

REVISTA COLOMBIANA DE
**HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA**



ACHO

REVISTA COLOMBIANA DE
**HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA**

Título abreviado: Rev Col Hematol Oncol

ISSN-L 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 2 * JULIO - DICIEMBRE DE 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/v8.n2.2021>

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 2 * JULIO - DICIEMBRE DE 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/v8.n2.2021>

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



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

EDITORES ASOCIADOS

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

Julio - Diciembre de 2021 • Volumen 8 - Número 2

TABLA DE CONTENIDO

EDITORIAL

- 121** **Cáncer esofagogástrico en la era de inmunoterapia y terapias blanco**
Ramos PL.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 125** **Exanguinotransfusión parcial en pacientes con anemia de células falciformes: estandarización y eficacia de un nuevo protocolo**
Rodríguez Balseca VA, Casadiego Payares, S, Henao Torres A, Paternina Palomo S, Negrete Spath, CI, Castro Dajer A.

CASOS CLÍNICOS

- 141** **Osteosarcoma multicéntrico. Reporte de un caso y revisión de la literatura**
Castro Dajer A, Montes Durango KA, Rodríguez Balseca VA, Paternina Palomo S.
- 148** **Porfiria aguda intermitente: a propósito de un caso**
Parada Cabal AC, Giraldo Lora SC, Rodríguez Castro MI, Daza LF, Araujo Cabrera LM, Llanos Arango, IM, Ibagón Rengifo D, Mejía Zapata L, Gómez Urrego JF.
- 156** **Mesotelioma testicular: a propósito de un caso en el Hospital Universitario San Ignacio**
Ursida-Serrano V, Pinilla-Chávez PA.

REVISIONES

- 161** **Cáncer gástrico: historia de la enfermedad y factores de riesgo**
Pérez Cala TL, Cardona Estepa A, Martínez A.
- 179** **Mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia en la unidad de cuidados intensivos: una revisión de alcance**
Villalobos Caballero CA, Espinosa Redondo DL.



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - Diciembre de 2021 • Volumen 8 - Número 2

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

- 121** **Molecularly directed therapy and immunotherapy in esophagogastric cancer**
Pedro Luis Ramos.

ORIGINAL ARTICLES

- 125** **Partial exchange transfusion protocol for patients with sickle cell disease: Standardization and efficacy of a useful new protocol**
Rodríguez Balseca VA, Casadiego Payares, S, Henao Torres A, Paternina Palomo S, Negrete Spath, CI, Castro Dajer A.

CLINIC CASES

- 141** **Intermittent acute porphyria: on the purpose of a case.**
Castro Dajer A, Montes Durango KA, Rodríguez Balseca VA, Paternina Palomo S.
- 148** **Intermittent acute porphyria: on the purpose of a case**
Parada Cabal AC, Giraldo Lora SC, Rodríguez Castro MI, Daza LF, Araujo Cabrera LM, Llanos Arango, IM, Ibagón Rengifo D, Mejía Zapata L, Gómez Urrego JF.
- 156** **Testicular mesothelioma: About a case at the San Ignacio University Hospital**
Ursida-Serrano V, Pinilla-Chávez PA.

REVIEWS

- 161** **Gastric cancer: natural history and risk factors**
Pérez Cala TL, Cardona Estepa A, Martínez A.
- 179** **Patients mortality with hematological neoplasms receiving chemotherapy in intensive care unit: a scoping review**
Villalobos Caballero CA, Espinosa Redondo DL.

Cáncer esofagogástrico en la era de inmunoterapia y terapias blanco

Molecularly directed therapy and immunotherapy in esophagogastric cancer

» Pedro Luis Ramos¹ MD. MSc. Medicina Interna-Oncología



¹ Clínica Sanitas Oncocare

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.397>

Hay unos cambios epidemiológicos en la histología y localización del cáncer esofagogástrico. Anteriormente la histología en cáncer de esófago más frecuente era escamocelular y la localización a nivel proximal; actualmente, el de mayor incidencia es el adenocarcinoma y de localización en el tercio distal. El cáncer gástrico distal ha disminuido en incidencia y actualmente es más frecuente el proximal.⁽¹⁻⁴⁾

Coincidentemente el tratamiento del cáncer de esófago y gástrico convergen. En estados avanzados los objetivos son prolongar la supervivencia, mejorar la calidad de vida y paliar síntomas. Se requiere valoración inicial por cuidados paliativos, nutrición, psicooncología y soporte social, que permiten mejorar la supervivencia media de 14.8 vs 11.9 meses.⁽⁵⁾

Es necesario realizar estudios de biomarcadores para la selección de la terapia sistémica inicial como el HER2, dMMR/MSI-H y PDL-1.

Con las diferencias de la alteración genómica en las vías biológicas entre histología escamocelular y adenocarcinoma, los tratamientos que antes eran independientes de la histología han cambiado con la introducción de la inmunoterapia y terapia molecular dirigida.⁽⁶⁾

Si la histología es adenocarcinoma, debe realizarse estudio HER2 y deficiencia en el sistema reparación del DNA o altos niveles de

inestabilidad microsatélite dMMR/MSI-H Y PDL-1.

El tratamiento sistémico inicial está basado en histología y biomarcador; siempre es preferible ingresar el paciente a un ensayo clínico y, si no es posible, se indica tratamiento sistémico de combinación con terapia Blanco, inmunoterapia y quimioterapia.

En cáncer escamocelular de esófago se indica quimioterapia más inmunoterapia, independiente del PDL-1, aunque el mayor beneficio es en pacientes positivos (TPS>1 y CPS>=10), basados en los estudios CheckMate 648, KEYNOTE 590 ESCORT-1.⁽⁷⁻⁹⁾

En la histología adenocarcinoma y HER2 positivo se sugiere pembrolizumab más trastuzumab y quimioterapia basada en platinos KEYNOTE-811.^(10,11)

En pacientes con sobreexpresión de PDL-1 con un score combinado positivo (CPS>=5) se sugiere inmunoterapia y quimioterapia. Si el CPS>= 10 y es asintomático y no hay enfermedad voluminosa, se sugiere pembrolizumab monoterapia; en caso de CPS 1-4, solo se recomienda quimioterapia sin inmunoterapia.⁽¹²⁾

En pacientes con dMMR/MSI-H se sugiere inmunoterapia y quimioterapia basada en platinos o pembrolizumab monoterapia.^(13,14)

En pacientes sin biomarcadores moleculares o con contraindicación para su uso, la elección del

régimen de quimioterapia es empírico. En general, las combinaciones ofrecen mejores respuestas, pero modestas mejoras en la duración del control de la enfermedad y supervivencia. En los candidatos a terapias agresivas se prefiere dobletes a tripletas; para pacientes mayores con pobre estado funcional o con comorbilidades se prefiere Fluorouracilo con leucovorin, capecitabine, Irinotecan, taxanos semanal o xelox en dosis atenuadas.⁽¹⁵⁻²⁴⁾

La evaluación de respuestas se hace con estudios radiológicos cada tercer ciclo con recist 1.1, antígeno carcinoembrionario si el basal estaba elevado y con la condición clínica, teniendo claro que en elevación del marcador, debe ser confirmada la progresión con radiología y que si la condición clínica del paciente muestra

beneficio y aun con progresión radiológica, se puede continuar el tratamiento.^(25,26)

La duración del tratamiento o uso de mantenimiento no está definida por estudios randomizados. Hay un estudio fase II pequeño, que compara discontinuar el tratamiento antes de progresión o continuarlo y mostrar mejor supervivencia libre de progresión en los que siguen en tratamiento 10.5 vs 7.2 meses. La supervivencia global y la duración del control de la enfermedad no fueron significativamente mejores y la calidad de vida de los pacientes se deterioró. En general, los tratamientos se administran hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, por lo cual se debe individualizar cada caso dependiendo de la tolerancia, respuesta y deseo del paciente.⁽²⁷⁾

Referencias

1. National Cancer Institute SEER. Cancer Statistics. [Internet]. March 2011. Disponible en: <http://www.seer.cancer.gov/statistics/>.
2. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*. [Internet]. 1998;83(10):2049-53. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981115\)83:10%3C2049::AID-CNCR1%3E3.o.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981115)83:10%3C2049::AID-CNCR1%3E3.o.CO;2-2)
3. Salvon-Harman JC, Cady B, Nikulasson S, Khettry U, Stone M, Lavin P. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Arch Surg*. [Internet]. 1994;129(4):381-389. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1994.01420280053007>
4. Wijnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, van Dekken H, Tilanus HW. Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. *Br J Surg*. [Internet]. 1999;86(4):529-535. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01082.x>
5. Lu Z, Fang Y, Liu C, Zhang X, Xin X, He Y. Early Interdisciplinary Supportive Care in Patients With Previously Untreated Metastatic Esophagogastric Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2021;39(7):748-756. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01254>
6. Wang K, Johnson A, Ali SM, Klempner S, Bekaii-Saa T, Vacirca JL, Khaira D, Telensky R, Chmielecki J, Elvin JA, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinomas and Esophageal Adenocarcinomas Reveals Similarities and Differences. *Oncologist*. [Internet]. 2015;20(10):1132-1139. Disponible en: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0156>
7. Chau I, Doki Y, Ajani JA, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study (abstr act). *J Clin Oncol*. [Internet]. 39, 2021 (suppl 15; abstr LBA4001). Disponible en: <https://doi.org/10.6004/jadpro.2021.12.6.6>
8. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-con-

- trolled, phase 3 study. *The Lancet*. [Internet]. 2021;398(10302):759-771. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)
9. Xu R-H, Luo H, Lu J, Bai Y, Mao T, Wang J, et al. ESCORT-1st: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of camrelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in patients with untreated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) (abstract). *J Clin Oncol*. [Internet]. 2021;39 (15 suppl): abstr 4000. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4000
 10. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. [Internet]. 2010;376:687-97. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
 11. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez PE, Luo S, Leonard S, Kolesnik O, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Initial findings of the global phase 3 KEYNOTE-811 study (abstract). *J Clin Oncol*. [Internet]. 2021;39 (15 suppl; abstr 4013). Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4013
 12. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, Castro HR, Garrido M, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. [Internet]. 2020;6(10):1571-1580. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370>
 13. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Cutsem EV, Bang YJ, De Vita F, Landers G, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. [Internet]. 2021;7(6):895-902. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>
 14. Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. LBA6_PR - Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study. *Ann Oncol*. [Internet]. 2020;31S:ESMO #S1142. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2296>
 15. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, Pazdur R, Lynch PM, Kelsen DP. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst*. [Internet]. 1994;86(14):1086-1091. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/86.14.1086>
 16. Mavroudis D, Kourousis C, Androulakis N, Kalbakis K, Agelaki S, Kakolyris S, Souglakos J, Sarra, E, Vardakis N, Hatzidaki D, Sarmonis G, Georgoulas V. Frontline treatment of advanced gastric cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a phase II trial. *Am J Clin Oncol*. [Internet]. 2000;23(4):341-344. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00000421-200008000-00005>
 17. Sulkes A, Smyth J, Sessa C, Dirix LY, Vermorken JB, Kaye S, Wanders J, Franklin H, LeBail N, Verweij J. Docetaxel (Taxotere™) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group. *Br J Cancer*. [Internet]. 1994;70:380-383. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bjc.1994.310>
 18. Kato K, Tahara M, Hironaka S, Muro K, Takiuchi H, Hamamoto Y, Imamoto H, Amano N, Sriu T. A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. [Internet]. 2011;67:1265-1272. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1422-x>
 19. Kii T, Takiuchi H, Gotoh M, Kawabe S, Ohta S, Tanaka T, Kuwakado S, Nishitani H, Katsu K. [Weekly administration regimen of paclitaxel (PTX) in patient with inoperable or recurrent gastric

- cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2006;33(5):621-4. Japanese. PMID: 16685160.
20. Köhne CH, Catane R, Klein B, Ducreux M, Thuss-Patience P, Niederle N, Gips M, Preusser P, Knuth A, Clemmens M, et al. Irinotecan is active in chemo-naïve patients with metastatic gastric cancer: a phase II multicentric trial. *Br J Cancer*. [Internet]. 2003;89:997-1001. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601226>
 21. Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW, Ryan DP, Kim H, Earle CC, Vicitore MM, Michelini AL, Mayer R, Fuchs CS. A phase II trial of irinotecan in patients with previously untreated advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*. [Internet]. 2005;50:2218-2223. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-3038-2>
 22. Kok TC, van der Gaast A, Splinter TA. Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. 5-fluorouracil and folinic acid in advanced adenocarcinoma of the esophagus or esophago-gastric junction area. *Ann Oncol*. [Internet]. 1996;7:533-534. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a010646>
 23. Alberts AS, Schoeman L, Burger W, Greef F, Falkson G. A phase II study of 5-fluorouracil and leucovorin in advanced carcinoma of the esophagus. *Am J Clin Oncol*. [Internet]. 1992;15(1):35-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00000421-199202000-00007>
 24. Hara H, Kadowaki S, Asayama M, Ooki A, Yamada T, Yoshii T, Yamaguchi K. First-line bolus 5-fluorouracil plus leucovorin for peritoneally disseminated gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. *Int J Clin Oncol*. [Internet]. 2018;23:275-280. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1198-7>
 25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. [Internet]. 2009;45(2):228-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
 26. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan R, Rubinstein L, Verwrij, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. [Internet]. 2000;92(3):205-216. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/92.3.205>
 27. Park SR, Kim MJ, Nam BH, Cho SJ, Kong SY, Park YL. A randomised phase II study of continuous versus stop-and-go S-1 plus oxaliplatin following disease stabilisation in first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric cancer. *Eur J Cancer*. [Internet]. 2017;83:32-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.008>

Exanguinotransfusión parcial en pacientes con anemia de células falciformes: estandarización y eficacia de un nuevo protocolo

Partial exchange transfusion protocol for patients with sickle cell disease: Standardization and efficacy of a useful new protocol

» Víctor Rodríguez Balseca MD.^{1,2*}



» Stephanie Casadiego Payares MD Esp MSc.¹



» Aura Henao Torres. MD Esp.¹



» Soraya Paternina Palomo MD Esp.²

» Carolina Isabel Negrete Spath MD.¹



» Ángel Castro Dajer MD Esp.^{1,2}



¹ Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

² Clínica Blas de Lezo, Cartagena, Colombia.

Recibido el 18 de febrero de 2021; aceptado el 28 de diciembre de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.129>

Resumen

La prevención primaria y secundaria del accidente cerebrovascular y otras complicaciones en anemia de células falciformes (ACF), se puede realizar con exanguinotransfusión. Las ventajas sobre la transfusión incluyen menor sobrecarga de hierro y mejor control de Hemoglobina S (HbS). Su implementación es compleja y por tanto es poco utilizada. **Objetivo:** evaluar seguridad y eficacia clínica de un nuevo protocolo de exanguinotransfusión parcial en pacientes pediátricos con ACF. **Métodos:** se incluyeron 33 pacientes con ACF entre febrero de 2016 y marzo de 2019, con un límite menor de hemoglobina de 7 gr/dl. Se evaluó la eficacia del protocolo con la medición de la hemoglobina, el hematocrito, porcentaje de HbS, la ferritina y promedio de velocidad máxima en arteria cerebral media (PVM-ACM) al inicio del estudio y transcurridos tres meses como mínimo. **Resultados:** se realizaron 355 procedimientos en 33 pacientes, edad de 9 años (RIC 6-16 años). 78.3 % homocigotos (HbSS). La indicación de transfusión fue prevención primaria 63.6 % y prevención secundaria 30.3 %. Las complicaciones médicas fueron 1.1 % y tasa de éxito 96.3 %. En un subgrupo de 22 pacientes se valoró la eficacia del protocolo. La diferencia de ferritina fue -33.77 mcg/L (IC 95 % -647.2 a 579.7 mcg/L); la exanguinotransfusión disminuyó %HbS -26.16% [IC 95 % (-37.42 a -14.90) p < 0.0001], Hb 0.5955 gr/dl [IC 95 % (0.2513- 0.9396) p 0.0017]; la diferencia PVM-ACM fue -19.58 cm/seg [IC 95 % (-42.00 a 2.838) p 0.0829]. **Conclusiones:** este protocolo es sencillo, seguro y económico, por lo cual

* **Autor para correspondencia:** Víctor Rodríguez. Médico. **Correo electrónico:** victor-rodriguez-04@hotmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.129>

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/>

podría extenderse a otros centros, incluyendo pacientes con hemoglobina de 7 g/dl. Es eficaz para la disminuir HbS y se relaciona con una menor probabilidad de sobrecarga de hierro en pacientes en terapia transfusional crónica.

