico en los aspectos: salud pública, social y económico. En este artículo se resalta, la

importancia de la instauración de conductas tempranas, como el inicio de trombotoprofilaxis, que son fundamentales para cambiar el curso de una enfermedad catastrófica que ha cambiado el curso de la cotidianidad.

Conflicto de interés

Las autoras declaran que no hay relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

Colaboraciones

Camila Torres Vélez. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito.

Gloria Ramos Ramos. Contribuyó con la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Biografía de autores

Camila Torres Vélez. Fellow Primer Año Hemato Oncología, Universidad Militar Nueva Granada. Médico Internista, Universidad El Bosque, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Médico Universidad de La Sabana.

Gloria Ramos Ramos. Especialista en Epidemiología Universidad El Rosario. Especialista en Hemostasia, Hospital Militar Central, Especialista en Docencia Universitaria Universidad Militar Nueva Granada. Delegada para Colombia del Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis CLAHT.

Referencias

- Harapan H. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Literature Review. *J. Infect. Public Health*. [Internet]. 2020;13:667-673. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan China: the Mystery and the Miracle. *J Med Virol*. [Internet]. 2020; 92(4):401-402. Disponible en <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>
- Gorbalenya AEA: Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *Biorxiv*. [Internet]. 2020;(1)1-15. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Hui DS, E IA, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, Ippolito G, McHugh TD, Memish ZA, Drost C et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. [Internet]. 2020;91:264-266. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>
- Bikdeli B, Madhavan, M, Jiménez D, et al. Covid 19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. [Internet]. 2020;75(23): 2950-2973. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Marcel L. Disseminated intravascular coagulation: An update on pathogenesis and diagnosis. *Rev Hematol*. [Internet]. 2018;11(8):663-672. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1500173>
- Burrell C, Howard C, Murphy F. Fenner and White's Medical Virology. 5th Edition. United States: Academic Press; 2016.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. [Internet]. 2020; 395(10224):565-574. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30251-8)
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. [Internet]. 2020;579(7798):270-273. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
- Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. [Internet]. 2019;17:1989-1994: Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.14578>
- Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *J Thromb Haemost*. [Internet]. 2020;120(5):876-878: Disponible en <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709650>
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. [Internet]. 2020;58(7):1131-1134. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
- Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol*. [Internet]. 2020;92(7):791:796. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. [Internet]. 2020;382:e38. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmc2007575>
- Wang T, Chen R, Liu C et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol*. [Internet]. 2020;7(5):e362-e363: Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30109-5).
- Trybala E, Liljeqvist JA, Svennerholm B, Bergstrom T. Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 Differ in Their Interaction with Heparan Sulfate. *J. Virol*. [Internet]. 2000;74(19):9106-9114. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/jvi.74.19.9106-9114.2000>.
- Vicenzi, E. et al. Coronaviridae and SARS-associated Coronavirus Strain HSR1. *Emerg Infect Dis*. [Internet]. 2004;10(3):413-8. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid1003.030683>
- Jin, L. et al. The anticoagulant activation of antithrombin by heparin. *Proc Natl Acad Sci*. [Internet]. 1997;94(26):14683-14688. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.26.14683>.



Efectos de la actividad física en la calidad de vida de sobrevivientes de cáncer pulmonar

Effects of physical activity on quality of life in lung cancer survivors

» José Miguel Pardo Gallego MD ¹



» Juan Camilo Aguirre Badillo ¹



» Daniel Arturo Marcucci Campo MD ¹



» Diego Mateo Cuervo MD ¹



» Cesar Felipe Patiño Unibio MD ¹



» Rodrigo Castro Rebolledo MD Esp ¹



¹ Universidad El Bosque

Recibido el 16 de febrero de 2021; Aceptado el 13 de mayo de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.124>

Resumen

Objetivo: El cáncer pulmonar es una de las neoplasias más frecuentes y tiene bajas tasas de supervivencia. Se buscó identificar los efectos de la Actividad Física (AF) regular en la Calidad de Vida (CV) de los sobrevivientes de cáncer pulmonar y aclarar los parámetros de AF en términos de frecuencia, intensidad y capacidad en los pacientes con esta patología, a fin de determinar la escala más útil para evaluar la CV. **Métodos:** Se realizó una revisión narrativa, donde se recopilieron diferentes tipos de estudios. Asimismo, se eligieron estudios en los cuales se fomentaba la actividad física como un factor modificador de la calidad de vida y se analizaron los resultados que incluyeran tipo e intensidad del ejercicio y que fueran adecuados para mejorar la CV en estos pacientes. **Resultados:** Se analizaron siete artículos (cuatro observacionales prospectivos, uno experimental, uno de factibilidad - prospectivo y un estudio transversal) que emplearon diferentes escalas de calidad de vida en pacientes sobrevivientes de cáncer pulmonar. Uno empleó la escala SF-36 (Formulario Corto-36 Encuesta de salud), dos usaron la escala SF-36v2 (Formulario Corto-36 Encuesta de salud modificado), dos utilizaron LASA Score (Autoevaluación analógica lineal personal), uno empleó el QLQ-LC13 (Cuestionario calidad vida versión LC-13), el cual también incluyó la LCSS (Escala de Síntomas del Cáncer de Pulmón) y uno FACT-L (Evaluación Funcional de la Terapia de Cáncer Pulmonar). Se evidenció una mejoría en la mayoría de los subítems evaluados por cada escala de calidad de vida. El estudio reveló un aumento en la supervivencia de los pacientes que realizaron actividad física. **Conclusión:** La actividad física ha mostrado un impacto positivo en la calidad de

* **Autor para correspondencia:** José Miguel Pardo Gallego. Médico Interno de la Universidad el Bosque.

Correo electrónico: jpardog@unbosque.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.124>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

vida en los subítems destacados en el estudio y en el control de síntomas de los pacientes. Durante la revisión se concluyó que las escalas más idóneas para evaluar la CV a largo plazo y a corto plazo fueron: la escala SF-36 y la LASA score respectivamente.

Palabras clave: Neoplasias pulmonares; calidad de vida; ejercicio físico; estado de ejecución de Karnofsky; sobrevivientes.

Abstract

Objective: Lung cancer is one of the most frequent neoplasms with low survival rates. We seek to identify the effects of regular physical activity on the quality of life (QoL) of lung cancer survivors, and to clarify physical activity in terms of frequency, intensity, and capacity of patients with lung cancer, in order to determine the most useful scale to evaluate the QoL.

Methods: A narrative review was carried out, where different types of studies were collected. Studies were chosen in which physical activity is promoted as a factor that modifies the QoL and their results may include types and intensity of exercises that were adequate to improve the QoL in these patients.

Results: Seven articles were analyzed (4 prospective observational study, 1 experimental study, 1 prospective feasibility study and 1 cross-sectional study) that used different QoL scales in lung cancer survivors. One used the SF-36 scale (Short Form-36 Health Survey), two used the SF-36v2 scale (Short Form-36 Health Survey modified), two used the LASA Score (Linear Analog Scale Assessment of Quality of Life), one used the QLQ-LC13 (Quality of Life Questionnaire module for Lung Cancer patients) and LCSS (lung cancer symptom scale), and one used FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy Lung). An improvement was evident in most of the sub items evaluated by each scale of quality of life. The study revealed an increase in the survival of those who practice physical activity.

Conclusion: Physical activity has shown positive impact in the QoL in the sub items highlighted in the study and the symptom control of the patients. During the review, it was concluded that the most suitable scales to assess long-term and short-term QOL were: the SF-36 scale and the LASA score, respectively.

Keywords: Lung Neoplasm, quality of life, exercise, Karnofsky performance status, survivors.

Introducción

El cáncer pulmonar es una de las neoplasias más frecuentes en Colombia; constituye una de las principales causas de mortalidad, con 5.856 casos nuevos en 2018 y ocupa el cuarto lugar más prevalente luego de los cánceres de seno, de próstata y de estómago. Según la International Agency of Research on Cancer, en el mismo año se asoció a 5.236 muertes siendo el segundo

más mortal luego del cáncer de estómago. ⁽¹⁾ El cáncer pulmonar, se ha clasificado en cáncer de células pequeñas (SCLC) y cáncer de células no pequeñas (NSCLC). Se trata de la causa principal de muerte tanto en hombres como en mujeres a nivel mundial. La supervivencia a cinco años en pacientes con cáncer pulmonar es aproximadamente del 18,5%. ⁽²⁾

Entre las técnicas terapéuticas principales para el tratamiento de la enfermedad

se encuentran: la resección quirúrgica, la terapia adyuvante con quimioterapia, el empleo de platinos u otros agentes. ⁽²⁾ Todo esto sumado a los hábitos de vida que tienen los pacientes, a los que muchas veces no se les da la importancia necesaria, aunque tendrían un impacto tanto en la remisión de la enfermedad como en la calidad de vida.

En los pacientes sobrevivientes de cáncer pulmonar debido a la severidad de la enfermedad, las secuelas, y a los tratamientos de la enfermedad, la calidad de vida, se ve profundamente afectada; esta última se define como: un estado de bienestar físico subjetivo y objetivo en los ámbitos físico, material, social y emocional. ^(3,4) Se decidió indagar sobre ¿Cómo influye la actividad física en la calidad de vida de los pacientes que han sobrevivido a un cáncer pulmonar? De esa manera, se identificaron los efectos de la realización de la actividad física regular en la calidad de vida de los pacientes sobrevivientes de cáncer pulmonar.

Materiales y Métodos

Se llevó a cabo una revisión narrativa. Se escogieron distintas bases de datos de referencia, tales como: Science Direct, PubMed, PEDro, Scopus en donde se recopilaron artículos de revisión sistemática, estudios originales, meta-análisis y estudios experimentales, con las siguientes palabras clave descritas en el portal DeCS y términos MeSH: “Lung Neoplasm” or “Lung Cancer”, “Primary neoplasm”, “Survivors”, “Effects of physical activity”, “Quality of Life” y “Performance status”, organizados de la siguiente manera: (“Lung Neoplasm” AND “Lung cáncer survivors” AND “Quality of Life”). (Ver Figura 1.)

Los criterios de inclusión fueron: Estudios aleatorizados, enmascarados y doble ciego, en donde los participantes fueron personas mayores a 18 años, que cumplieran con los criterios de ser sobrevivientes a algún tipo de neoplasia pulmonar, ya sea carcinoma de células no pequeñas o de células pequeñas en cualquier estadio de la enfermedad, independientemente de si se habían sometido a tratamiento quirúrgico, a quimioterapia, inmunoterapia o

radioterapia. Asimismo, se eligieron estudios en los cuales se fomentó la actividad física no como tratamiento sino como un factor que modificara la calidad de vida de las personas y con resultados que incluyeran tipos e intensidad de ejercicios que fueran adecuados para mejorar la calidad de vida en estos pacientes. Se escogieron artículos en inglés y en español publicados en los últimos 12 años.

Las escalas que evaluaron la calidad de vida fueron: SF-36, QLQ-C30 (Cuestionario de calidad de vida Core 30), QLQ-LC13, FACT-L, LASA score y LCSS. Las escalas que evaluaron la capacidad funcional fueron: ECOG (Grupo Cooperativo Oriental de Oncología) y Karnofsky.

Los criterios de exclusión fueron: Cáncer de origen diferente al tejido pulmonar, enfermedad metastásica pulmonar de origen primario desconocido y cáncer de pulmón estadio IV con crisis visceral.

Resultados

Se analizaron siete artículos (cuatro estudios observacionales prospectivos, un estudio experimental, un estudio de factibilidad prospectiva de un solo grupo y un estudio transversal) que emplearon diferentes escalas de calidad de vida en pacientes sobrevivientes de cáncer de pulmón. Uno empleó la escala SF 36, dos usaron la escala SF-36v2, dos utilizaron LASA Score, uno empleó el QLQ-LC13, el cual también incluyó la LCSS, y uno uso FACT-L.

En 2008 Clark et al., realizaron un estudio de cohorte prospectivo con pacientes sobrevivientes de cáncer pulmonar a largo término (cinco años), diagnosticados a partir del 1º de enero de 1997, los cuales pertenecían al programa de Epidemiología y Genética en investigación de Cáncer Pulmonar de la Clínica Mayo, Rochester. Los pacientes respondieron el cuestionario “etapa de cambio para realización de actividad física”, y fueron clasificados de acuerdo su preparación de motivación de actividad física. En total 272 pacientes se clasificaron en grupos de: (1) precontemplación (25 % participantes), aquellos sobrevivientes actualmente físicamente no activos y sin

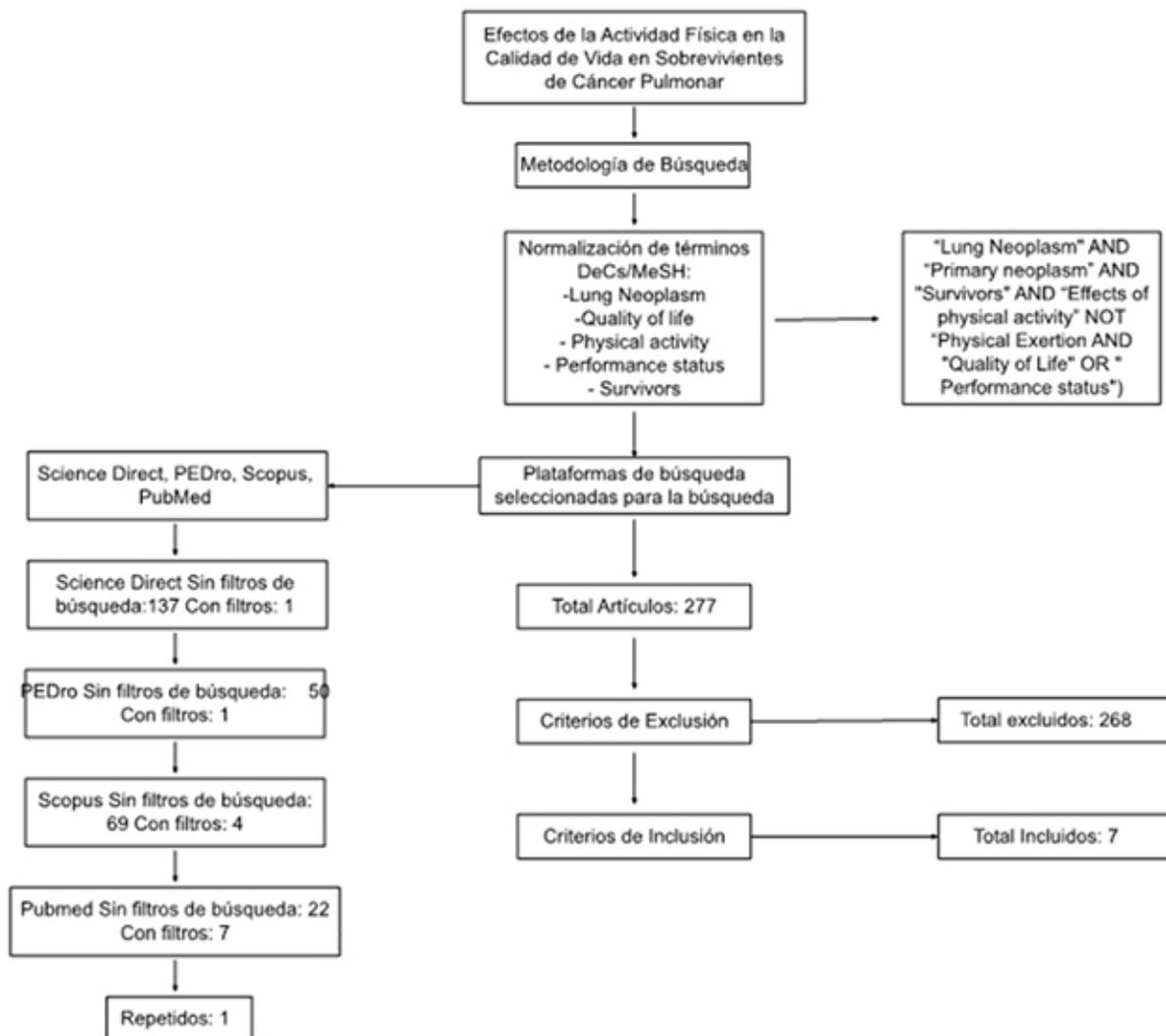


Figura 1. Línea de tiempo del proceso diagnóstico.

intención de incrementar su actividad física en los próximos seis meses, (2) contemplación (22 % participantes), actualmente físicamente no activos, pero con deseo de realizar actividad física los siguientes seis meses, (3) preparación (17 % participantes), quienes realizan actividad física pero no alcanzan el nivel recomendado, (4) acción, los físicamente activos (0 % participantes) y (5) mantenimiento (37 % participantes), físicamente activos por seis meses. (5) Se implementó la escala LASA.

Se evidenció poca diferencia entre los puntos obtenidos para los grupos de preparación y mantenimiento, además de una disminución en la calidad de vida en los pacientes ubicados en los grupos de contemplación y precontemplación, siendo el grupo de precontemplación el que registró menos puntaje en todos los ítems

($p < 0.0001$). Por otro lado, se evidenció una disminución en el puntaje de todos los seis ítems de control de síntomas para el grupo preparación y mantenimiento, a comparación de los demás grupos, siendo el grupo de precontemplación el que tuvo los peores resultados. (5)

De la misma manera, Solberg Nes et al., mediante la escala LASA, evidenciaron que del total de 1.937 participantes, $n=256$ (13 %) no reportaron algún cambio en su nivel de actividad física desde el inicio del estudio hasta el seguimiento. Según el análisis de los resultados, se encontró que aquellos participantes que inicialmente se encontraban activos físicamente, pero que al seguimiento no lo estaban, tuvieron una disminución en su calidad de vida. Se registró disminución en los ítems: bienestar mental, bienestar físico,

bienestar emocional, nivel de actividad social, bienestar espiritual, todos estos resultados con un valor de ($p < 0.001$), siendo significativos. (6)

También presentaron un empeoramiento en el control de síntomas, en términos de: frecuencia del dolor ($p = 0.03$), severidad del dolor ($p = 0.002$), frecuencia tos seca ($p = 0.03$), tos productiva ($p < 0.001$), acortamiento de la respiración ($p = 0.003$) y nivel de fatiga ($p < 0.001$).

De la misma manera, aquellos que al inicio del estudio no realizaron actividad física y al final del estudio se encontraban físicamente activos, registraron un aumento de su calidad de vida. Se identificó un aumento en los ítems, bienestar mental ($p = 0.005$), bienestar físico ($p = 0.003$), bienestar emocional ($p = 0.02$), nivel de actividad social ($p < 0.001$), bienestar espiritual ($p = 0.02$), con un valor de $p < 0.001$ de la CV en general, siendo igualmente significativo. El aumento de la actividad física presentó una disminución en el control de solo dos síntomas: disminución de la frecuencia ($p = 0.005$) y severidad del dolor ($p = 0.006$), indicando un resultado importante. (6)

Sin embargo, se registró que el aumento creciente de actividad física, en términos de precontemplación, contemplación, preparación, acción y mantenimiento, se asocia con un mejor control de todos los síntomas ($p < 0.0001$) y una mejor CV en todos sus ítems ($p < 0.0001$).

En 2018, D'Silva et al., realizaron un estudio prospectivo con 127 pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas, por lo menos 18 meses después del diagnóstico. La media de edad fue de 71.4 ± 9 años; utilizando un acelerómetro Actigraph GT3X, se determinó el promedio de actividad física y sedentarismo de cada individuo; no utilizaron entrenamientos ni ejercicios estándar. Los autores encontraron como resultado que los pacientes ejercían actividades sedentarias en un promedio de 588.3 minutos al día, aproximadamente diez horas ($DE=95.4$) y que existe una relación inversa entre el sedentarismo y la calidad de vida en el percentil 75 ($p=0.009$). De igual forma, se encontró una relación positiva entre la actividad física de moderada a vigorosa intensidad y la calidad de vida del paciente, la cual fue medida con

FACT-L. (7)

Otro estudio prospectivo fue realizado en Canadá por Peddle-McIntyre, et al., con 17 pacientes mayores de 18 años, sobrevivientes de cáncer pulmonar (clasificados histológicamente), que no estaban recibiendo algún tratamiento en el momento, ni que lo fueran a recibir por los próximos tres meses. Se realizó un total de 28 sesiones de entrenamiento en las cuales se buscaba que se hiciera actividad física por lo menos tres veces a la semana en aproximadamente diez semanas. El ejercicio consistió en prensa de piernas, de pecho, flexión y extensión de piernas y ejercicios abdominales. Se evaluó la calidad de vida por medio de la escala SF-36. Se encontró que la tasa de adherencia media y mediana para los 17 participantes fue del 87 % y 96 % respectivamente (rango 25-100 %), con un 76 % de participantes que lograron una adherencia superior al 80 %, un aumento de la fuerza muscular del 42 % y 51 % de la fuerza muscular en la parte superior e inferior gracias a la neuroadaptación muscular de las neuronas, junto con mejoras significativas en el test de marcha de seis minutos (TD6M) ($p < 0.001$). Sin embargo, no hubo una mejoría significativa en cuanto a la calidad de vida, aunque hubo una mejora en tres puntos ($p = 0.92$) en cuanto al componente de la salud física del cuestionario SF-36, no se consideró estadísticamente significativa. (8)

Coups et al., realizaron un estudio prospectivo con 175 pacientes que habían sido tratados quirúrgicamente para cáncer de células no pequeñas; se indagó la actividad física y su realización con actividades diarias. Se evidenció que los pacientes sobrevivientes de cáncer pulmonar que se reportaron "activos" físicamente (definido como al menos 150 minutos semanales de actividad de intensidad moderada o 60 minutos / semana de actividad vigorosa) reportaban mejor calidad de vida respecto a los que no, de acuerdo a la escala SF-36 donde se compararon individuos menos activos y más activos. Los activos informaron una mejor calidad de vida en términos de funcionalidad ($p < 0.001$), percepciones de salud ($p = 0.003$) y vitalidad ($p = 0.004$). Las personas que cumplieron con las características

de actividad física en el estudio, informaron una optimización significativa en los patrones de disnea y fatiga que los individuos más sedentarios. Sin embargo, en síntomas de ansiedad no hubo diferencia, pero los más activos presentaron menos síntomas depresivos que los menos activos.⁽⁹⁾

En un estudio aleatorizado controlado, realizado en los Estados Unidos en el año 2011 por Park, et al., participaron 359 pacientes sobrevivientes de cáncer pulmonar (uno a seis años post resección quirúrgica) diagnosticados con cáncer pulmonar de células no pequeñas en estadios tempranos (IA o IB), principalmente en estadio IA, desde septiembre del 2005 hasta julio del 2007. Presentaban evaluación post resección quirúrgica curativa ya sea mediante lobectomía o neumonectomía; no recibieron ni quimioterapia, ni radioterapia y sin evidencia de enfermedad al momento del reclutamiento. Se compararon con una muestra de pacientes sanos, quienes se encontraban en control con TAC y no presentaban ningún hallazgo diagnóstico para cáncer pulmonar. Se evaluó la calidad de vida a través de la escala SF-36v2.

Se encontró que los sobrevivientes presentaron más comorbilidades (cataratas, otro cáncer previo, osteoartritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y osteoporosis, entre otros) que la muestra sana. El 60 % de los sobrevivientes reportó un Índice de Disnea Basal significativo (IDB < 9) y el 20 % reportó síntomas de ansiedad, 9,6 % presentó síntomas de depresión y 5,6 % correspondía a fumadores actuales. Los sobrevivientes reportaron puntajes inferiores en el componente de salud física del SF-36v2, en comparación con la muestra (p < 0.0001), mientras que no hubo diferencia en los puntajes del componente de salud mental (p = 0.06). También se encontró que el hecho de padecer disnea (IDB < 9), síntomas depresivos y comorbilidades se asociaron a puntajes inferiores del componente de salud física. Como otro hallazgo se evidenció que los sobrevivientes con mayor edad y los hombres tuvieron un mejor puntaje en el componente de salud mental, comparado con los participantes que tenían síntomas ansioso-depresivos.⁽¹⁰⁾

Por último, Sloan et al., implementaron

la escala LCSS y QLQLC13. Se evidenció que los pacientes con comorbilidades tenían más probabilidades de no ser físicamente activos, en comparación con aquellos que no tenían comorbilidades (23 % vs 18 % respectivamente (p = 0.14). Del mismo modo, los pacientes con enfermedad en etapa temprana, tenían más probabilidades de ser físicamente activos que aquellos con enfermedad en etapa tardía (83 % versus 72 % respectivamente (p < 0.001).⁽¹¹⁾

Las tasas de recurrencia de la enfermedad fueron las mismas aún si los pacientes informaron que estaban físicamente activos (81 %) o no físicamente activos (82 %) (prueba de ji cuadrado p = 0.62). Sin embargo, la supervivencia general fue profundamente diferente, con aquellos que estaban físicamente activos sobreviviendo un promedio de cuatro años más que aquellos que no (8,4 años versus 4,4 años respectivamente, p < 0.0001).⁽¹¹⁾

Discusión

En esta revisión se identificaron los efectos de la actividad física en pacientes sobrevivientes de cáncer pulmonar, enfermedad que confiere un deterioro fisiológico, físico y mental a quien la padezca y cuyo tratamiento implica aún mayor desgaste. Para tal fin, se llevó a cabo una búsqueda de estudios que cuestionan la realización de actividad física como factor modificador de la calidad de vida en los sobrevivientes de esta enfermedad. Estos estudios tuvieron como objetivo evaluar los efectos desde el punto de vista de la calidad de vida, objetivizada en las distintas escalas mencionadas.

Locke et al., en 2007, llevaron a cabo un estudio prospectivo en pacientes diagnosticados con glioma de alto grado, con el objetivo de investigar las propiedades psicométricas de la escala LASA, comparándola con otras escalas que evalúan la calidad de vida. Encontraron que la escala LASA estaba fuertemente correlacionada con la FACT-Br (Evaluación Funcional de la Terapia de Cáncer Cerebral), con la POMS (Escala de estados de ánimo) y con la SDS (Escala de síntomas de angustia). Sin embargo, la correlación con el estado

de rendimiento de ECOG y MMSE (Examen minimal fue baja). Recomendaron el uso de la escala LASA en pacientes con una mediana de supervivencia media general relativamente corta y el uso de otras escalas en pacientes que requieran seguimiento a largo plazo. Por otro lado, Solberg y Clark utilizaron la escala LASA en sus respectivos estudios, recalando en esta revisión que la mayoría los participantes de dichos estudios, se encontraban en estadios tempranos de la enfermedad al momento del diagnóstico. Por lo tanto, la escala LASA puede utilizarse en pacientes sobrevivientes de cáncer pulmonar, incluso en aquellos que tienen el cáncer activo, pero se encuentran en estadios tempranos.⁽¹²⁾

Hollen et al, y Moinpour et al., evaluaron la calidad de vida con la escala LCSS, que una escala específica para pacientes con enfermedad activa y que están recibiendo quimioterapia. Los pacientes fueron evaluados en los días 29 y 71 del tratamiento y se evidenció el cambio en la calidad de vida que experimentan en este punto del tratamiento, por lo tanto, esta escala provee evidencia de que el estado físico y funcional son determinantes de importancia, al evaluar la calidad de vida específicamente en cáncer pulmonar.⁽¹³⁾ Por otro lado se concluye que el cuestionario LCSS en el formato de calificación numérica es de gran relevancia clínica, ya que tiene una buena viabilidad, confiabilidad y validez convergente. Esto lo convierte en el formato más apto para evaluar a los pacientes con enfermedad activa y tratamiento instaurado, además de ser muy rápido en su realización, destinando menos de cinco minutos en el 88 % de los pacientes. Sin embargo, se encuentran limitaciones en la evaluación de los ítems de apetito y hemoptisis.⁽¹⁴⁾

Peddle-McIntyre et al., evaluaron una muestra reducida de 17 pacientes, utilizando la escala SF-36. Concluyeron que no existe relación fehaciente entre la calidad de vida y la actividad física en pacientes sobrevivientes de cáncer pulmonar, a pesar de que en el mismo estudio demostraron resultados favorables en el aumento en la fuerza muscular en el 51 % de los sujetos, como también porcentajes relativamente altos en cuanto a la adherencia

en actividad física.⁽⁸⁾

Quist et al., llevaron a cabo un estudio prospectivo en donde se evaluaron 71 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer pulmonar en etapa IIIb-IV y estadio avanzado del SCLC, posterior a tratamiento con quimioterapia sin ningún medicamento en especial, con disminución en la capacidad funcional y física, durante seis semanas. Se utilizó la evaluación funcional de la terapia contra el cáncer (FACT-L) y la capacidad funcional por medio de programas de entrenamiento grupal supervisados por un fisioterapeuta, dos veces por semana con una duración de 1,5 horas.