Palabras clave: Anemia de células falciformes; transfusión sanguínea; pediatría; protocolos clínicos; medicina transfusional.

Abstract

Primary and secondary prevention of stroke and other complications in SCD can be done with exchange transfusion. Among the benefits are less iron overload and better hemoglobin S (HbS) control. Due to the technical difficulty it is little used in clinical practice **Objective:** To evaluate the safety and clinical efficacy of a new protocol for partial exchange transfusion in pediatric patients with SCD. **Methods:** 33 patients with SCD were included between February 2016 and March 2019 with a lower limit of hemoglobin was 7 gr/dl. The efficacy of the protocol was evaluated with the measurement of hemoglobin, hematocrit, %HbS, ferritin and TAMMvel- MCA, at the beginning of the study and after at least 3 months. **Results:** We made 355 procedures in 33 patients, age 9 years (IQR 6-16 years). 78.3% homozygous (HbSS). The indication for transfusion was 63.6% primary prevention and 30.3% secondary prevention. Medical complications were 1.1% and success rate 96.3%. In a subgroup of 22 patients, the efficacy of the protocol was assessed. The difference in post and pre ferritin was -33.77 mcg / L (95% CI -647.2 to 579.7 mcg / L); exchange transfusion decreased% HbS -26.16% [95% CI (-37.42 to -14.90) p <0.0001], Hb 0.5955 gr/dl [95% CI (0.2513-0.9396) p 0.0017]; the difference between TAMMvel- MCA was -19.58 cm/s [95% CI (-42.00 to 28.38) p 0.0829]. **Conclusion:** This protocol is easy, safe and unexpensive; its use could be extended to other centers, including patients with 7 g/dl hemoglobin. It is effective in lowering HbS and is associated with a lower probability of iron overload in patients on chronic transfusion therapy.

Keywords: Sickle cell anemia; blood transfusion; pediatrics; clinical protocols; transfusion medicine.

Abbreviations	Full term	
HbS	Hemoglobin S	Hemoglobina S
HbSS	Homozygous patients	Pacientes homocigotos.
RBC	Red blood cell	Eritrocito
TAMMvel- MCA	Time-averaged mean of the maximum velocity- middle cerebral arteries.	PVM-ACM, promedio de velocidad máxima en arteria cerebral media.
IQR	Interquartile ranges	RIC, rango intercuartílico.

Introducción

La anemia de células falciformes es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por una mutación puntual, que sustituye ácido glutámico por valina en la

posición seis de la beta globina, que conduce a la producción de HbS. Esto promueve su polimerización en condiciones de hipoxia o deshidratación, produciendo células en forma de hoz que causan oclusión microvascular, disminución de la perfusión y hemólisis

crónica^(1,2)

La incidencia aproximada es de 300.000 nacimientos/año, es más frecuente en personas afrodescendientes y tienen una esperanza de vida disminuida, siendo de 45 años para homocigotos (HbSS).^(3,4)

En Colombia no existe un estudio de prevalencia nacional.⁽⁵⁾ pero sí resultados de diversos trabajos que muestran la epidemiología de la enfermedad en algunas regiones. Se estima que la cifra anual de nacidos con rasgo drepanocítico (heterocigotos) está cerca de los 20.000 niños, que contrasta con los 500 niños que nacen anualmente homocigotos HbS.⁽⁶⁾ Castillo et al, reportaron prevalencia de HbS de 10.7 %, en Agua Blanca en Cali, Colombia⁽⁷⁾; en Buenaventura y el Valle del Cauca, es de 19%.⁽⁵⁾ En Cartagena hay dos estudios, el primero de 1998 enuncia una frecuencia de hemoglobinopatías del 10 %, siendo 0.08 % homocigotos para HbS.⁽⁸⁾ En el segundo (2012), la incidencia de hemoglobinopatías fue de 5.6 % en recién nacidos, siendo el rasgo falciforme la variante más común (81 % de los casos positivos).⁽⁹⁾

La población en riesgo se localiza en Chocó, Antioquia, Valle del Cauca y Nariño,⁽⁵⁾ pero se desconocen las cifras concretas en regiones costeras, donde la población afrodescendiente es dominante.

Existen alternativas de tratamiento para mejorar calidad y esperanza de vida;⁽¹⁰⁾ uno de los pilares es la terapia transfusional, además de la hidroxiurea. El objetivo es reducir la HbS a menos del 30 %, manteniendo Hb menor a 10 g/dl; lo cual mejora el transporte de oxígeno, la reología de los glóbulos rojos, la perfusión microvascular, evita la oclusión de los vasos y favorece la recuperación del volumen sanguíneo.⁽¹¹⁻¹³⁾

Estos objetivos se pueden lograr a través de diferentes técnicas de transfusión (simple, exanguinotransfusión total o parcial y eritrocitoaféresis).⁽¹⁴⁾ Sin embargo, se deben contemplar complicaciones como aloinmunización, sobrecarga de hierro, infecciones, aumento de viscosidad sanguínea y sobrecarga de volumen.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Por lo tanto, es especialmente importante optimizar el uso de las técnicas disponibles.

La exanguinotransfusión consiste en eliminar todo o parte del volumen y reemplazarlo con glóbulos rojos empaquetados (GRE) de un donante y solución salina isotónica, lo que permite la reducción de la proporción de HbS.⁽¹⁸⁾ En la actualidad existe una preferencia por su uso, debido al costo-beneficio, menor duración y frecuencia de complicaciones en contraste con otras técnicas.⁽¹⁹⁻²²⁾ Además, ha mostrado una mayor disminución del %HbS, menos sobrecarga de hierro, menor viscosidad, mayor intervalo entre los procedimientos y mejor microcirculación vascular, comparado con transfusión simple. Sin embargo, su uso está limitado debido a dificultades técnicas (disponibilidad del método automatizado en países de bajos recursos, necesidad de accesos venosos centrales y aumento de los costos de la atención), el nivel de hemoglobina permitido (8-9 g/dl) y el riesgo de complicaciones durante el procedimiento en población pediátrica.

Por este motivo, se diseñó e implementó un nuevo protocolo de exanguinotransfusión parcial y se evaluó su seguridad y eficacia en un grupo de niños con anemia de células falciformes en terapia transfusional crónica en un hospital general en Cartagena, Colombia. Este protocolo utiliza materiales de bajo costo y amplia disponibilidad, sin requerimiento de un acceso venoso central, aplicado a individuos con un nivel de hemoglobina menor a la recomendación habitual y a través de una metodología manual, que permitiría lograr los objetivos terapéuticos planteados.

Materiales y Métodos

Este es un estudio descriptivo en una cohorte de sujetos menores a 18 años con anemia de células falciformes (HbSS, HbS-beta talasemia) con indicación transfusional crónica, del servicio de hematología-oncología pediátrica de la clínica Blas de Lezo en Cartagena, Colombia.

Los criterios de inclusión fueron: edad menor o igual a 18 años con diagnóstico de anemia de células falciformes que requieren transfusión crónica según las guías de manejo actuales.⁽¹⁹⁾ Los criterios de exclusión fueron: transfusiones en patologías distintas, hemoglobina menor a 7 g/dl

al momento del procedimiento, acceso venoso periférico inadecuado, exanguinotransfusión en crisis aguda y/o rechazo por parte de los padres o representantes legales.

El protocolo de exanguinotransfusión parcial consiste en tres fases secuenciales: flebotomía, reposición de volumen con solución salina 0.9% y transfusión de glóbulos rojos. El cálculo de los volúmenes correspondientes a cada fase se realizó de acuerdo a lo contemplado en la *Tabla 1*. Estos volúmenes se basan en el nivel de hemoglobina previo y el peso del sujeto; de esta forma debían tener un informe de hemograma 48 horas previas al procedimiento y si la cifra de hemoglobina era menor de 7 gr/dl, se realizó transfusión simple.

Tabla 1. Cálculo de volumen.

Hemoglobina	Flebotomía*	0.9 % SS	Transfusión
7 – 7.9 g/dl	10 ml/kg	10 ml/kg	15 ml/kg
8 – 8.9 g/dl	15 ml/kg	15 ml/kg	15 ml/kg
≥9 g/dl	15 ml/kg	15 ml/kg	10 ml/kg

*Máximo 500 cc

En la *Figura 1*. se describen los materiales y pasos secuenciales de la exanguinotransfusión parcial.

Se usaron GRE leucorreducidos compatibles. La dosis de transfusión de GRE fue de 10-20 ml/kg y la duración de esta fase del procedimiento varió entre 60-120 minutos, no más de seis horas. Se definió exanguinotransfusión parcial exitosa cuando se logró un 80 % o más del volumen calculado para cada fase.

Los datos de todos los eventos realizados se recopilaron utilizando un formato prediseñado y probado.

La unidad de análisis inicial fueron los procedimientos y las complicaciones, las cuales se dividieron en dos tipos: médicas (hipotensión/náuseas-vómitos) y técnicas (daño/oclusión de la vía venosa). Se muestra su frecuencia en los eventos totales y por subgrupos: niveles de hemoglobina (7 a 7.9 g/dl; 8 a 8.9 g/dl y ≥ 9 g/dl), edad (menor y mayor de 10 años) y peso (<20 kg, 21 a 39 kg y ≥ 40 kg).

Para la estimación de la eficacia del

protocolo, en un subgrupo de 22 pacientes se realizó medición de hemoglobina, hematocrito, HbS, ferritina y PVM-ACM, y se muestran los resultados en términos de las diferencias de los valores pre y post procedimiento. Los resultados de doppler transcraneal que se muestran corresponden a mínimo tres meses posteriores a la primera exanguinotransfusión.

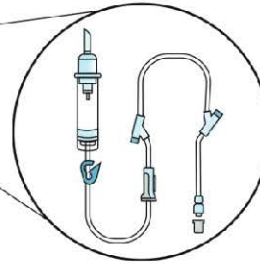
Para el análisis estadístico se usaron los programas SPSS versión 22 y PRISM 6. El análisis descriptivo de variables cualitativas se realizó mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas. Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas y de acuerdo a su distribución (prueba de Kolmogorov-Smirnof/Shapiro-Wilk), se presentan como medianas con sus respectivos rangos intercuartílicos (RIC) o medias con desviaciones estándar, como medida de dispersión. La prueba U de Mann-Whitney se utilizó para analizar las diferencias en la presentación de las complicaciones según edad y sexo; Kruskal-Wallis en la comparación de complicaciones por peso, rango de hemoglobina y tipo de hemoglobinopatía y la prueba T de tendencias para evaluar la diferencia de las variables pre y post procedimiento, y se muestran las diferencias de medias con su correspondiente valor de p.

La cantidad de hierro flebotomizado fue estimada para cada transfusión por la siguiente fórmula: volumen flebotomizado (dL) x Hb pretransfusional (g/dL) x 0.003463. El factor 0.003463 es la fracción de masa de hemoglobina que corresponde al hierro y el contenido de hierro en los GRE transfundidos. Este se estimó en 0.75 mg/ml (225 mg hierro por cada unidad de 300 ml), lo cual fue calculado a partir de una unidad de GRE con un hematocrito de 65 % (hemoglobina 21.7 g/dL) y el factor estaquiométrico del contenido de hierro de 0.003463.⁽²³⁾ La normalización de los datos por el peso (Kg) fue realizada usando el peso al momento de la transfusión.

La realización de este estudio fue aprobada por el comité de ética institucional y los procedimientos se llevaron a cabo, previa autorización de los tutores o representantes legales de los pacientes.

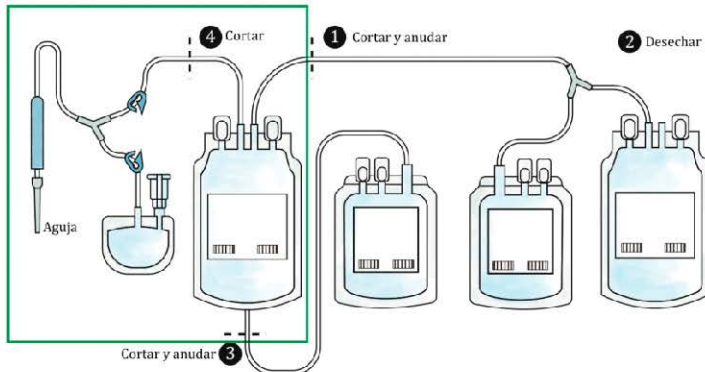
MATERIALES

- Bolsa de flebotomía
- Equipo de venoclisis para bomba de infusión
- Equipo de transfusión
- Bomba de infusión
- Jeringas
- Cateteres IV
- Guantes
- Cubrebocas
- Equipo de asepsia



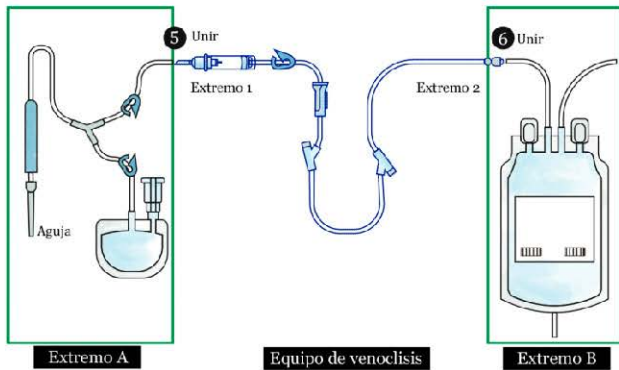
A

ENSAMBLAJE



Tras extender la bolsa de flebotomía como lo indica la imagen

1. Primer corte. Debe anudarse el extremo.
2. Descartar las dos bolsas sin anticoagulante.
3. Cortar y desechar la tercera bolsa. Anudar el extremo.
4. Tercer corte. Con éste se crean los extremos (A y B) donde posteriormente se acoplará el equipo de venoclisis.



Tras identificar los extremos obtenidos en el paso 4:

5. Unir el extremo A de la bolsa con el extremo 1 del equipo de venoclisis.
6. Unir el extremo 2 del equipo de venoclisis con el extremo B de la bolsa.
7. Canalización del paciente (Extremo A).
8. Colocación del equipo de venoclisis en bomba de infusión, que dirigirá el movimiento de la sangre desde el paciente hasta la bolsa recolectora (Extremo B).
9. Cebear el equipo con el anticoagulante contenido en la bolsa.

B

FASES



C

Figura 1. Materiales, ensamblaje y fases de exanguinotransfusión parcial.

Resultados

Se incluyeron 355 procedimientos de exanguinotransfusión parcial realizados en 33 sujetos, con una mediana de 11 procedimientos por individuo (RIC 4 – 15.5), siendo 30 el número máximo. El 48.2 % fueron en individuos de sexo masculino (171/355); la mediana de la edad fue de 9 años (RIC 6-16 años), siendo 2 años la edad menor; la mediana de peso en cada procedimiento fue de 20 kg (RIC 18,5-40 kg), con un mínimo de 12 kg.