Los ejercicios comprendieron calentamiento en 10 minutos con ciclismo estacionario ajustado al 60-90 % de la frecuencia cardíaca máxima del paciente. Un entrenamiento de fuerza con máquinas de prensa de piernas, prensa de pecho, máquina lateral, extensión de piernas, contracción abdominal y prensa de espalda, con un objetivo práctico de completar tres series con 70-90 % de 1RM (Repetición Máxima), considerando los ejercicios que involucran el mayor número de grupos musculares en el menor número de ejercicios.⁽¹⁵⁾

Se observó luego de seis semanas que los pacientes con cáncer de pulmón con enfermedad avanzada (NSCLC, estadio IIIb-IV, y Estadio Avanzado de SCLC) mejoraron su capacidad aeróbica, el pico de ventilación ($p < 0.0001$), la capacidad funcional ($p < 0.0001$, tamaño del efecto 0.27). Hubo una reducción estadísticamente significativa en la puntuación de ansiedad ($p = 0.0075$, tamaño del efecto 0.21) desde el inicio hasta las seis semanas, con una puntuación de ansiedad reducida de -0.9 puntos y una leve mejoría en bienestar emocional ($p < 0.0001$). No hubo una reducción significativa en la depresión ($p = 0.0755$, tamaño del efecto 0.16), evaluada por la escala FACT-L.

Dos estudios demostraron que no hubo relación positiva alguna entre la actividad física realizada y los resultados en depresión y ansiedad. Quist et al., refieren que no hubo una reducción significativa en la depresión utilizando la escala FACT-L en 71 pacientes. De igual manera Coups, et al., mencionaron en 2016 que no hubo diferencia en síntomas de

ansiedad respecto a pacientes activos frente a los que no realizaron actividad física.^(9,15)

En España, en 2019, Rosero et al., encontraron que la actividad física preoperatoria ha demostrado ser de utilidad con el test de marcha de los seis minutos (TD6M), en pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico para cáncer pulmonar de células no pequeñas. Se evidenció mejoría en resultados postoperatorios, mejoría en disnea y reducción en la estancia hospitalaria.⁽¹⁶⁾ Ni et al., en China realizaron en 2016 una revisión sistemática y meta-análisis sobre la actividad física como tratamiento en pacientes pre y postoperatorio de resección de cáncer pulmonar de células no pequeñas. Utilizaron las escalas de EORTC QLQ-C30 (Cuestionario versión C-30 de la Organización Europea para la investigación y el tratamiento de la calidad de vida del cáncer), y la SF-36, la cual demostró mejores resultados y reflejó un aumento en la calidad de vida. El estudio concluyó que la actividad física disminuye la estancia hospitalaria en pacientes que realizaron actividad física preoperatoria y en pacientes que realizaron actividad física postoperatoria mejoraron la calidad de vida.⁽¹⁷⁾

Además, en otro estudio de actividad física preoperatoria en pacientes en estadios tempranos de cáncer pulmonar de célula no pequeña, realizado por Bhatia y Kayser en Suiza en 2019, encontraron que el 30 % de estos presentaban patrón obstructivo, quienes luego de realizar series de sesiones repetidas de actividad física de ejercicios de alta intensidad seguidos de intervalos de poca intensidad o descanso, se obtuvo un resultado positivo con mejoría en la recuperación postoperatoria, mejorando la disnea y la capacidad funcional.⁽¹⁸⁾

En un estudio aleatorizado realizado en Polonia por Rutkowska et al., en 2019 con población de pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar de célula no pequeña, quienes se encontraban en tratamiento con medicamentos citostáticos, se evidenció mejoría en valores espirométricos en los pacientes que realizaron el TD6M y ejercicio aeróbico de 20-30 minutos en caminadora diaria, cinco veces a la semana. Se encontró que 20 pacientes completaron las

rutinas de ejercicios, sin eventos adversos, y con una mejora significativa en el TD6M ($p = 0.01$ y tamaño del efecto 0.47), mejora significativa en el FEV1 ($p = 0.01$, tamaño del efecto 0.56), FVC% ($p = 0.01$, tamaño del efecto 0.64) y relación FEV1/FVC ($p = 0.04$, tamaño del efecto 0.29), aunque sin mejora significativa en el índice basal de disnea.⁽¹⁹⁾

Por otro lado, en una revisión sistemática de Ha et al., realizada en California, Estados Unidos en el año 2018, participaron pacientes en estadio III y IV de la enfermedad que recibieron tratamiento curativo desde la finalización del tratamiento con una mediana de 19 meses post-resección curativa y realizaron el TD6M. En este se evidenció que la capacidad funcional está relacionada con la calidad de vida de los pacientes y aquellos que realizaron el TD6M presentaron mejor CV según el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC). Los sobrevivientes de cáncer de pulmón demostraron una reducción en la capacidad de ejercicio funcional (media TD6M = 335 m) y la calidad de vida (EORTC y QLQ-C30 media = 77, rango de escala 0-100). Se demostró además, que la TD6M se asoció independientemente con la calidad de vida específica del cáncer ($p = 0,001$), inclusive en pacientes con insuficiencia cardíaca, apnea obstructiva del sueño y enfermedad psiquiátrica.⁽²⁰⁾ Sommer et al., en una revisión sistemática y metanálisis realizada en 2018, concluyeron que es necesario indagar más en investigaciones posteriores, acerca de las intervenciones en actividad física especialmente en pacientes postquirúrgicos o prequirúrgicos, con el fin de instaurarlo como tratamiento a pacientes con cáncer pulmonar y prevenir complicaciones postoperatorias.⁽²¹⁾

Rodríguez, et al., realizaron un estudio transversal con 105 pacientes con algún tipo de cáncer, tales como: Leucemia, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colon, linfoma y cáncer genitourinario, quienes al momento tenían dolor como síntoma activo. Se evaluó la calidad de vida con la escala MQOL-C (Escala multidimensional de calidad de vida: cáncer). Este estudio demostró que los pacientes

con distintos tipos de cáncer experimentan distintos rangos de dolor que interfieren con las actividades diarias. Asimismo, la calidad de vida se correlacionó negativamente con la intensidad del dolor y sus características.⁽²²⁾ Por lo tanto, hay que anotar la importancia de la actividad física, dado que disminuye la frecuencia y severidad del dolor.⁽⁶⁾

En el análisis expuesto, se puede determinar que la actividad física ha demostrado un impacto positivo desde el punto de vista funcional y de calidad de vida en pacientes con cáncer pulmonar, al mejorar aspectos como la capacidad funcional, la fatiga, la disnea y la estancia hospitalaria postquirúrgica, por lo tanto, en general debe ser considerada en estos pacientes como tratamiento coadyuvante.

En cuanto a las características de la actividad, esta debe ser ajustada respecto a la capacidad y tolerancia del individuo que la realice. En los estudios realizados la prueba que era más utilizada para evaluar la actividad física en los pacientes sobrevivientes de cáncer pulmonar fue el test de marcha de seis minutos.

Por último, se demostró en general una leve mejoría en calidad de vida según diferentes escalas, sin embargo, en la mayoría de la literatura revisada se sugiere que se necesitan estudios complementarios para incluir la actividad física en el manejo de los pacientes sobrevivientes de cáncer pulmonar. Yilmaz et al., consideran que en la literatura, hacen falta estudios que revelen la capacidad del ejercicio para optimizar la calidad de vida en pacientes con cáncer pulmonar, sobre todo en aquellos que no tienen historial de resección pulmonar de algún tipo.⁽²³⁾

Conclusión

De acuerdo con la presente revisión, la realización de actividad física por parte de pacientes sobrevivientes de cáncer pulmonar, tiene un impacto positivo sobre la calidad de vida en todos los subítems: Mental, físico, emocional, social, ocupacional y espiritual. Además, se encontró mejoría en el control de síntomas tales como la disnea, la tos, el dolor y la fatiga. A pesar de que hay múltiples escalas

generales y específicas para evaluar la calidad de vida en pacientes con cáncer pulmonar, luego de analizar cada uno de los estudios, se concluye que la escala más idónea para evaluar la calidad de vida a largo plazo es el SF-36 y a corto plazo se puede utilizar la escala LASA.

El tipo de actividad física por cada estudio revisado fue distinto, sin embargo, se evidenció una mejoría en la mayoría de los subítems evaluados por cada escala de calidad de vida. Generalmente, los programas se caracterizaron por las fases de: precontemplación, contemplación, preparación, acción y mantenimiento. Hay que recalcar que la mayoría de la población estudiada incluida en los siete artículos revisados, fue diagnosticada en estadios tempranos de la enfermedad, por lo que se considera un factor determinante en la supervivencia de los afectados y que se ha visto reflejada en un aumento en la expectativa de vida de hasta cuatro años.

Debido a los hallazgos encontrados en esta revisión, se recomienda la prescripción de la actividad física en pacientes sobrevivientes de cáncer pulmonar. Sin embargo, es necesario tener en cuenta las comorbilidades y las diferentes secuelas que presenta la mayoría de estos pacientes, puesto que afectan la capacidad funcional del individuo, además se debe considerar que hay pacientes sedentarios que nunca han realizado actividad física, razón por la cual esta debe ser supervisada por personal entrenado.

Por otro lado, se considera que los resultados actuales indican que la actividad física tiene un impacto significativo sobre la calidad de vida y el control de síntomas de los pacientes. Adicionalmente, deben realizarse más estudios con sobrevivientes de cáncer pulmonar a largo plazo para establecer una asociación más clara, así como más estudios que comparen las escalas de calidad de vida en pacientes con cáncer de pulmón, para definir el método de evaluación más idóneo.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no hay conflictos de interés potenciales con respecto a la investigación, autoría y / o publicación de esta

investigación.

Colaboraciones

José Miguel Pardo Gallego. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito.

Juan Camilo Aguirre Badillo. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito.

Daniel Arturo Marcucci Campo. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito.

Diego Mateo Cuervo. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito.

Cesar Felipe Patiño Unibio. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y

escritura del manuscrito.

Rodrigo Castro Rebolledo. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados, escritura del manuscrito y asesoría metodológica

Biografía de autores

José Miguel Pardo Gallego. Médico Interno de la Universidad El Bosque, realizando prácticas clínicas en el Hospital Universitario San Vicente Fundación, sede Medellín

Juan Camilo Aguirre Badillo. Estudiante de Medicina de la Universidad El Bosque.

Daniel Arturo Marcucci Campo. Médico Interno de la Universidad El Bosque, en prácticas clínicas Hospital Santa Clara.

Diego Mateo Cuervo. Médico Interno de la Universidad El Bosque.

Cesar Felipe Patiño Unibio. Médico Interno Universidad El Bosque.

Rodrigo Castro Rebolledo. Médico Especialista en Medicina Física y Rehabilitación.

Referencias

1. The Global Cancer Observatory - Cancer today. [Internet]. World Health Organization (WHO); 2021. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
2. Abraham J, Gulley JL, Allegra CJ. Bethesda handbook of clinical oncology, Fifth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
3. Echegoyen-Carmona R, Camacho-Mendoza C. Calidad de vida y cáncer pulmonar. *Neumol Cir Torax* [Internet]. 2011;20:172-178. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2011/nt113f.pdf>.
4. Karimi M, Brazier J. Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2016; 34:645-649. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>.
5. Clark MM, Novotny PJ, Patten CA, Rausch SM, Garces YI, Jatoi A, Yang P. Motivational readiness for physical activity and quality of life in long-term lung cancer survivors. *Lung Cancer* [Internet]. 2008;61(1),117-122. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.12.012>
6. Solberg Nes L, Liu H, Patten CA, Rausch SM, Sloan JA, Garces YI, Clark MM. Physical activity level and quality of life in long term lung cancer survivors. *Lung Cancer* [Internet]. 2012;77(3), 611-616. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.05.096>
7. D'Silva A, Gardiner PA, Boyle T, Bebb DG, Johnson ST, Vallance JK. Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with health-related quality of life among lung cancer survivors: A quantile regression approach. *Lung Cancer* [Internet]. 2018;119:78-84. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.03.010>.
8. Peddle-McIntyre CJ, Bell G, Fenton D, McCargar L, & Courneya KS. Feasibility and preliminary efficacy of progressive resistance exercise training in lung cancer survivors. *Lung Cancer* [Internet]. 2012:126-132. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.05.026>
9. Coups EJ, Park BJ, Feinstein MB, Steingart RM, Egleston BL, Wilson DJ, Ostroff JS. Physical activity among lung cancer survivors: changes across the cancer trajectory and associations with quality of life. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2009;18(2):664-72. Disponible en <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0589>.
10. Ostroff, JS, Krebs P, Coups EJ, Burkhalter JE, Feinstein MB, Steingart RM, Park BJ. Health-related quality of life among early-stage, non-small cell, lung cancer survivors. *Lung Cancer* [Internet]. 2011;71(1):103-108. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.04.011>
11. Sloan JA, Chevillat AL, Liu H, et al. Impact of self-reported physical activity and health promotion behaviors on lung cancer survivorship. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2016;14:66. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0461-3>.
12. Locke DEC, Decker PA, Sloan JA, Brown PD, Malec JF, Clark MM, Buckner, JC. Validation of Single-Item Linear Analog Scale Assessment of Quality of Life in Neuro- Oncology Patients. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2007; 34(6), 628-638. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.01.016>
13. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, Cox C. Quality of life during clinical trials: conceptual model for the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 1994;2(4), 213-222. Disponible en <https://doi.org/10.1007/bf00365725>
14. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, McCoy S, Donaldson GW, Moinpour CM. A comparison of visual analogue and numerical rating scale formats for the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): Does format affect patient ratings of symptoms and quality of life? *Quality of Life Research* [Internet]. 2005;14(3), 837-847. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s11136-004-0833-8>
15. Quist M, Adamsen L, Rorth M, Laursen JH, Christensen KB, Langer SW. The Impact of a Multidimensional Exercise Intervention on Physical and Functional Capacity, Anxiety, and Depression in Patients With Advanced-Stage Lung Cancer Undergoing Chemotherapy. *Integrative Cancer Therapies* [Internet]. 2015;14(4), 341-349. Disponible en <https://doi.org/10.1177/1534735415572887>
16. Rosero ID, Ramírez-Vélez RA, Martínez-Velilla N, Santos-Lozano A, Valenzuela PL, Izquierdo

- M. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on Preoperative Physical Exercise Interventions in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers Open Access Journal* [Internet]. 2019;11(7):944. Disponible en <https://doi.org/10.3390/cancers11070944>.
17. Ni HJ, Pudasaini B, Yuan XT, Li HF, Shi L, Yuan P. Exercise Training for Patients Pre- and Post-surgically Treated for Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Integrative Cancer Therapies* [Internet]. 2016;16(1), 63–73. Disponible en <https://doi.org/10.1177/1534735416645180>
 18. Bhatia C, Kayser B. Preoperative high-intensity interval training is effective and safe in deconditioned patients with lung cancer: A randomized clinical trial. *J Rehabil Med* [Internet]. 2019;51(9):712-718. Disponible en <https://doi.org/10.2340/16501977-2592>
 19. Rutkowska A, Jastrzebski D, Rutkowski S, Żebrowska A, Stanula A, Szczegielniak J, Casaburi R. Exercise Training in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer During In-Hospital Chemotherapy Treatment. *J Cardiopulm Rehabil Prev* [Internet]. 2019;39(2):127-133. Disponible en <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000410>
 20. Ha D, Ries AL, Mazzone PJ, Lippman SM, Fuster MM. Exercise capacity and cancer-specific quality of life following curative intent treatment of stage I–IIIA lung cancer. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2018;26(7):2459–69. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4078-4>
 21. Sommer M, Staerkind M, Christensen J, Vibe-Petersen J, Larsen K, Pedersen J, Langberg H. Effect of postsurgical rehabilitation programmes in patients operated for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* [Internet]. 2018;50(3):236–245. Disponible en <https://doi.org/10.2340/16501977-2292>.
 22. Rodriguez C, Ji M, Wang HL, Padhya T, McMillan SC. Cancer Pain and Quality of Life. *J Hosp Palliat Nurs*. [Internet]. 2019;21(2):116-123. Disponible en <https://doi.org/10.1097/njh.0000000000000507>
 23. Yılmaz E, Özalevli S, Ersöz H, Yeğın A, Önen A, Akkoçlu A. Comparison of health-related quality of life and exercise capacity according to stages in patients with non-small cell lung cancer. *Tuberkuloz ve Toraks*. [Internet]. 2013;61(2):131–9. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.04.011>

Hallazgos morfológicos en síndromes mielodisplásicos

Morphological findings in myelodysplastic syndromes

» Manuela Palacio Lavid Esp ^{*1,2}



» Patricia E. Jaramillo Arbeláez Esp MSc ¹



» Kenny Mauricio Gálvez MD Esp³



¹ Universidad de Antioquia

² Ayudas diagnósticas SURA

³ Hospital Pablo Tobón Uribe

Recibido el 14 de febrero de 2021; Aceptado el 11 de junio de 2021

Doi: [https://doi.org/ 10.51643/22562915.117](https://doi.org/10.51643/22562915.117)

Resumen

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de neoplasias clonales de las células hematopoyéticas de la médula ósea, las cuales generan alteraciones funcionales, citopenias, hemopoyesis ineficaz y por ende anemia, infecciones recurrentes y sangrado. Esta revisión se realizó con el propósito de resaltar la importancia de la evaluación microscópica de los cambios morfológicos en las diferentes líneas mieloides. Desde 2016 la OMS los clasificó así: con displasia unilínea, con sideroblastos en anillo, con displasia multilineal, con exceso de Blastos tipo 1 y tipo 2, con delección aislada del 5q, no clasificable y SMD de la infancia y citopenia refractaria de la infancia. El diagnóstico se realiza con diferentes metodologías, como el inmunofenotipo por citometría de flujo, la citogenética y las displasias morfológicas en sangre periférica y médula ósea, las cuales revelan el tipo de mielodisplasia, y el pronóstico del paciente. Las displasias se presentan en una o más líneas celulares y son más relevantes los cambios en el núcleo, como la cariorrexis, los puentes internucleares en la línea eritroide, la alteración en la lobulación, forma y número de apéndices cromatínicos en granulocitos. El citoplasma puede presentar depósitos de hierro como sideroblastos en anillo, hipogranulación, gránulos aberrantes tipo Chediak, granulaciones tóxicas o mixtas y la presencia de micromegacariocitos. Además, puede presentar tamaños pequeños y cambios megaloblásticos. Los cambios morfológicos en periferia son el primer acercamiento al diagnóstico de displasia, razón por la cual se requiere fortalecer la lectura de sangre periférica y médula ósea en 100X, asociada a los conteos celulares, con el fin de realizar un diagnóstico oportuno del Síndrome Mielodisplásico.

Palabras claves: Anemia; leucemia mieloide aguda; médula ósea; trombocitopenia; leucopenia; hallazgos morfológicos y microscópicos.

* **Autor para correspondencia:** Patricia E. Jaramillo Arbeláez. Bacterióloga, Esp. MS en hematología.

Correo electrónico: pelena.jaramillo@udea.edu.co

Doi: [https://doi.org/ 10.51643/22562915.117](https://doi.org/10.51643/22562915.117)

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Myelodysplastic Syndromes (MDS) are a group of diverse clonal hematopoietic disorders manifested by morphologic dysplasia in hematopoietic cells and by bone marrow failure, characterized by ineffective hematopoiesis that generates functional alterations, cytopenias, anemia, recurrent infections, and bleeding. It occurs between 65 and 70-year-old patients, especially those who have comorbidities that decrease the therapeutic response. In 2016 the world health organization classified them as MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD), MDS with ring sideroblasts (MDS-RS), MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD), MDS with excess blasts (MDS-EB) type 1 (MDS-EB-1), and type 2 (MDS-EB-2), MDS with isolated del(5q), MDS unclassifiable (MDS-U), and Refractory cytopenia of childhood (RCC). The diagnosis can be assessed by different methodologies; such as immunophenotype by flow cytometry, cytogenetics, and morphological observation of dysplasia in peripheral blood and bone marrow, which reveal the type of myelodysplasia and the prognosis of the patient. Dysplasia can occur in one or more cell lines, being the most relevant the changes in the nuclei, such as karyorrhexis, internuclear bridging in the erythroid lineage; also abnormal chromatin changes in granulocytes (lobulation, shape, and number alterations), small size, and megaloblastic changes; and in the cytoplasm the presence of iron deposits such as ringed sideroblasts, hypogranulation, aberrant Chediak-type granules, toxic or mixed granulations, and presence of micromegakaryocytes. The morphological changes in the peripheral blood are the first approach to diagnose dysplasia, which is why it is necessary to strengthen the observation of peripheral blood and bone marrow smears in 100X, associated with cell counts, to ensure a timely diagnosis of the Myelodysplastic Syndrome.

Key words: Anemia; leukemia myeloid acute; bone marrow; thrombocytopenia; leukopenia; morphological and microscopic findings.

Introducción

El Síndrome Mielodisplásico (SMD) representa una de las neoplasias hematológicas más comunes en países occidentales; su incidencia anual es de 3-5 casos por 100.000 habitantes y en mayores de 70 años es superior a 20 por 100.000 habitantes.⁽¹⁻⁴⁾

Se presenta en adultos mayores con una mediana de edad entre 65 y 70 años; es menos común en niños y adultos jóvenes y generalmente se asocia con la presencia de comorbilidades (al menos la mitad presenta una comorbilidad al diagnóstico),⁽⁵⁾ lo cual dificulta el diagnóstico y el manejo terapéutico.⁽¹⁾

La predisposición a la adquisición del SMD está relacionada con las condiciones de cada paciente, sus antecedentes personales y el riesgo al que estén expuestos a las alteraciones genéticas propias de cada individuo.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los SMD están incluidos en las neoplasias

mieloides, junto con las neoplasias mieloproliferativas, las neoplasias mielodisplásicas / mieloproliferativas y las leucemias mieloides agudas.⁽²⁾

El diagnóstico se basa en los hallazgos morfológicos mieloides observados en el extendido de sangre periférica (ESP), la biopsia de médula ósea (BMO), el aspirado de médula ósea (AMO), y pruebas complementarias como la citometría de flujo (CF), la citogenética y la biología molecular (BM). Se relaciona con el grado de citopenias, el número de líneas celulares afectadas, la presencia de blastos en SP y/o MO y anomalías citogenéticas,^(1,6) aspectos que en conjunto según la OMS clasifican el SMD y evalúan el pronóstico y la progresión de la enfermedad.

El reconocimiento de los hallazgos morfológicos es esencial para definir y clasificar la enfermedad y tener en cuenta el porcentaje de displasia;⁽⁷⁾ para ello se requiere contar con una buena calidad de la muestra, del extendido y la coloración. Asimismo, se necesita de la

experticia del observador para evaluar los cambios morfológicos en núcleo y citoplasma, además del correcto reconocimiento y recuento de las células blásticas, para lograr así, no sólo el diagnóstico, sino también, esclarecer la progresión a una leucemia mieloide aguda (LMA).⁽⁷⁾

Además de la alteración cuantitativa y morfológica, el daño en la función celular es otra característica de importancia en esta patología; es así como los precursores eritroides presentan una respuesta disminuida a la eritropoyetina, y ello contribuye al desarrollo de la anemia. Los granulocitos maduros presentan una disminución de la actividad mieloperoxidasa, entre otras alteraciones, lo que conlleva a incrementar el riesgo de infecciones, y las plaquetas son habitualmente hipofuncionantes, con deficiencias en la agregación y en otras funciones plaquetarias.⁽⁸⁾

Sin embargo, la displasia morfológica no es exclusiva de los SMD, dado que puede presentarse en otras condiciones benignas, razón por la cual debe realizarse diagnóstico diferencial. Debido a que la mayoría de los SMD cursan con anemia que no responde a tratamiento, estas enfermedades fueron denominadas anemias refractarias (AR), y como en algunos casos al cabo de meses o años se transformaban en leucemias agudas, también se las denominó preleucemias o leucemia latente. A partir de 1970 se comenzó a usar el término “Síndrome Mielodisplásico”.⁽⁹⁾

Esta revisión se realiza con el propósito de resaltar la importancia de la evaluación microscópica de los cambios morfológicos en las diferentes líneas mieloides, tanto del núcleo como del citoplasma, por medio de la tinción de Wright en SP y AMO en el SMD. Para esto se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos del área de la salud, Pubmed, Scielo y EBSCO, además, se presentan fotografías de casos originales presentadas por los autores.

Clasificación del Síndrome Mielodisplásico

Clasificación de la Organización Mundial de

la Salud (OMS) en su última versión (2016) y publicada en el 2017.

SMD unilínaje: representa del 7 al 20 % de los SMD, principalmente en adultos mayores de 65 a 70 años, en su mayoría cursa con anemia (hemoglobina <10 g/dL), neutropenia (<1.8×10⁹/L) o trombocitopenia (<100×10⁹/L). Se caracteriza por la displasia en una de las líneas celulares mieloides y por eritropoyesis ineficiente que conduce a reticulopenia e hiperplasia eritroide.⁽¹³⁾ Los hallazgos morfológicos muestran displasia eritroide (diseritropoyesis) con <5 % de blastos en MO y la presencia de <15 % de sideroblastos en anillo.⁽¹⁰⁾ El curso de la enfermedad es prolongado, con un riesgo bajo o intermedio en el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS).^(10,11)

SMD Multilínaje: es frecuente en hombres de 70 a 74 años y en mujeres de 75 a 79 años, representa aproximadamente el 30 % de los casos de SMD y tiene un pronóstico negativo relevante.⁽⁸⁾ Se caracteriza por displasia en ≥10 % de células en dos o más líneas celulares mieloides, bicitopenia o pancitopenia; los hallazgos morfológicos incluyen <1 % de blastos en SP y <5 % de blastos en MO.^(2,10,11)

SMD con presencia de sideroblastos en anillo: representa el 3-11 % de los casos, principalmente en personas mayores con edades entre 60-73 años, y con una frecuencia similar en hombres y mujeres.⁽³⁾ Se caracteriza por la presencia de citopenias, displasia y puede mostrar la mutación SF3B1, la cual se asocia con la presencia de sideroblastos en anillo.⁽¹⁰⁾ Estos son eritroblastos con mitocondrias cargadas de hierro que se visualizan mediante la tinción azul de Prusia (reacción de Perls) como un anillo perinuclear de gránulos azules; en el caso de SMD los sideroblastos en anillo son ≥15 % en MO, o >5 % si tienen la mutación SF3B1. En el EPS se observa anemia macrocítica normocrómica o normocítica normocrómica, con patrón dimórfico eritroide; unas células normocrómicas y otras hipocrómicas, y en la MO se observa un aumento en los precursores eritroides, con displasia, incluyendo segmentaciones nucleares y características megaloblásticas, entre otras.⁽¹¹⁾

SMD con delección de 5q: es frecuente en pacientes con edad media de 67 años y se asocia

a una mediana de supervivencia de 66 a 145 meses; es de buen pronóstico y su progresión a leucemia mieloide aguda es <10 %. Los casos con del(5q) asociados a la pérdida del cromosoma 7, del(7q), dos o más anomalías cromosómicas adicionales o exceso de blastos, tienen una supervivencia inferior y se excluyen de este diagnóstico. ^(10,11) Este SMD se caracteriza por la presencia y alteración cromosómica en el brazo largo del cromosoma 5 entre la banda q31 y q33; lo cual contribuye a anomalías en megacariocitos y trombocitosis. La MO es usualmente hiper celular o normocelular y frecuentemente exhibe hipoplasia eritroide, micromegacariocitos y megacariocitos hipolobulados. ^(10, 11)

SMD con exceso de blastos: representa el 40 % de los casos de SMD, común en adultos mayores de 50 años; la mayoría de los pacientes con manifestaciones clínicas relacionadas con las citopenias; anemia, trombocitopenia y neutropenia.¹¹ Se identifican dos tipos según el porcentaje de blástos, Tipo 1: MO: 5-9 % de blastos y SP: 2-4 % de blastos, y Tipo 2: MO: 10-19 % de blastos y en SP: 5-19 % de blastos. ⁽¹⁰⁾ La MO generalmente es hiper celular. ^(10,11)

SMD no clasificable: abarca los casos de SMD que inicialmente carecen de resultados apropiados para la clasificación en cualquier otra categoría. En MO puede presentar <5 % de blastos. No hay hallazgos morfológicos específicos para el diagnóstico de esta clase de SMD; pero hay características que sugieren esta clasificación, tales como variaciones en las citopenias, porcentaje de blastos del 1 %, displasia en menos del 10 % de las células, en una o más líneas celulares mieloides; además de alteraciones citogenéticas que no sugieran el diagnóstico. Los pacientes con esta clasificación necesitan seguimiento para definir su condición. ^(2, 10, 11)

Diagnóstico por el laboratorio del SMD

Es heterogéneo y de difícil abordaje, si se tiene en cuenta la naturaleza y la compleja fisiopatología. Comparte

características con otras patologías, por lo tanto, requiere un procedimiento amplio que permita excluir otras enfermedades. Es importante realizar una anamnesis y una exploración física del paciente, que reúnan los síntomas iniciales: anemia, hemorragia o infección y la intensidad y duración de las mismas; asimismo, se requiere la valoración de patologías previas y un examen físico en busca de posibles visceromegalias. Se debe indagar, además, por antecedentes personales, tales como la exposición a tóxicos, quimioterapia y radioterapia; el uso de antibióticos, inmunosupresores y la historia familiar de enfermedades hematológicas congénitas y neoplasias hematológicas. ^(12,13)

Los criterios según la OMS incluyen una citopenia constante en al menos una de las líneas celulares: eritroide (Hb <de 10 g/dl), granulocítica (neutrófilos <1.8x10⁹/l) o megacariocítica (plaquetas <100x10⁹/l), y la exclusión de otras enfermedades, hematológicas o no, como causa primaria de la citopenia. ^(10,14,15)

Citometría de flujo: en las últimas dos décadas la CF multiparamétrica se ha convertido en el método para evaluar las características inmunofenotípicas de células en sangre periférica y MO. ⁽¹⁶⁾

Entre las alteraciones fenotípicas observadas en el SMD, se incluyen la sobreexpresión o disminución en la expresión antigénica, expresión aberrante de antígenos linfoides en células mieloides, asincronismo madurativo en el cual se observa expresión de marcadores de inmadurez en células maduras y ausencia total de la expresión antigénica; alteraciones que solamente pueden ser identificadas por esta metodología. ⁽¹⁰⁾ Además, se pueden identificar anomalías antigénicas y patrones fenotípicos, incluso cuando las alteraciones displásicas morfológicas son mínimas o no son evidentes al microscopio. ^(15,17)

El panel de EuroFlow para leucemia mieloide aguda (AML) y SMD apunta a la detección y clasificación, es decir, asignación de linaje y definición de perfil de maduración. ^(16, 18, 19)

Más del 80 % de los pacientes con SMD tienen anemia en el momento del diagnóstico como

resultado de la maduración eritroide alterada.⁽²⁰⁾ Los primeros marcadores utilizados para evaluar el fenotipo eritroide aberrante fueron la expresión de CD235a y CD71.⁽²¹⁾ Actualmente los parámetros más utilizados y validados son la expresión y distribución de CD36 y CD71; también CD34, CD117 y CD10.^(20,22) Es evidente un mayor coeficiente de variación y la disminución de la intensidad de CD71 y la expresión de CD36, altamente asociadas con la aparición del SMD. El marcador de inmadurez CD34 no es un buen correlator de la aparición de blastos, en tanto puede haber una discordancia significativa debido a la fibrosis medular o a la presencia de muestras hemodiluidas; por ello, es importante correlacionar este valor con el conteo diferencial morfológico en MO y los marcadores CD34/CD117 en la biopsia de MO.⁽¹¹⁾

En la maduración mieloide anormal los patrones incluyen asincronía de CD15 y CD16 en granulocitos; expresión alterada de CD13 en relación con CD11 o CD16; expresión aberrante de CD56 y/o CD7 en progenitores, granulocitos o monocitos; además de una disminución en la dispersión lateral en granulocitos.⁽¹¹⁾

Citogenética: el perfil genético característico en los SMD muestra un predominio por las anomalías cromosómicas. La pérdida o ganancia de material genético puede también ser resultado de translocaciones no balanceadas, frecuentemente observadas en SMD con múltiples anomalías.⁽²³⁾ En general, se asume que un mecanismo molecular importante es la pérdida o inactivación de genes supresores de tumor (GST), mientras que la activación de oncogenes es menos evidente en la mielodisplasia. En contraste con lo que ocurre en las leucemias agudas primarias, las anomalías estructurales balanceadas del tipo de las translocaciones e inversiones son menos frecuentes en los SMD.⁽²³⁾

El valor pronóstico de las anomalías citogenéticas en el SMD se ha analizado en varios estudios multicéntricos y permiten un conocimiento más a fondo de las alteraciones celulares.⁽²⁴⁾ Este enfoque planteó el desarrollo del sistema revisado de puntuación de pronóstico internacional (IPSS-R), que analiza cinco variables pronósticas.⁽²⁴⁾

Los grupos de riesgo citogenético en el sistema IPSS se definen como:

- Riesgo bajo: una mediana de supervivencia de 54 meses y buen pronóstico. Los pacientes pueden presentar un cariotipo normal, pérdida aislada del cromosoma Y, del (5q), del (11q) y del (20q).
- Riesgo intermedio: una mediana de supervivencia de 31 meses y alteraciones como la ganancia del cromosoma 8 y 19 e isocromosoma 17q.
- Riesgo alto: una mediana de supervivencia de 11 meses y mal pronóstico. Los pacientes pueden presentar un cariotipo complejo con ≥ 3 alteraciones citogenéticas o alguna anomalía en el cromosoma 7, inversión, translocación y delección del cromosoma 3.^(11, 24-26)

La clasificación del riesgo juega un papel preponderante en la evaluación de los pacientes con SMD con relación al manejo y al pronóstico; determinación de la clonalidad y reconocimiento de la correlación citogenética, morfológica y características clínicas.⁽²⁷⁾

Algunas anomalías citogenéticas clonales se asocian con alteraciones morfológicas específicas que afectan a las series megacariocítica y eritroide,²⁶ como el hallazgo aislado de la delección del 5q, que no está relacionada con la pérdida, ni la delección del cromosoma 7, lo cual hace parte de un subtipo de SMD antes descrito.⁽¹¹⁾

Otro hallazgo clonal importante es la pérdida de 17q, la cual se asocia al SMD con la anomalía de pseudo-Pelger-Huet, pequeños neutrófilos vacuolados y mutación TP53; estos pacientes presentan un curso clínico desfavorable.^(14, 30)

Finalmente, los cariotipos complejos, aquellos con >3 anomalías cromosómicas, típicamente incluyen alteraciones en los cromosomas 5 y 7, y también revelan un curso clínico desfavorable.^(11, 27)

Evaluación morfológica: para una óptima revisión morfológica está estandarizado realizar un diferencial manual en SP, en mínimo 200 células y en MO entre 300 a 500 células. El concepto de displasia mieloide tiene como requerimiento encontrar displasia, al menos en el 10 % de las células, en una o más de las líneas

celulares mieloides, eritroide, granulocítica y/o megacariocítica o >15% de sideroblastos en anillo y el porcentaje de blastos en el aspirado medular debe ser menor al 19%.⁽²⁸⁾

Hallazgos morfológicos en el extendido de sangre periférica: en SP se observan las primeras manifestaciones de las alteraciones morfológicas, sumado a la evaluación cuantitativa celular en el hemograma; orientan al observador sobre la aparición de una anomalía hematológica que afecta la hematopoyesis y en consecuencia disminución en el número de linajes celulares mieloides y morfología displásica. Los hallazgos morfológicos menos frecuentes se presentan en los eosinófilos y raras veces en los basófilos; encontrar <1 % de células blásticas en SP es una característica crucial en el diagnóstico de SMD y su aumento indica un pronóstico desfavorable.⁽²⁷⁾

Hallazgos morfológicos en el aspirado y biopsia de médula ósea: el valor del aspirado de médula ósea en el SMD es bien reconocido, toda vez que aumenta la precisión diagnóstica en comparación con el ESP, pues proporciona información adicional sobre el porcentaje de blastos, cambios displásicos y distribución dentro del espacio medular, la celularidad medular, la morfología de megacariocitos y la fibrosis.⁽³⁾ La médula ósea suele ser hiper celular; rara vez normocelular o hipocelular; asimismo, se da una hematopoyesis ineficaz con predominio de células displásicas y por ende citopenia periférica.^(11,29)

Descripción de los hallazgos morfológicos por línea celular

Línea eritroide diseritropoyesis: se define como un número ≥ 10 % de células eritroides displásicas en la MO y se encuentra en más del 80 % de los SMD.⁽³⁰⁾ La anemia es la principal manifestación clínica en los pacientes y se correlaciona con la eritropoyesis displásica en médula ósea.⁽³¹⁾

La diseritropoyesis se origina por varias vías de señalización, como la vía p53-S100A8/9TLR4, involucrada en la eritropoyesis ineficaz. Se han identificado varias mutaciones somáticas

que incluyen al gen SF3B1, el cual codifica un componente de la maquinaria de ARNm, en aproximadamente el 85 % de los pacientes con SMD. Esta mutación confiere un cambio en la función y causa un empalme aberrante que se asocia con la patogénesis de los SMD con sideroblastos en anillo.⁽³¹⁾

Los eritroblastos inmaduros se acumulan a expensas de los eritrocitos maduros, debido al retraso en la diferenciación y a la apoptosis, lo cual es una característica morfológica en esta línea celular.⁽³⁰⁾

La inactivación de GATA-1 por escisión dependiente de caspasa, causa una alteración en la transcripción y genera una maduración defectuosa y anormal de las células eritroides, y la activación dependiente de p53 en eritroblastos y macrófagos, lo cual reprime la eritropoyesis y causa la citopenia.

Alteraciones en el núcleo: se manifiestan principalmente con cambios irregulares en el núcleo, forma de ampollas o hiperlobulaciones y puentes internucleares. En estos se observan dos células unidas por una cadena de cromatina; irregularidades del contorno nuclear, mitosis anómalas, fisión anormal, toda vez que los núcleos se dividen asimétricamente, cariorexis, picnosis; además de cambios megaloblásticos, que incluyen asincronía en la maduración núcleo-citoplasmática, fragmentación del núcleo y restos nucleares en el citoplasma. Se suelen presentar grandes cambios displásicos, tales como la fragmentación nuclear, la binucleación y la multinucleación.^(11, 32-36)

Alteraciones en el citoplasma: las características displásicas a nivel citoplasmático incluyen el aumento de los depósitos de hierro, tanto en los macrófagos como en los eritroblastos, formando sideroblastos en anillo (visibles en la tinción de Perls). Otras inclusiones citoplasmáticas como el punteado basófilo, múltiples inclusiones basófilas están dispersas en todo el citoplasma, las cuales deben distinguirse de los cuerpos de Pappenheimer, porque no están distribuidos de manera tan uniforme y pueden ubicarse en la periferia o alrededor del núcleo; además el punteado azurófilo y los anillos de Cabot.⁽³⁶⁾ Igualmente se observa distribución anormal

de la hemoglobina, vacuolización, cuerpos de Howell-Jolly y puentes inter-citoplasmáticos, los cuales evidencian la unión de dos células por medio de una hebra de citoplasma. También se encuentra positividad aberrante para la coloración del ácido periódico de Schiff (PAS).^(11,12,32, 33,35-39)

Otro hallazgo característico en el momento del diagnóstico es la observación morfológica de dos poblaciones de glóbulos rojos en cuanto a su tamaño, una de las cuales suele ser normal, mientras que la otra, es una expresión directa del clon neoplásico anómalo, que puede ser microcítica pero en su mayoría macrocítica.⁽²⁷⁾

En la *Figura 1*, se presentan cambios diseritropoyéticos en sangre SP y MO, tanto nucleares como citoplasmáticos.

Línea granulocítica - disgranulopoyesis: generalmente los pacientes con SMD presentan leucopenia con neutropenia en el 50 % de los casos al momento del diagnóstico. La proporción de monocitos a menudo está aumentada y por sí sola puede ser la manifestación dominante durante meses o años.⁽³⁶⁾ La actividad de la fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) de los neutrófilos suele estar disminuida, como el contenido de mieloperoxidasa (MPO), lo cual causa un deterioro de la capacidad quimiotáctica, fagocítica, bactericida y de adhesión de los mismos;⁽³⁶⁾ lo que se ha demostrado con un alto riesgo de infecciones recurrentes y potencialmente mortales.⁽⁴⁰⁾ Las pérdidas en la funcionalidad afectan la adhesión de los granulocitos, generación de superóxido, quimiotaxis, fagocitosis y por ende muerte intracelular; la pérdida de la función celular alcanza hasta el 50 % y como consecuencia infecciones y complicaciones hemorrágicas, que pueden llevar a la muerte de los pacientes por un deterioro general.⁽⁴⁰⁾

La función anormal de los granulocitos se debe al daño en el complejo de glucoproteína CD11b /CD18, la cual regula la adherencia, locomoción, diapédesis y migración a sitios inflamatorios, en pacientes que presentan SMD primario. Igualmente, la expresión defectuosa de la glucoproteína de la membrana superficial de los fagocitos es una herramienta

de pronóstico potente, dado que los pacientes con SMD con estos defectos, presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones y una disminución de la supervivencia.⁽⁴⁰⁾

Alteraciones en el núcleo: puede mostrar hiposegmentación nuclear o hipolobulación (pseudo-Pelger-Huet), hiperlobulación, además de un patrón anómalo en la condensación de la cromatina (clumping); también presencia de proyecciones nucleares (apéndices),⁽³⁰⁾ gigantismo nuclear, hipersegmentación nuclear, asincronismo, núcleo en anillo, núcleo en espejo, bolsillos nucleares.^(10,13,33-36,39-41)

Alteraciones en citoplasma: la disminución o ausencia de los gránulos citoplasmáticos es una característica morfológica importante (hipogranulares o agranulares), varillas (cuerpos) de Auer,⁽³²⁾ citoplasma de color gris o azul claro; así como anomalías y cambios en el tamaño de los gránulos (pseudo-Chédiak-Higashi).⁽²⁷⁾ Para la visualización de los gránulos se requieren buenas técnicas de tinción, toda vez que frotis mal teñidos comprometen los resultados.^(10,13,27,35,38)

Asimismo, se pueden presentar granulaciones tóxicas, cuerpos de Dolhe que se presentan igualmente en entidades benignas, y por ello es necesario realizar diagnóstico diferencial.

En la *Figura 2*, se presentan cambios disgranulopoyéticos en SP y MO, tanto nucleares como citoplasmáticos.

Línea megacariocítica dismegacariopoyesis: la funcionalidad de las plaquetas es a menudo anormal lo que conlleva a un tiempo de sangría prolongado, formación de hematomas y hemorragias; también puede estar disminuida la agregación plaquetaria, lo que se evidencia en la respuesta al colágeno o a la epinefrina.⁽³⁶⁾

En cuanto a la morfología, la OMS recomienda evaluar al menos 30 megacariocitos en el aspirado de MO (para el criterio del 10 % displasia), si en el aspirado de MO el número de megacariocitos es bajo, deben valorarse en la biopsia.⁽¹¹⁾

Alteraciones en el núcleo: se pueden encontrar micromegacariocitos, megacariocitos hipolobulados o con múltiples núcleos, hipercromasia; usualmente la hipolobulación se

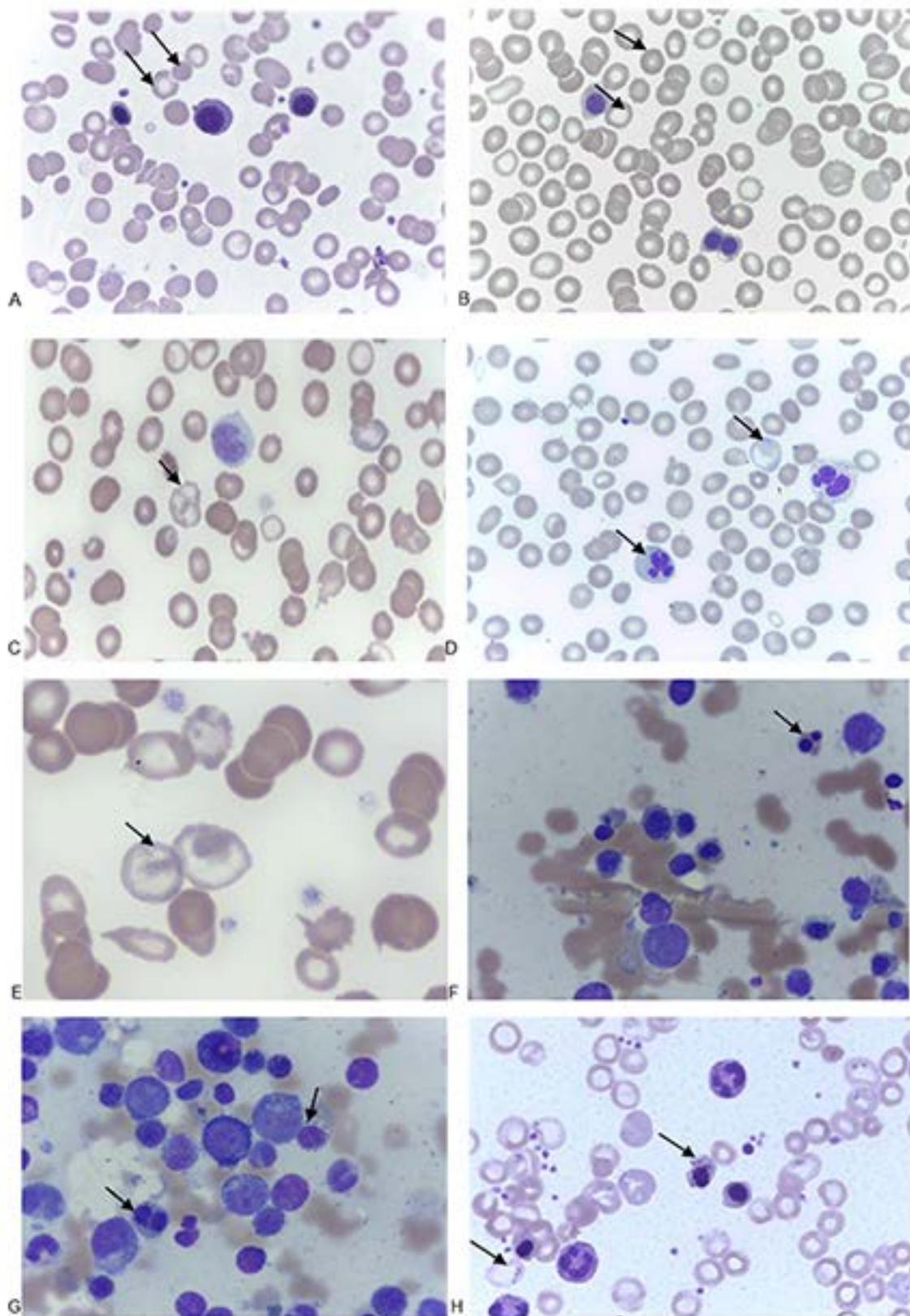


Figura 1. A-E SP 100X, A,B: dos poblaciones eritroides, C,D y E: diserythropoyesis con distribución anormal de la hemoglobina, D,F,y G: cariorrexis, binucleación, E: punteado basófilo, cambios megaloblásticos. F- H AMO 100X cariorrexis, cambios megaloblásticos, binucleación punteado basófilos, siderocitos. ⁽⁴²⁾

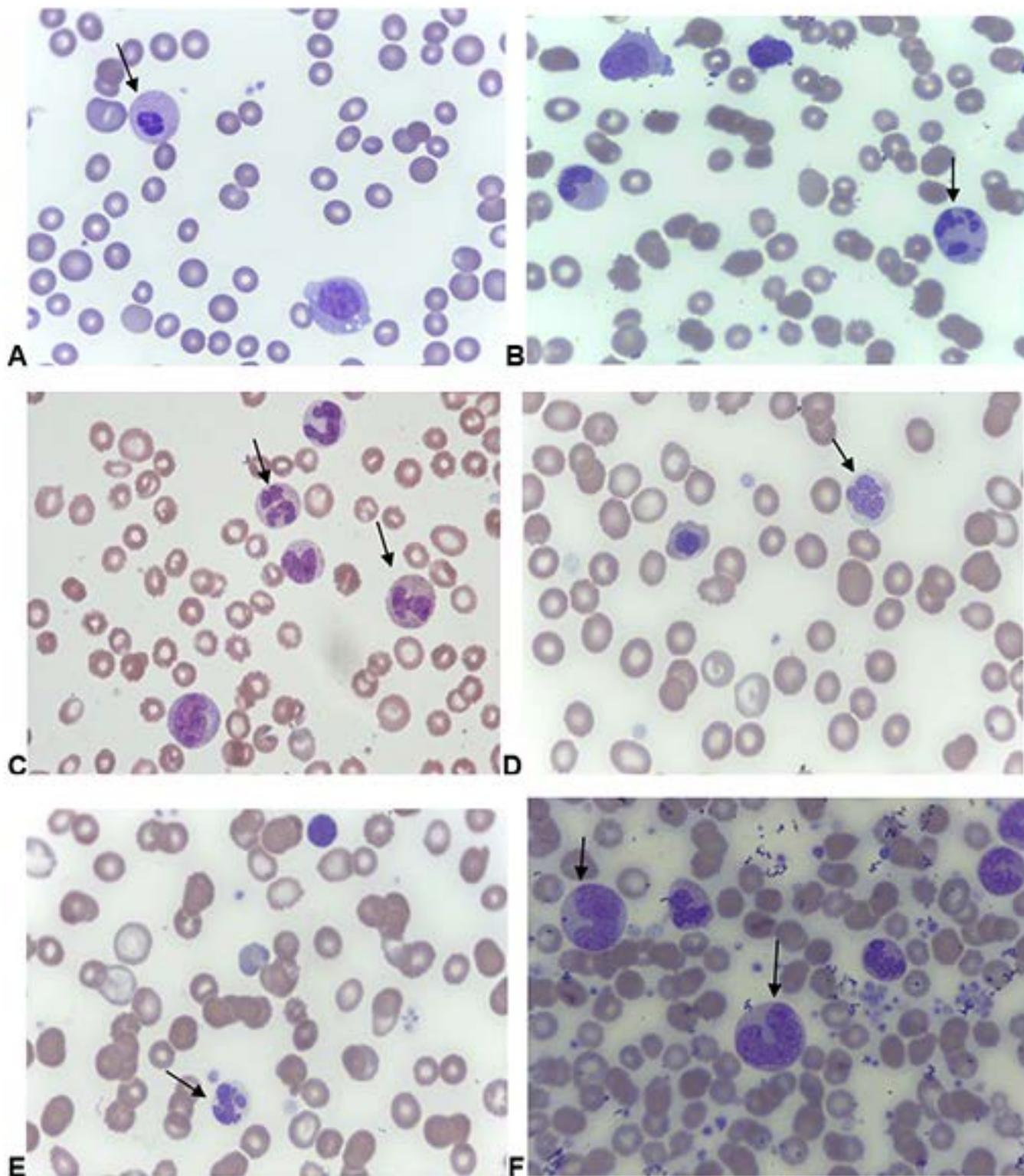


Figura 2. A-F SP Disgranulopoyesis, hipolobulación (pseudopelguer H), hiperlobulación, anomalía en la forma del núcleo (núcleos en espejo, forma aberrante de la lobulación) hipogranularidad, distribución anormal de los gránulos, cambios megaloblásticos (gigantismo) ⁽⁴²⁾

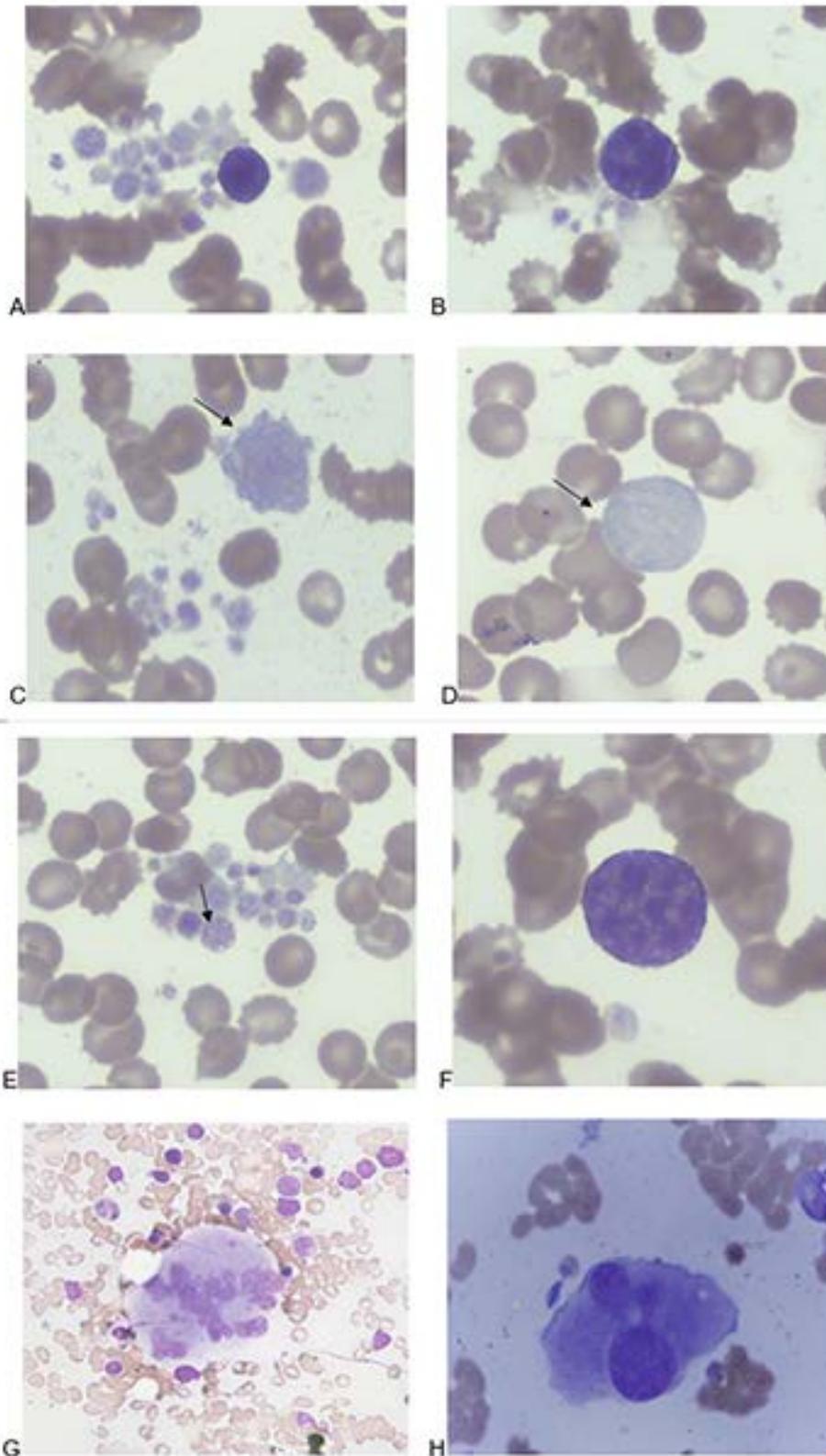


Figura 3. A-F SP 100X, A,B y F: micromegacariocitos, plaquetas gigantes, hipogranulares, formas diferentes. G-H MO 100X, megacariocitos con anomalía en la lobulación, hiperlobulación (G), hipolobulado (H) ⁽⁴²⁾

asocia al SMD con del 5q, ^(11, 27, 33-35)

Alteraciones en el citoplasma: es factible observar anisocitosis prominente, agrupación megacariocítica, plaquetas gigantes, hipogranulares o agranulares formando las llamadas plaquetas azules, hipergranulación central. ^(13, 27)

En la *Figura 3* se muestran cambios dismegacariopoyéticos en SP y MO tanto nucleares como citoplasmáticos.