La mediana de Hb previa fue de 8.3 g/dl (RIC 7.8-8.9 g/dl). El diagnóstico fenotípico en el 78.3% fue HbSS y el 21.69 % fue HbS-β talasemia.

La indicación de ingreso al programa transfusional crónico fue prevención primaria por ecografía doppler transcraneal anormal en 21 casos (63.6 %), prevención secundaria en 10 individuos (30.3 %). Sólo dos pacientes (6.06 %) ingresaron por crisis vasooclusivas recurrentes

que no mejoraron con el tratamiento con hidroxiurea.

El procedimiento se realizó sin complicaciones en el 94 % de los eventos (334/355). Las complicaciones médicas ocurrieron en cuatro procedimientos (1.12 %); el daño/oclusión del acceso venoso ocurrió en 17 (4.8 %) y en 3.66 % (13/355) de los casos no se terminó la exanguinotransfusión debido a problemas relacionados con el acceso venoso, resaltando que en ninguno de los casos la causa de exanguinotransfusión fallida fue por complicación médica. Por esto, se calculó una tasa de éxito de 96.3 % (fallidos/total de procedimientos realizados).

No se encontraron diferencias de las complicaciones según nivel de hemoglobina previa (p 0.635) y tipo de hemoglobinopatía (p 0.859). No hubo diferencias entre la frecuencia de complicaciones por sexo (p 0.937), edad (p 0.273) y peso (p 0.147) (Tabla 2).

Tabla 2. Descripción de las complicaciones según grupos de hemoglobina, peso y edad.

Procedimientos por grupo (N= 355)	Complicaciones N (%)	Hipotensión (<p5) N (%)	Náuseas/vómitos N (%)	Daño de acceso venoso N (%)
Hb 7 – 7.9 (105)	6 (5.7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (5.7 %)
Hb 8 – 8.9 (162)	9 (5.5 %)	4 (2.4 %)	1 (0.6 %)*	5 (3.0 %)
Hb >= 9 (88)	6 (6.8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (5.7 %)
Total (355) [†]	21 (5.9 %)	4 (1.1 %)	1 (0.2 %)	17 (4.8 %)
Procedimientos por peso [N (%)]				
0-20 Kg [144 (40.5 %)]	12 (8.3 %)	2 (1.3 %)	1 (0.6 %)*	10 (6.9 %)
21-40 Kg [117 (32.9 %)]	7 (5.9 %)	2 (1.7 %)	1 (0.8 %)*	5 (4.2 %)
>40 Kg [94 (26.4 %)]	2 (2.1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (2.1 %)
Total [355 (100 %)] [‡]	21 (5.9 %)	4 (1.1%)	2 (0.5 %)	17 (4.7 %)
Procedimientos por edad [N (%)]				
< 10 Años [178 (50.1 %)]	13 (7.3 %)	2 (1.1 %)	1 (0.5 %)	11 (6.1 %)
> 10 Años [177 (49.8 %)]	8 (4.5 %)	2 (1.1 %)	1 (0.5 %)	6 (3.3 %)
Total [355 (100 %)] [§]	21 (5.9 %)	4 (1.1 %)	2 (0.5 %)	17 (4.7 %)

*Este individuo que presentó náuseas/vómitos, también presentó hipotensión. †Kruskal-Wallis, valor de p 0,635. ‡Kruskal-Wallis, valor de p 0,147. § U

de Mann-Whitney, valor de p 0,273.

Para medir la eficacia del protocolo, se tomó un subgrupo de 22 pacientes: 81.81 % homocigotos, 59.09% masculinos, sin diferencias en el diagnóstico con relación a sexo (p 0.55) y

edad (p 0.30). (Tabla 3).

En la Tabla 4 se resumen las variables paraclínicas del protocolo de exanguinotransfusión parcial, cuyos

Tabla 3. Características sociodemográficas*.

Característica		n (%)
Mediana Edad (RIC) [†]		9.5 (4.75-15.25)
Sexo Masculino		13 (59.09 %)
Mediana Peso (RIC) [†]		25 (18.75 – 41.50)
Estrato	1	15 (68.18 %)
	2	5 (22.72 %)
	3	2 (9.09 %)
Procedencia	Cartagena	12 (54.54 %)
	Carmen de Bolívar	2 (9.09 %)
	Mompox	2 (9.09 %)
	San Jacinto	1 (4.54 %)
	María La Baja	1 (4.54 %)
	Mahates	1 (4.54 %)
	San Andrés	1 (4.54 %)
	Santa Rosa	1 (4.54 %)
	Nicaragua	1 (4.54 %)
Régimen de seguridad social	Contributivo	5 (22.72 %)
	Subsidiado	17 (77.27 %)
Escolaridad	Primaria	15 (68.18 %)
	Secundaria	7 (31.81 %)

* 22 sujetos incluidos en el análisis de eficacia. † RIC: Rango intercuartílico.

resultados corresponden al estado pre y post procedimiento.

El promedio de PVM-ACM pre fue de 191.4 cm/seg (IC 95 % 163.7-219.1) y posterior 164.2 cm/seg (IC 95 % 135.6 -192.8) (p 0.07). Según los resultados del doppler transcraneal previo, 11 tenían resultados anormales (>200 cm/seg), 2 condicional alto (185-199 cm/seg), 7 normales (<170 mm/seg) y un paciente tenía doppler inicial no satisfactorio, pero ingresó al programa por prevención secundaria. En el doppler de control a los tres meses: 7 anormales, 1 condicional alto, 9 normales, 1 menor de 70 mm/seg y 3 pacientes a los cuales no se les realizó doppler control por haber cumplido 16 años mientras se encontraban en el programa. De los 11

pacientes que iniciaron con doppler anormal, 2 se normalizaron, 1 pasó a condicional alto y uno fue no satisfactorio (<70 cm/seg).

De los dos que iniciaron con doppler condicional alto, 1 se normalizó y 1 pasó a anormal en el control de tres meses, pero se normalizó en el control de doppler realizado a los seis meses de iniciado el protocolo de exanguinotransfusión parcial. Es importante mencionar, que se logró realizar doppler transcraneal de control a los seis meses en 5 casos, de los cuales, 3 tenían doppler de inicio anormal, uno condicional alto y un paciente tenía doppler previo con resultado no satisfactorio (Figura 2D).

La media de la HbS previo al inicio

Tabla 4. Variables paraclínicas pre y post exanguinotransfusión.

Variables		(IC 95%)
Hemoglobina g/dl	Media Hb previa	7.94 (7.49 - 8.38)
	Media Hb post	8.53 (8.14-8.93)
Hematocrito %	Media Hematocrito previo	24.1 (22.91-25.31)
	Media Hematocrito post	25.8 (24.64-26.96)
HbS*	Media % HbS previa	76.93 (69.29-84.57)
	Media % HbS post	51.45 (41.15-61.79)
Ferritina mcg/L	Mediana Ferritina pre (RIC) [†]	1155 (652.3-1665)
	Mediana Ferritina post (RIC) [†]	1172 (640.5 -2264)
PVM-ACM cm/seg	Media PVMACM [‡] pre	191.4 (163.7-219.1)
	Media PVMACM [‡] post	164.2 (135.6 -192.8)

*HbS: Hemoglobina S, † RIC: Rango intercuartílico, ‡ PVM-ACM: Promedio de velocidad máxima Arteria cerebral media.

del programa transfusional crónico con exanguinotransfusión fue de 76.93 % (69.29-84.57) y luego de tres meses la media de HbS fue de 51.45 % (41.15-61.79). La exanguinotransfusión logró disminuir significativamente el porcentaje de HbS [Diferencia de medias -26.16 IC 95 % (-37.42 a -14.90) $p < 0.0001$], así como el nivel de hemoglobina [Diferencia de medias 0.5955 IC 95 % (0.2513- 0.9396) $p 0.0017$]; mientras que no se logró lo mismo con la variable PVM-ACM [Diferencia de medias -19.58, IC 95 % (-42.00 a 2.838) $p 0.0829$] (Tabla 5).

Se analizó el balance de hierro calculado según el volumen de hemoderivado transfundido y flebotomizado y su relación

con la diferencia de la ferritina pre y post procedimiento. Se encontró que la mediana del volumen de sangre flebotomizada fue de 11.5 ml/kg (RIC 10-14.25 ml/kg) y el ratio entre hierro flebotomizado y transfundido fue menor de 1 en el análisis normalizado por peso. La mediana de hierro removido fue 87.56 mg (RIC 63.8-105.8) y ajustado por peso fue 3.35 mg/kg (RIC 2.55-4.04) (Tabla 6). La diferencia de medias de ferritina fue -33.77 mcg/L (IC 95 % -647.2 a 579.7 mcg/L) y hay una correlación moderada entre la cantidad de hierro flebotomizado (mg/kg) y la diferencia de ferritina pre y post (Rho de Spearman 0.36, $p=0.09$).

Tabla 5. Eficacia de la exanguinotransfusión parcial en ACF.

Diferencias pre y post Exanguinotransfusión	Diferencia de medias	IC 95 %	Valor de P
Hb pre vs Hb post	0.5955	0.2513- 0.9396	0.0017
HbS* pre vs HbS post	-26.16	(-37.42) a (-14.90)	< 0.0001
PVM-ACM [‡] pre vs PVM-ACM Post	-24.56	(-51.6) a (2.551)	0.073

HbS: Hemoglobina S, ‡ PVM-ACM: Promedio de velocidad máxima en arteria cerebral media

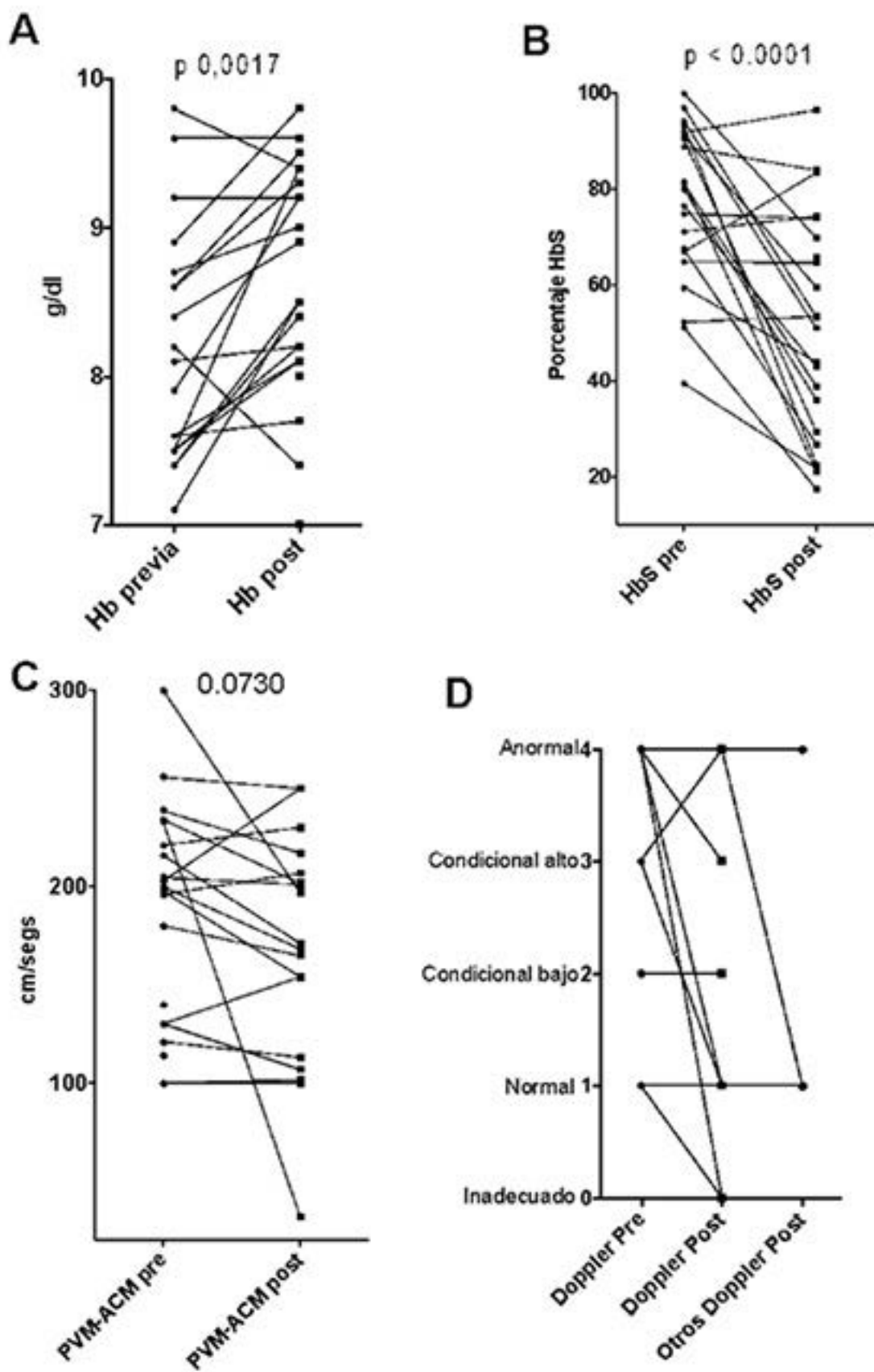


Figura 2. Diferencia de variables paraclínicas pre y post exanguinotransfusión.

Tabla 6. Balance de Hierro.

Hierro absoluto (mg)	Mediana	RIC*
Flebotomizado	87.56	63.8-105.8
Transfundido	272.6	185.6-375
Ratio Hierro flebotomizado: transfundido	0.35	0.24-0.40
Hierro normalizado por peso (mg/kg)		
Flebotomizado	3.35	2.55-4.04
Transfundido	10.77	8.42-11.28
Ratio Hierro flebotomizado: transfundido	0.35	0.24-0.4

*RIC: Rango intercuartílico.

Discusión

La exanguinotransfusión automática o manual, es la elección para reducir sobrecarga de hierro y es más efectiva para reducir HbS en pacientes con ACF.⁽¹³⁾ Sin embargo, requiere capacitación y manejo de equipo especializado para el procedimiento automatizado. La forma manual se ha utilizado desde la década de 1960 y generalmente se describe como una técnica laboriosa, cuyas dificultades logísticas han conducido a su desplazamiento progresivo en los lugares donde hay aféresis disponible.⁽²⁴⁾

La utilidad terapéutica se ha demostrado en enfermedad cerebrovascular (ECV), priapismo, síndrome torácico agudo y colestasis intrahepática aguda,⁽²⁴⁾ extendiendo su rango de uso a indicaciones tanto agudas como crónicas.

La mayoría de los estudios clínicos con programas de exanguinotransfusión manual se basan en diferentes volúmenes para flebotomía y transfusión, por lo cual la evidencia no es completamente comparable.

Esta es una propuesta para establecer un protocolo seguro y eficaz de exanguinotransfusión parcial manual en niños con ACF; además, pone en conocimiento a la comunidad científica sobre el uso de materiales convencionales y económicos (equipo de flebotomía acoplado a una bomba de infusión) en la optimización de la exanguinotransfusión parcial, resaltando que este es el estudio más numeroso en cuanto a procedimientos incluidos para el análisis.