Conclusiones

Los hallazgos morfológicos son relevantes para la evaluación, diagnóstico y clasificación del SMD, a partir de alteraciones en el tamaño, en el núcleo y en el citoplasma; con base en el criterio del 10 % de displasia en una o más líneas celulares mieloides y en la presencia de blastos, para de esta manera clasificar el SMD según la OMS.

El extendido de SP, en conjunto con los datos que arroja el hemograma, son el primer acercamiento para sugerir la aparición de esta neoplasia. Las citopenias desde lo cuantitativo en el hemograma, en algunas ocasiones manifiesta el estado inicial del paciente, con conteos ligeramente por debajo del valor biológico de referencia. Estos conteos asociados con cambios morfológicos o madurativos de cualquiera de las líneas celulares, que no necesariamente es la línea con conteos bajos, sugieren el seguimiento del paciente para un diagnóstico oportuno.

La morfología en MO y en ESP aporta datos que indican avance del SMD, por esta razón, se debe hacer énfasis en la importancia de la observación microscópica en 100X, de las líneas mieloides y con base en esta, sugerir pruebas confirmatorias, como sucede con el hallazgo de megacariocitos hipolobulados, la del 5q, o el aumento del porcentaje de blastos y la

presencia de cuerpos de Auer en el SMD con exceso de blastos.

El diagnóstico final debe ser complementado con otras herramientas como la genética, los hallazgos moleculares y la CF, que ayudan a valor el pronóstico, seguimiento y tratamiento del paciente.

La identificación de las alteraciones morfológicas es un reto para el observador, quien requiere de experticia y de conocimiento sobre los posibles cambios que pueden evidenciarse según la línea celular comprometida y que orientan a un posible diagnóstico.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no hay conflictos de interés potenciales con respecto a la investigación, autoría y / o publicación de esta investigación.

Colaboraciones

Manuela Palacio Lavid. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito.

Patricia E. Jaramillo Arbeláez. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición de información, búsqueda bibliográfica, recolección de fotografías, análisis y escritura del manuscrito.

Kenny Mauricio Gálvez. Contribuyó en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Manuela Palacio Lavid. Bacterióloga, candidata a MSc en Microbiología con énfasis en hematología.

Patricia E. Jaramillo Arbeláez. Bacterióloga Esp. MSc en hematología.

Kenny Mauricio Gálvez. Médico Internista, Hematólogo.

Referencias

- Prates D, Basquiera A, Belli C, Canónico V, Fazio P, González J, et al. Síndromes mielodisplásicos. Sociedad Argentina de hematología: Guía de diagnóstico y tratamiento. [Internet]. 2010;(14):397-398. Disponible en: http://sah.org.ar/docs/395-416.9.SAH_GUIA2012_GuiasSAH_SMD-Aindd.pdf.
- Cazzola M, Della Porta MG, Travaglino E, Malcovati L. Classification and prognostic evaluation of Myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* [Internet]. 2011;38(5):627-34. Disponible en <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2011.04.007>
- Malcovati L, Cazzola M. Myelodysplastic/myeloproliferative disorders. *Haematologica*. [Internet]. 2008;93:4-6. Disponible en <https://10.3324/haematol.11374>
- Reiter A, Invernizzi R, Cross NC, Cazzola M. Molecular basis of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. [Internet]. 2009;94:1634-8. Disponible en <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.014001>.
- Goldberg SL, Chen E, Corral M, Guo A, Mody-Patel N, Pecora AL, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2010;28(17):47-52. Disponible en <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.2395>.
- Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*. [Internet]. 2016;91(1):76-89. Disponible en <https://doi.org/10.1002/ajh.24253>.
- Nucifora E, Zimmerman J, Fazio P, Prates MV. Diagnóstico de Síndromes mielodisplásicos (SMD). *Hematología*. [Internet]. 2010;14(3):103-107. Disponible en <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol14.n3.103-107.pdf>
- López F, Díez M. Síndromes mielodisplásicos. *Rev La Educ Super. Medicine*. [Internet]. 2016;12(21):1224-1234. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.j.med.2016.10.013>.
- Rodríguez JH, Acosta I. Actualización en Síndromes Mielodisplásicos (SMD). Cátedra de hematología. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional del Rosario. *Rev Med Rosario*. [Internet]. 2011(77):24-41. Disponible en: <http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/0a99e3Rodriguez.pdf>
- Gorczyca W. Atlas of Differential Diagnosis in Neoplastic Hematopathology. Myelodysplastic Syndromes. Tercera edición. Estados Unidos. Taylor & Francis Group. [Internet]. 2014:565-569. Disponible en <https://doi.org/10.1201/b16685>
- Serdlow SH, Campo E, Harris NL, Et al. Síndromes mielodisplásicos. World Health Organization Classification of Tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2017:97-120.
- Lourdes F, Arenillas L, Senent L, Vallespi T, Álvarez S, Ballesteros M., et al. Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los SMD y la LMMC. Grupo acción médica. Madrid. [Internet]. 2012;97(5):6-10. Disponible en: <https://www.gesmd.es/wp-content/uploads/2013/10/Diag-y-Tratamiento-SMD-y-LMMC-noprint.pdf>.
- Carnot J. Síndromes mielodisplásicos, diagnóstico, estudio y tratamiento. Manual de Prácticas Médicas- Hospital Hermanos Ameijeiras. (s.f.): 1-28. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/smdarreglado.pdf>
- Prates V, Nucifora E, Alfonso G, Narbaitz M, Gómez M, López I, et al., Guía diagnóstica y terapéutica, Guía Argentina de Hematología. [Internet]. 2010;(1); 3-36. Disponible en http://www.sah.org.ar/guias_hematolo.asp.
- Itzykson R, Roudot H, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes and myelodysplastic / myeloproliferative neoplasms. Diagnostic Techniques in Hematological Malignancies. United States of America by Cambridge University Press, New York. [Internet]. 2010:306-318. Disponible en <https://doi.org/10.1017/CBO9780511760273.016>
- Kalina T, Flores M J, Van Der Velden VHJ, Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. [Internet]. 2012;26(9):1986-2010. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/leu2012122>

17. Montalban G, Garcia G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. Wiley AJH. Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas. [Internet]. 2018(93):129-147. Disponible en <https://doi.org/10.1002/ajh.24930>
18. Van Dongen JJM, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, Van Der Velden VHJ, Flores M. J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*. [Internet]. 2012;26(9):1908-75. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/leu2012120>
19. Varela H, Patussi R, Cameirao L, Costa A, Arandas F, Marega A, Et al. Myelodysplastic syndrome: validation of flow cytometry multilineage score system. *Einstein Sao Paulo*. [Internet]. 2020(18);1-6. Disponible en https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO4966
20. Duetz C, Westers T, Van de Loosdrecht. Clinical Implication of Multi-Parameter Flow Cytometry in Myelodysplastic Syndromes. *Pathobiology*. Department of Hematology, Cancer Center Amsterdam, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. [Internet]. 2019;(86):14-23. Disponible en <https://doi.org/10.1159/000490727>
21. Stetler-Stevenson M, Arthur DC, Jabbour N, Xie XY, Molldrem J, Barrett AJ, Venzon D, Rick ME: Diagnostic utility of flow cytometric immunophenotyping in myelodysplastic syndrome. *Blood*. [Internet]. 2001;98:979. Disponible en <https://doi.org/10.1182/blood.v98.4.979>
22. Westers TM, Cremers EM, Oelschlaegel U, Johansson U, Bettelheim P, Matarraz S, et al. Immunophenotypic analysis of erythroid dysplasia in myelodysplastic syndromes. A report from the IMDSFlow working group. *Haematologica*. [Internet]. 2017;102:308-319. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.147835>
23. Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. [Internet]. 2008;87(7):515-26. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0483-y>
24. Borjas C, Domínguez M, Gonzales JR. La citogenética de los síndromes mielodisplásicos y su impacto como factor pronóstico. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. [Internet]. 2017;55(4):481-489. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2017/im174l.pdf>
25. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. [Internet]. 1997;89(6):2079-88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9058730/>
26. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2007;25(23):3503-10. Disponible en <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.5696>
27. Zini G. Diagnostics and Prognostication of Myelodysplastic Syndromes. *Ann La Med*. [Internet]. 2017(37):465-474. Disponible en <https://doi.org/10.3343/alm.2017.37.6.465>
28. Flores M, Alfonso G, Basquiera J, Cismondi AL, de Dios Soler M, Enrico A, et al. Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición mielodisplasia/neoplasia mieloproliferativa. *Soc Argentina Hematol Guía Diagnostico y Trat* [Internet]. 2017;611-38. Disponible en: <http://sah.org.ar/docs/2017/011-SMD.pdf>
29. Montalvan G, Garcia G. Myelodysplastic Syndromes: 2018 Update on Diagnosis, Risk-Stratification and Management. *Am J Hematol*. [Internet]. 2018;93(1):129-147. Disponible en <https://doi.org/10.1002/ajh.24930>
30. Lefèvre C, Bondu S, Le Golff S, Kosmider S, Fontenay M. Dyserythropoiesis of myelodysplastic syndromes. *Wolters Kluwer*. [Internet]. 2017;24(3):191-197. Disponible en <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000325>
31. Iwama A. Diseritropoyesis en el síndrome mielodisplásico. *Rinsho Ketsueki*. *Pubmed*. [Internet]. 2018;59(10):2036-2041. Disponible en <https://doi.org/10.11406/rinketsu.59.2036>
32. Boveri E, Croci G, Gianelli U, Gambacorta M, Isimbaldi G, Alessia M, Et al. Histopathological and inmunohistochemical evaluation of bone marrow biopsy in myelodysplastic síndromes.

- Int. J. Hematol. Oncol. [Internet]. 2013;2(3):219-228. Disponible en <https://doi.org/10.2217/ijh.13.22>
33. Porta Della M, Travaglino E, Boven E, Ponzoni M, Malcovati L, Papaemmanuil E. Et al. Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. *Nature*. Macmillan Publishers Limited. [Internet]. 2015;(29):66-75. Disponible en <https://doi.org/10.1038/leu.2014.161>
 34. Germing U, Strupp C, Giagounidis A, Haas R, Gattermann N, Starke C, et al. Evaluation of dysplasia through detailed cytomorphology in 3156 patients from the Düsseldorf Registry on myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* [Internet]. 2020;36(6):727-34. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.02.014>
 35. Liang C, Li J, Cheng J, Chen S, Ye Z, Zhang F, et al. Characteristics of bone marrow cell dysplasia and its effectiveness in diagnosing myelodysplastic syndrome. *Hematology*. [Internet]. 2018;23(2):65-76. Disponible en <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1347247>
 36. Rodríguez JH, Lujan I, Cátedra. Actualización en Síndrome mielodisplásico (SMD). *Rev Med Rosario*. [Internet]. 2011;(77):24-41. Disponible en: <http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/0a99e3Rodriguez.pdf>
 37. Jean E, Bennett JM, Bain B, Brunning R, Vallespi MT, Tomonaga M. Et al. Dyserythropoiesis in the diagnosis of the myelodysplastic syndromes and other myeloid neoplasms: problem areas. *British Journal of Hematology*. [Internet]. 2018;(23):526-533. Disponible en <https://doi.org/10.1111/bjh.15435>
 38. Wenchee S, Philippa C, Haji R, Gabriel I, Bain B. Striking dyserythropoiesis in a myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol*. [Internet]. 2017;92(2):218. Disponible en <https://doi.org/10.1002/ajh.24549>
 39. Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. *Am J Hematol*. [Internet]. 2016;91(1):76-89. Disponible en <https://doi.org/10.1002/ajh.24253>
 40. Mazzone A, Porta C, Gianluca F, Gritti D, Mazzuccheli I, Ricevuti G. Granulocyte Dysplasia and Dysfunction, and CD11/CD18 Defects in Myelodysplastic Syndromes. *Leukemia and Lymphoma*. [Internet]. 2012;23(3-4):267-275. Disponible en <https://doi.org/10.3109/10428199609054829>
 41. Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, Brunning R, Vallespi MT, Tomonaga M, et al. Proposal for refining the definition of dysgranulopoiesis in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. [Internet]. 2014;38(4):447-53. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.12.020>
 42. Jaramillo P. Junio 2019. Técnica digital. Archivo de la autora.



Tratamiento citorreductor disponible en Colombia para la trombocitemia esencial. Revisión panorámica de la evidencia

Cytoreductive treatment for essential thrombocythemia in Colombia.
Panoramic review of the evidence

» Virginia Abello Polo MD¹



» Carmen Rosales Oliveros MD²



» Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas MD³

» José Domingo Saavedra⁴

» Juan Guillermo Duque Ortega⁵

¹ Clínica del Country, Bogotá

² SOHEC, Valledupar.

³ Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín

⁴ Clínica Vida - Sede Poblado, Medellín

⁵ Instituto Neurum, Clínica Sagrado Corazón

Recibido el 10 de mayo de 2021; Aceptado el 1 de julio de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.335>

Resumen

La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica BCR-ABL negativa, caracterizada por la producción excesiva de plaquetas clonales. La prevalencia mundial varía, siendo aproximadamente 38 a 57 por 100.000. El tratamiento de la TE tiene como objetivo reducir el riesgo de trombosis o complicaciones hemorrágicas.

Objetivo: el objetivo de la presente revisión panorámica es evaluar la evidencia actual sobre el tratamiento citorreductor de la trombocitemia esencial disponible en Colombia. **Métodos:** se realizó una búsqueda estructurada de literatura respecto a la efectividad y seguridad de los tratamientos citorreductores en el paciente con trombocitemia esencial. A partir de la pregunta de investigación con estructura PICO, se definieron los criterios de inclusión: pacientes con trombocitemia esencial, en manejo con Anagrelida y/o Hidroxiurea. Se incluyeron estudios de revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados. **Resultados:** se realizó una búsqueda en MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Database of systematic Reviews, que arrojó 119 referencias de las cuales se incluyeron cuatro estudios, que cumplían con las características de la población, intervención y comparador. **Conclusiones:** la terapia citorreductora es fundamental para el manejo de la trombocitemia esencial. La evidencia sugiere que tanto Hidroxiurea como Anagrelida son agentes que brindan una protección similar contra eventos trombo-hemorrágicos clínicamente significativos.

Palabras clave: Trombocitemia esencial; trastornos mieloproliferativos; tratamiento farmacológico; trombosis.

* Autor para correspondencia: Virginia Abello Polo. Hematóloga.

Correo electrónico: virginia.abello@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.117>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Essential thrombocythemia (ET) is a BCR-ABL negative chronic myeloproliferative neoplasm, characterized by excessive production of clonal platelets. The worldwide prevalence varies, being approximately 38 to 57 per 100,000. Treatment of ET is aimed at reducing the risk of thrombosis or bleeding complications. **Aim:** The purpose of this panoramic review is to evaluate the current evidence on the cytoreductive treatment of essential thrombocythemia available in Colombia. **Methods:** A structured literature search was carried out regarding the effectiveness and safety of cytoreductive treatments in patients with essential thrombocythemia. Based on the research question with a PICO structure, the inclusion criteria were defined: Patients with essential thrombocythemia, under management with Anagrelide and/or Hydroxyurea. Studies from systematic reviews, meta-analyses, randomized clinical trials were included. **Results:** A search was carried out in MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Database of Systematic Reviews, which yielded 119 references, of which 4 studies were included, which met the characteristics of the population, intervention, and comparator. **Conclusions:** Cytoreductive therapy is essential for the management of Essential Thrombocythemia. Evidence suggests that both Hydroxyurea and Anagrelide are agents that provide similar protection against clinically significant thrombo-hemorrhagic events.

Keywords: Essential thrombocythaemia; myeloproliferative disorders, drug therapy, thrombosis

Introducción

La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica, BCR-ABL negativa, caracterizada por la producción excesiva de plaquetas clonales. La presentación clínica en al menos la mitad de los pacientes con TE es asintomática al momento del diagnóstico, aunque algunos desarrollarán eventos vasomotores, trombóticos o hemorrágicos en algún momento durante el curso de la enfermedad.⁽¹⁻³⁾ La TE presenta gran complejidad clonal con incluso más de una alteración genética dentro del mismo clon; algunos pacientes por lo tanto, tienen presentaciones clínicas que están en el límite entre Policitemia Vera (PV) y TE.⁽⁴⁾ El riesgo de transformación leucémica se estima entre 0.4 y 6.5 %⁽⁵⁾ y el de transformación a mielofibrosis primaria en 9,9 %.^(6,7)

La prevalencia mundial de la TE es aproximadamente de 38 a 57 por 100.000 personas. Su incidencia es 1.2 a 3 casos por 100.000 habitantes/año, predominando en mujeres (2.4 por 100.000). La tasa de supervivencia estimada es 18.9 a 22.6 años y la supervivencia a cinco años es 86 % a 90 %;^(2,8-10) la información local de TE es escasa. Abello et al., realizaron un

estudio observacional multicéntrico que incluyó 11 centros hospitalarios en Colombia entre 2013 y 2015, encontrando 179 casos de neoplasia mieloproliferativa crónica de los cuales 93 (52 %) presentaban TE, con predominio de mujeres y edad media de diagnóstico de 59 años. La prueba para mutación JAK2V617F fue positiva en 45 % de los sujetos con TE, del 57% de los pacientes diagnosticados con neoplasia mieloproliferativa.⁽¹¹⁾

El objetivo de este documento es hacer una revisión panorámica de la efectividad y seguridad de anagrelida en TE planteando su papel en el contexto terapéutico de la enfermedad.

Clínica y diagnóstico

Los pacientes con TE pueden presentar síntomas variables. Inicialmente, pueden ser asintomáticos, con trombocitosis como un hallazgo incidental en un hemograma aleatorio. En los pacientes sintomáticos se presenta trombocitosis sostenida y progresiva que genera trombosis arterial y/o venosa. Además, se puede presentar compromiso microvascular que se manifiesta con cefalea, mareos, acroparestesias, trastornos visuales transitorios, isquemia periférica o episodios de

sangrado. Otros pacientes presentan síntomas inespecíficos como fatiga, prurito, sudor nocturno, dolor óseo, fiebre, saciedad temprana, inactividad, problemas de concentración y molestias abdominales, con deterioro en la calidad de vida. También se pueden evidenciar signos como esplenomegalia leve y leucocitosis.

(12-14)

La clasificación 2016 de neoplasias mieloides y leucemia aguda de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las guías 2018 de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomiendan que el diagnóstico de la TE incluya datos de laboratorio, características morfológicas y hallazgos moleculares. El diagnóstico requiere todos los criterios mayores o los primeros tres criterios mayores más un criterio menor. (15,16)

Entre los criterios diagnósticos mayores se encuentra:

- Recuento de plaquetas ≥ 450.000 por mm^3
- Biopsia de médula ósea que muestre proliferación principalmente del linaje megacariocítico, con mayor número de megacariocitos maduros y agrandados con núcleos hiperlobulados, sin aumento sustancial o desplazamiento a la izquierda en la granulopoyesis o eritropoyesis de neutrófilos; en casos raros, aumento menor (grado 1) en fibras de reticulina.
- Sin criterios para enfermedad BCR-ABL1 positiva como leucemia mieloide crónica y otros síndromes mieloproliferativos crónicos como policitemia vera y mielofibrosis primaria.
- Mutación JAK2 V617F, CALR o MPL.

Entre los criterios diagnósticos menores se considera:

- Presencia de marcador clonal o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva.

Clasificación del riesgo

Teniendo en cuenta que la tasa de supervivencia disminuye con la edad y que las principales causas de muerte a 10 años son enfermedades cardiovasculares/ cerebrovasculares en 21 %, neoplasias hematológicas 13 %, tumores sólidos en 9 %, se han creado modelos para predecir

la supervivencia y modelos pronósticos que representan el riesgo individual de desarrollar eventos trombóticos, los cuales se utilizan para determinar el esquema de tratamiento. (16)

Los sistemas de pronóstico para riesgo de trombosis se basan en la edad y los antecedentes de trombosis, clasificando al paciente en riesgo bajo, intermedio o alto (Figura 1). (17)

Efectividad y seguridad de Anagrelida

Una revisión sistemática realizada por Samuelson et al. (17) que incluyó dos ECA (1.062 pacientes) y comparó la eficacia y seguridad de anagrelida versus hidroxiurea en TE (Tabla 1), reportó que las tasas generales de trombosis no fueron significativamente diferentes entre pacientes que recibieron hidroxiurea y anagrelida (RR 0,86; IC95 %: 0,64 a 1,16). Sin embargo, se observaron diferencias significativas en reducción de eventos arteriales favoreciendo a hidroxiurea (RR 0.64, IC95 % 0.45-0.90) y en reducción de eventos venosos a favor de anagrelida (RR 2.67, IC95 % 1.26-6.11). Cuando se excluyen AIT y todos los eventos arteriales “menores” la diferencia entre los grupos de tratamiento deja de ser significativa (RR 0,86; IC95 % 0,58-1,27 y RR 0,79; IC95 %: 0,47 a 1,33, respectivamente).

La incidencia de sangrado mayor fue menor en los pacientes tratados con hidroxiurea versus anagrelida (RR 0,37; IC95 %: 0,18 a 0,75), al igual que las tasas de sangrado total (RR 0,66, IC95 % 0,50-0,88). Las tasas de sangrado no mayor no fueron significativamente diferentes entre los grupos (RR 0,82, IC95 % 0,59-1,15). El riesgo de transformación a LMA fue similar entre los dos grupos (RR 1.50, IC95 % 0.43-5.29), mientras que la transformación a mielofibrosis fue menos común entre los pacientes tratados con hidroxiurea (RR 0,33; IC95 %: 0,13 a 0,83). Casi todas las transformaciones a mielofibrosis ocurrieron en el estudio de Harrison et al., (19) que usaron los criterios antiguos del Grupo de Estudio de Policitemia Vera (PSVG) para el diagnóstico de TE, lo que condujo a que probablemente se hayan incluido pacientes que

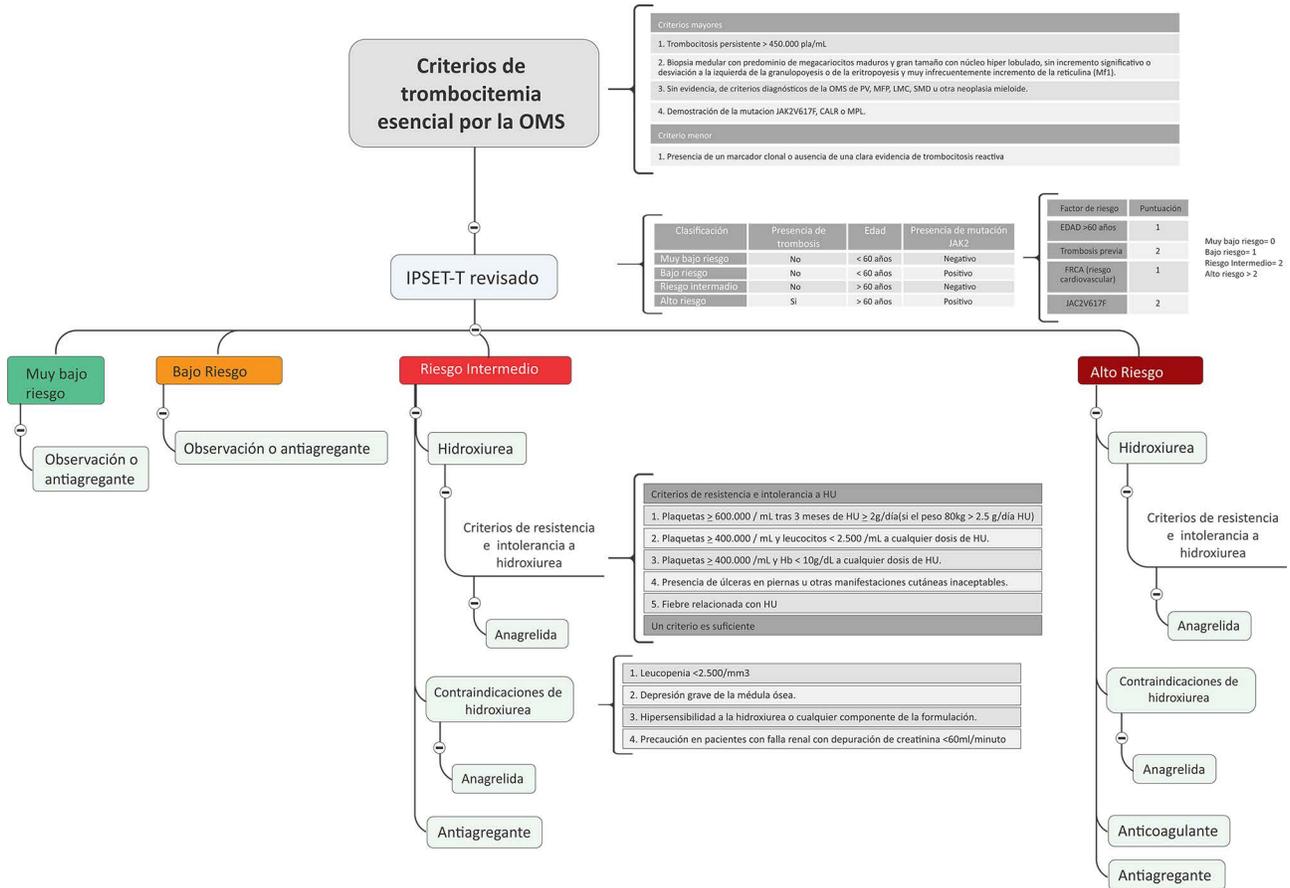


Figura 1. Algoritmo recomendado en diagnóstico de trombocitemia esencial.

Elaboración propia de los autores con información basada de los estudios de: Besses¹⁸ et al, Blood Cancer J. noviembre de 2015;5(11):e369; Tefferi²⁴ et al Blood Cancer J. 10 de 2018;8(1):2 y Birgegard³⁷ Ther Adv Hematol 2015;6(3):142–156. Nota: se excluyen tratamientos como interferón ó busulfán, porque no está disponible en Colombia.

habrían sido diagnosticados con mielofibrosis, en lugar de TE. No se observaron diferencias significativas en las tasas de muerte entre los grupos (RR 0,94, IC95 % 0,59-1,49). Para el resultado compuesto de todas las trombosis y sangrados mayores, el resultado favorece a hidroxiurea (RR 0,73; IC95 %: 0,56 a 0,95); lo mismo que para el desenlace compuesto de trombosis, sangrado mayor y muerte.

Después de una observación a largo plazo de hasta seis años, no se evidenciaron diferencias en los recuentos de plaquetas, el nivel de hemoglobina y los recuentos de leucocitos en comparación con los datos de 12 y 36 meses, y el 63.9 % de los pacientes tratados con anagrelida aún permanecían libres de eventos trombóticos o hemorrágicos relacionados con TE, versus el 67.4% en los pacientes tratados con hidroxiurea, sin mostrar diferencias entre los grupos (HR, 0.92; IC 95 %, 0.57-1.50).

Respecto a seguridad, se reportan los resultados de los estudios primarios. En el estudio realizado por Gisslinger et al.,⁽²⁰⁾ los eventos adversos se distribuyeron por igual entre los grupos de tratamiento; se registraron un total de 1.063 eventos adversos, de los cuales 68 fueron graves. Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del medicamento se distribuyeron de manera similar en los dos grupos: 9 pacientes en el grupo de anagrelida y 10 pacientes en el grupo de hidroxiurea. Sin embargo, con respecto a los sistemas afectados, el perfil de seguridad de los medicamentos difería (Tabla 2). Los efectos secundarios cardiovasculares (es decir, hipertensión, palpitations y taquicardia) se observaron con mayor frecuencia en el grupo de anagrelida, mientras que la leucopenia (grados 1 y 2) y las infecciones menores (grado 1) fueron significativamente más frecuentes en el grupo

Tabla 1. Desenlaces de eficacia y seguridad de anagrelida en trombocitemia esencial a partir de comparaciones directas

Desenlaces	Hidroxiurea		Anagrelida		Razón de riesgo (IC95 %)
	Eventos	Total	Eventos	Total	
Eficacia					
Todas las trombosis	68	535	76	527	0.86 (0.64-1.16)
Trombosis venosas	23	535	8	527	2.78 (1.26 -6.11)
Trombosis arteriales	45	535	68	527	0.64 (0.45 -0.90)
Sangrados mayores	10	535	27	527	0.37 (0.18 -0.75)
Sangrados en general	67	535	100	527	0.66 (0.50 -0.88)
Mortalidad	32	535	34	527	0.94 (0.59-1.49)
Desenlace compuesto*	110	535	137	527	0.78 (0.63 -0.97)

*Desenlace compuesto: trombosis, sangrado mayor y muerte

hidroxiurea.

En dos pacientes en el grupo de anagrelida y en un paciente en el grupo de hidroxiurea, se informó mielofibrosis debido a que las biopsias de seguimiento de médula ósea no estaban disponibles para estos pacientes, los parámetros clínicos (anemia y disminución de los niveles de hemoglobina en > 2 g/dL; desarrollo o aumento de esplenomegalia > 5 cm; desarrollo de leucoeritroblastos en el recuento de sangre periférica, niveles elevados de lactato deshidrogenasa y síntomas constitucionales) se tomaron como parámetros sustitutos para la transformación a mielofibrosis. Ninguno de los 253 pacientes en el estudio (excepto los tres pacientes mencionados anteriormente), que fueron tratados por hasta 9 años (período de observación total de 730 pacientes-año), cumplió más de un criterio para la transformación a mielofibrosis. No se observó transformación en síndrome mielodisplásico o leucemia secundaria durante todo el período de observación.⁽²⁰⁾

El otro ensayo clínico incluido en la revisión sistemática es el realizado por Harrison et al.,⁽¹⁹⁾ en el cual se realizó una comparación de hidroxiurea más aspirina a dosis bajas con anagrelida, más aspirina a dosis bajas en el tratamiento de la TE. Se incluyó un total de 809 pacientes con TE que tenían un alto riesgo de presentar eventos vasculares. A los tres y seis meses después del ingreso al estudio,

los recuentos de plaquetas en el grupo de anagrelida fueron significativamente mayores que los de hidroxiurea ($P < 0.001$ para ambos puntos de tiempo). La mediana del recuento de glóbulos blancos en el grupo hidroxiurea fue significativa y persistentemente más baja que en el grupo de anagrelida ($P < 0.001$), comenzando a los tres meses después del inicio del estudio. El número de pacientes que se retiraron del estudio debido a efectos secundarios fue mayor en el grupo de anagrelida que en el de hidroxiurea (88 vs. 43, $P < 0.001$) ya sea por un evento vascular o un evento adverso grave (más comúnmente, insuficiencia cardíaca, arritmia grave o pancitopenia).

Respecto a datos en vida real, un estudio observacional realizado por Birgegard et al.⁽²¹⁾ evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo de anagrelida en 13 países europeos. En el registro se inscribieron 3.611 pacientes con TE de alto riesgo de los cuales 804 estaban recibiendo anagrelida, 2.666 otra terapia citorreductora (hidroxiurea, busulfán, interferón- α , interferón pegilado, pipobroman y fosfato de sodio) y 141 anagrelida más otra terapia citorreductora. La tasa de eventos trombóticos mayores fue menor en el grupo de anagrelida frente a “otras terapias” (tasa/100 pacientes año 1.62 vs. 2.06). Las tasas de trombosis arteriales fueron similares entre anagrelida y “otras terapias” (1.47 vs. 1.55), mientras que la tasa de eventos trombóticos venosos fue menor en el grupo de anagrelida en

Tabla 2. Perfil de seguridad de anagrelida e hidroxiurea

Manifestaciones por órganos	Síntomas	No. de pacientes		Valor P
		Anagrelida n= 122	Hidroxiurea n= 131	
Infecciones e infestaciones	Herpes (simplex, zoster)	1	4	0.37
	Infecciones (viral, síntomas similares a la influenza)	12	28	0.01
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Anemia	11	24	0.04
	Epistaxis	6	15	0.07
	Leucopenia	1	37	<0.01
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	29	22	0.21
	Vértigo	6	14	0.10
Trastornos del oído y el laberinto	Mareo	7	2	0.09
Trastornos cardíacos	Hipertensión	14	4	0.01
	Palpitaciones	30	3	<0.01
	Taquicardia	13	3	0.01
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Bronquitis	3	8	0.22
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	11	11	1.00
	Diarrea	17	10	0.15
	Otros eventos gastrointestinales	11	14	0.83
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia	0	5	0.06
	Trastornos de la piel	7	16	0.12

Nota: Los datos se presentan como número de pacientes que experimentaron al menos una vez el evento adverso descrito. Solo los eventos adversos en más del 3 % de los pacientes en un grupo de tratamiento fueron considerados para la comparación del perfil de seguridad. Para el análisis estadístico de los eventos adversos, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Tomado de: Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka H-M, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121(10):1720-8.

comparación con el grupo de “otras terapias” (0.15 vs. 0.53). La tasa de eventos hemorrágicos mayores fue mayor en el grupo de “anagrelida” (0,89 frente a 0,43), especialmente en pacientes tratados con antiagregación adicional (1.35 vs. 0.33, respectivamente). El desenlace compuesto de eventos trombohemorrágicos fue ligeramente mayor en el grupo de

“anagrelida” en comparación con el grupo de “otras terapias”, en gran parte debido a eventos hemorrágicos (Tabla 3).

En cuanto a seguridad, los eventos cardiovasculares más comunes, taquicardia (2.0 % vs. 0.1 %) y palpitaciones (1.7 % vs. 0.2 %), fueron reportados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con anagrelida que con

otras terapias; esto, causado por la inhibición de la PDE III y su efecto cronotrópico positivo. Sin embargo, la tasa de fibrilación auricular fue similar para ambos grupos (0.30 vs. 0.33). Las arritmias graves fueron poco frecuentes en ambos grupos; arritmias ventriculares se registraron en dos pacientes, uno en cada grupo. La falla cardíaca se informó en una proporción muy baja de pacientes en ambos grupos (tasas: 0,37 frente a 0,32; $p < 0.1$ %). También se han implicado factores asociados de las palpitations con la combinación de cafeína y otros alimentos, aunque no se ha demostrado que la cafeína afecte el metabolismo de anagrelida por CYP1A2.

Puede estar implicada en un mayor aumento de la frecuencia cardíaca o palpitations,⁽²²⁾ pero esto continua en estudio. La tasa de eventos adversos graves fue baja en todos los tratamientos, aunque un poco más alto en “anagrelida” frente a “otras terapias”, en 0.86 vs. 0.60, respectivamente. Esta diferencia fue causada predominantemente por eventos cardíacos, y en menor medida por trastornos gastrointestinales. No se observaron efectos secundarios inesperados para anagrelida.

La tasa de transformación a mielofibrosis fue más alta en el grupo de anagrelida en comparación con otras terapias (1,04 vs. 0,30). La transformación a leucemia aguda fue mayor

Tabla 3. Eficacia y seguridad a largo plazo de anagrelida

Evento predefinido	Anagrelida N=804		Otra TCR N=2666		Anagrelida + Otra TCR N=141	
	Pacientes (eventos) n	Tasa de eventos	Pacientes (eventos) n	Tasa de eventos	Pacientes (eventos) n	Tasa de eventos
Eventos tromboticos mayores*	43 (52)	1.62	194 (231)	2.06	4 (5)	1.09
Sin AA	26 (32)	1.88	129 (151)	1.88	0	0
Con AA	12 (13)	1.11	47 (55)	2.36	4 (4)	3.34
Eventos tromboticos arteriales	39 (48)	1.47	147 (175)	1.55	4 (5)	1.09
Sin AA	25 (31)	1.81	102 (122)	1.48	0	0
Con AA	10 (11)	0.92	33 (36)	1.65	4 (4)	3.34
Eventos tromboticos venosos	4 (4)	0.15	51 (56)	0.53	0	0
Sin AA	1 (1)	0.07	28 (29)	0.40	0	0
Con AA	2 (2)	0.18	15 (19)	.74	0	0
Eventos hemorrágicos mayores	24 (29)	0.389	42 (47)	0.43	1 (1)	0.27
Sin AA	19 (22)	1.35	23 (24)	0.33	0	0
Con AA	3 (3)	0.27	15 (17)	0.74	1 (1)	0.84
Total eventos trombohemorrágicos	65 (81)	2.47	226 (278)	2.41	5 (6)	1.37
Sin AA	43 (54)	3.13	146 (175)	2.13	0	0
Con AA	15 (16)	1.38	61 (72)	3.09	5 (5)	4.32

*Incluye eventos arteriales y venosos. AA: antiagregación; TCR: terapia citorreductora

Tomado de: Birgegård G, Besses C, Grieshammer M, Gugliotta L, Harrison CN, Hamdani M, et al. Treatment of essential thrombocythemia in Europe: a prospective long-term observational study of 3649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term Safety study. *Haematologica*. 2018;103(1):51-60.

en “otras terapias” en comparación con el grupo “anagrelida” (0,28 vs. 0,07), y la transformación a síndrome mielodisplásico solo ocurrió en el grupo de “otras terapias” (tasa de eventos: 0,12). La tasa de neoplasias no hematológicas fue menor en el grupo de anagrelida frente a “otras terapias” (0,49 vs. 1,35). Los análisis multivariados identificaron un mayor riesgo de trombosis en pacientes con antecedente de eventos trombohemorrágicos, edad \geq 65 años, factores de riesgo cardiovascular o hipertensión. Los factores de riesgo para la transformación fueron eventos trombohemorrágicos previos, edad \geq 65 años, tiempo desde el diagnóstico y aumento del recuento de plaquetas. En general, el análisis de seguridad reflejó lo publicado previamente y no se reportaron nuevas alertas de seguridad para el tratamiento con anagrelida.

Enfoque terapéutico en TE y rol de anagrelida

El objetivo principal del tratamiento de TE es disminuir el riesgo de trombosis y hemorrágicas, sin incrementar el riesgo de transformación a leucemia aguda o mielofibrosis, y controlar los síntomas sistémicos. Para determinar el inicio del tratamiento y definir la estrategia terapéutica, es importante identificar el nivel de riesgo de trombosis, considerar los síntomas del paciente y su efecto en la calidad de vida. Mesa et al. ⁽²³⁾ en 2017 realizaron un análisis de la encuesta Landmark de neoplasia mieloproliferativa que evaluó las diferencias entre las percepciones de los pacientes sobre el manejo de su enfermedad y las prácticas autoinformadas por los médicos. En TE se evidenció que el 77 % de los médicos utilizaban clasificaciones de riesgo pronóstico comparado con la percepción del paciente. Respecto a los objetivos terapéuticos más importantes en TE, 57 % de los médicos buscaba prevenir los eventos vasculares/trombóticos comparado con el 35 % de los pacientes. El 21 % de los pacientes refería retardar la progresión vs 4 % de los médicos, el 18 % de los médicos tenía el objetivo de mejorar la calidad de vida en comparación con el 14 % de los pacientes.

Los criterios de respuesta al tratamiento fueron desarrollados por el proyecto

LeukemiaNet, mediante un panel de expertos en 2007; incluyen categorías clínico-hematológica, molecular e histológica de médula ósea, las cuales se deben utilizar en pacientes que reciben terapias modificadoras de la enfermedad, de forma acumulativa y secuencial dependiendo del objetivo de la terapia (Figura 1) ⁽²⁴⁾.

De acuerdo con las guías de tratamiento ESMO 2018 y NCCN de neoplasias mieloproliferativas versión 2020, en pacientes que requieren citorreducción, las opciones terapéuticas son hidroxiurea o anagrelida (en pacientes en riesgo alto). De igual forma, el Consorcio Europeo LeukemiaNet (ELN) y la NCCN 2020 indican que todos los pacientes deben ser tratados con dosis bajas de ácido acetilsalicílico en caso de presentar alteraciones microvasculares. Adicionalmente, ensayos de fase 2 han documentado que el interferón alfa-2^a (rINF α) puede inducir respuestas hematológicas y moleculares duraderas. ^(16,17,25)

En pacientes con riesgo alto de trombosis, tres medicamentos han mostrado ser eficaces, la hidroxiurea, rINF α y anagrelida. El consenso de expertos europeo determinó recomendar hidroxiurea y rINF α como agentes terapéuticos de primera línea. En pacientes con riesgo de trombosis bajo o intermedio con factores de riesgo cardiovascular controlados, no se recomienda el uso de terapia de citorreducción. ^(6,17,26)

Algunos estudios con ruxolitinib (inhibidor de JAK1/JAK2) en pacientes con intolerancia o refractarios a hidroxycarbamida, evidencian mejoría en los síntomas y en la esplenomegalia y hasta el 13.2 % de los pacientes presentaron una disminución en los recuentos de plaquetas. El estudio MAJIC-TE ⁽²⁷⁾ también evaluó este medicamento y demostró eficacia clínica pero solo fue superior para el control de los síntomas. Sin embargo, aún se requieren más estudios para definir el papel del ruxolitinib en TE, de hecho, algunas agencias como la canadiense, están evaluando mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos a causa de ruxolitinib ⁽²⁸⁾. En la actualidad, el medicamento no está recomendado en ninguna guía de tratamiento para TE. ⁽²⁷⁾

Para el tratamiento de segunda línea, en

caso de intolerancia o refractariedad a la terapia de primera línea con hidroxiurea, algunas guías recomiendan el uso de medicamentos no leucogénicos como anagrelida o rINFa. Los pacientes deben iniciar un tratamiento citorreductor tan pronto como cambien a la categoría de alto riesgo al llegar a la edad de 60 años, por la ocurrencia de un evento trombótico o hemorrágico mayor o por aumento del recuento de plaquetas ($> 1500 \times 10^9/L$). La citorreducción también puede ser necesaria en caso de transformación de la enfermedad o síntomas sistémicos no controlados ⁽²⁹⁾ (Tabla 4).

En cuanto al uso de terapia combinada, los estudios indican no combinar ASA e hidroxycarbamida en pacientes de 40 a 59 años con diagnóstico de TE, sin factores de alto riesgo de trombosis o trombocitosis extrema ya que no reduce los eventos vasculares, la transformación mielofibrótica, o transformación leucémica. En pacientes de 40 a 59 años sin otras indicaciones clínicas para el tratamiento (como trombosis o hemorragia previas) que tienen un recuento plaquetario $< 1500 \times 10^9/L$ no se debe administrar terapia citorreductora. ^(30, 31)

Por otra parte, los estudios sobre el uso de terapia combinada citorreductora en paciente de alto riesgo con anagrelida + hidroxiurea es limitada ^(32,33). El estudio EXELS ⁽²¹⁾, un estudio observacional multicéntrico que evaluó a pacientes de alto riesgo con terapia citorreductora, evidenció que la terapia combinada, en especial con hidroxiurea + anagrelida se ha empleado en aproximadamente 10 % de los pacientes, obteniendo niveles de plaquetas de $600 \times 10^9/L$ o menos en hasta el 80 % de los pacientes. Esta terapia combinada fue suspendida en el 50 % de los pacientes en la mayoría de los casos por intolerancia. Actualmente esta combinación no está recomendada en ninguna guía y se requieren más estudios para definir aquellos pacientes en quienes la terapia combinada puede ser una opción de tratamiento apropiada. ^(32,33)

La hidroxiurea es bien tolerada en la mayoría de los pacientes, sin embargo, hasta el 20 % al 25 % desarrolla resistencia o intolerancia.

La resistencia primaria es poco frecuente; la resistencia secundaria suele aparecer de forma simultánea con trombocitosis o citopenias (leucopenia o anemia) que limitan el aumento de la dosis, así como la presencia de úlceras cutáneas o mucosas, lesiones en piel y molestias gastrointestinales. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de presentar transformación de la enfermedad y suelen tener mal pronóstico. ^(34, 35)

Los dos ensayos clínicos incluidos tienen diferencias notables respecto a criterios diagnósticos, definición de eventos y la historia de exposición al tratamiento. La evidencia disponible y las recomendaciones actuales ubican a hidroxiurea como una opción de primera línea en pacientes con TE de riesgo intermedio o alto con dosis iniciales de 500 a 1.000 mg al día, y una dosis que puede ir hasta 2 g día. El algoritmo de manejo sugerido incluye a anagrelida como opción de primera línea en TE de riesgo intermedio o alto, en paciente menor de 60 años, ante mayor riesgo de progresión, antecedente o alto riesgo de C.A. de piel y alto riesgo de infección o pancitopenia (Ver Figura 1). La dosis inicial de anagrelida es de 0.5 mg / cada 12 horas, con posterior ajuste de dosis para conseguir la normalización en la cifra de plaquetas; la mayoría de los pacientes presentan una respuesta adecuada en rangos de dosis de 1,5 a 3 mg por día, la dosis máxima es 10 mg. ^(36,37)

Recomendaciones de uso de anagrelida

Anagrelida ^(20,21,36,37)

Se puede prescribir con o sin alimentos; en este caso los cambios en la biodisponibilidad y el retraso mínimo de absorción con alimentos no se consideran clínicamente relevantes para su uso.

La dosis depende de la respuesta del paciente, pero la mayoría de las pacientes presenta una respuesta adecuada en rangos de dosis de 1,5 a 3 mg dividido en dos dosis.

En pacientes ya tratados previamente con otros citoreductores se puede iniciar con dosis de 1,5 mg a 2 mg/día dividido en dos dosis. Para pacientes que no han recibido tratamiento previo la dosis inicial es de 0,5 mg cada 12 horas

Tabla 4. Recomendaciones de las guías de práctica clínica para el tratamiento de la trombocitemia esencial.

Guía	Riesgo muy bajo	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
NCCN 2020				
Características del paciente	Edad ≤ 60 años, sin trombosis previa, sin mutación JAK2V617F	Edad ≤ 60 años, sin trombosis previa, mutación JAK2V617F	Edad > 60 años, sin trombosis previa, sin mutación JAK2V617F	Edad > 60 años, sin trombosis previa, mutación JAK2V617F
Tasa de trombosis	0.44 %/año, sin factores de riesgo cardiovascular 1.05 %/año con factores de riesgo cardiovascular	1.59 %/año, sin factores de riesgo cardiovascular 2.57 %/año con factores de riesgo cardiovascular	1.44 %/año, sin factores de riesgo cardiovascular 1.64 %/año con factores de riesgo cardiovascular	2.36 %/año, sin factores de riesgo cardiovascular 4.17 %/año con factores de riesgo cardiovascular
Tratamiento factores de riesgo cardiovascular	Ácido acetilsalicílico 81-100 mg/día para síntomas vasculares			
Tratamiento primera línea	Terapia de citorreducción NO recomendada como tratamiento inicial	Terapia de citorreducción NO recomendada como tratamiento inicial	Terapia de citorreducción NO recomendada como tratamiento inicial	Preferido: hidroxiurea Otras opciones: interferón alfa 2a o anagrelida.
Tratamiento segunda línea	No aplica	No aplica	No aplica	Hidroxiurea (si no se ha usado previamente) o interferón alfa 2ª (si no se ha usado previamente) o anagrelida (si no se ha usado previamente)
Consortio Europeo LeukemiaNet (ELN)				
Características del paciente	No aplica	Igual a NCCN	Igual a NCCN	Igual a NCCN
Tasa de trombosis	No aplica	1.03 %/año	2.35 %/año	3.56 %/año
Tratamiento factores de riesgo cardiovascular	No aplica	Dosis baja de ácido acetilsalicílico para síntomas vasculares	Dosis baja de ácido acetilsalicílico para síntomas vasculares	Dosis baja de ácido acetilsalicílico para síntomas vasculares

Tratamiento primera línea	No aplica	Terapia de citorreducción NO recomendada como tratamiento inicial	Terapia de citorreducción NO recomendada como tratamiento inicial	Hidroxiurea o interferón alfa 2a
Tratamiento segunda línea	No aplica	No aplica	No aplica	interferón alfa 2 ^a o anagrelida

Adaptado de: Tefferi A, Pardanani A. Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2135-44. ⁽²⁴⁾

(1 mg/día).

La dosis inicial debe mantenerse durante más de una semana, luego ir ajustando la dosis efectiva semanal, sin aumentar en más de 0,5 mg por semana. Se puede usar dosis única máxima de 2,5 mg (5 cápsulas) a una dosis máxima diaria 10 mg dividido en cuatro dosis.

La mayoría de los pacientes presenta una respuesta adecuada en rangos de dosis entre 1,5 a 3 mg por día, con un promedio de 2 mg día, dividido en dos dosis (1 mg c/12 horas).

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, falla renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min).

Conclusiones

La terapia citorreductora es fundamental para el manejo de la trombocitemia esencial. Este documento permite concluir que mientras los pacientes tratados con hidroxiurea experimentan tasas más bajas de hemorragia, en comparación con los que toman anagrelida, ambos agentes pueden ofrecer protección comparable contra la trombosis, sin diferencia en las tasas de mortalidad por todas las causas. Anagrelida es superior para la prevención de eventos venosos y la hidroxiurea para la prevención de eventos arteriales, en general.

Este análisis apoya el uso de hidroxiurea como agente citorreductor de primera línea basado en tasas reducidas de sangrado y una disminución general en el desenlace compuesto de trombosis, sangrado y muerte. Además, los hallazgos sugieren que la anagrelida es

un agente eficaz en pacientes intolerantes o resistentes a hidroxiurea; la evidencia sugiere que los dos agentes brindan una protección similar contra eventos trombóticos clínicamente significativos.

Fuente de financiación del artículo: agradecemos a Laboratorios Legrand la financiación y el patrocinio de la elaboración de este artículo. Laboratorios Legrand no ha influido en el contenido del manuscrito y los autores han realizado su labor científica con total independencia.

Conflicto de interés: los autores declaran que las opiniones expresadas en el presente artículo son propias y no una posición oficial del patrocinador. Se aclara que han recibido honorarios por conferencias y trabajos de asesoría de diversos laboratorios farmacéuticos involucrados en las terapias para neoplasias mieloproliferativas, pero no presentan ningún conflicto de interés en este manuscrito.

Colaboraciones

Todos los autores contribuyeron en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y en la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Virginia Abello Polo. Médica Hematóloga
Carmen Rosales Oliveros. Médica Hematóloga
Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas. Médico Hematólogo
José Domingo Saavedra. Médico Hematólogo
Juan Guillermo Duque Ortega. Médico Hematólogo

Referencias

- Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Besses C. Tratamiento de la trombocitemia esencial. *Medicina Clínica* [Internet]. 2013;141(6):260-4. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775313000821>
- Aruch D, Mascarenhas J. Contemporary approach to essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Curr Opin Hematol.* [Internet] 2016;23(2):150-60. Disponible en: https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2016/03000/Contemporary_approach_to_essential_thrombocythemia.12.aspx
- Hong J, Lee JH, Byun JM, Lee JY, Koh Y, Shin D-Y, et al. Risk of disease transformation and second primary solid tumors in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood Adv* [Internet]. 2019;3(22):3700-8. Disponible en: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/22/3700/428870/Risk-of-disease-transformation-and-second-primary>
- Beer PA. The pathogenesis of essential thrombocythemia. *Curr Opin Hematol.* 2011;18(5):323-9. Disponible en: https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2011/09000/The_pathogenesis_of_essential_thrombocythemia.4.aspx
- Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, Li C-Y, Schwager S, Wu W, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia.* 2007;21(2):270-6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/2404500>
- Tefferi A, Barbui T. Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2015;90(9):1283-93. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619615004656>
- Yogarajah M, Tefferi A. Leukemic Transformation in Myeloproliferative Neoplasms: A Literature Review on Risk, Characteristics, and Outcome. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1118-28. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.05.010
- Angona A, Alvarez-Larrán A, Bellosillo B, Martínez-Avilés L, García-Pallarols F, Longarón R, et al. Trombocitemia esencial: características iniciales y factores de riesgo de supervivencia y trombosis en una serie de 214 pacientes. *Medicina Clínica* [Internet]. 2015;144(6):247-53. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775314005776>
- Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Podoltsev NA, Zeidan AM. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: The four corners of an expansive and complex map. *Blood Reviews* [Internet]. 2020;42:100706. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X20300564>
- Mangaonkar AA, Hoversten KP, Gangat N. Prognostic risk model for patients with high-risk polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Expert Rev Hematol.* [Internet]. 2018;11(3):247-52. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474086.2018.1426455?journalCode=ierr20>
- Abello V, Quintero G, Espinosa D, Solano MH, Casas CP, Saavedra D, et al. Descripción de las características clínicas de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC). Primer informe del registro colombiano de NMPC. *Acta Médica Colombiana.* [Internet]. 2017;42(1):35-41. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-24482017000100035&lng=en&nrn=iso&tlng=es
- Ashorobi D, Gohari P. Essential Thrombocytosis (Essential Thrombocythemia, ET). En: *StatPearls.* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539709/>
- Mora B, Passamonti F. Developments in diagnosis and treatment of essential thrombocythemia. *Expert Rev Hematol.* [Internet]. 2019;12(3):159-71. DOI:10.1080/17474086.2019.1585239
- Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer.* [Internet]. 2007;109(1):68-76. Disponible: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.22365>
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Bo-

- rowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. [Internet]. 2016;127(20):2391-405. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/127/20/2391/35255/The-2016-revision-to-the-World-Health-Organization>
16. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan J-J, Kröger N, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. [Internet]. 2015;26 Suppl 5:85-99. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/philadelphia-chromosome-negative-chronic-myeloproliferative-neoplasms>
 17. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. [Internet]. 2018;32(5):1057-69. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41375-018-0077-1>
 18. Besses C, CF, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, et al. Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas Manual de Recomendaciones GEMFIN Segunda Edición, 2016. *Blood Cancer J*. 2015;5(11):e369. Disponible en: http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2017/09/08/DOCGUIAGEMFINDEF2_octubre_infinitem.pdf
 19. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. [Internet]. 2005;353(1):33-45. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa043800?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
 20. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka H-M, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. [Internet]. 2013;121(10):1720-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591796/>
 21. Birgegård G, Besses C, Griesshammer M, Gugliotta L, Harrison CN, Hamdani M, et al. Treatment of essential thrombocythemia in Europe: a prospective long-term observational study of 3649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term Safety study. *Haematologica*. [Internet]. 2018;103(1):51-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5777190/>
 22. Martínez-Sellés M, Datino T, Figueiras-Graillet L, Gama JG, Jones C, Franklin R, et al. Cardiovascular Safety of Anagrelide in Healthy Subjects: Effects of Caffeine and Food Intake on Pharmacokinetics and Adverse Reactions. *Clinical Drug Investigation*. [Internet]. 2013;33(1):45-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586167/>
 23. Mesa RA, Miller CB, Thyne M, Mangan J, Goldberger S, Fazal S, et al. Differences in treatment goals and perception of symptom burden between patients with myeloproliferative neoplasms (MPNs) and hematologists/oncologists in the United States: Findings from the MPN Landmark survey. *Cancer*. [Internet]. 2017;123(3):449-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297986/>
 24. Barosi G, Birgegård G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood* [Internet]. 2009;113(20):4829-33. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/113/20/4829/116483/Response-criteria-for-essential-thrombocythemia>
 25. Gerds A, Gotlib J. Recently updated NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ National Comprehensive Cancer Network. [Internet]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx
 26. Chuzi S, Stein BL. Essential thrombocythemia: a review of the clinical features, diagnostic challenges, and treatment modalities in the era of molecular discovery. *Leuk Lymphoma*. [Internet]. 2017;58(12):2786-98. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10428194.2017.1312371?journalCode=ilal20>

27. Gunawan A, Harrington P, Garcia-Curto N, McLornan D, Radia D, Harrison C. Ruxolitinib for the Treatment of Essential Thrombocythemia. *HemaSphere* [Internet]. 2018;2(4):e56. Disponible en: https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2018/08000/Ruxolitinib_for_the_Treatment_of_Essential.6.aspx
28. Alerts. Drug Office [Internet]. Canada: Summary Safety Review; 2020. Disponible en: https://www.drugoffice.gov.hk/eps/news/showNews/Canada%3A+Summary+Safety+Review+-+Xeljanz+and+Xeljanz+XR+%28tofacitinib%29+and+Jakavi+%28ruxolitinib%29+-+Janus+Kinase+%28JAK%29+inhibitors+-+Assessing+the+Potential+pharmaceutical_trade/2020-06-19/en/40590.html
29. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: algorithmic approach. *Curr Opin Hematol.* [Internet]. 2018;25(2):112-9. Disponible en: https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2018/03000/Polycythemia_vera_and_essential_thrombocythemia_.9.aspx
30. Godfrey AL, Campbell PJ, MacLean C, Buck G, Cook J, Temple J, et al. Hydroxycarbamide Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Essential Thrombocythemia Age 40 to 59 Years Without High-Risk Features. *J Clin Oncol.* [Internet]. 2018;36(34):3361-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6269131/>
31. Gwilt PR, Tracewell WG. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Hydroxyurea: Clinical Pharmacokinetics. [Internet]. 1998;34(5):347-58. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-199834050-00002>
32. Gugliotta L, Besses C, Griesshammer M, Harrison C, Kiladjian J-J, Coll R, et al. Combination therapy of hydroxycarbamide with anagrelide in patients with essential thrombocythemia in the evaluation of Xagrid(R) efficacy and long-term safety study. *Haematologica.* [Internet]. 2014;99(4):679-87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3971078/>
33. Christoforidou A, Pantelidou D, Anastasiadis A, Goutzouvelidis A, Margaritis D, Kotsianidis I, et al. Hydroxyurea and Anagrelide Combination Therapy in Patients with Chronic Myeloproliferative Diseases Resistant or Intolerant to Monotherapy. *Acta Haematol.* [Internet]. 2008;120(4):195-8. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/189381>
34. Besses C, Cervantes F, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, et al. Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas Manual de Recomendaciones GEMFIN Segunda Edición, 2016. *Blood Cancer J* [Internet]. 2015;5(11):e369. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670947/>
35. Hernández-Boluda J-C, Alvarez-Larrán A, Gómez M, Angona A, Amat P, Bellosillo B, et al. Clinical evaluation of the European LeukaemiaNet criteria for clinicohaematological response and resistance/intolerance to hydroxycarbamide in essential thrombocythaemia. *British Journal of Haematology.* [Internet]. 2011;152(1):81-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2010.08430.x>
36. Wagstaff AJ, Keating GM. A Review of its Use in the Management of Essential Thrombocythaemia. *Drugs.* [Internet]. 2006;66(1):111-131. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200666010-00006>
37. Spencer CM, Brogden RN. Anagrelide: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in the Treatment of Thrombocythaemia. *Drugs.* [Internet], 1994;47(5):809-22. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003495-199447050-00007>



Síndrome mielodisplásico: aspectos básicos y abordaje diagnóstico

Myelodysplastic syndromes: basics and diagnostic assessment

» Juan Camilo Cataño Pulgarín MD Esp¹

» Oscar Andrés Franco Tavera MD Esp¹

» Yaneth Rocío Orduz Rodríguez MD Esp²

¹ Universidad Nacional de Colombia

² Clínica Universitaria Colombia

Recibido el 15 de febrero de 2021; Aceptado el 11 de agosto de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.120>

Resumen

El Síndrome Mielodisplásico (SMD) es un grupo de neoplasias hematológicas cuyo diagnóstico se basa en la presencia de citopenia inexplicada, displasia de alguna de las líneas mieloides y anormalidades citogenéticas típicas. Los estudios moleculares han permitido avanzar en el estudio de la fisiopatología y se han incorporado también al abordaje diagnóstico, permitiendo la clasificación en subtipos específicos, así como la predicción de respuesta a terapias específicas y el pronóstico. A pesar de esto, el diagnóstico aún recae en una adecuada historia clínica, en el análisis morfológico, en la exclusión de otras entidades que cursan con displasia y en los estudios de citogenética. La citometría de flujo no hace parte de los criterios diagnósticos, pero puede ser de utilidad en casos dudosos. El pronóstico es variable en función del subtipo pero, en general, es pobre y además del IPSS-R, se han identificado otras variables que inciden en el pronóstico, sobre todo en los casos asociados a terapia.

Palabras clave: Síndromes mielodisplásicos; médula ósea; inmunohistoquímica; citometría de flujo; citogenética.

Abstract

The myelodysplastic syndrome is a group of hematological neoplasms which diagnosis relies on the finding of unexplained cytopenia, morphological dysplasia of any of the major myeloid lines and typical cytogenetic aberrations; molecular studies have aided in the study of its pathophysiology and have been incorporated in the diagnostic assessment, predicting response to specific therapeutic

* **Autor para correspondencia:** Juan Camilo Cataño. Médico cirujano. Residente segundo año Patología Anatómica y Clínica.

Correo electrónico: jccataño@unal.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.120>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

agents and prognosis. However, its diagnosis still depends on a detailed medical examination, the morphological analysis, the exclusion of other entities that cause dysplasia and the cytogenetic studies. The flow cytometry is not a diagnostic criterion but may be helpful in equivocal cases. The prognosis is overall poor but varies according to the specific subtype and besides the IPSS-R, there are other factors that influence it particularly in therapy-associated cases.

Keywords: Myelodysplastic syndromes; bone marrow; immunohistochemistry; flow cytometry; cytogenetics.

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un conjunto de desórdenes clonales de las células madre hematopoyéticas asociados con hematopoyesis inefectiva y se manifiestan con citopenia, displasia de las líneas mieloides, anomalías genéticas y un mayor riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda (LMA).⁽¹⁻⁴⁾

El diagnóstico de SMD se basa en tres ejes:⁽²⁾ citopenia persistente y sin otra explicación, displasia morfológica significativa y evidencia citogenética o molecular de hematopoyesis clonal.

La citopenia es definida de acuerdo al *International Prognostic Scoring System (IPSS)* de 1997, como un valor de hemoglobina <10g/dL, un conteo de plaquetas <100 x 10⁹/L y un conteo de neutrófilos <1.8 x 10⁹/L;⁽⁵⁾ sin embargo, en presencia de hallazgos morfológicos o citogenéticos típicos puede hacerse el diagnóstico con valores mayores de hemoglobina (12 g/L en mujeres o 13g/L en hombres o plaquetas (<150 x 10⁹/L).⁽¹⁾

Por su parte, la displasia debe comprometer al menos el 10 % de alguna de las líneas mieloides. El conteo de blastos debe ser <20 %, valor a partir del cual debe considerarse el diagnóstico de LMA. De la misma forma, en presencia de rearrreglos cromosómicos característicos, tales como t(15;17) PML-RARA, inv(16)/t(16; 16) CBF-MYH11 o t(8; 21) RUNX1-RUNX1T1, el caso debe ser clasificado como LMA aunque el conteo de blastos sea <20 %.^(2,4)

Las anomalías citogenéticas están presentes en el 40-50 % de los casos primarios y en >90 % de los casos asociados a terapia. Aunque su presencia no es indispensable, hay cambios citogenéticos típicos que permiten diagnosticar SMD en pacientes con citopenia

inexplicada sin cambios displásicos (por ejemplo, pérdida de cromosoma 7, del(7q), del(5q) e i(17q); pérdida del cromosoma 13, del(13q) y pérdida del cromosoma 11). A pesar de esto, algunas de las anomalías citogenéticas más comunes, como la del(20q), la ganancia del cromosoma 8 y la pérdida del cromosoma Y, pueden observarse en pacientes sanos o con otras causas de citopenia y por sí solos no constituyen un diagnóstico de SMD.^(1,2)

Finalmente, las mutaciones somáticas están presentes en el 80-90 % de los SMD; muchas de estas se observan en individuos sanos de edad avanzada, por lo que su presencia en ausencia de otros criterios no puede usarse para hacer el diagnóstico.^(1,2) Por ejemplo, en una cohorte de 53 individuos con pancitopenia se evaluó la frecuencia de mutaciones en 20 genes asociados con SMD respecto a pacientes con malignidades hematológicas ya diagnosticadas, sin que se encontraran diferencias significativas entre ambos grupos. Adicionalmente, durante el seguimiento ninguno de los casos clasificados como pancitopenia idiopática (28 de los casos) desarrolló SMD o LMA.⁽⁶⁾

Pre-fases Potenciales del Síndrome Mielodisplásico

Las células hematopoyéticas pueden exhibir aisladamente alteraciones citogenéticas, mutaciones somáticas, citopenia o displasia. Se ha propuesto que estas condiciones sean previas o precursoras al SMD y se han clasificado en cuatro grupos: citopenia idiopática de significado indeterminado (ICUS), displasia idiopática de significado desconocido (IDUS), citopenia clonal de significado desconocido (CCUS) y hematopoyesis clonal de potencial

indeterminado (CHIP).⁽⁴⁾

Citopenia Idiopática de Significado Indeterminado (ICUS)

Es la citopenia persistente (mayor de cuatro a seis meses) en cualquier línea mieloide, en ausencia de otros criterios diagnósticos de SMD y no explicada por otra condición. No hay un consenso para la definición de citopenia y diferentes grupos han propuesto puntos de corte diferentes. El International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome (IWGM-MDS) propone los mismos criterios que la Organización Mundial de la Salud (OMS) emplea para SMD, mientras que un grupo conformado por expertos del US National Comprehensive Cancer Network (NCCN), el International Working Group (IWG) y el European Leukemia Net (ELN) en 2007, fijaron valores diferentes para la hemoglobina y el conteo de neutrófilos (11g/dl y $1.5 \times 10^9/L$, respectivamente).⁽⁷⁻⁸⁾ Incluso algunos autores proponen emplear los puntos de corte de normalidad del cuadro hemático de la OMS (hemoglobina <13 g/dL [hombres], <12 g/dL [mujeres]; conteo absoluto de neutrófilos < $1.8 \times 10^9/L$; plaquetas < $150 \times 10^9/L$).⁽⁹⁾

La incidencia y prevalencia son de difícil estudio dado que muchos de estos pacientes no son estudiados a profundidad en consideración de sus comorbilidades y expectativa de vida, además de las dificultades propias del abordaje diagnóstico, sobre todo en los casos de neutropenia y trombocitopenia.⁽¹⁰⁾

El curso clínico es variable, con resolución espontánea y desarrollo de SMD o de alguna otra neoplasia hematolinfoide, desenlace que ocurre en aproximadamente en un 10 % a 12 % de los casos.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Citopenia Clonal de Significado Desconocido (CCUS)

El término describe la presencia de citopenia inexplicada con evidencia de una mutación clonal, que no cumple los criterios de una neoplasia hematolinfoide. Las anormalidades clonales pueden ser aberraciones citogenéticas

o mutaciones somáticas, detectadas por FISH, secuenciación completa del exoma o secuenciación de última generación y presentes en al menos 2 % de las células analizadas (carga clonal) o del DNA analizado (frecuencia de la variante alélica).^(8, 9)

Algunos autores consideran que este punto de corte (2 %) no es suficiente para explicar una citopenia dependiente de un proceso clonal, por lo que proponen un punto de corte de 20 %, basándose en observaciones previas que indican que cargas alélicas mayores a este valor, progresan a neoplasia mieloide en un 95 % de los casos en el transcurso de 10 años.⁽⁹⁾

Displasia idiopática de significado desconocido (IDUS)

Ocurre en casos con displasia mieloide sin evidencia de citopenia, de anormalidades citogenéticas y moleculares y de una causa obvia. En la mayoría de los casos, la displasia es reactiva a algún proceso posteriormente identificado en el seguimiento.^(4, 9)

Hematopoyesis Clonal de Potencial Indeterminado (CHIP)

Define la detección de alteraciones somáticas (el término se usa por lo general para variantes de un solo nucleótido) en genes ligados a neoplasias hematológicas en una clona con una carga alélica mayor o igual al 2 %, en un individuo sano sin citopenia persistente. Estos individuos presentan un mayor riesgo de adquirir neoplasias malignas mieloides (primarias o asociadas a tratamiento) o linfoides.⁸ De hecho, estas variantes en un 90 % de los casos comprometen genes conductores de cáncer y frecuentemente mutados en SMD como DNMT3A (metilación de DNA), TET2 (hidroximetilación de DNA) y ASXL1 (metilación y ubiquitinación de histonas).⁽⁹⁾

A pesar de esta definición, el tamaño mínimo para considerar una clona como biológicamente relevante aún está en discusión y el umbral de 2 % fue establecido porque es el límite de detección de variantes por secuenciación de exoma. Sin embargo, los métodos de secuenciación dirigida

modernos permiten detectar mutaciones de menos del 0.5 %; estas clonas minúsculas se detectan en el 95 % de los individuos mayores de 60 años, siendo persistentes a lo largo de los años.⁽⁹⁾

A pesar de que la hematopoyesis clonal multiplica por diez el riesgo de neoplasias hematológicas, aun así, el riesgo de transformación es bajo (0.5-1%/año).⁽⁹⁾

Epidemiología

Los SMD ocurren principalmente en adultos mayores, con una edad media al diagnóstico que está entre los 70 y los 76 años.^(11,12) El 86.4 % de los pacientes se diagnostican después de los 60 años y más de la mitad de los restantes después de los 75 años. En Estados Unidos la incidencia anual general es de 3-5 casos por cada 100.000 personas,^(12,13) sin embargo, hay evidencia que sugiere un importante subregistro.^(12,14)

Con respecto al sexo, hay predominancia en hombres, con una incidencia de 4.5-7.7 casos por 100.000 personas-año, mientras que en las mujeres la incidencia es de 2.7-4.1 casos por 100.000 personas-año. La relación de incidencia hombre/mujer se incrementa con la edad, siendo casi igual a 1 a los 40 años y entre 1.8-2.8 hacia la octava década de vida⁽¹²⁻¹³⁾.

Se ha estudiado la distribución racial, encontrando mayor incidencia en personas blancas (4.8 por cada 100.000 personas año) y menor en personas asiáticas y de las islas del Pacífico (3.2 por cada 100.000 personas-año).⁽¹²⁾

Etiología

Para el SMD primario (de novo), aquel que ocurre en ausencia de antecedente de quimioterapia o exposición a radiación, se han descrito múltiples factores de riesgo. Una revisión sistemática de 33 estudios encontró una relación positiva entre el SMD y la obesidad (índice de masa corporal o IMC>30), el tabaquismo (mayor en activos con una exposición de un paquete/año o más), las enfermedades autoinmunes, la anemia, el antecedente de infecciones adquiridas en comunidad en el año previo y el antecedente de

uso de fármacos antituberculosos.⁽¹⁵⁾

El SMD asociado a la exposición a benceno se ha estudiado principalmente en trabajadores de la industria petrolera. Un análisis internacional que incluyó personal de Australia, Canadá y Estados Unidos, encontró un OR de 4.3 para el desarrollo de SMD en individuos con una exposición acumulada mayor a 2.93 ppm-año, respecto a aquellos con una menor o igual a 0.348 ppm-año.⁽¹⁶⁾

Algunos desórdenes hematológicos tales como la anemia de Fanconi, la disqueratosis congénita, el síndrome Shwachman-Diamond y la anemia de Diamond-Black, también se asocian con un mayor riesgo de padecer esta entidad. En la neutropenia congénita severa, por ejemplo, la incidencia acumulada de SMD y LMA es de 10.8 % en 20 años y de 22 % en 15 años en pacientes tratados con G-CSF. En el síndrome Shwachmann-Diamond, por su parte, la incidencia cumulativa a 20 años es de 18.8 % y a 30 años de 36.1%.⁽¹⁷⁾

El SMD asociado a terapia se incluye en la denominación de neoplasias mieloides relacionadas a terapia y corresponde del 2.3 al 20 % de los casos de SMD. 19 La incidencia en pacientes tratados con quimioterapia puede ser hasta de 6.3 % a 20 años y de 24.3 % a cinco años en aquellos con antecedente de trasplante autólogo de células hematopoyéticas.⁽¹⁸⁾

Fisiopatología

La aparición de mutaciones somáticas es un evento inevitable ligado a la división celular y la acumulación de estas, ocurre rápidamente en células con alta capacidad replicativa, como es el caso de las células hematopoyéticas. Por esta razón, el hallazgo de estas mutaciones es casi que ubicuo después de la quinta década de vida, siendo la mayor parte de estas, por su naturaleza aleatoria y funcionalmente silentes. Sin embargo, si aparecen en relación con ciertos genes, pueden dar a su célula portadora ventajas en el crecimiento y la expansión.⁽⁹⁾

Mediante secuenciación de última generación se reveló que los pacientes con SMD tienen en promedio nueve mutaciones en la región codificante. En el 65 % de los casos están comprometidos genes de splicing de mRNA

(SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2); en el 47 % genes de metilación de DNA (DNMT3A, IDH1/2, TET2) y en el 28 % genes de modificación de histonas (ASXL1, BCOR, EZH2). A pesar de que muchos de los genes comprometidos se comparten con leucemia mieloide aguda, esta última se caracteriza por tener mayor frecuencia de mutaciones en el receptor tirosina quinasa, la vía RAS y los genes CEBPA e IDH1/2, mientras que muestran menor compromiso de reguladores epigenéticos y factores de splicing, frecuentes en SMD.⁽²⁰⁾

El papel de las alteraciones citogenéticas en la fisiopatología del SMD se ha estudiado con relación a la pérdida de genes supresores tumorales. Por ejemplo, la del(5q), que es la aberración citogenética más frecuente (20 % de todos los casos y 40 % de los casos relacionados con quimioterapia),⁽²¹⁾ genera la haploinsuficiencia de miR-145 y miR-146a, lo que aumenta los niveles del factor transcripcional FLI1, así como la expresión de TIRAP y TRAF6 (dos toll-like receptors),⁽²²⁾ mientras que la CSNK1A1 haploinsuficiente favorece la proliferación al disminuir la inhibición de la β -catenina.⁽²⁰⁾

La segunda alteración cromosómica en frecuencia corresponde a las del cromosoma 7 (del(7q) en el 8 % de los casos de novo y monosomía 7 en el 4 %), con compromiso consistente de los genes CUX1, MLL5, DOCK4 y EZH2. El papel de cada uno de estos en la fisiopatología del SMD aún no es claro.^(22,23) Otras anomalías citogenéticas estudiadas incluyen la trisomía 8 (con regulación al alza de los factores antiapoptóticos survivina, c-myc y CD1) y varias con compromiso del cromosoma 3, que, aunque raras, se relacionan con un mal pronóstico, probablemente por compromiso del gen EVI1, un factor de transcripción involucrado en la regulación del ciclo celular.⁽²²⁾

En caso de los síndromes mielodisplásicos asociados a terapia, la patogénesis se relaciona con el mecanismo de acción de los agentes quimioterapéuticos; la alquilación genera un mal apareamiento de las bases y ruptura de cadenas sencillas y dobles, mientras que los inhibidores de topoisomerasa II estabilizan el complejo covalente formado por la enzima y el DNA, impidiendo la religación y generando

ruptura cromosómica. Los intentos de reparación pueden generar traslocaciones y posterior transformación maligna.⁽¹⁸⁾

Manifestaciones Clínicas

La mayoría de los pacientes se presentan con sintomatología asociada con las citopenias. La anemia suele presentarse más comúnmente que la trombocitopenia o la neutropenia y al menos una tercera parte de los pacientes requieren transfusión de glóbulos rojos al momento del diagnóstico.⁽¹⁾ En la *tabla 1* se resumen las manifestaciones clínicas asociadas a síndrome mielodisplásico.^(11, 24-29)

Diagnóstico

El diagnóstico requiere de análisis morfológico en los extendidos de sangre periférica y aspirado de médula ósea y en la biopsia de médula ósea. Así mismo, debe contarse con la historia clínica y los resultados del cariotipo convencional en médula ósea, las pruebas genéticas moleculares y el inmunofenotipo en citometría de flujo.⁽²⁾

Análisis Morfológico

La clasificación morfológica del SMD se basa en el porcentaje de blastos en la médula ósea y sangre periférica, el tipo y grado de displasia y en el porcentaje de sideroblastos en anillo. Las líneas afectadas por la citopenia a veces no son necesariamente las que manifiestan la displasia.⁽¹⁾

Determinación del porcentaje de blastos.

Debe hacerse un conteo diferencial de todas las células nucleadas en 500 células en el extendido de médula ósea (mielograma), de las cuales al menos 100 deben ser no eritroides.^(3,4) Las tinciones apropiadas son Wright-Giemsa, Peppenheim o Romanowsky, además de la tinción para hierro, que es indispensable para identificar y contar sideroblastos en anillo.⁽⁴⁾

Igualmente, debe hacerse conteo diferencial en sangre periférica, el cual además de ser útil para la clasificación, tiene valor pronóstico, dado que un conteo de blastos en sangre periférica mayor que en médula ósea predice una menor sobrevida.^(3,30)

Tabla 1. Manifestaciones clínicas del SMD

Manifestaciones	Definición	Frecuencia	Observaciones
Trombocitopenia	<100 x 10 ⁹ /L	40-65 %	Peor pronóstico: sobrevida media de 7 meses (vs 41 meses sin trombocitopenia). Sangrado es causa de muerte en 24 % de pacientes.
	<20 x 10 ⁹ /L	17 %	
Anemia	<10g/dL	Hasta 98 %	Hasta el 66 % son dependientes de transfusión.
Neutropenia	<1.5 x 10 ⁹ /L	Hasta 39 %	
Síndromes Paraneoplásicos/ Enfermedades Autoinmunes	Hipotiroidismo, AR***, anemia perniciosa. Raros: SRIS con o sin linfocitosis hemofagocítica, LES**, enfermedad de Behcet.	10-48 %	Retrasan el diagnóstico. Se relacionan con ↑IPSS*. Menor sobrevida (69 % vs 88 % a los 30 meses). Enfermedad de Behcet: relacionada con trisomía 8 y mayor compromiso gastrointestinal.
Cutáneas	Dermatosis neutrofilicas, vasculitis leucocitoclástica	9-55-25 %	Sin implicación pronóstica.

Fuente: Elaborada con base en (11, 24 -29). *IPSS: Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Revisado. **LES: Lupus Eritematoso Sistémico. ***AR: Artritis reumatoide.

La presencia de bastones de Auer indica SMD con exceso de blastos tipo 2, independientemente del porcentaje de estos. (31)

Valoración de la displasia. El número de líneas displásicas es importante para la clasificación y también es predictor del comportamiento de la enfermedad. La evaluación del grado de displasia se hace mejor en el extendido de médula ósea; un abordaje adecuado de la morfología depende de la calidad de la preparación y coloración, sobre todo para la evaluación de los gránulos de los neutrófilos. Las láminas deben obtenerse de especímenes frescos, no expuestos a agentes anticoagulantes por más de dos horas. (1) Para la evaluación de los megacariocitos deben contarse mínimo 30; dado que su cantidad puede ser muy baja para definir el porcentaje de displasia en el extendido, esto puede ser valorado en la biopsia de médula ósea. (4)

Otro punto a tener en cuenta es que la concordancia entre observadores expertos para el diagnóstico de displasia sea de hasta el 78 %, por lo que su valoración está sujeta a

cierto grado de variación. (32)

Características de la displasia.

Diseritropoyesis. Se manifiesta principalmente en el núcleo, con gemación, formación de puentes internucleares, cariorrexis y multinucleación. Los cambios megaloblásticos, mejor valorados en los estadios policromático y ortocromático, pueden estar presentes, pero no son suficientes para el diagnóstico. En el citoplasma puede haber vacuolización, formación de sideroblastos en anillo y positividad aberrante para PAS. (1)

La inclusión de criterios adicionales a estos (sugeridos por la OMS), no aumenta la sensibilidad ni especificidad para el diagnóstico. (32)

Disgranulopoyesis. Se caracteriza por binucleación, hipersegmentación nuclear, núcleos en anillo, pseudo anormalidad de Pelger-Huet, hipogranularidad citoplasmática, pseudo gránulos de Chédiak Higashi y tamaño pequeño. (1,33)

Displasia megacariocítica. El hallazgo más confiable lo constituyen los

micromegacariocitos, definidos por un tamaño menor o igual al de un promielocito y con un núcleo no lobulado o bilobulado. ^(1,4,31) Otros hallazgos son los núcleos hipolobulados, no lobulados, hipersegmentados, bizarros y la presencia de múltiples núcleos separados. ⁽³³⁾

Biopsia de Médula Ósea

La biopsia de médula ósea aporta información adicional sobre el porcentaje de blastos, distribución espacial de los mismos, la celularidad, la morfología de los megacariocitos y la fibrosis del estroma.