Faye, et al. evaluaron la seguridad y eficacia de la exanguinotransfusión en el tratamiento de complicaciones graves en adultos con la enfermedad. Encontraron que el 100 % de los pacientes tenían regresión de los síntomas de crisis vasooclusivas persistentes y síndrome torácico agudo, el 56.7 % del priapismo y el 30 % ECV. Por otro lado, las variaciones en la hemoglobina y el hematocrito después de un procedimiento fueron +1.4 g/dl y +4.4 %, respectivamente. No se evidenció aloinmunización ni seroconversión viral.⁽²⁵⁾ Estos resultados indican la seguridad y la eficacia, así como su implementación relativamente simple en entornos de bajos ingresos.

Este estudio evaluó la seguridad clínica y técnica de un nuevo protocolo de exanguinotransfusión parcial manual. Los parámetros utilizados fueron el registro de complicaciones como hipotensión, náuseas/vómitos y daños en el acceso venoso. Se encontró que sólo el 1.1 % de los procedimientos documentaron eventos clínicos y el 4.8 % tuvo daños en el acceso venoso; de este último, el 23.5 % (4/17) terminó la exanguinotransfusión parcial, satisfactoriamente.

Respecto a la variable de seguridad medida por complicaciones médicas, en un estudio que comparó la efectividad y la seguridad de 57 manuales frente a 37 exanguinotransfusiones automatizadas, se encontró que sólo en tres casos hubo hipotensión y se documentó hipotermia transitoria en uno (4.2 % de complicaciones); todos fueron pacientes del

grupo que recibió la metodología manual.⁽¹⁸⁾ Este es un mayor porcentaje con respecto a nuestro estudio, que analizó un número más alto de procedimientos.

La exanguinotransfusión manual parece ser superior que la eritrocitoaféresis en términos de efectos adversos relacionados con la disfunción del catéter.⁽²²⁾ En este documento, aunque no se comparó con ninguna otra técnica, el hallazgo de un bajo porcentaje de complicaciones derivadas del acceso venoso y/o oclusión del catéter, destaca la viabilidad del procedimiento, que pudo completarse en la mayoría de los casos.

Por otro lado, una limitación importante es el valor de hemoglobina inicial, resaltando que la mayoría de los protocolos de exanguinotransfusión parcial o total tienen valores de hemoglobina inferiores a 8 o 9 g/dl como criterio de exclusión.^(20,21) En este protocolo fue de 7 g/dl y no se encontraron diferencias en las complicaciones con respecto al grupo de mayores niveles de hemoglobina, por lo cual se sugiere ser flexibles en este aspecto.

La viscosidad de las células sanguíneas falciformes es mayor que las células normales y depende de la HbS y el hematocrito, lo cual compromete la entrega de oxígeno y exacerba el ciclaje.⁽¹⁾ Los valores basales de hemoglobina varían por el genotipo y también entre individuos con el mismo genotipo. Hay una relación de la hemoglobina total y la HbS con la viscosidad sanguínea, siendo el objetivo postransfusional disminuir HbS, manteniendo la cifra de hemoglobina lo más cercano a la línea de base. De esta forma, en pacientes homocigotos con un nivel basal de Hb menor de 9, se recomienda que el nivel postransfusional no exceda 10 g/dl o 1 a 2 g/dl sobre la línea basal.⁽¹⁾ Esta es precisamente una de las ventajas de la exanguinotransfusión con respecto a la transfusión simple, un mayor control sobre metas terapéuticas.^(26,27)

En nuestro estudio, aunque hubo una diferencia significativa del nivel de Hb pre y postexanguinotransfusión, esta no supera 1 gr/dl de la media basal de la población, lo cual es acorde con la recomendación de la guía

británica de transfusión en falciformes.⁽¹²⁾

Los puntos que definen los objetivos de disminución de HbS dependen de la causa de la transfusión, de tal manera que para complicaciones agudas se pretende llevar la HbS a < 30 % y para escenarios crónicos, HbS 30 %-50 % y mantener la Hb alrededor de 10 gr/dl.⁽²⁸⁾

Como se ha mencionado antes, se encontró una diferencia significativa del porcentaje de HbS pre vs postexanguinotransfusión, aunque el porcentaje promedio posterior al procedimiento fue >50 % en la población estudiada. Una de las explicaciones que se plantean es que existe una amplia variación interindividual en los porcentajes de HbS, lo cual afecta la estadística poblacional al tener una muestra pequeña. No se encuentra evidencia en la literatura científica que comparara el cambio de la HbS producto de la exanguinotransfusión con aquel obtenido con la técnica de transfusión simple. Es necesario ampliar el tamaño muestral y hacer un seguimiento, en especial, de los pacientes cuya indicación de exanguinotransfusión fue la prevención secundaria, para evaluar el impacto contado como disminución de la frecuencia de eventos clínicos con la instauración de la terapia crónica, conociendo que existe un beneficio de la terapia, aun cuando no se logre el objetivo de disminución de la HbS.⁽²⁹⁾

Otro de los aspectos que está a favor del empleo de la exanguinotransfusión es el impacto en la velocidad de flujo en arteria cerebral media, como una forma objetiva de cuantificación de la disminución del riesgo de ECV (prevención primaria) o recurrencia de la misma (prevención secundaria). Un grupo de investigadores advirtió que entre 88 pacientes con doppler transcraneal seriados y sometidos a terapia transfusional crónica luego de tener un doppler anormal, 46 (52 %) se convirtieron a normales después de 4.3 meses (mediana 3 RIC 0.85-14.3).⁽³⁰⁾ Estos beneficios también se han observado en la normalización de los hallazgos imagenológicos en RNM cerebral.^(31,32) Sin embargo, este efecto en el escenario de prevención secundaria quizá no sea tan relevante por la ocurrencia de infartos silentes⁽³³⁾ y aún se está estudiando la alternativa de regresar

a hidroxiurea tras haber recibido terapia transfusional crónica.⁽³⁴⁾ En los resultados de este estudio se pudo apreciar que la diferencia de los valores de PVM-ACM pre y post no fue significativa, pero existe una tendencia (p=0.07). Se resalta que la mayoría de los doppler normalizaron a los seis meses (4 de 5), por lo cual se cree que la muestra pequeña hace que cobren mayor relevancia las variaciones individuales y sería necesaria la continuidad de este estudio, con el fin de evaluar a la totalidad de pacientes con un tiempo de seguimiento mayor, para lograr una significancia estadística.

Savage y cols., valoraron la exanguinotransfusión manual como técnica para disminuir la sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos con ACF que recibían transfusiones crónicas, sin quelación previa. El promedio de sangre flebotomizada fue 5.1 ± 1.8 ml/kg y 35 mg/kg de hierro removido acumulado. Estos autores anotan que la flebotomía pretransfusión resultó en una disminución significativa de la ferritina (-8.8 ng/ml de ferritina por cada mg/kg de hierro flebotomizado, $p=0.02$), sin cambios en la concentración hepática de hierro ($p=0.4$).⁽²³⁾ En nuestro estudio, la mediana de hierro removido fue 87.56 mg (RIC 63.8-105,8) y 3.35 mg/kg (RIC 2.55-4.04) por procedimiento, además, hubo una correlación positiva moderada entre el delta de ferritina y el hierro flebotomizado ajustado por peso, lo que sugiere que la relación es proporcional entre la cantidad de hierro removida y la diferencia ferritina pre/post. Esto se traduce en que el uso de esta técnica no se relaciona con aumento de ferritina esperado por el uso de hemoderivados y de manera indirecta se puede afirmar que disminuye la probabilidad de sobrecarga de hierro o al menos enlentecería su desarrollo.

Estos resultados se corresponden con publicaciones anteriores que señalan el beneficio de la exanguinotransfusión (manual o automatizada) sobre transfusión simple para evitar la sobrecarga de hierro, aquí medida de forma indirecta con la variación de la ferritina, posterior a la implementación de este protocolo modificado de exanguinotransfusión manual.

La mayoría de trabajos comparan el método automatizado con la técnica simple, como en el

caso del trabajo de Stanley y cols., que evaluó la sobrecarga de hierro en pacientes falciformes medida a través de RNM y su variación según la técnica transfusional y el uso de quelación. Incluyeron 84 pacientes, 67.9 % de ellos recibían transfusiones simples al inicio y en el curso de la investigación, pasaron a eritrocitoaféresis. Los autores encontraron que después de este cambio, la concentración de hierro hepático (LIC) disminuyó de manera significativa tras 2.7 años de seguimiento, así como la ferritina, después de una media de 4.2 años. El valor de ferritina sérico y LIC se correlacionaron negativamente con el número de eritrocitoaféresis y la adherencia a quelación.⁽³⁵⁾

Entonces, la implementación de este protocolo de exanguinotransfusión parcial es sencilla, barata, segura y eficaz en lograr las metas terapéuticas de control de HbS y Hb basal; conduce a una mayor remoción de hierro e impide el aumento de la ferritina asociado a transfusiones, lo cual es una medida indirecta de la sobrecarga de hierro en los pacientes con ACF sometidos a terapia transfusional crónica.

Las limitaciones de este estudio se pueden resumir en el pequeño tamaño de la muestra y el limitado tiempo de seguimiento que afecta el hallazgo de la significancia estadística para las variables de eficacia. Además, no se evaluó el fenómeno de aloinmunización, que es otra de las grandes preocupaciones en los pacientes que reciben hemoderivados de manera crónica. En todos estos aspectos estamos trabajando para estudios a futuro.

Conclusiones

Se describe un protocolo de exanguinotransfusión parcial que tiene una baja frecuencia de complicaciones, con niveles de hemoglobina más bajos que los utilizados en otros protocolos y la posibilidad de incluir pacientes menores de 10 años y con menos de 20 kg.

La capacidad de replicar esta técnica beneficiará a muchos pacientes que no pueden acceder a programas que incluyen eritrocitoaféresis, ofreciendo las ventajas descritas anteriormente sobre las transfusiones

simples.

El uso de materiales y equipos convencionales y de bajo costo en la optimización de la exanguinotransfusión parcial propuesta aquí, permite que los pacientes en entornos de bajos ingresos y poca probabilidad de acceso al procedimiento automatizado, se beneficien también de estas ventajas.

Se muestra que este protocolo modificado de exanguinotransfusión parcial es eficaz para la disminución del porcentaje de HbS y Hb, y tiene un impacto en el mantenimiento o reversión de los valores de PVM-ACM y por extensión en la disminución del riesgo de ocurrencia y recurrencia de ECV en los pacientes con ACF.

Un beneficio demostrado es la menor sobrecarga de hierro con esta técnica de exanguinotransfusión parcial manual, medida con el cambio de ferritina pre y post, que indica que a mayor hierro removido pudiera ser evidente un mayor cambio en esta variable de sobrecarga; sin embargo, este es un aspecto que requiere mayor estudio, especialmente contrastado con la medición histológica por biopsia hepática o por imagenología.

Aspectos éticos

Este estudio es de tipo observacional y por cuestiones inherentes a su diseño, no implica intervención alguna a los participantes. Se considera entonces que es un estudio de riesgo mínimo, atendiendo al artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Se obtuvo la aprobación del estudio por parte del comité de ética de la Clínica Blas de Lezo de la ciudad de Cartagena, Colombia, previa firma del consentimiento informado por parte de los padres y/o cuidadores de cada participante.

Fuente de financiación

Recursos propios de los autores.

Conflictos de interés

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

Colaboraciones

Víctor Rodríguez Balseca contribuyó en la adquisición de datos, estructuración de base de datos, la escritura del manuscrito y la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Stephanie Casadiego Payares contribuyó con el análisis estadístico, interpretación de los resultados, en la escritura del manuscrito y la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Aura Henao Torres y Carolina Isabel Negrete Spath contribuyeron en la adquisición de datos y la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Soraya Paternina Palomo contribuyó en la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Ángel Castro Dajer contribuyó en la concepción o diseño del estudio y la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Biografía de autores

Víctor Rodríguez Balseca. Médico.

Stephanie Casadiego Payares. Médica Pediatra, Magíster en Inmunología.

Aura Henao Torres. Médica Pediatra.

Soraya Paternina Palomo. Oncohematóloga Pediatra.

Carolina Isabel Negrete Spath. Médica.

Ángel Castro Dajer. Oncohematólogo Pediatra.

Referencias

1. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohe-
ne-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sick-
le cell disease. *Nat Rev Dis Prim*. [Internet] 2018;4:1–
22. Disponible en: [https://doi.org/10.1038/
nrdp.2018.10](https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10)
2. Adewoyin AS, Adewoyin AS. Management of
Sickle Cell Disease: A Review for Physician Edu-
cation in Nigeria (Sub-Saharan Africa). *Anemia*.
[Internet] 2015;2015:1–21. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2015/791498>
3. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disea-
se. *N Engl J Med*. [Internet] 2017;376(16):1561–
73. Disponible en: [https://doi.org/10.1056/NE-
JMra1510865](https://doi.org/10.1056/NE-
JMra1510865)
4. Williams TN, Thein SL. Sickle Cell Anemia and
Its Phenotypes. *Annu Rev Genomics Hum
Genet*. [Internet] 2018;19(1):annurev-ge-
nom-083117-021320. Disponible en: [https://doi.
org/10.1146/annurev-genom-083117-021320](https://doi.
org/10.1146/annurev-genom-083117-021320)
5. Camila A, Kelin C, Karen E, Roger R, Richar T.
Anemia drepanocítica y situación en colombia :
Revisión Sickle cell anemia and situation
in Colombia : Review. *Revista Salud Uninorte*.
[Internet] 2017;32(3):513-527. Disponible en:
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=s-
ci_arttext&pid=S0120-55522016000300014&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=s-
ci_arttext&pid=S0120-55522016000300014&lng=en&tlng=es).
6. Huttler A, Maestre GE, Lantigua R. Sickle Cell in
Sickle Cell Disease in Latin America and the Uni-
ted States. *Pediatric blood & cancer*. [Internet]
2017;62(7): 1131–1136. Disponible en: [https://doi.
org/10.1002/pbc.25450](https://doi.
org/10.1002/pbc.25450).
7. Castillo M, Oliveros AL. Caracterización de al-
teraciones en la molécula de hemoglobina en
afrodescendientes colombianos. *Nova*. [Inter-
net] 12(22):151-156. Disponible en: [http://www.
scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pi-
d=S1794-24702014000200004&lng=en&tlng=es](http://www.
scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pi-
d=S1794-24702014000200004&lng=en&tlng=es).
8. Silva JR, Malambo D, Silva DF, Fals E, Fals O,
Rey J. Tamizaje de hemoglobinopatías en una
muestra de la población infantil de Cartagena.
Revista Colombiana de Pediatría. [Internet]
2003;33(2). Disponible en: [https://encolombia.
com/medicina/revistas-medicas/pediatria/vp-
332/33-2_pediatria_tamizaje/](https://encolombia.
com/medicina/revistas-medicas/pediatria/vp-
332/33-2_pediatria_tamizaje/).
9. Alvear CC, Barboza M, Viola M, Moneriz C, Ara-
que LM. Pilot study of hemoglobinopathies in
newborns of the Rafael Calvo maternity clinic
of Cartagena, Colombia. *Colomb medica*. [In-
ternet] 2012;43(3):196-9. Disponible en: [https://
www.redalyc.org/articulo.oa?id=28323958010](https://
www.redalyc.org/articulo.oa?id=28323958010)
10. Chou ST, Fasano RM. Management of Patients
with Sickle Cell Disease Using Transfusion The-
rapy: Guidelines and Complications. *Hematol
Oncol Clin North Am*. [Internet] 2016;30(3):591–
608. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/j.
hoc.2016.01.011](https://doi.org/10.1016/j.
hoc.2016.01.011)
11. Wahl S, Quirolo KC. Current issues in blood
transfusion for sickle cell disease. *Curr Opin
Pediatr*. [Internet] 2009;21(1):15–21. Dis-
ponible en: [https://doi.org/10.1097/MOP.
0b013e328321882e](https://doi.org/10.1097/MOP.
0b013e328321882e)
12. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pan-
cham S, Win N, et al. Guidelines on red cell
transfusion in sickle cell disease. Part I: prin-
ciples and laboratory aspects. *Br J Haematol*.
[Internet] 2017;176(2):179–91. Disponible en:
<https://doi.org/10.1111/bjh.14346>
13. Howard J. The role of blood transfusion in
Sickle Cell Disease. *ISBT Sci Ser* © 2013 Int Soc
Blood Transfus. [Internet] 2013;8:225–8. Dis-
ponible en: <https://doi.org/10.1111/voxs.12047>
14. Koehl B, Sommet J, Holvoet L, Abdoul H, Boi-
zeau P, Ithier G, et al. Comparison of automated
erythrocytapheresis versus manual exchange
transfusion to treat cerebral macrovasculopa-
thy in sickle cell anemia. *Transfusion*. [Internet]
2016;56(5):1121–8. Disponible en: [https://doi.
org/10.1111/trf.13548](https://doi.
org/10.1111/trf.13548)
15. Wang WC, Dwan K. Blood transfusion for pre-
venting primary and secondary stroke in people
with sickle cell disease. [Internet] 2013;(1). Dis-
ponible en: [https://doi.org/10.1002/14651858.
CD003146.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.
CD003146.pub2)
16. Godfrey GJ, Lockwood W, Kong M, Bertolone
S, Raj A. Antibody Development in Pediatric Sic-
kle Cell Patients Undergoing Erythrocytaphere-
sis. [Internet] 2010;(July):1134–7. Disponible en:
<https://doi.org/10.1002/pbc.22647>
17. Chou ST. Transfusion therapy for sickle cell di-
sease : a balancing act. [Internet] 2013;439–46.

- Disponível em: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.439>
18. Escobar C, Moniz M, Nunes P, Abadesso C, Ferreira T, Barra A, et al. Partial red blood cell exchange in children and young patients with sickle cell disease: Manual versus automated procedure | Transfusão permuta parcial em crianças e jovens com doença falciforme: Comparação da experiência manual com o procedimento automat. *Acta Med Port.* [Internet] 2017;30(10):727–33. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.8228>
 19. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pan-cham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol.* [Internet] 2017;176(2):192–209. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.14383>.
 20. Kuo KHM. A comparison of chronic manual and automated red blood cell exchange transfusion in sickle cell disease patients. *Br J Haematol.* [Internet] 2015;170(3):425–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.13294>
 21. Dedeken L, Lê PQ, Rozen L, El Kenz H, Huybrechts S, Devalck C, et al. Automated RBC exchange compared to manual exchange transfusion for children with sickle cell disease is cost-effective and reduces iron overload. *Transfusion.* [Internet] 2018;00:1–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/trf.14575>.
 22. Woods D, Hayashi RJ, Binkley MM, Sparks GW, Hulbert ML. Increased complications of chronic erythrocytapheresis compared with manual exchange transfusions in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* [Internet] 2017;64(11). Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pbc.26635>
 23. Savage WJ, Reddoch S, Wolfe J, Casella JF. Partial manual exchange reduces iron accumulation during chronic red cell transfusions for sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* [Internet] 2013;35(6):434–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPH.ob013e31829d470d>.
 24. Kozanoglu I, Ozdogu H. Use of Red Blood Cell Exchange for Treating Acute Complications of Sickle Cell Disease. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis.* [Internet] 2018;57(1):23–26. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.02.011> .
 25. Faye B, Sow D, Seck M, Dieng N, Toure S, Gadjji M, et al. Efficacy and Safety of Manual Partial Red Cell Exchange in the Management of Severe Complications of Sickle Cell Disease in a Developing Country. *Adv Hematol.* [Internet] 2017;2017:3518402. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/3518402>.
 26. Swerdlow PS. Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* [Internet] 2006;48–53. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.48>
 27. Thurston GB, Henderson NM, Jeng M. Effects of erythrocytapheresis transfusion on the viscoelasticity of sickle cell blood. *Clin Hemorheol Microcirc.* [Internet] 2004;30(2):83–97. PMID: 15004333.
 28. Kim HC. Red cell exchange: Special focus on sickle cell disease. *Hematology.* [Internet] 2014;(1):450–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.450>. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25696893.
 29. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, Noetzel MJ, White DA, Sarnaik SA, et al. Controlled Trial of Transfusions for Silent Cerebral Infarcts in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med.* [Internet] 2014;371(8):699–710. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401731>. PMID: 25140956; PMCID: PMC4195437.
 30. Kwiatkowski JL, Yim E, Miller S, Adams RJ. Effect of transfusion therapy on transcranial doppler ultrasonography velocities in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* [Internet] 2011;56(5):777–82. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pbc.22951>. Epub 2010 Dec 23. PMID: 21370410; PMCID: PMC3368333.
 31. Bishop S, Matheus MG, Abboud MR, Cane ID, Adams RJ, Jackson SM, et al. Effect of chronic transfusion therapy on progression of neurovascular pathology in pediatric patients with sickle cell anemia. *Blood Cells, Mol Dis.* [Internet] 2011;47(2):125–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2011.06.002>. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21724428.

32. Sheehan VA, Hansbury EN, Smeltzer MP, Fortner G, McCarville MB, Aygun B. Transcranial Doppler Velocity and Brain MRI/MRA Changes in Children With Sickle Cell Anemia on Chronic Transfusions to Prevent Primary Stroke. *Pediatr Blood Cancer*. [Internet] 2013;60(9):1499-502. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.24569>. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23625812.
33. Hulbert ML, McKinstry RC, Lacey J, Moran CJ, Panepinto JA, Thompson AA, et al. Silent cerebral infarcts occur despite regular blood transfusion therapy after first strokes in children with sickle cell disease. *Blood*. [Internet] 2011;117(3):772-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-261123>. Epub 2010 Oct 12. PMID: 20940417; PMCID: PMC3035071.
34. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, Brown RC, Aygun B, Sarnaik S, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia - TCD with Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): A multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. [Internet] 2016;387(10019):661-70. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01041-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01041-7). Epub 2015 Dec 6. PMID: 26670617; PMCID: PMC5724392.
35. Stanley H, Friedman D, Webb J, Kwiatkowski J. Transfusional Iron Overload in a Cohort of Children with Sickle Cell Disease: Impact of Magnetic Resonance Imaging, Transfusion Method, and Chelation. *Pediatr Blood Cancer*. [Internet] 2016;63(8):1414-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.26017>. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27100139; PMCID: PMC5132054.

Osteosarcoma multicéntrico. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Multicentric osteosarcoma. Case report and literature review

» Ángel Castro Dajer MD Esp.^{1,2*}



» Kevin Andrés Montes Durango MD.²



» Víctor Andrés Rodríguez Balseca MD.²



» Soraya Paternina Palomo MD Esp.²

¹ Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

² Clínica Blas de Lezo, Cartagena, Colombia.

Recibido el 22 de febrero de 2021; aceptado el 29 de diciembre de 2021

<https://doi.org/10.51643/22562915.127>

Resumen

El osteosarcoma es una neoplasia maligna poco frecuente que se presenta principalmente en la población pediátrica. Frecuentemente su presentación clínica y diagnóstico se da de manera incidental, ya que carece de una sintomatología específica. El osteosarcoma multicéntrico es una presentación más rara de la enfermedad con una incidencia del 1 al 2 % de todos los osteosarcomas. Se presenta un caso clínico de paciente femenina de 13 años de edad con diagnóstico de osteosarcoma multicéntrico (región diafisiometafisiaria distal de fémur izquierdo y fémur derecho), que recibe tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, radioterapia y resección quirúrgica de foco tumoral primario. La paciente recibe quimioterapia neoadyuvante, radioterapia para focos tumorales pulmonares y resección quirúrgica de foco tumoral primario con 100 % de necrosis tumoral y disminución de número, tamaño y actividad tumoral pulmonar. Por lo anterior, se concluye que es fundamental la sospecha clínica inicial de focos múltiples al diagnosticar osteosarcoma como estrategia para mejorar el enfoque del paciente, el cual puede mejorar considerablemente la sobrevida con las nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento, llevando a considerarse una patología curable.

Palabras clave: Neoplasias óseas; osteosarcoma; metástasis de la neoplasia; pediatría; terapia neoadyuvante.

Abstract

Osteosarcoma is an uncommon malignant neoplasm that occurs mainly in the pediatric population.

* **Autor para correspondencia:** Ángel Castro Dajer. Médico Oncólogo Pediatra.

Correo electrónico: acastrod@unicartagena.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.127>

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/>

Frequently, its clinical presentation and diagnosis occurs incidentally, since it lacks specific symptoms. Multicentric osteosarcoma is a rarer presentation of the disease with an incidence of 1% to 2% of all osteosarcomas. A clinical case of a 13-year-old female patient is presented with a diagnosis of multicentric osteosarcoma (distal diaphysiometaphyseal region of the left femur and right femur), who receives treatment with neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy and surgical resection of the primary tumor focus. Patient receives neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy for pulmonary tumor foci and surgical resection of primary tumor focus with 100% tumor necrosis and reduction in number, size and activity on lung tumor. We concluded that the initial clinical suspicion of multiple foci is essential when diagnosing osteosarcoma as a strategy to improve the patient's approach, which can considerably improve survival with new diagnosis and treatment strategies, leading it to be considered a curable pathology.

Keywords: Bone neoplasms; osteosarcoma; neoplasm metástasis; pediatrics; neoadjuvant therapy.

Introducción

El osteosarcoma es una neoplasia poco frecuente de características malignas que se presenta principalmente en la población pediátrica, con una media de edad al diagnóstico de entre 16 y 18 años, y un pico en la adolescencia y en mayores de 65 años. Su estudio inicia de manera incidental ya que carece de una sintomatología específica; generalmente se sospecha posterior a un trauma local, con signos inflamatorios que no mejoran a pesar de medidas iniciales, por lo que habitualmente al momento del diagnóstico se encuentra en estadios avanzados con extensión sistémica, identificando focos tumorales multicéntricos, incluso metástasis pulmonares que dificultan el tratamiento y empeora el pronóstico. El presente caso clínico tiene como objetivo aumentar la sospecha diagnóstica de esta forma de presentación atípica del osteosarcoma, la cual tiene como tiene un pronóstico de supervivencia menor al compararse con la presentación unifocal, inclusive con metástasis aisladas. ^(1,2)

Presentación del caso

Paciente femenina de 13 años de edad, sin antecedentes patológicos personales de importancia, ingresa por cuadro clínico de dos meses de evolución consistente en edema, rubor, calor, dolor en muslo izquierdo que limita su funcionalidad posterior a trauma

contundente menor sin fracturas, inicialmente tratada con analgésicos convencionales sin mejoría. El cuadro se exacerba presentando aparición progresiva de tumoración dura, fija en tercio distal de muslo izquierdo, claudicación y aumento de la intensidad del dolor que persiste en reposo, por lo que se sospecha proceso infeccioso local de tejidos blandos abscedado y se realiza ecografía de tejidos blandos en donde se evidencia la presencia de masa a nivel de plano muscular tabicada de 7x6x9 cm. Se hospitaliza para realizar estudios de extensión que incluyeron RNM de fémur y rodilla, para evaluar mejor la lesión y definir abordaje quirúrgico. En las imágenes se aprecia lesión tumoral en región diafisiometafisiaria distal de fémur izquierdo, con erosión e irregularidad cortical, reacción perióstica con masa asociada de tejidos blandos, además, lesión focal hipointensa en metafisis distal de fémur derecho (*Figura 1*). El TAC de tórax simple y contrastado muestra múltiples imágenes nodulares de distribución difusa en ambos campos pulmonares, sugestivos de enfermedad metastásica (*Figura 2*). Los estudios de PET/CT y gammagrafía ósea reportan lesiones hipercaptantes en fémur izquierdo, fémur derecho y campos pulmonares que confirman presencia de lesiones en fémur contralateral y metástasis pulmonar activa. Se toma biopsia por Trucut de lesión en muslo izquierdo, que confirma el diagnóstico de osteosarcoma convencional de alto grado y biopsia de fémur derecho que reporta tejido óseo sin alteración, libre de proceso neoplásico.

A pesar de este reporte se diagnostica osteosarcoma multicéntrico sincrónico, se inicia protocolo de quimioterapia neoadyuvante basado en Ifosfamida, Doxorubicina y dosis altas de Metotrexate, cirugía de control local (procedimiento quirúrgico-reconstructivo, cirugía de salvamento en fémur izquierdo)

y radioterapia para metástasis pulmonares. La patología postquirúrgica reporta 100 % de necrosis tumoral y los estudios de final de tratamiento (RNM y PET/CT) evidencian desaparición de lesiones en fémur derecho y disminución del número, tamaño y actividad de lesiones nodulares pulmonares (Figura 3).



Figura 1. Resonancia nuclear magnética de fémures. A) T2 Corte sagital fémur izquierdo; B) T2 Corte sagital fémur derecho; C) T1 Corte coronal fémures FSE; D) T1 Corte coronal fémures; E) T2 Corte axial y, F) T1 Corte axial.

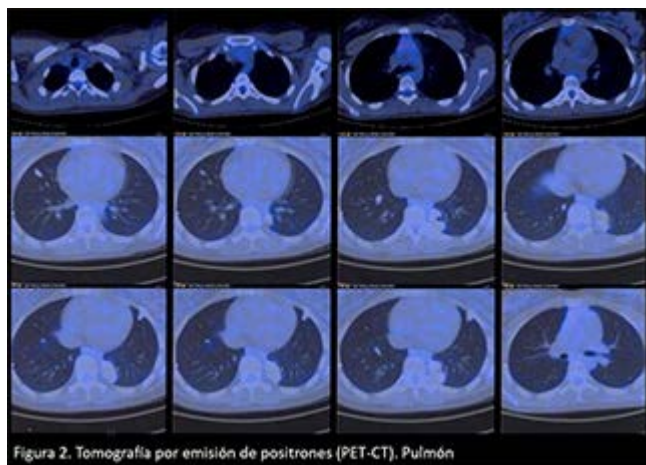


Figura 2. Tomografía por emisión de positrones (PET-CT). Pulmón.

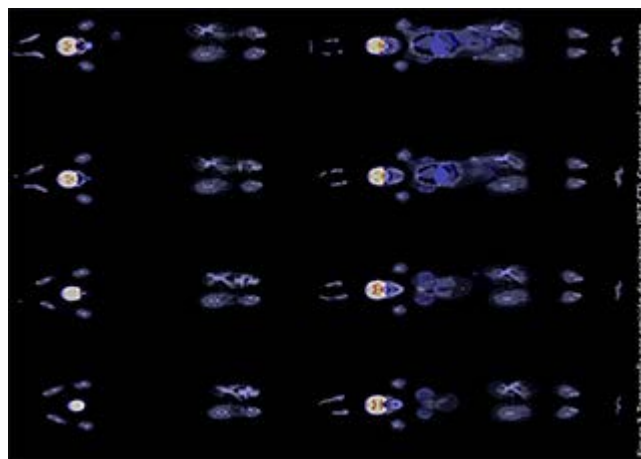


Figura 3. Tomografía por emisión de positrones (PET-CT). Corte coronal postratamiento.