Los especímenes se toman usualmente de la espina ilíaca posterior y deben contar con una longitud mínima de 1.5 cms. Deben fijarse en formalina neutra, descalcificarse en EDTA por lo menos durante ocho horas y embeberse en parafina para cortarse en secciones de 1-3 μm . Las tinciones de rutina son hematoxilina-eosina, Giemsa o AS-D cloroacetato esterasa. ⁽⁴⁾

La médula ósea es usualmente hiper celular y menos frecuentemente normocelular o hipocelular. ^(4,31) La celularidad debe siempre valorarse en la biopsia de médula ósea, dado que el aspirado tiene una concordancia con la misma, de solo el 36.5 %. ⁽³⁴⁾

Los síndromes mielodisplásicos agresivos se caracterizan por la presencia de agregados (3-5 células) o clusters (>5 células) de células mieloides inmaduras, ubicados centralmente y lejos de estructuras vasculares y superficies endostiales de las trabéculas óseas (“localización anómala de precursores inmaduros” o ALIP por sus siglas en inglés). ⁽³¹⁾

La inmunohistoquímica (CD34 y CD117) es útil para confirmar la naturaleza blástica de las células inmaduras, sobre todo en presencia de hipocelularidad y fibrosis. Por su parte, CD42b y CD61 facilitan la identificación de megacariocitos pequeños y micromegacariocitos, para lo cual también puede ser útil el uso de PAS. Tanto la triptasa como el CD117 identifican los mastocitos, los cuales están elevados en casi todos los pacientes con SMD y pueden tener apariencia de célula ahusada. Si estos son prominentes, forman grupos o clusters compactos o expresan CD2/CD25; es apropiado hacer análisis de KIT (KIT D816V) para detección de mastocitosis sistémica coexistente. Los

marcadores para otras líneas como CD3, CD14 o CD20 pueden usarse a discreción; p53 tiene valor pronóstico significativo. ^(4,31)

La eosinofilia (conteo >5 %) y basofilia (conteo >1 %) en médula ósea tienen una prevalencia del 12.5 % y el 11.8 % respectivamente y se relacionan con puntajes de IPSS más altos y anomalías citogenéticas de grupo de riesgo pobre e intermedio. ⁽³⁵⁾

Consideraciones diagnósticas en casos especiales

Síndrome mielodisplásico hipoplásico. Ocurre en el contexto de médula ósea hipocelular (≤ 25 %); se relaciona más con trombocitopenia y neutropenia, aunque parece tener un pronóstico favorable. ^(31,34) No constituye un subtipo específico, sin embargo, debe tenerse en cuenta para el diagnóstico diferencial de la anemia aplásica de la cual puede distinguirse por la presencia de displasia significativa (micromegacariocitos con mayor frecuencia), aumento de blastos por marcación con CD34 y un cariotipo anormal. ^(31,36) La transformación gelatinosa (hipoplasia medular, atrofia grasa y depósito de material gelatinoso extracelular) es un hallazgo muy raro en pacientes diagnosticados con SMD y parece relacionarse con aberraciones del cromosoma 7. ⁽³⁷⁾

Síndrome mielodisplásico con fibrosis. Corresponde a los casos con mielofibrosis grado 2 o 3 de la OMS. Se observan en el 10-15 % de los SMD. No constituye tampoco un subtipo específico de esta entidad, pero estos casos pueden ser erróneamente diagnosticados como síndromes mielodisplásicos de bajo grado si solo se hace conteo de blastos en aspirado de médula ósea, por lo que la biopsia con estudio de inmunohistoquímica con CD34 y CD117 es de particular importancia. A diferencia de la mielofibrosis primaria, raramente cursa con esplenomegalia, leucoeritroblastosis o hematopoyesis intrasinusoidal, y se asocia con morfología típica en los megacariocitos, así como con aumento de blastos por CD34. Estos casos suelen tener un mal pronóstico. ⁽³⁸⁾

Diagnósticos Diferenciales de Displasia

Aunque algunas características morfológicas como la presencia de neutrófilos agranulares

y de micromegacariocitos son altamente sugestivos de SMD, siempre debe establecerse si la displasia tiene origen en un desorden clonal o es resultado de otro proceso. ⁽³²⁾ Algunas condiciones que pueden simular SMD incluyen ciertos déficits nutricionales (vitamina B12, ácido fólico y cobre), intoxicaciones (arsénico, plomo y zinc), algunos medicamentos (Isoniazida, Mofetil micofenolato, TMP/SMX, tacrolimus, G-CSF), así como agentes infecciosos (CMV, EBV, HBV, HCV, Parvovirus B19 y *Leishmania* spp). Otros escenarios en los que puede observarse displasia morfológica incluyen el hipotiroidismo, las enfermedades autoinmunes, la enfermedad renal crónica, la hepatopatía crónica (que se asocia con neutropenia y trombocitopenia), la hemoglobinuria paroxística nocturna, los síndromes hereditarios de falla medular, la aplasia pura de serie roja y el compromiso linfomatosos de la médula ósea en leucemia de células peludas y en leucemia de linfocitos grandes granulares. ^(4,31)

Inmunofenotipo

El análisis inmunofenotípico por citometría de flujo no constituye un criterio diagnóstico ni clasificatorio en SMD y no reemplaza la valoración morfológica, dado que está sujeto a discordancias por fibrosis o dilución, ^(1,4) y sobreestima la relación mieloeitroide (calculada como la relación de células CD33+ con todas las células rojas nucleadas). Así, la concordancia entre la citometría de flujo y la biopsia/extendido de médula ósea para el diagnóstico de SMD es del 87 %. ⁽³⁹⁾

A pesar de esto, la citometría de flujo puede emplearse para guiar el tratamiento y es de utilidad para soportar el diagnóstico en casos dudosos. Los resultados posibles son ausencia de características relacionadas con SMD, anormalidades no conclusivas, o anormalidades altamente consistentes con neoplasia mieloides clonal como SMD. ⁽⁴⁾

Las anormalidades inmunofenotípicas pueden ser detectadas en progenitores CD34+, neutrófilos en maduración, monocitos y precursores eritroides; las características inmunofenotípicas en SMD en cada uno de estos compartimentos ya ha sido descritas. ^(1,4,39,40) El Grupo de Trabajo de Citometría de

Flujo de la *International/European LeukemiaNet* sugiere evaluar como mínimo la dispersión lateral, así como la expresión de CD45, CD34, HLA-DR, CD11b, HLA-DR/CD11b, CD11b/CD16, CD13/CD11b, CD13/CD16, CD13/CD33, CD14, CD15, CD15/CD10, CD19, CD19/CD10, CD36, CD36/CD14, CD5, CD56, CD7, CD71 y CD71/CD235. ^(4,41) Los hallazgos aberrantes en al menos tres de las características evaluadas y al menos dos compartimentos celulares afectados, son altamente sugestivos de SMD. ⁽¹⁾

Se ha valorado el rendimiento de estos parámetros para el diagnóstico de SMD en los progenitores CD34+. Por ejemplo, los hallazgos significativamente relacionados con SMD en un estudio fueron una menor proporción de granulocitos CD10+ y mayor proporción de granulocitos CD56+, con un aumento del compartimento más inmaduro de las células mieloides (CD33+ CD16-, CD45+ CD16-, CD13+ CD16-). ⁽³⁹⁾ La reducción de CD38 en las células CD34 positivas ha mostrado una sensibilidad de 95 % y una especificidad del 92 % para el diagnóstico de SMD de bajo grado. ⁴² Por otro lado, la disminución de la expresión de CD117 a un nivel <30 % en los neutrófilos, tiene una especificidad del 95 % y un valor predictivo positivo del 90 %. ⁽⁴³⁾

Se han desarrollado criterios diagnósticos objetivos para la valoración de SMD, siendo los más conocidos los propuestos por Ogata, los cuales establecen un diagnóstico de SMD con dos o más de los siguientes: cluster de mieloblastos mayor o igual al 1%, baja dispersión lateral de los granulocitos (menor o igual a 6), expresión anormal de CD45 en los mieloblastos (<3.77 o >6.2) y cluster de progenitores de células B menor de 5 %. La inclusión en estos criterios de una expresión de CD177 menor o igual a 30 % en los granulocitos, incrementó la sensibilidad del 78 % al 90 % conservando una especificidad del 91 %. ⁽⁴³⁾

Perfil Genético

Los estudios citogenéticos son de importancia para la determinación de la clonalidad, el pronóstico y la correlación con las características morfológicas y clínicas. El cariotipo convencional con la valoración de mínimo 20 metafases debe realizarse en todos los pacientes. Una clona se

define como dos o más metafases con el mismo rearrreglo estructural (delección, inversión, traslocación) o al menos tres con pérdida del mismo cromosoma. En caso de no lograr crecimiento celular o un resultado equívoco, debe emplearse FISH con análisis de al menos las regiones 5q31, cep7, 7q31, 20q, cep8, cepY y p53. El cariotipo debe repetirse durante el seguimiento dado que la evolución de este se relaciona con el pronóstico y la progresión.⁽⁴⁾

Los cariotipos complejos (tres o más anormalidades) típicamente incluyen a los cromosomas 5 y/o 7 con pérdida completa o del(5q) o del(7q). También tienen un curso clínico no favorable.^(44,45)

Las mutaciones somáticas, que ya se discutieron previamente, pueden coexistir en una misma clona (frecuentemente se relacionan las que afectan el spliceosoma con las que comprometen factores epigenéticos). Además, algunas mutaciones tienen características morfológicas específicas: mientras que la mutación en SF3B1 se asocia con sideroblastos en anillo, las alteraciones de ASXL1, RUNX1, TP53 y SRSF2 se asocian con displasia granulocítica severa.⁽²⁰⁾

Subtipos del Síndrome Mielodisplásico

El SMD comprende varios subtipos en relación con el número de citopenias presentes al momento del diagnóstico, el número de líneas mieloides con displasia, la presencia de sideroblastos en anillo y el porcentaje de blastos en sangre y médula ósea. Respecto a las aberraciones genéticas, solo la del(5q) corresponde a un subtipo diferenciado de SMD, aunque la mutación del gen SF3B1 se incluye como criterio diagnóstico del SMD con sideroblastos en anillo dada su estrecha relación con este subtipo.⁽¹⁾ En las figuras 1 a 4 se presenta un algoritmo diagnóstico para la subclasificación, a partir del número de líneas comprometidas por displasia.

Pronóstico

El pronóstico del SMD varía dependiendo del subtipo, aunque en general es pobre, con una supervivencia del 31.3 % a los cinco años.^(3,12) En consideración a esto, la OMS clasifica esta entidad en tres grupos de riesgo según

su predisposición al desarrollo de LMA y a la supervivencia, excluyendo los SMD inclasificables, debido a que su comportamiento es heterogéneo.⁽¹⁾

- Riesgo Bajo: con displasia de una sola línea, con sideroblastos en anillo y displasia de una sola línea y con delección aislada de 5q.

- Riesgo Intermedio: con displasia multilínea y con sideroblastos en anillo y displasia multilínea.

- Riesgo Alto: con exceso de blastos.

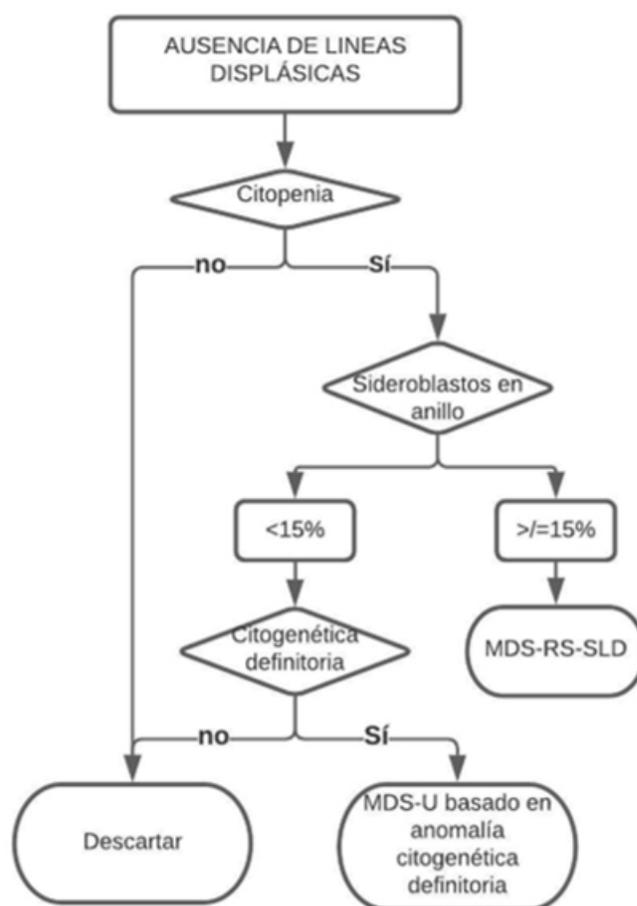


Figura 1. Algoritmo de clasificación de síndromes mielodisplásicos en ausencia de displasia.

Fuente: elaboración propia a partir de las recomendaciones de WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2016, revised 4th edition.

Nota: en ausencia de displasia morfológica, el diagnóstico de SMD solo debe hacerse en presencia de citopenia con alteraciones citogenéticas definitivas; la presencia de sideroblastos en anillo en porcentaje mayor o igual a 15 % es por definición displasia eritroide significativa. MDS-U: síndrome mielodisplásico inclasificable; MDS-RS-SLD: síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo con displasia de una sola línea.

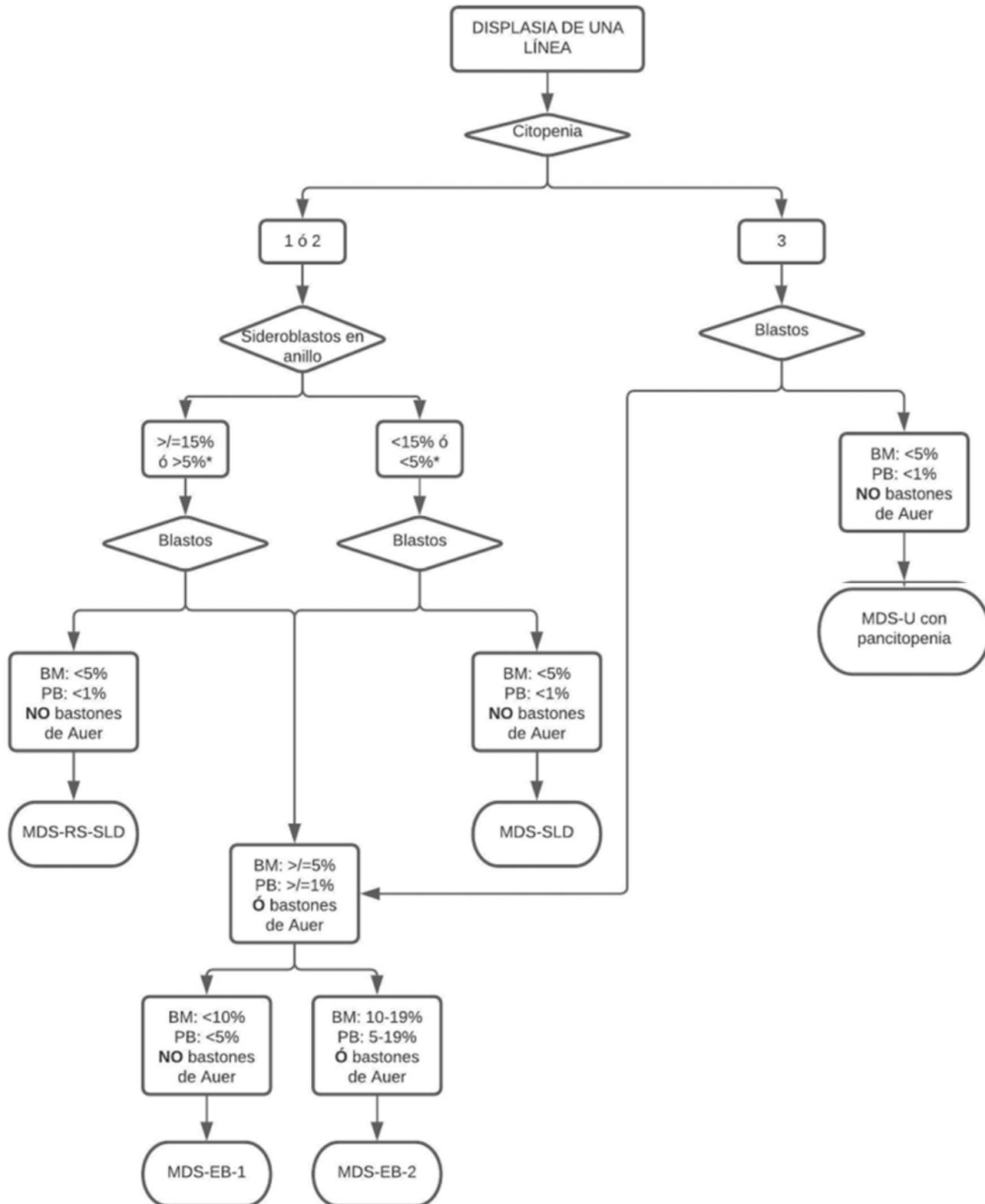


Figura 2. Algoritmo de clasificación de síndromes mielodisplásicos con displasia de una línea.

Fuente: elaboración propia a partir de las recomendaciones de *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2016 revised 4th edition*.

* Casos con sideroblastos en anillo del 5% o más y mutación de SF3B1 también se clasifican como síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo. MDS-RS-SLD: síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo con displasia de una sola línea; MDS-EB-1: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1; MDS-EB-2: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 2; MDS-SLD: síndrome mielodisplásico con displasia de una sola línea; MDS-U: síndrome mielodisplásico inclasificable.

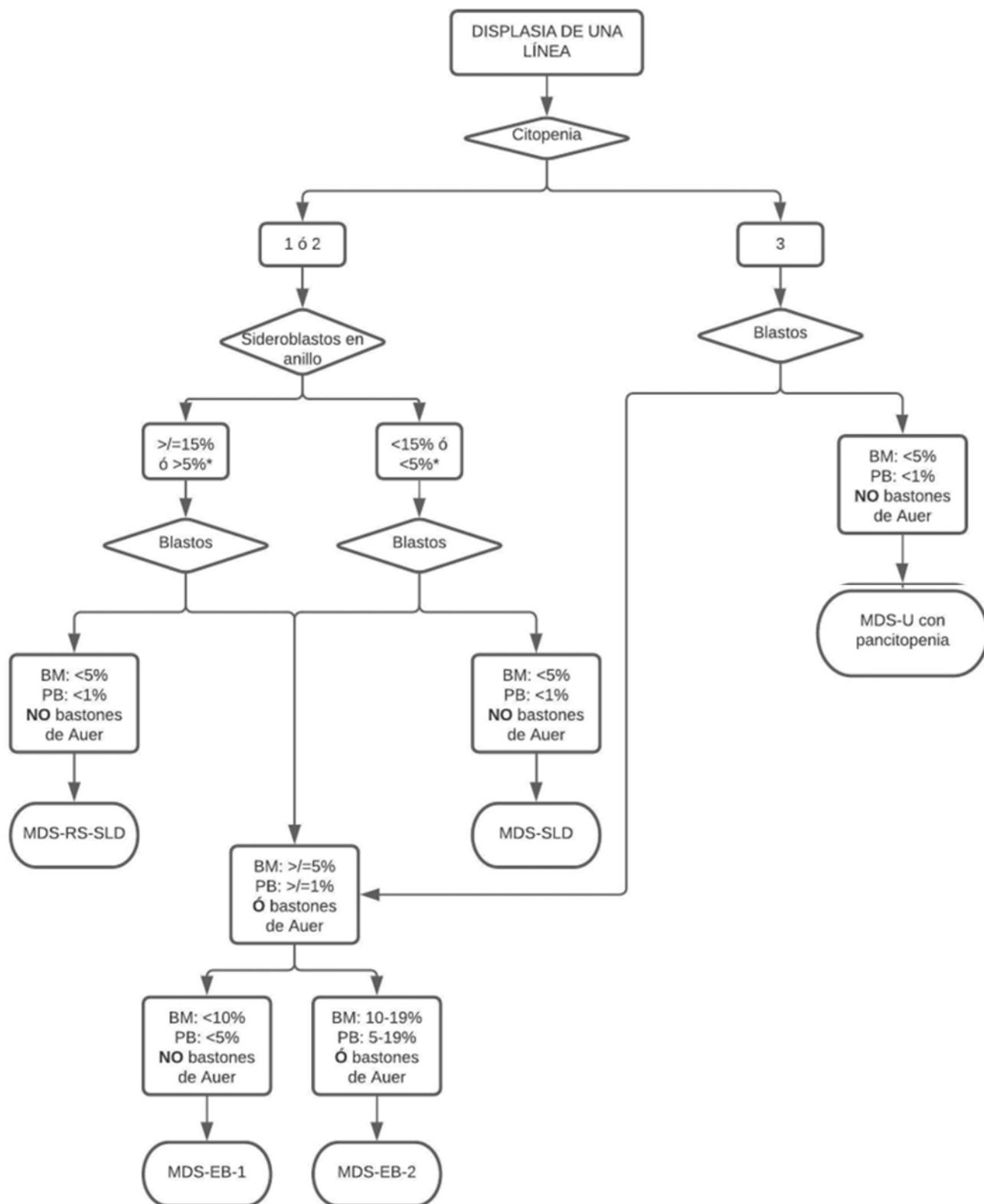


Figura 3. Algoritmo de clasificación de síndromes mielodisplásicos con displasia de dos o más líneas
Fuente: elaboración propia a partir de las recomendaciones de *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2016 revised 4th edition*.

* Casos con sideroblastos en anillo del 5% o más y mutación de SF3B1 también se clasifican como síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo. MDS-RS-MLD: síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo con displasia multilínea; MDS-EB-1: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1; MDS-EB-2: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 2; MDS-MLD: síndrome mielodisplásico con displasia multilínea.

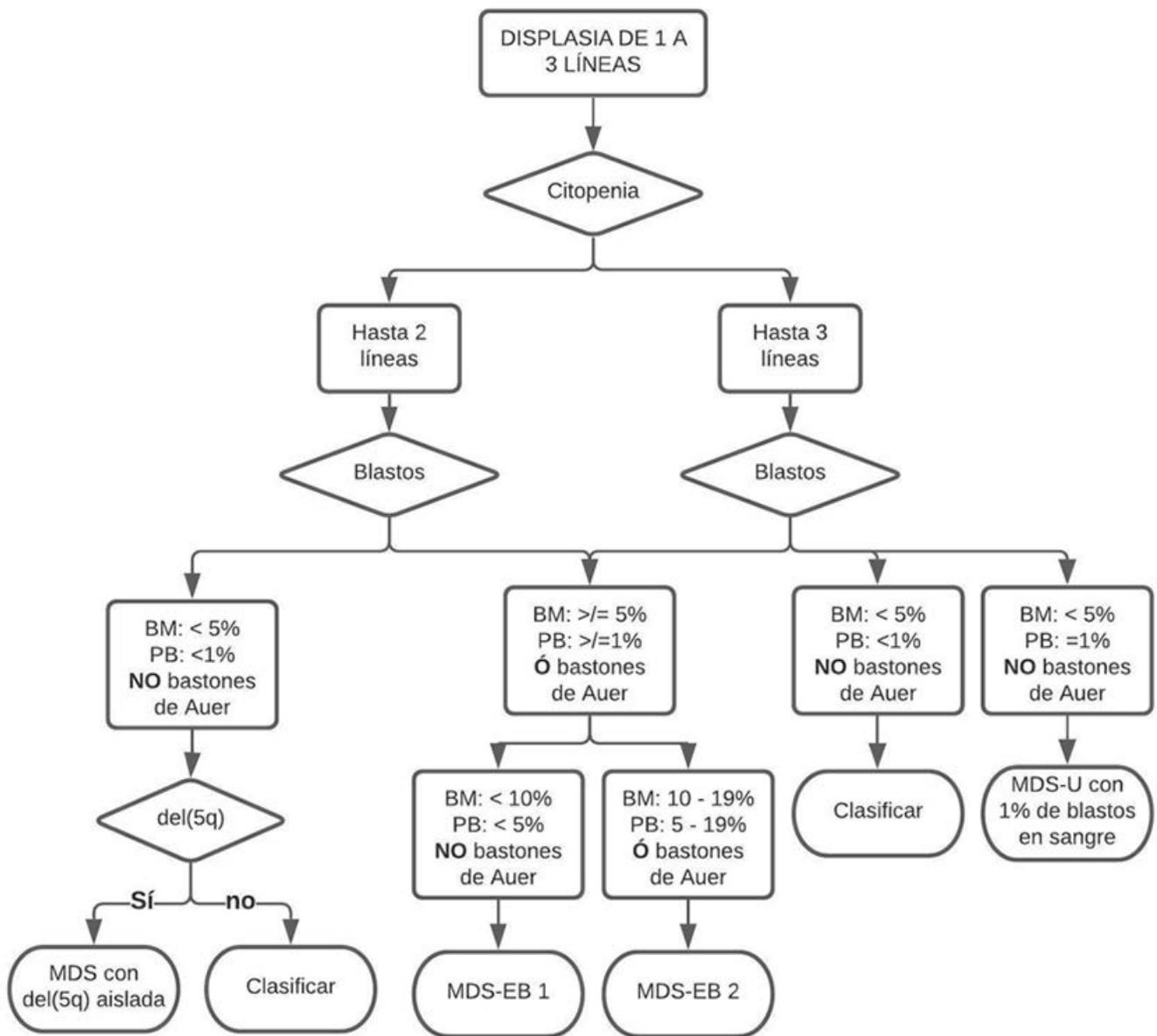


Figura 4. Algoritmo de clasificación de síndromes mielodisplásicos con displasia de una a tres líneas. Gráfico realizado a partir de las recomendaciones de WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2016 revised 4th edition.

Nota: los procesos que terminan en “Clasificar” deben remitirse a los algoritmos previos. MDS: síndrome mielodisplásico; MDS-EB-1: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 1; MDS-EB-2: síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo 2; MDS-U: síndrome mielodisplásico inclasificable.

De la misma forma, para determinar el pronóstico, debe aplicarse el IPSS-R el cual define cinco grupos de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio, alto y muy alto), mediante la valoración de cinco parámetros: porcentaje de blastos en médula ósea, grupo de riesgo citogenético CCSS (Comprehensive Cytogenetic Scoring System) ⁴² y severidad de la citopenia

(concentración hemoglobina, conteo de plaquetas y conteo absoluto de neutrófilos). A cada uno de estas variables se les asigna un puntaje de 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3 o 4. En casos de bajo riesgo, es útil el uso del Sistema de Puntaje Pronóstico basado en la Clasificación de la OMS (WPSS), el cual incluye el requerimiento de transfusión y la displasia morfológica (de una

sola línea vs multilínea).⁽¹⁾

La mayoría de los pacientes fallece por complicaciones asociadas a la enfermedad: leucemia mieloide aguda (47%), infección (27%), sangrado (10%) y sobrecarga de hierro (3%).⁽¹²⁾

Otros factores pronósticos

Edad. Los pacientes <50 años presentan mejor funcionalidad, anemia menos severa, mejor función renal, menor infiltración de blastos en médula ósea y una mayor sobrevida (39.7 meses vs 19 meses) respecto a los pacientes mayores de 50 años.⁽⁴⁶⁾

Género. Las mujeres tienen mejor sobrevida que los hombres (33.6% vs 27.6% a los 5 años)⁽⁴⁷⁾.