Discusión

El osteosarcoma corresponde a un conjunto de neoplasias del tejido conjuntivo con alto potencial maligno, caracterizado por la capacidad de sus células mesenquimales tumorales de producir osteoide óseo. Su incidencia es baja, aproximadamente el 0.2 % de todos los cánceres; conforma el 20 % de las neoplasias malignas primarias de hueso y es el tumor óseo primario más frecuente en niños por encima del sarcoma de Ewing y el condrosarcoma, presentando dos picos, en la segunda y séptima década de la vida, siendo más frecuentes en el primer grupo, mientras que los segundos generalmente son secundarios a enfermedades óseas.^(3,4)

Se presenta con más frecuencia en el sexo masculino en un 60 % y afecta en mayor medida a la raza negra: el 80 % aparece localizado en los huesos alrededor de la rodilla y en el húmero proximal, en la epífisis o metáfisis. Aproximadamente el 20 % de los pacientes tienen metástasis o micrometástasis al momento del diagnóstico, principalmente en pulmón, seguido de tejido óseo ipsilateral (metástasis saltatorias), los ganglios linfáticos u otros órganos.^(5,6)

La etiología es desconocida, se relaciona con el periodo de crecimiento óseo acelerado y alteraciones óseas como infartos óseos, displasia fibrosa, radioterapia o quimioterapia previa, enfermedad de Paget, asociado al síndrome de Li-Fraumeni, retinoblastoma hereditario, síndrome de Rothmund-Thomson y los síndromes de Bloom. Sin embargo, en la actualidad carece de anormalidad molecular o translocación específica. Histológicamente los osteosarcomas se diferencian según el componente celular que predomina y se clasifican principalmente en osteoblástico (osteoide inmaduro) el más frecuente, condroblástico (matriz cartilaginosa) y fibroblástico.⁽²⁾

La presentación clínica depende de la localización y edad del paciente y consiste en aparición de masa dolorosa que puede comprometer tejidos blandos, dolor localizado constante que evoluciona progresivamente aumentando de intensidad, con frecuencia

relacionado a traumatismos previos y en algunos casos se presenta por fracturas patológicas.⁽²⁾

El diagnóstico se realiza por hallazgo incidental, generalmente en busca de fracturas óseas secundarias a trauma o sospecha de procesos infecciosos a través de radiografías simples donde se aprecia la destrucción ósea del patrón trabecular normal, focos escleróticos de formación ósea, reacciones periósticas y masas de tejidos blandos.⁽⁷⁾

Las imágenes de tomografía se utilizan para delimitar la matriz y la destrucción cortical, además de la detección de fracturas patológicas ocultas y enfermedad metastásica principalmente en parénquima pulmonar. Las imágenes de resonancia magnética se utilizan para evaluar afectación intramedular, los tejidos blandos y la relación de la neoplasia con las estructuras neurovasculares adyacentes. Ambos estudios son necesarios para la estadificación y planificación quirúrgica.⁽⁸⁾ En la gammagrafía ósea se aprecian las posibles metástasis intraóseas y metástasis no continuas. El PET/CT se utiliza principalmente para evaluar la respuesta tumoral a la quimioterapia.⁽⁸⁾

Los exámenes de laboratorio serológicos continúan en discusión, sin embargo, es habitual encontrar niveles elevados de fosfatasa alcalina y puede ser utilizada como marcador de respuesta al tratamiento; otros laboratorios que pueden estar elevados al momento del diagnóstico son el lactato deshidrogenasa y la eritrosedimentación. Siempre tienen que descartarse otras patologías óseas como el sarcoma de Ewing, tumores óseos benignos y osteomielitis crónica, como diagnóstico diferencial.^(3,4)

El principal objetivo terapéutico es la resección quirúrgica del tumor primario y/o metástasis, no obstante, la quimioterapia neoadyuvante tiene gran importancia ya que aumenta el porcentaje de necrosis tumoral al momento de la resección y erradica las micrometástasis con, mejoría en el pronóstico del paciente.⁽⁹⁻¹¹⁾

El pronóstico de estos pacientes depende de la localización y extensión de la neoplasia, siendo los huesos planos de mejor pronóstico y la presencia de metástasis óseas múltiples, el peor. Depende también del grado de necrosis

tumoral al momento de la resección, por lo que se considera de mejor pronóstico tumores con más del 90 % de necrosis.^(12,13)

Osteosarcoma multicéntrico: la primera vez que se describió una lesión sugestiva de osteosarcoma multicéntrico en la literatura fue en 1883 y aun no es claro su comportamiento tumoral; se desconoce si representa una diseminación metastásica temprana o un origen multicéntrico.⁽¹⁴⁾

El osteosarcoma multicéntrico es la aparición de más de un foco tumoral en el tejido óseo; es una presentación poco frecuente, con una incidencia del 1 al 2 % de todos los osteosarcomas. Se presenta principalmente en huesos largos, pero también pueden presentarse en vértebras, costillas y esternón, cráneo, manos y pies y epífisis. En comparación con el osteosarcoma convencional, se presenta en edades menores en promedio a los 12 años (5-15 años) con más frecuencia en el sexo masculino.^(15,16) Se ha asociado con mutaciones de p53 y retinoblastoma.^(17,18)

Tiene un patrón de crecimiento rápido y simétrico, las lesiones comparten el mismo tamaño y características histológicas y no se encuentra en asociación con la enfermedad de Paget o a exposición a radiación.^(15,19)

Se clasifica en sincrónico cuando los múltiples focos aparecen simultáneamente (cinco meses de la presentación inicial) o metacrónicos cuando aparecen secuencialmente (cinco meses después de la presentación inicial).⁽¹⁶⁾

Pueden presentarse dos o más focos tumorales discontinuos en el mismo hueso o en huesos adyacentes a través de una articulación, descritos en la literatura como metástasis saltatoria; la incidencia varía entre el 0,7 % y el 25 %.^(20,21)

La lesión de mayor tamaño encontrada se describe como el foco tumoral primario o dominante, los focos tumorales secundarios normalmente no son extraóseos y generalmente al momento del diagnóstico no presenta focos tumorales pulmonares, sin embargo, pueden evolucionar y ser muy agresivos convirtiéndose en metástasis pulmonares.⁽²²⁾ Las lesiones son muy escleróticas y no traspasan fácilmente la

corteza, su histología es la de un osteosarcoma osteoblástico convencional, generalmente muy esclerótico de alto grado.^(15,16)

El foco tumoral dominante y los focos metástasis tienen similar respuesta a la quimioterapia, lo que fortalece la hipótesis de un tumor primario con metástasis.^(9,23) Sin embargo, por su mayor capacidad de invasión tienen una pobre respuesta a la terapia multimodal con un curso rápido y mal pronóstico.⁽²⁴⁾ Los osteosarcomas sincrónicos se comportan de forma más agresiva que los osteosarcomas metacrónicos.⁽¹⁶⁾ La supervivencia para ambas presentaciones varía en las diferentes series de caso, en promedio es de aproximadamente 32.5 meses.^(25,26)

Conclusiones

El osteosarcoma multicéntrico es considerado como una presentación inusual de la enfermedad y constituye un reto diagnóstico para el clínico, debido a que requiere estudios a profundidad mediante imagenología para descartar focos ocultos. Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de osteosarcoma multicéntrico, quien recibe quimioterapia neoadyuvante acompañada de radioterapia para lesiones tumorales pulmonares y cirugía de salvamiento, resultando en remisión completa de la enfermedad, sin actividad tumoral activa en focos pulmonares ni progresión de la patología. Se concluye que un examen clínico e imagenológico riguroso como enfoque inicial del paciente con sospecha de osteosarcoma, puede ayudarnos a realizar un diagnóstico preciso que ayude a guiar el tratamiento y así mejorar su pronóstico, llevándonos a resultados clínicos favorables.

Aspectos éticos

Se obtuvo consentimiento informado del representante legal de la paciente, expuesto en este caso de forma explícita por medio de un formato de consentimiento informado, en donde nos da consentimiento de uso de la información clínica de la paciente. Esta revisión de caso clínico fue previamente autorizada por el comité de ética de la Clínica Blas de Lezo.

Fuente de financiación

Recursos propios de los autores.

Conflictos de interés

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

Colaboraciones

Ángel Castro Dajer y Víctor Andrés Rodríguez Balseca contribuyeron en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito. Kevin Andrés Montes Durango

y Soraya Paternina Palomo contribuyeron en la adquisición, análisis e interpretación de los resultados y escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Ángel Castro Dajer. Oncólogo Pediatra Universidad Nacional de Colombia.

Kevin Andrés Montes Durango. Médico general, Universidad de Cartagena.

Víctor Andrés Rodríguez Balseca. Médico general, Universidad de Cartagena.

Soraya Paternina. Oncóloga pediatra, Hospital Profesor A. Posada, Buenos Aires, Argentina.

Referencias

1. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. [Internet] 2008;113(7):1552–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.23776>
2. Taran SJ, Taran R, Malipatil NB. Pediatric osteosarcoma: An updated review. *Indian J Med Paediatr Oncol*. [Internet]. 2017;38(1):33–43. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0971-5851.203513>
3. Cooper G. Bone cancer. *Va Med Mon* (1918). 1951;78(12):654.
4. Farfalli G, Aponte Tinao L, Ayerza M. Actualización en osteosarcoma. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol*. 2009;74(1):85–101.
5. Santini Araujo E. Comportamiento Epidemiológico del Osteosarcoma en Población Mexicana durante los años 2005-2014. [Epidemiologic behavior of osteosarcoma in Mexican population from 2005 to 2014]. *Rev la Asoc Argentina Ortop y Traumatol*. [Internet]. 2016;81(3):227. Disponible en: <https://doi.org/10.15417/542>
6. López Roldán P, Álvarez Gómez S, González Pulido JL. Actualización del osteosarcoma para el médico de familia. *Semergen*. [Internet]. 2011;37(1):22–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2010.06.008>
7. Sánchez-Torres LJ, Rascón Álvarez O, Ruiz Tenorio A, Rodríguez Domínguez EA, Santos Hernández M. Caracterización epidemiológica y radiológica del osteosarcoma. *Gac Mex Oncol*. [Internet]. 2015;14(4):196–203. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.10.001>
8. Li J, Liu C, Ding T, Wu B, Chen F, Jin B. CT and MRI analysis of primary osteosarcoma in children. *Biomedical Research* [Internet]. 2017;28(15):6893–6. Disponible en: <https://www.alliedacademies.org/abstract/ct-and-mri-analysis-of-primary-osteosarcoma-in-children-8134.html>
9. Yuan G, Chen J, Wu D, Gao C. Neoadjuvant chemotherapy combined with limb salvage surgery in patients with limb osteosarcoma of enneking stage ii: A retrospective study. *Onco Targets Ther*. [Internet]. 2017;10:2745–50. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/OTT.S136621>
10. Yao W, Cai Q, Wang J, Gao S. Treatment of osteosarcoma around the knee in skeletally immature patients. *Oncol Lett*. [Internet]. 2017;5241–8. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6903>
11. Suárez A, Soto C, Gómez L, Gamboa Ó, Soto D, Escandón S, et al. Resultados del tratamiento de osteosarcoma convencional de alto grado en niños y adolescentes: análisis de supervivencia de una cohorte tratada sin metotrexato. *Rev Colomb Cancerol*. [Internet]. 2017;21(2):86–

94. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2017.04.001>
12. Salvo Aguilera L, Cavada Ch. G. Factores pronósticos de sobrevida de pacientes con osteosarcoma. *Rev Chil Ortop y Traumatol* [Internet]. 2016;57(1):3–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rchot.2016.01.001>
 13. Anderson ME. Update on Survival in Osteosarcoma. *Orthop Clin North Am* [Internet]. 2016;47(1):283–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2015.08.022>
 14. Amstutz HC. Multiple osteogenic sarcomata — Metastatic or multicentric? Report of two cases and review of literature. *Cancer*. [Internet]. 1969;24(5):923–31.
 15. Picci P, Manfrini M, Donati DM, Gambarotti M, Righi A, Vanel D, et al. Diagnosis of Musculoskeletal Tumors and Tumor-like Conditions. *Diagnosis of Musculoskeletal Tumors and Tumor-like Conditions*. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-29676-6>
 16. Corradi D, Wenger DE, Bertoni F, Bacchini P, Bosio S, Goldoni M, et al. Multicentric osteosarcoma: Clinicopathologic and radiographic study of 56 cases. *Am J Clin Pathol*. [Internet]. 2011;136(5):799–807. Disponible en: <https://doi.org/10.1309/AJCPoVoOATKCNAZP>
 17. Potepan P, Luksch R, Sozzi G, Testi A, Laffranchi A, Danesini GM, et al. Multifocal osteosarcoma as second tumor after childhood retinoblastoma. *Skeletal Radiol*. 1999;28(7):415–21.
 18. Iavarone A, Matthay KK, Steinkirchner TM, Israel MA. Germ-line and somatic p53 gene mutations in multifocal osteogenic sarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(9):4207–9.
 19. Rossier-Guillot LA, Tecualt-Gómez R, Amaya-Cepeda R, Barrera-García MI. Osteosarcoma multicéntrico sincrónico con múltiples tumores primarios o enfermedad metastásica. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta ortopédica Mex*. 2014;28(3):179–82. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2306-41022014000300006&lng=es.
 20. Kager L, Zoubek A, Kastner U, Kempf-Bielack B, Potratz J, Kotz R, et al. Skip metastases in osteosarcoma: Experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2006;24(10):1535–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.2978>
 21. Enneking WF. “Skip” metastases in osteosarcoma. 1975. *Cancer*. [Internet] 36:2192–2205. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.2820360937>
 22. General H. Embolia tumoral pulmonar masiva: Complicación mortal en un paciente con osteosarcoma extraesquelético. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Hosp Gen (Mex)*. [Internet]. 2005;68(2):82–5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=1968>
 23. Bacci G, Fabbri N, Balladelli A, Forni C, Palmerini E, Picci P. Treatment and prognosis for synchronous multifocal osteosarcoma in 42 patients. *J Bone Jt Surg - Ser B*. [Internet]. 2006;88(8):1071–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.88B8.17809>
 24. Yamamoto Y, Yamamoto N, Tajima K, Ohno A, Washimi Y, Ishimura D, et al. Characterization of human multicentric osteosarcoma using newly established cells derived from multicentric osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. [Internet]. 2011;137(3):423–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00432-010-0885-9>
 25. Yang P, Gilg M, Evans S, Totti F, Stevenson J, Jeys L, et al. Survival of osteosarcoma patients following diagnosis of synchronous skip metastases. *J Orthop* [Internet]. 2020;18:121–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jor.2019.10.003>
 26. Gok Durnali A, Paksoy Turkoz F, Ardic Yukruk F, Tokluoglu S, Yazici OK, Demirci A, et al. Outcomes of adolescent and adult patients with lung metastatic osteosarcoma and comparison of synchronous and metachronous lung metastatic groups. *PLoS One*. [Internet]. 2016;11(5):1–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152621>

Porfiria aguda intermitente: a propósito de un caso

Intermittent acute porphyria: on the purpose of a case.