Comorbilidades. Predicen los resultados tanto en pacientes candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas como en candidatos a manejo conservador. Hasta un 93% de estos pacientes tienen una o más comorbilidades, siendo las más comunes las enfermedades cardíacas y la diabetes y sus complicaciones. El uso del MDS-CI (Índice de Comorbilidades en SMD) y del CCI (Índice de Comorbilidades de Charlson) en estos casos, predice satisfactoriamente la sobrevida y la muerte por causas no relacionadas con leucemia.^(48, 49)

Albúmina sérica. Predice tanto mortalidad como transformación leucémica independientemente de la clasificación pronóstica (IPSS y WPSS); de hecho, la clasificación de los pacientes en tres grupos según el nivel de albúmina, menor o igual a 3.5, 3.5 a 4.0 y mayor de 4.0, predice sobrevidas

medias de 24, 39 y 77 respectivamente.⁽⁵⁰⁾

Mutaciones somáticas. Tienen importancia en pronóstico o se asocian a respuesta a terapias específicas. Por ejemplo, TET2 y DNMT3A afectan la respuesta terapéutica a agentes hipometilantes y TP53 asociada a del(5q) predice pobre respuesta a lenalidomida, puntajes IPSS-R intermedio-2 ó alto, mayor conteo de blastos, mayor progresión a leucemia y menor supervivencia (9 meses vs 66 meses en casos con TP53 silvestre).^(20,51)

Consideraciones pronósticas en los síndromes mielodisplásicos asociados a terapia

El pronóstico global en este grupo es pobre, con una sobrevida media de ocho meses tras el diagnóstico y una sobrevida a cinco años menor del 10%. En estos casos, ni el WPSS ni el IPSS-R estratifican correctamente a los pacientes. Como factores de mal pronóstico se han reportado una edad mayor de 65 años, ciertas anomalías citogenéticas (pérdida de cromosoma 7 o cariotipo complejo), la profundidad de la citopenia (anemia con hemoglobina <10g/dL, conteo de plaquetas <50x10⁹) y los subtipos con exceso de blastos.¹⁸ Por su parte, en pacientes candidatos a trasplante alogénico de células hematopoyéticas, los factores pronósticos de importancia reportados son la presencia de anomalías citogenéticas, la remisión incompleta al momento del trasplante y la edad >40 años.⁽⁵²⁾

Referencias

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Arber D, Hasserjian RP, LeBeau MM, Orazi A, Siebert R (eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
2. Robert P. Hasserjian. Myelodysplastic Syndrome Updated. *Pathobiology*. [Internet]. 2019;86:7-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000489702>
3. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica*. [Internet]. 2008;93(11):1712-1717. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.13405>
4. Valent P, Orazi A, Steensma D, Ebert BL, Haase D, Malcovati L, et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget*. [Internet]. 2017;8(43):73483-73500. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19008>
5. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. [Internet]. 1997;89(6):2079-2088. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.V89.6.2079>
6. Fernandez-Pol S, Ma L, Ohgami RS, Arber DA. Significance of myelodysplastic syndrome associated somatic variants in the evaluation of patients with pancytopenia and idiopathic cytopenias of undetermined significance. *Modern Pathology*. [Internet]. 2016;29(9):996-1003. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.100>
7. Valent P, Bain BJ, Bennett JM, Wimazal F, et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS. *Leukemia Research*. [Internet]. 2012;36(1):1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.08.016>
8. Mili Jain, Anil Tripathi. ICUS/CCUS/CHIP: basics & beyond. *Expert Rev Hematol*. [Internet]. 2017;10(10):915-920. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1371588>
9. Gondek LP, DeZern AE. Assessing clonal haematopoiesis: clinical burdens and benefits of diagnosing myelodysplastic syndrome precursor states. *Lancet Haematol*. [Internet]. 2020;7(1):e73-e81. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30211-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30211-X)
10. Steensma DP. The Clinical Challenge of Idiopathic Cytopenias of Undetermined Significance (ICUS) and Clonal Cytopenias of Undetermined Significance (CCUS). *Curr Hematol Malig Rep*. [Internet]. 2019;14(6):536-542. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00547-3>
11. Mahmood R, Altaf C, Ahmed P, Khan SA, Malik HS. Myelodysplastic Syndrome in Pakistan: Clinicohematological Characteristics, Cytogenetic Profile, and Risk Stratification. *Turk J Hematol*. [Internet]. 2018;35(2):109-115. Disponible en: <https://doi.org/10.4274/tjh.2017.0130>
12. Zeidana AM, Shallisa RM, Wang RW, Davidoff A, Mab X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. *Blood Rev*. [Internet]. 2019;34:1-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.09.001>
13. Rodger EJ, Morison IM. Myelodysplastic syndrome in New Zealand and Australia. *Intern Med J*. [Internet]. 2012;42(11):1235-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2011.02619.x>
14. 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*. [Internet]. 2011;117(26):7121-7125. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-337964>
15. Sweeney MR, Applebaum KM, Arem H, Braffett BH, Poynter JN, Robien K. Medical Conditions and Modifiable Risk Factors for Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. [Internet]. 2019;28(9):1502-1517. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0106>
16. Schnatter AR, Glass DC, Tang G, Irons RD, Rush-ton L. Myelodysplastic syndrome and benzene

- exposure among petroleum workers: an international pooled analysis. *J Natl Cancer Inst.* [Internet]. 2012;104(22):1724-1737. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djs411>
17. Link DC. Mechanisms of leukemic transformation in congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol.* [Internet]. 2019;26(1):34-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000479>
 18. Candelaria M, Dueñas-Gonzalez A. Therapy-related myelodysplastic syndrome. *Expert Opin Drug Saf.* [Internet]. 2015;4(5):655-665. Disponible en: <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1014340>
 19. Ming Ong D, Farrugia H, Wei A. Therapy-related acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome in Victoria, Australia 2003-2014. *Intern Med J.* [Internet]. 2018;48(7):822-829. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/imj.13714>
 20. Nagata Y, Maciejewski JP. The functional mechanisms of mutations in myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* [Internet]. 2019;33(12):2779-2794. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0617-3>
 21. Meggendorfer M, Haferlach C, Kern W, Haferlach T. Molecular analysis of myelodysplastic syndrome with isolated deletion of the long arm of chromosome 5 reveals a specific spectrum of molecular mutations with prognostic impact: a study on 123 patients and 27 genes. *Haematologica.* [Internet]. 2017;102(9):1502-1510. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.166173>
 22. Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. The genetic and molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* [Internet]. 2018;101(3):260-271. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ejh.13092>
 23. Sundaravela S, Duggana R, Bhagatb T, Ebeneze- ra DL, Liua H, Yub Y et al. Reduced DOCK4 expression leads to erythroid dysplasia in myelodysplastic syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* [Internet]. 2015;112(46):E6359-E6368. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.1516394112>
 24. Frietsch JJ, Dornaus S, Neumann T, Scholl S, Schmidt V, Kunert C et al. Paraneoplastic inflammation in myelodysplastic syndrome or bone marrow failure: case series with focus on 5-azacytidine and literature review. *Eur J Haematol.* [Internet]. 2014;93(3):247-259. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ejh.12311>
 25. Montoro J, Gallur L, Merchán B, Molero A, Roldán E, Martínez-Valle F et al. Autoimmune disorders are common in myelodysplastic syndrome patients and confer an adverse impact on outcomes. *Ann Hematol.* [Internet]. 2018;97(8):1349-1356. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3302-0>
 26. Esatoglu SN, Hatemi G, Salihoglu A, Hatemi I, Soysal T, Celik AF. A reappraisal of the association between Behçet's disease, myelodysplastic syndrome and the presence of trisomy 8: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* [Internet]. 2015;33(6Suppl94):S145-S151. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=8539>
 27. Vijenthiraa A, Premkumarb D, Callum J, Linc Y, Wellse RA, Chodirkere L et al. The management and outcomes of patients with myelodysplastic syndrome with persistent severe thrombocytopenia: An observational single centre registry study. *Leuk Res.* [Internet]. 2019;76:76-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.12.002>
 28. Li W, Morrone K, Kambhampati S, Will B, Steidl U, Verma A. Thrombocytopenia in MDS: epidemiology, mechanisms, clinical consequences and novel therapeutic strategies. *Leukemia.* [Internet]. 2016;30(3):536-544. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/leu.2015.297>
 29. Farah C, Bulai Livideanu C, Jegu J, Paul C, Viraben R, Lamant L et al. Prevalence and prognostic value of cutaneous manifestations in patients with myelodysplastic syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* [Internet]. 2010;24(10):1171-1175. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03614.x>
 30. Amin HM, Yang Y, Shen Y, Estey EH, Giles FJ, Pierce SA, et al. Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow: clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias. *Leukemia.* [Internet]. 2005;19(9):1567-1572. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403876>
 31. Hidekazu K. Histopathology in the diagnosis of high-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Exp Hematop.* [Internet]. 2018;58(2):51-60. Disponible en: <https://doi.org/10.3960/jslrt.18009>

32. Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, Brunning R, Vallespi MT, Tomonaga M et al. Dyserythropoiesis in the diagnosis of the myelodysplastic syndromes and other myeloid neoplasms: problem areas. *Br J Haematol.* [Internet]. 2018;182(4):526-533. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.15435>
33. Liang C, Li J, Cheng J, Chen S, Ye Z, Zhang F, et al. (2017). Characteristics of bone marrow cell dysplasia and its effectiveness in diagnosing myelodysplastic syndrome. *Hematology.* [Internet]. 2017;23(2):65-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10245332.2017.1347247>
34. Schemenau J, Baldus S, Anlauf M, Reinecke P, Braunstein S, Blum S et al. Cellularity, characteristics of hematopoietic parameters and prognosis in myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* [Internet]. 2015;95(3):181-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ejh.12512>
35. Matsushima T, Handa H, Yokohama A, Nagasaki J, Koiso H, Kin Y et al. Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia. *Blood.* [Internet]. 2003;101(9):3386-3390. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-03-0947>
36. Durrani J, Maciejewski JP. Idiopathic aplastic anemia vs hypocellular myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* [Internet]. 2019;2019(1):97-104. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/hematology.2019000019>
37. Nakanishi R, Ishida M, Hodohara K, Yoshida T, Yoshii M, Okuno H et al. Prominent gelatinous bone marrow transformation presenting prior to myelodysplastic syndrome: a case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* [Internet]. 2013;6(8):1677-1682. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726986/>
38. Takahashi M, Koike T, Nagayama R, Fujiwara M, Koyama S, Ohnishi M, Nakamori Y, Soga N, Aoki S, Tatewaki W, Wada K, Moriyama Y, Shibata A. Myelodysplastic syndrome with myelofibrosis: myelodysplastic syndrome as a major primary disorder for acute myelofibrosis. *Clin. lab. Haemat.* [Internet]. 1991;13(1):17-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.1991.tb00247.x>
39. Malcovati L, Della Porta MG, Lunghi M, Pascutto C, Vanelli L, Travaglino E et al. Flow cytometry evaluation of erythroid and myeloid dysplasia in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* [Internet]. 2005;19(5):776-783. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403680>
40. Della Porta MG, Malcovati L, Invernizzi R, Travaglino E, Pascutto C, Maffioli M et al. Flow cytometry evaluation of erythroid dysplasia in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia.* [Internet]. 2006;20(4):549-555. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404142>
41. Porwit A, van de Loosdrecht AA, Bettelheim P, Eidenschink Brodersen L, Burbury K, Cremers E et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes—proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia.* [Internet]. 2014;28(9):1793-1798. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/leu.2014.191>
42. Goardon N, Nikolousis E, Sternberg A, Chu W-K, Craddock C, Richardson P, et al. Reduced CD38 expression on CD34+ cells as a diagnostic test in myelodysplastic syndromes. *Haematologica.* [Internet]. 2009;94(8):1160-1163. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2008.004085>
43. Alayed K, Meyerson JB, Osei ES, Blidaru G, Schlegelmilch J, Johnson M et al. CD177 Enhances the Detection of Myelodysplastic Syndrome by Flow Cytometry. *Am J Clin Pathol.* [Internet]. 2020;153(4):554-565. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz196>
44. Dan Ch, Chi J, Wang L. Molecular mechanisms of the progression of myelodysplastic syndrome to secondary acute myeloid leukaemia and implication for therapy. *Ann Med.* [Internet]. 2015;47(3):209-217. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1009156>
45. Schanz J, Tuchler H, Sole F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol.* [Internet]. 2012;30(8):820-829. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6394>

46. Marisavljevic D, Savic A, Zeremski V, Stanisavljevic, Jelic S. Myelodysplastic syndromes in adults aged less than 50 years: Incidence and clinicopathological data. *JBUON*. [Internet]. 2014;19(4):999-1005. Disponible en: <https://www.jbuon.com/archive/19-4-999.pdf>
47. Wang F, Ni J, Wu L, Wang Y, He B, Yu D. Gender disparity in the survival of patients with primary myelodysplastic syndrome. *J Cancer*. [Internet]. 2019;10(5):1325-1332. Disponible en: <https://doi.org/10.7150/jca.28220>
48. Breccia M, Federico V, Latagliata R, Mercanti C, D'Elia GM, Cannella L et al. Evaluation of comorbidities at diagnosis predicts outcome in myelodysplastic syndrome patients. *Leukemia Research*. [Internet]. 2011;35(2):159-162. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.06.005>
49. Falantes JF, Márquez-Malaver FJ, Knight T, Calderón-Cabrera C, Martino ML, González J et al. The incorporation of comorbidities in the prognostication of patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma*. [Internet]. 2017;58(8):1893-1902. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1267350>
50. Sevindik OG, Guc Z, Kahraman S, Solmaz SM, Katgi A, Acar C et al. Hypoalbuminemia is a surrogate biomarker of poor prognosis in myelodysplastic syndrome even when adjusting for comorbidities. *Leuk Lymphoma*. [Internet]. 2015;56(9):2552-2555. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1014362>
51. Kulasekararaj AG, Smith AE, Mian SA, Mohamedali AM, Krishnamurthy P, Lea NC et al. TP53 mutations in myelodysplastic syndrome are strongly correlated with aberrations of chromosome 5, and correlate with adverse prognosis. *Br J Haematol*. [Internet]. 2013;160(5):660-672. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.12203>
52. Kröger N, Brand R, Van Biezen A, Zander A, Dierlamm J, Niederwieser D, et al. Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. [Internet]. 2009;94(4):542-549. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2008.000927>



INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La Revista Colombiana de Hematología y Oncología, editada por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), es una publicación científica periódica arbitrada por pares, que tiene como finalidad la expansión y difusión del conocimiento relacionado con la hematología, la oncología y otras áreas afines. Con una periodicidad semestral (enero-junio y julio-diciembre) entrega a la comunidad científica y académica artículos científicos aprobados por el comité editorial y evaluados por pares.

Comunidad

Podrán publicar enfermeras, médicos generales y especialistas en las áreas de hematología, oncología, patología y biología molecular, así como tomadores de decisiones en salud, estudiantes y miembros de la comunidad académica y científica interesados en conocer y profundizar sobre las temáticas de interés de la revista tanto en el ámbito nacional como internacional. La publicación no genera cobros económicos a los autores.

Áreas temáticas

El comité editorial de la Revista Colombiana de Hematología y Oncología considera para publicación los productos de nuevo conocimiento relacionado con la hematología, la oncología y otras áreas afines, como mecanismos mole-

culares, epidemiología, características clínicas, tratamiento e intervenciones en salud pública de neoplasias y condiciones hematológicas benignas.

Idioma

Son considerados artículos en español y en inglés. Estos últimos, siempre y cuando su redacción haya sido revisada por un traductor certificado.

Categorías de publicación

La revista privilegia la publicación de tres tipos de artículos: Originales, de Revisión y Casos Clínicos. También considera la postulación otros manuscritos como son Editoriales, Imágenes, Cartas al Editor y Especiales. En la siguiente tabla se describe cada formato.

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 investigación científica y tecnológica realizada en cualquiera de las áreas de interés. Se incluyen en esta categoría las revisiones sistemáticas y los metaanálisis.	5.000 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
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.	3.000 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 (artículos publicados) o algún tema de interés común para los profesionales relacionados con la hematología, la oncología y áreas afines.	500 palabras
Especiales	Documentos creados exclusivamente por solicitud del comité editorial. Incluye documentos históricos, homenajes y resultados destacados de estudios de investigación.	5.000 palabras

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

Requisitos y partes del manuscrito

La Revista Colombiana de Hematología y Oncología plantea los siguientes lineamientos generales para la estructuración de los documentos:

- Formato de archivo: Microsoft Word® (DOC o DOCX).
- Tamaño de hoja: carta, márgenes: 2,5 centímetros en todos los lados.
- 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 RevColHematolOncol 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:

A- Portada.

- Título completo del manuscrito en idioma original.
- Título completo del manuscrito en inglés.
- Título corto en español (50 caracteres incluyendo espacios).
- Resumen: máximo 250 palabras. Los artículos originales requieren un resumen estructurado compuesto por introducción, objetivos, métodos, resultados y conclusiones. Si se trata de casos clínicos requieren introducción, descripción del caso y conclusión. Los ensayos clínicos deben seguir los lineamientos de Consort (<http://www.equator-network.org>).
- Palabras clave: cinco a siete palabras clave en español usando los descriptores en ciencias de la salud (DeCS, <http://decs.bvs.br/E/homepage.htm>)
- Abstract: Resumen en inglés con las mismas características del resumen en español.
- Keywords: cinco a siete palabras clave en inglés usando los términos DeCS correspondientes en inglés.

B- Información de autores.

Para cada autor incluya la siguiente información:

- Nombre completo de la forma como será publicado (se sugiere usar una forma normalizada)
- Enlace del Orcid. Si el autor no lo tiene, debe registrarse a través del siguiente enlace: <https://orcid.org/register>
- Filiación institucional. Se refiere a la institución en el marco de la cual realizó el estudio objeto de publicación o la institución principal a la cual se encuentra vinculado.
- Datos biográficos: información adicional que considere relevante informar relacionada con formación y/o cargo actual.

C- Cuerpo del manuscrito:

Debe estar dividido en secciones y subsecciones según el tipo de publicación. Los artículos originales deben seguir el formato IMRED: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones.

Los artículos originales y los casos clínicos deberán seguir 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/>. Los artículos de revisión incluirán una introducción seguida por las secciones que permitan desarrollar el tema y finalizar con conclusiones.

Al final de los artículos (en especial de originales y casos clínicos) se deben incluir cuatro secciones adicionales:

- Agradecimientos (opcional): se usa para reconocer a las personas que dieron importantes aportes al manuscrito sin cumplir con los criterios de autoría.
- Aspectos éticos: esta Revista sigue las recomendaciones del Committee on Publication Ethics (COPE). En investigación con seres humanos se deben indicar los procedimientos realizados acorde a los estándares del Comité de Ética que avaló el trabajo. Se recomienda considerar la Declaración de Helsinki y las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud de la Resolución 008430 del 04 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia o la que corresponda al país de origen. En todo caso, al final de la sección de materiales y métodos debe informarse el tipo de consentimiento informado que se obtuvo y el nombre del Comité de Ética que aprobó el estudio.
- Fuente de financiación: se indicará los nombres de las instituciones que aportaron económicamente en el desarrollo de la investigación que dio origen al artículo.
- Conflictos de interés: breve resumen de los potenciales conflictos de interés identificados a partir de la declaración hecha para la carta de presentación.

D- Referencias:

Se debe usar el formato Vancouver. La citación en el texto mediante números arábigos consecutivos en superíndice según el orden de

aparición en el texto, generadas idealmente por un software de citación o gestor bibliográfico. En caso de que el documento tenga DOI, debe incluirse este enlace al final de cada referencia.

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/>

A continuación, se ejemplifican algunos de los casos más comunes:

Artículo:

1. Buttar A, Mittal K, Khan A, Bathini V. Effective Role of Hormonal Therapy in Metastatic Primary Neuroendocrine Breast Carcinoma. *Clin Breast Cancer*. [Internet]. 2011 Oct;11(5):342-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2011.02.006>

2. Marcel L. Disseminated intravascular coagulation: An update on pathogenesis and diagnosis. *Rev Hematol*. [Internet]. 2018;11(8):663-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1500173>

Artículo con más de seis autores:

1. Savelli G, Zaniboni A, Bertagna F, Bosio G, Nisa L, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in a patient affected by metastatic breast cancer with neuroendocrine differentiation. *Breast Care (Basel)*. [Internet]. 2012;7: 408–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000343612>

2. Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC, Dave R, Durham B, Xi L, et al. The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. *Blood Adv*. [Internet]. 2017;1(6):357-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016001784>.

Libro autor personal:

1. Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. *Informed decisions: the complete book of cancer diagno-*

sis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002. 768 p.

Libro con editor y traductor:

1. Luzikov VN. *Mitochondrial biogenesis and breakdown*. Galkin AV, translator; Roodyn DB, editor. New York: Consultants Bureau; 1985. 362 p.

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.

Figuras: se usan para visualizar datos repetitivos de forma que se permitan 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.

NOTA: Tanto las tablas como las figuras deben ir enunciadas en el cuerpo del texto indicando el lugar donde deberán insertarse para su publicación

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.

Sometimiento

El sometimiento de artículos para posible publicación se realizará exclusivamente a través del sistema de gestión editorial Open Journal System OJS. En ningún caso se aceptarán envíos por fuera de dicho sistema. Esto busca garantizar la trazabilidad, transparencia, seguimiento y calidad del proceso editorial y científico al que se someten los artículos

Se sugiere que todos y cada uno de los autores creen su propia cuenta de usuario, sin embargo, un solo autor realizará el sometimiento del artículo. La plataforma solicitará datos básicos del artículo y pedirá que se adjunten los archivos requeridos.

Los siguientes son necesarios para dar inicio al proceso editorial:

1. Manuscrito completo incluyendo la sección de información de autores.
2. Manuscrito completo sin incluir los nombres de autores.
3. Archivos originales de figuras (formato jpg o tiff) y tablas.
4. Material suplementario si lo hubiere,
5. Documento (en lo posible el acta) que soporta la aprobación por comité de ética en los artículos resultado de investigación con animales o humanos.
6. Carta de sometimiento según el formato establecido debidamente firmada por todos los autores

Una vez el autor complete el sometimiento del manuscrito, la plataforma enviará automáticamente vía correo electrónico un mensaje de recibido. Las notificaciones llegarán solamente al correo registrado y las comunicaciones se realizarán únicamente dentro de la plataforma. A partir de ese momento el autor podrá verifi-

car el estado del proceso en cualquier momento, ingresando con su usuario y contraseña a la plataforma.

Los autores podrán retirar su sometimiento antes de que este sea aceptado por la revista mediante carta dirigida al editor indicando los motivos del retiro. Una vez el manuscrito sea enviado a revisión de estilo, los autores se comprometen a publicar en esta revista el material.

Lista de chequeo para preparación del envío

Es responsabilidad de los autores comprobar que su envío cumpla con todos los aspectos definidos por esta guía. Se devolverán a los autores aquellos envíos que no cumplan con las directrices.

Chequee el material previo al envío mediante la siguiente lista:

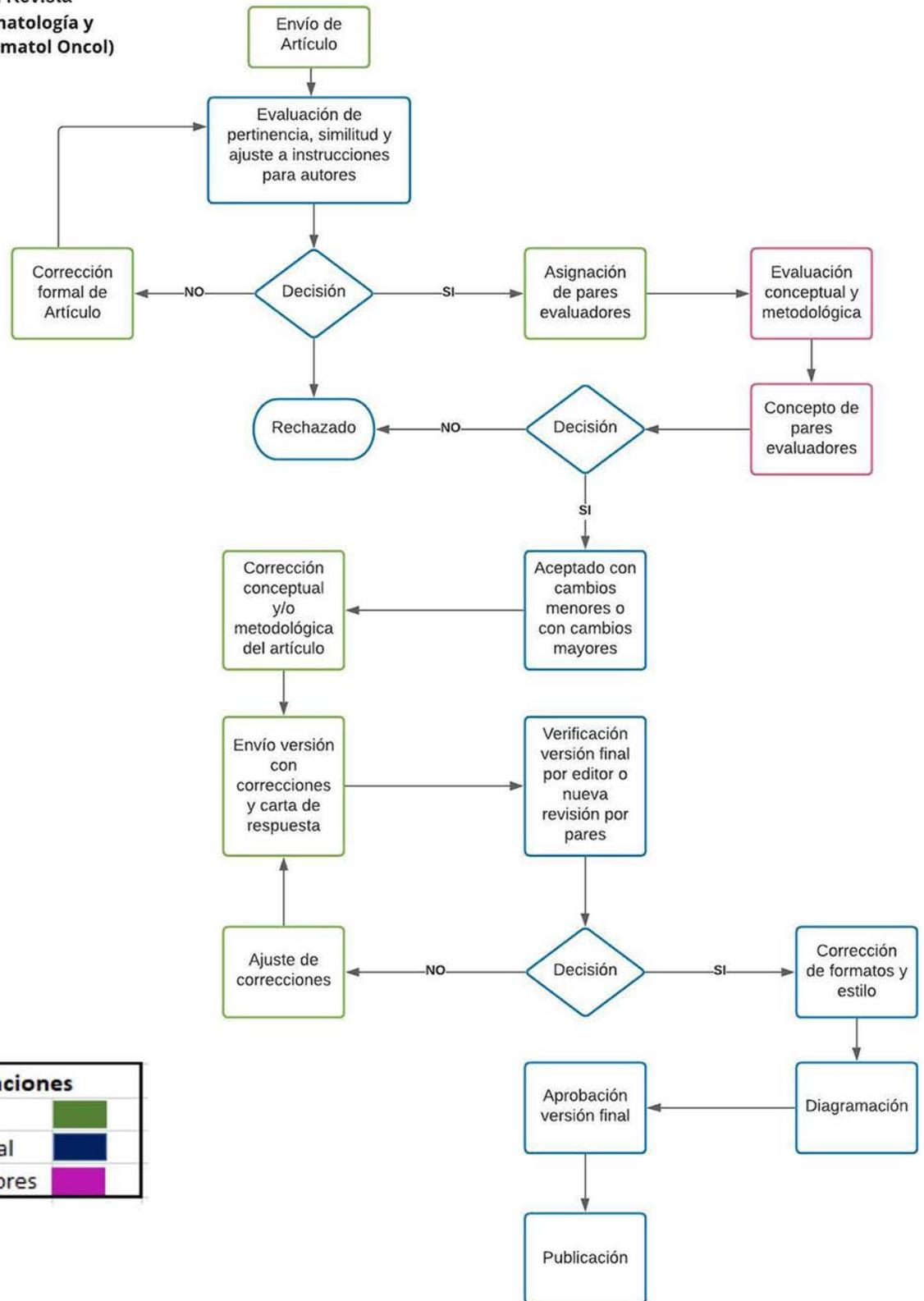
- El artículo es original, no ha sido publicado previamente ni se ha postulado en simultáneo en otra revista.
- El archivo del manuscrito cumple con las características de formato en cuanto a hoja, márgenes, fuente, interlineado, extensión y adecuada redacción.
- Se han usado términos DeCS para las palabras clave y keywords.
- El artículo incluye todas las partes contempladas según el tipo de artículo y de acuerdo con las recomendaciones de ICMJE y disposiciones de esta guía.
- El texto cumple cuidadosamente con los requisitos de citación y referenciación bajo el formato Vancouver y según lo indicado en esta guía.
- El manuscrito informa cabalmente sobre el cumplimiento de las normas éticas para la investigación y la publicación.
- Si se trata de un artículo original o caso clínico anexan el soporte de aprobación por comité de ética institucional.
- Han diligenciado la información completa en la carta de sometimiento y está debidamente firmada por todos los autores.

Proceso de evaluación y publicación

1. El editor recibe el manuscrito y decide sobre su pertinencia temática, similitud

- y adecuación a las instrucciones a los autores. Envía comunicación sobre el inicio del proceso o rechazo. De encontrar faltas importantes que puedan ser subsanadas se solicitará a los autores que realicen los ajustes correspondientes antes de dar inicio al proceso.
2. El editor asignará mínimo dos pares evaluadores, con experticia en el tema y en el componente metodológico para su respectiva evaluación y concepto.
 3. Los evaluadores reciben el manuscrito sin la información de los autores y revisan el documento en un lapso de tres semanas calendario respondiendo los formularios dentro de la plataforma. Cuando esté finalizada la evaluación emitirán su concepto y enviarán sus observaciones al editor.
 4. A partir de las sugerencias de los evaluadores, el editor tomará la decisión: aceptado con cambios menores, aceptado con cambios mayores o rechazado y remitirá la respuesta a los autores, quienes a través de la plataforma podrán acceder a la decisión y a 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 dentro de la plataforma.
 6. En caso de rechazo, los autores podrán apelar la decisión escribiendo una carta al editor dentro de la plataforma, 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.
 7. Una vez los autores realicen los ajustes deberán cargar el archivo nuevo a la plataforma dentro del mismo proceso y si fuese necesario también subirán la carta de sometimiento y archivos suplementarios.
 - a. 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.
 - b. En caso de haberse solicitado cambios mayores, el editor 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.
 8. La versión final se someterá a corrección de formatos y de estilo.
 9. La versión final corregida se enviará a edición de diseño. Los autores podrán ver el artículo diagramado para su revisión y aprobación. Las correcciones que den 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).
 10. Una vez recibidas las correcciones, la revista publicará la versión definitiva en el número al cual fue asignado el artículo.

**Proceso Editorial Revista
Colombiana de Hematología y
Oncología (Rev Col Hematol Oncol)**



Convenciones	
Autor	
Equipo Editorial	
Pares Evaluadores	



ACHO

Cra. 7A N° 123-25 Oficina 3

Bogotá, D.C., Colombia

Tel.: (601) 745 0664

www.acho.com.co