» Ana Carolina Parada Cabal MD Esp.^{1*}



» Sandra Carolina Giraldo Lora MD Esp.¹



» Maria Isabel Rodríguez Castro Esp.¹



» Luis Fernando Daza MD²

» Lida Milena Araujo Cabrera MD Esp.²

» Iván Mauricio Llanos Arango MD Esp.²

» Daniel Ibagón Rengifo MD Esp.¹

» Liliana Mejía Zapata MD Esp.²

» José Fernando Gómez Urrego MD Esp.¹



¹ Universidad Libre, Cali, Colombia

² Fundación Clínica Infantil Club Noel

Recibido el 16 de noviembre de 2021; aceptado el 01 de febrero de 2022

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.381>

Resumen

Las porfirias son enfermedades metabólicas hereditarias por déficit enzimático parcial o total en la vía de síntesis del grupo hemo, lo cual lleva a acumulación de porfirinas y precursores tóxicos en los tejidos. La presentación clínica es heterogénea según la enzima afectada, con aumento en la excreción de las porfirinas y/o precursores, lo cual permite el diagnóstico. En el caso de porfiria aguda intermitente, se establece un déficit de porfobilinógeno deaminasa. El tratamiento se basa en aporte metabólico adecuado y suministro de hemina humana. Se describe el caso de una paciente de 17 años de edad con síntomas gastrointestinales recurrentes, desequilibrio hidroelectrolítico severo durante su hospitalización, con cambio de coloración de la orina a la exposición solar y porfirinas en orina aumentadas, por lo que se establece soporte metabólico y posteriormente tratamiento dirigido con hemina humana por la alta sospecha, obteniendo varios días después reporte de niveles elevados de ácido delta amino levulínico. Se concluye que, a pesar de ser un diagnóstico de exclusión, debe considerarse como diferencial, especialmente ante la recurrencia de la sintomatología, sin etiología común identificada y se hace necesario el rápido inicio de medidas generales y manejo dirigido con hemina humana.

* **Autor para correspondencia:** Ana Carolina Parada. Médica residente de tercer año de pediatría.

Correo electrónico: anaparadac95@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.381>

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 clave: Porfiria intermitente aguda; hemo; dolor abdominal; hiponatremia; hemina.

Abstract

Porphyrias are inherited metabolic diseases due to partial or total enzyme deficiency in the heme synthesis pathway, which leads to the accumulation of porphyrins and toxic precursors in the tissues. The clinical presentation is heterogeneous depending on the affected enzyme, with increased excretion of porphyrins and/or precursors, which allows diagnosis. In the case of acute intermittent porphyria, a deficit of porphobilinogen deaminase is established. Treatment is based on adequate metabolic intake and supply of human Hemin. The case of a patient of 17 years of age is described, with recurrent gastrointestinal symptoms, severe hydroelectrolytic imbalance during her hospitalization, with a change in the color of urine due to sun exposure and increased porphyrins in urine, for which it is established metabolic support and later directed treatment with human hemin due to the high suspicion, obtaining several days later a report of elevated levels of Delta Amino Levulinic Acid. It is concluded that despite being a diagnosis of exclusion, it should be considered as differential, especially in the event of recurrence of symptoms, with no common etiology identified, and the rapid initiation of general measures and directed management with human hemin is necessary.

Keywords: Porphyria, acute intermittent; heme; abdominal pain; hyponatremia; hemin.

Introducción

Las porfirias son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias por déficit parcial o total de una de las ocho enzimas que participan en la vía de biosíntesis del grupo hemo, que lleva a sobreproducción, acumulación de porfirinas y precursores tóxicos del hemo en los tejidos, desencadenando la presentación clínica y aumento en su excreción. La herencia es principalmente autosómica dominante. Según el órgano afectado por la acumulación, se pueden dividir en hepáticas o eritropoyéticas^(1,2) y de acuerdo con la correlación genotipo – fenotipo que se presente y cuál de las enzimas sea la afectada, se pueden dividir en porfirias no agudas (cutáneas) o agudas.⁽²⁾

El grupo de porfirias agudas comprende: secundaria a déficit de Ácido-5-Amino-Levulínico-D (ALA-deshidratasa), coproporfiria hereditaria, porfiria variegata y porfiria aguda intermitente.⁽³⁾ Su presentación clínica típica se da con crisis neurovisceralas caracterizadas por dolor abdominal severo, emesis, taquicardia e hipertensión, con algunos episodios severos que pueden complicarse con hiponatremia,

neuropatías periféricas que pueden generar parálisis, convulsiones y síntomas psiquiátricos. Se han descrito múltiples desencadenantes de las crisis como los medicamentos, cambios hormonales, ayuno o estrés.⁽¹⁾ La porfiria aguda intermitente tiene una incidencia de 0.5-10 por cada 100.000 personas, con presentación clásica entre la segunda y cuarta década de la vida; en muy pocos casos se da antes de la pubertad.⁽³⁾

La porfiria aguda intermitente se debe a una deficiencia parcial de la enzima porfobilinógeno deaminasa, que interviene en la formación de hidroximetilbilano (*Figura 1*), llevando a acumulación de sus precursores porfobilinógeno y ácido amino levulínico (ALA) principalmente en los hepatocitos.⁽⁴⁾ Todos los intermediarios de la vía del hemo son potencialmente tóxicos⁽⁵⁾ y por tanto su acumulación, en presencia de un desencadenante externo (cambios hormonales, estrés, reducción de la ingesta calórica, medicamentos que inducen el citocromo P450, cigarrillos o licor), conlleva a la transcripción o función de ALA-S e inducción de presentación clínica en estos pacientes.^(4,5)

Los mecanismos fisiopatológicos del dolor en esta enfermedad y su presentación clínica no

se comprenden con claridad, pero es evidente que consiste en la disfunción neuronal y autonómica, principalmente relacionados con la acumulación descrita.⁽⁵⁾ Las crisis agudas, en su mayoría, se manifiestan como una combinación

de dolor abdominal, síntomas mentales leves y disfunción autonómica.⁽⁶⁾

Se presenta el caso de una paciente de 17 años de edad con cuadro clínico de dolor abdominal, hiponatremia y cambios en el estado mental.

Se realizó una revisión exhaustiva de la historia clínica de la paciente durante su hospitalización, teniendo previa autorización del comité de ética de la institución pediátrica Fundación Clínica Infantil Club Noel.

Caso Clínico

Se trata de una paciente de 17 años y 5 meses de edad que consultó por cuadro de aproximadamente tres meses de dolor abdominal generalizado, asociado a dolor lumbar y múltiples episodios de emesis, que se exacerban en los últimos ocho días, además de notar cambios en la coloración de la orina, referida como “más oscura”.

Meses previos estuvo hospitalizada en otra institución en unidad de cuidados intensivos pediátricos por hiponatremia severa sintomática, dos episodios convulsivos con movimientos tónico clónicos generalizados y alteración posterior del estado de conciencia, requiriendo ventilación mecánica invasiva. Se había descartado neuroinfección y otras alteraciones que comprometieran el metabolismo del sodio. Como diagnóstico diferencial tomaron protoporfobilinógeno espontáneo que fue negativo, protoporfobilinógeno 12.1 - elevado (por encima del valor superior normal de referencia de laboratorio que es 2); uroporfirinas 48.5 mcg/24h (dentro de límites normales < 60 mcg/24h) y coproporfirinas 33.1 mcg/24h (< 160 mcg/24h). Cursó además con tiroiditis subaguda a la que se dio manejo con propranolol y al estabilizarse, se dio egreso.

Como antecedentes personales refiere fibromialgia y síndrome de Raynaud en seguimiento por reumatología pediátrica desde la etapa escolar; dolor abdominal recurrente de intensidad variable, adicionalmente apendicectomía y drenaje de peritonitis a los ocho años, sin antecedentes familiares de enfermedades crónicas o huérfanas conocidas.

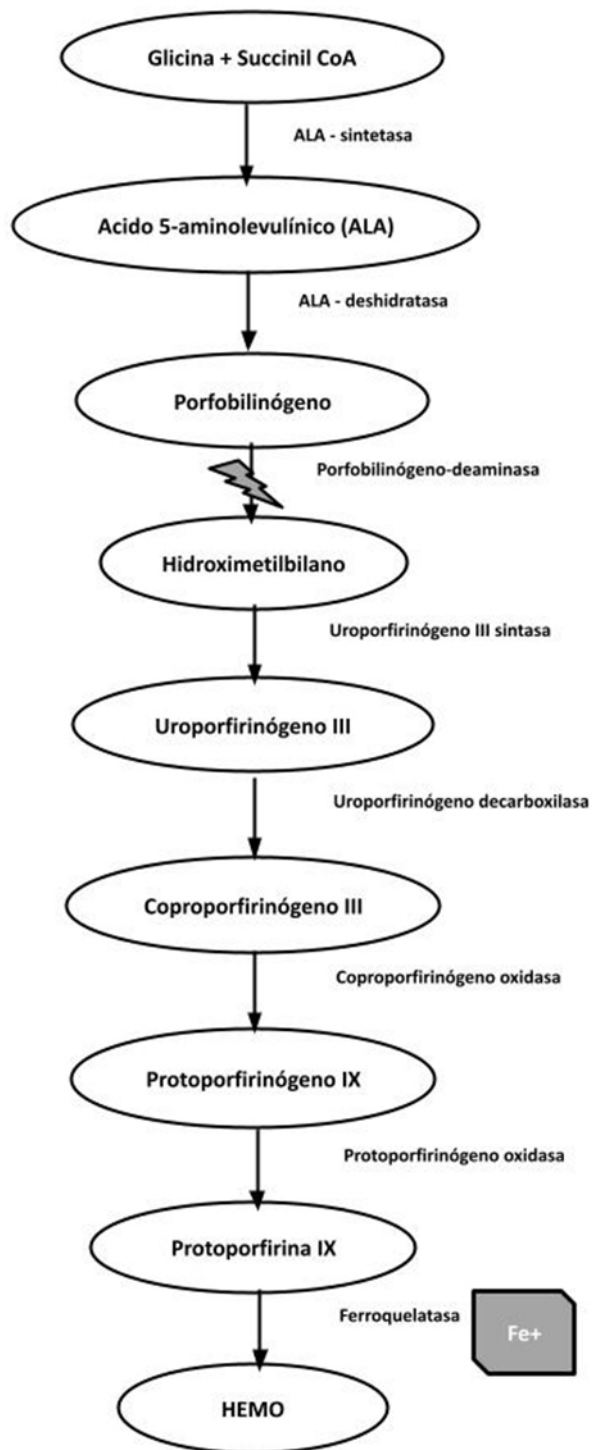


Figura 1. Metabolismo del grupo hemo y alteración en la porfiria aguda intermitente.

Tabla 1. Reporte de ayudas diagnósticas

	20/05/20	21/05/20	27/05/20	1/06/20
Sodio (mEq/ml)	139	-	119,6	132,3
Potasio (mEq/ml)	3,64	-	4,46	3,62
Cloro (mEq/ml)	100,7	-	83,8	96,4
Glicemia (mg/dl)	107	-	265,3	-
Leucocitos	3 590	-	9 600	6 190
Neutrófilos	1 420	-	6 390	3 090
Linfocitos	1 430	-	1 810	1 890
Hemoglobina (g/dl)	10,3	-	12,3	8,6
Hematocrito	32,4%	-	34%	25,6%
Plaquetas	216 000	-	200 000	191 000
Creatinina	0,56	-	-	-
Nitrógeno uréico	8,63	-	-	-
Extendido de sangre periférica	-	Glóbulos Rojos: Anisocitosis ligera, Microcitos: + Hipocromía: +.	-	-
Reticulocitos	-	12%	-	-
Transaminasas (U/L)	-	-	-	Glutámico pirúvica 168 Glutámico oxalacética 148,6
Tomografía computada de cráneo simple	-	-	Hipodensidades corticosubcorticales a nivel occipital bilateral, pueden estar en relación a encefalopatía posterior reversible a considerar complemento con resonancia magnética	-
Porfobilinogeno cuantitativo en orina de 24 horas	-	-	2,4 (límite superior normal 2)	-
Porfirinas cuantitativas en orina de 24 horas (mcg /24h)	-	-	Uroporfirinas: 117,4 ug / 24Horas (límite superior normal 60) Coproporfirinas 312,9 ug / 24 horas (límite superior normal 160)	-

**Figura 2.** Cambio en la coloración de la orina de la paciente por oxidación del porfobilinógeno a porfobilina.

Al examen físico de ingreso presenta dolor abdominal generalizado y dolor lumbar a la palpación, sin otros hallazgos patológicos. Ante este contexto clínico, la paciente se hospitaliza con sospecha de crisis de porfiria. Se tomaron paraclínicos con amilasas, lipasas y creatinquinasa en parámetros de normalidad; prueba de embarazo negativa, estudios para autoinmunidad negativos, estudios tiroideos normales, función renal sin alteraciones, pero con elevación de las aminotransferasas y ecografía de abdomen total sin evidencia de anomalías (Tabla 1). La endoscopia

digestiva alta reportó gastritis antral, sin úlceras, erosiones o sangrado activo, con histopatología dentro de límites normales, considerando manejo con inhibidor de bomba de protones. Ante la sospecha clínica se realiza prueba en orina espontánea de exposición a la luz, observando cambio en la coloración a un tono rojizo (Figura 2).

A pesar del manejo, persiste con dolor abdominal, anorexia y emesis que no mejora, así como con deterioro del estado neurológico con somnolencia, desorientación y deterioro intermitente de reacción a estímulos externos, además de hiponatremia severa hasta 119 meq/l, por lo cual se decide trasladar a la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Se inicia reposición por desorden hidroelectrolítico, administración de glúcidos entre 300-500 mg cada día y demás soporte metabólico, manejo antihipertensivo con propranolol y analgesia. En su evolución se adiciona presencia de hipertensión arterial y se realiza tomografía cerebral simple que muestra hipodensidades corticosubcorticales occipitales bilaterales, lo que en su contexto podrían asociarse con encefalopatía posterior reversible. Se realizan estudios dirigidos con porfobilinógeno en orina

en 24 horas de 2.4 (elevado respecto a valor de referencia) y uroporfirinas y coproporfirinas aumentados en orina. Paraclínicos significativos reportados en *Tabla 1*.

En junta médica con las especialidades se decidió, ante el riesgo de mortalidad o daño hepático y/o neuronal irreversible, alta sospecha clínica de porfiria aguda intermitente y demora del resultado del reporte del ALA-D, la formulación de hematina (hemina humana) a dosis 4 mg/kg/día, evidenciando notable mejoría clínica y estabilización de parámetros de laboratorio en los siguientes cinco días.

Posteriormente llega reporte ALA-D 13.2 mg/24 horas (rango de normalidad del laboratorio 1-7 mg/24 horas), lo que confirma el diagnóstico de la enfermedad.

Discusión

La mayoría de los pacientes con alteración heterocigota pueden permanecer asintomáticos durante toda su vida; los síntomas se presentan principalmente en mujeres y rara vez aparecen antes de la pubertad.⁽⁷⁾ Las manifestaciones más comunes consisten en dolor abdominal intenso y pobremente localizado (85-95 %)^(1,5) sin signos de irritación peritoneal, a menudo acompañado de náuseas, emesis, constipación, taquicardia, hipertensión, ansiedad y agitación,^(1,7) dolor y debilidad en extremidades (42-60 %).^(5,7) Se presenta también dolor torácico, cefalea o dolor cervical (50-52 %), neuropatía de nervios craneales (35-55 %) y neuropatía periférica (10-40 %)⁽⁵⁾ que puede progresar a cuadriparesia y dificultad respiratoria.⁽⁷⁾

Además, puede observarse orina oscura o rojiza, hiponatremia (25-60 %)⁽⁴⁾ por afectación hipotalámica y altos niveles de hormona antidiurética, que podría llegar a generar confusión, alucinaciones y convulsiones. La piel no suele verse afectada, pero en presencia de enfermedad renal avanzada, puede limitar la excreción de porfirina y elevar sus niveles plasmáticos, pudiendo generar lesiones con ampollas en la piel que se encuentre expuesta al sol.⁽⁷⁾

En cuanto a su diagnóstico se requiere un alto

grado de sospecha clínica inicialmente, dadas las crisis de naturaleza paroxística de aparición^(5,6) como fue mencionado; otro signo importante que soporte la sospecha, es el cambio de la coloración de la orina similar al “vino de Oporto” (por oxidación del porfobilinógeno a porfobilina en la orina).⁽⁵⁾ Un dato importante es la confirmación de aumento de los niveles de los precursores ALA y/o porfobilinógeno en orina (0-2 mg/L se considera normal) o aumento de excreción de porfirinas en orina o heces (uroporfirinas y coproporfirinas).^(5,6,8-10) El ALA permanece elevado en 61 % y el porfobilinógeno en 88 % de los casos en remisión. Mediante secuenciación directa del gen que codifica para HMB-sintasa (HMBS) puede identificarse una mutación a este nivel, teniendo en cuenta que estas pruebas no son necesarias para confirmar la enfermedad, pero si debe ofrecerse para consejería genética.⁽⁸⁾ Adicionalmente pueden encontrarse hallazgos como elevación de aminotransferasas (13%), hipomagnesemia e hipocalcemia.⁽⁴⁾ El manejo incluye analgésicos acordes con el nivel de dolor, desde paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos hasta opioides.⁽⁶⁾

En Colombia se han reportado algunos casos de esta patología en mujeres entre la tercera y quinta década de la vida. Torregrosa y colaboradores reportaron en 2011 una paciente de 25 años con cuadro de dolor abdominal sugestivo de apendicitis aguda, se llevó a apendicectomía y en el postquirúrgico inició dolor abdominal generalizado, hiponatremia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, coloración rojiza de la orina, disestesias, pérdida de fuerza en extremidades, agitación, alucinaciones visuales, taquicardia, polipnea, desaturación, cuadriparesia, arreflexia, falla respiratoria y crisis hipertensiva.⁽¹¹⁾ Bustos y colaboradores reportaron en el año 2019 el caso de una paciente de 40 años con cuadro de dolor abdominal, hiponatremia e hipopotasemia, taquicardia, hipertensión arterial persistente y posterior cuadriparesia flácida aguda; crisis convulsiva tónico-clónica generalizada y demostración de polineuropatía axonal mixta.⁽¹²⁾ Los dos casos anteriores recibieron manejo con hemina, logrando resolución de su

cuadro agudo. Adicionalmente, en 1988 Latorre y colaboradores realizaron una descripción de 37 pacientes con el diagnóstico de porfiria aguda intermitente entre 1974 y 1987, encontrando predominio en mujeres (62 %), en el grupo etario de 10 a 30 años (92 %), con sintomatología con la prevalencia que se asocia a continuación: dolor abdominal (78 %), emesis (68 %), constipación (65 %), diarrea (30 %), déficit motor periférico (78 %), retención vesical (49 %), parestesias (38 %), convulsiones (30 %), alteraciones de la consciencia (27 %), disfagia (27 %), disfonía (27%), trastornos visuales (11 %), ansiedad (43 %), depresión (22 %), trastornos de comportamiento (19 %), psicosis (11 %) e histeria (5 %), con mortalidad del 33 %.⁽¹³⁾

En el caso de nuestra paciente se había presentado sintomatología principalmente gastrointestinal de forma recurrente, complicada con desequilibrio hidroelectrolítico severo que llevó a deterioro de su estado neurológico, sin requerir maniobras avanzadas para su estabilización. La sospecha diagnóstica se incrementó con el cambio de coloración evidenciado con la exposición a la luz solar de la muestra de orina, hipertensión arterial, los hallazgos en tomografía computarizada cerebral sugestivos de encefalopatía posterior reversible, el reporte de excreción de porfirinas en orina aumentadas y niveles de ALA-D aumentados en orina.

El tratamiento se enfoca en lograr el control de las crisis, evitando el uso de factores precipitantes y así revertir la actividad de ALA-sintetasa,^(4,5) lo cual se logra evaluando mediante uso de medicamentos seguros, aporte adecuado y suficiente de carbohidratos y administración temprana de hematina.⁽⁵⁾ Es imprescindible la corrección de anomalías hemodinámicas, de líquidos y de electrolitos.⁽⁴⁾ Adicionalmente, se requiere una dieta alta en carbohidratos o infusiones de 300-500 gr/día vía oral o dextrosa al 10 %, para prevenir el ayuno.^(1,4-6) En taquicardia y prevención de arritmias, puede hacerse uso de betabloqueadores^(5,6) y los pacientes con insuficiencia respiratoria, pueden requerir ventilación mecánica.⁽⁶⁾

El manejo dirigido se suministra con

preparaciones de hemo (hemina), el cual se aísla y purifica a partir de concentrados de glóbulos rojos humanos⁽⁶⁾ administrándose en 30-60 minutos ⁽¹⁾ en dosis de 3-4 mg/kg (máximo 6 mg/kg) vía intravenosa durante dos a seis días consecutivos; después de la infusión, debe administrarse solución salina durante 10-15 minutos, buscando disminuir el riesgo de flebitis⁽⁴⁻⁶⁾ Se han desarrollado terapias emergentes como el Givosiran, terapéutica de interferencia de ARN, diseñada para bloquear la síntesis de la enzima ALA-S,⁽¹⁰⁾ el cual fue aprobado en noviembre de 2019 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos y en marzo de 2020, por la Comisión Europea / Agencia Europea de Medicamentos.⁽¹⁴⁾

En nuestra paciente se inició manejo multidisciplinario de soporte como es descrito en la literatura, sin embargo, por tratarse de una enfermedad huérfana, se solicitaba el registro previo de la paciente al listado de enfermedades huérfanas de nuestro país, lo cual retrasaría el tratamiento dirigido. Se realizó junta médica, reuniendo los criterios clínicos y paraclínicos de la paciente, logrando la obtención del medicamento hemina humana, con lo que se dio control de la crisis aguda, recibiendo varios días después de la resolución de este evento, el reporte de ALA-D incrementado en orina, confirmando el diagnóstico. Esta evolución satisfactoria también se presentó en los casos reportados en Colombia.

Conclusión

Las crisis de porfiria aguda intermitente simulan otros eventos de etiologías más comunes en la población pediátrica y si bien se trata de un diagnóstico de exclusión, se debería tener en cuenta en el diagnóstico diferencial, especialmente ante recurrencia de la sintomatología. Así mismo, es necesario ante la presencia del diagnóstico, establecer adecuadamente las medidas nutricionales, control hidroelectrolítico y regulación del estado cardiopulmonar, como pilares fundamentales que aportan a la resolución de esta entidad,

sin dejar de lado el manejo dirigido con hemina humana para el control de la sintomatología.

Agradecimientos

Al grupo de investigación en pediatría (GRINPED) de la Universidad Libre, Seccional Cali, por contribuir al seguimiento del desarrollo del estudio. A Solangi Mosquera, referente y gestora social de enfermedades huérfanas de la Secretaría de Salud Pública Municipal de Santiago de Cali, quien colaboró con la consecución del medicamento en un tiempo oportuno para el caso de nuestra paciente.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado en el registro 192 del Comité de Ética en Investigación de la Fundación Clínica Infantil Club Noel, el proyecto se ajusta a la Resolución 8430 del 04 de octubre de 1993, contó con el consentimiento verbal y por escrito del representante legal de la paciente para la publicación.

Fuente de financiación

Ninguna institución aportó económicamente al estudio, los gastos fueron asumidos por los

investigadores.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del presente documento.

Colaboraciones

Ana Carolina Parada contribuyó con la dirección del estudio, escritura del manuscrito y revisión y recopilación de la literatura.

Sandra Carolina Giraldo y María Isabel Rodríguez contribuyeron en la revisión de la historia clínica y la escritura del manuscrito.

Luis Fernando Daza contribuyó en la revisión de la historia clínica y la revisión del manuscrito.

Lida Milena Araujo contribuyó en la escritura y revisión crítica del manuscrito.

Iván Mauricio Llanos y Daniel Ibagón contribuyeron en la revisión crítica de la literatura y del manuscrito.

Liliana Mejía contribuyó en la recopilación de bibliografía y revisión del manuscrito.

José Fernando Gómez contribuyó con la dirección metodológica del estudio y la revisión crítica del manuscrito.

Referencias

1. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol* [Internet]. 2017 Feb;176(4):527–38. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.14459>
2. Kauppinen R. Porphyrias. *Lancet*. [Internet]. 2005;365(9455):241–52. Disponible en: doi: 10.1016/S0140-6736(05)17744-7.
3. Siegesmund M, Van Tuyl Van Serooskerken AM, Poblete-Gutiérrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: Current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2010;24(5):593–605. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2010.08.010>
4. Spiritos Z, Salvador S, Mosquera D, Wilder J. Acute intermittent porphyria: Current perspectives and case presentation. *Ther Clin Risk Manag*. [Internet]. 2019;15:1443–51. Disponible en: doi: 10.2147/TCRM.S180161.
5. Cardenas JL, Guerrero C. Acute intermittent porphyria: general aspects with focus on pain. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2018;34(7):1309–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1435521>
6. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet*. [Internet]. 2015;8:201–14. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/TACG.S48605>.
7. Ramanujam VMS, Anderson KE. Porphyria diagnostics-part 1: A brief overview of the porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet*. [Internet]. 2015 Jul;86:17.20.1-17.20.26. Disponible en: 10.1002/0471142905.hg1720s86
8. Yang J, Chen Q, Yang H, Hua B, Zhu T, Zhao Y, et al. Clinical and Laboratory Features of Acute Porphyria: A Study of 36 Subjects in a Chinese Tertiary Referral Center. *Biomed Res Int*. [Internet]. 2016;2016:ID3927635 1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2016/3927635>
9. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E, Graziadei G, et al. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: Recommendations for diagnosing acute porphyrias. *Eur J Intern Med*. [Internet]. 2014;25(6):497–505. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.03.011>
10. Gonzalez-Aseguinolaza G. Givosiran — Running RNA Interference to Fight Porphyria Attacks. *N Engl J Med*. [Internet]. 2020;382(24):2366–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2010986>
11. Torregrosa L, Ayala JC, Cervera S, Villa C. La porfiria aguda intermitente y el cirujano: un reto diagnóstico: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Cirugía*. [Internet]. 2011;26(2):131–7. Disponible en: <https://www.revistacirugia.org/index.php/cirugia/article/view/171>
12. Bustos J, Vargas L, Quintero R. Acute intermittent porphyria: A case report. *Biomedica*. [Internet]. 2020;40(1):14–9. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.4767>
13. Latorre G MA. Porfiria intermitente aguda. *J Bras Med*. [Internet]. 2000;78(6):90–2. Disponible en: <http://actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/05-1988-03.pdf>
14. Neeleman RA, Wensink D, Wagenmakers MAEM, Mijnhout GS, Friesema ECH, Langendonk JG. Diagnostic and therapeutic strategies for porphyrias. *Neth J Med*. [Internet]. 2020;78(4):149–60. Disponible en: <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=2219>



Mesotelioma testicular: a propósito de un caso en el Hospital Universitario San Ignacio

Testicular mesothelioma: About a case at the San Ignacio University Hospital.

» Valentina Ursida-Serrano MD Esp.^{1*}



» Paola Andrea Pinilla-Chaves MD Esp.¹

¹ Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Recibido el 04 de octubre de 2021; aceptado el 28 de diciembre de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.379>

Resumen

Los mesoteliomas son tumores malignos poco frecuentes que pueden afectar la pleura, el pericardio, el peritoneo y la túnica vaginal testicular. El mesotelioma testicular es una entidad extremadamente rara, que comprende menos del 5 % de todos los mesoteliomas, por lo que no existe un protocolo de tratamiento específico y, por ende, el manejo adyuvante aún no está del todo definido y se basa predominantemente en los esquemas utilizados en el manejo del mesotelioma pleural. Se presenta el caso de un paciente masculino en la octava década de la vida, con antecedente de masa escrotal derecha de más de dos años de evolución, a quien se le realizan estudios histopatológicos, con hallazgo de mesotelioma testicular.

Palabras clave: Mesotelioma; testículo; invaginaciones cubiertas de la membrana celular; hidrocele testicular; quimioterapia.

Abstract

Mesotheliomas are rare malignant tumors that can affect the pleura, pericardium, peritoneum, and testicular tunica vaginalis. Testicular mesothelioma is an extremely rare entity, comprising less than 5% of all mesotheliomas. Being a rare entity, there is no specific treatment protocol and, therefore, adjuvant management is not yet fully defined and is predominantly based on the schemes used in the management of pleural mesothelioma. We present the case of a male patient in the eighth decade of life with a history of a right scrotal mass of more than two years of evolution, who underwent histopathological studies, with a finding of testicular mesothelioma.

* **Autor para correspondencia:** Valentina Ursida. Internista, Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Correo electrónico: ursidavalentina78@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.379>

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/>

Keywords: Mesothelioma; testis; cell membrane covered invaginations; testicular hydrocele; chemotherapy.

Introducción

Los mesoteliomas son tumores malignos poco frecuentes que pueden afectar la pleura, el pericardio, el peritoneo y la túnica vaginal testicular.⁽¹⁻²⁾ El mesotelioma testicular es una entidad extremadamente rara, que comprende menos del 5 % de todos los mesoteliomas.⁽³⁻⁴⁾ La incidencia de mesotelioma extrapulmonar es de 2.1 casos por millón de habitantes y del mesotelioma testicular es de 0.2 casos por millón de habitantes.⁽⁵⁾

Se desconoce la etiología de los mesoteliomas a nivel testicular, sin embargo, se sugiere que el trauma, la inflamación y la exposición al asbesto (presente hasta en el 50-70 % de los pacientes) juegan un papel fundamental en su desarrollo.⁽¹⁾

La mayoría de los pacientes con esta entidad se encuentran entre la sexta y octava década de la vida y presentan síntomas inespecíficos que incluyen hidrocele (49.5 %) y/o masa testicular indolora (39 %).⁽²⁾ Es una entidad poco frecuente; no existe un protocolo de tratamiento específico y, por ende, el manejo adyuvante aún no está del todo definido y se basa predominantemente en los esquemas utilizados en el manejo del mesotelioma pleural.

Se desconocen las características genómicas y los cambios genéticos de las células tumorales durante la progresión de esta enfermedad, sin embargo, la secuenciación del genoma completo en muestras tumorales, evidencian la presencia de mutaciones significativas de C a T y de T a C y la amplificación del número de copias en los cromosomas 1 y 12. También se identifican algunas mutaciones en genes asociados al mesotelioma, como KIF25, AHNAK y PRDM2.⁽⁶⁾

A continuación, se presenta el caso de un paciente masculino en la octava década de la vida con antecedente de masa escrotal derecha de más de dos años de evolución, a quien se le realizan estudios histopatológicos, con hallazgo de mesotelioma testicular.

Presentación de caso

Paciente masculino de 72 años, con antecedente de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, quien consultó al servicio de urgencias por cuadro clínico de

tres años de evolución consistente en sensación de masa escrotal derecha. Durante la valoración manifestó que había consultado en el año 2018 a otra institución hospitalaria por dicho cuadro, donde realizaron orquidectomía derecha, posterior a lo cual no completó estudios ni seguimiento clínico. Para este momento, no se había revisado el estudio patológico derivado de dicha intervención.

Al examen físico se evidenció masa a nivel de escroto derecho de aproximadamente de 3x3 cm, además de conglomerado en región inguinal derecha. Se realizó ecografía testicular derecha con evidencia de masa escrotal de aspecto neoplásico con adenomegalias inguinales derechas sospechosas de compromiso metastásico, algunas de ellas con cambios necróticos.

Adicionalmente, se solicitó tomografía de abdomen con contraste donde se encuentra masa en hemiescroto derecho de 33 mm, adenomegalias y conglomerados ganglionares metastásicos a nivel inguinal derecho de 60x65 mm y en la cadena ilíaca externa de 56x41 mm. Se realiza tomografía de tórax con contraste, con evidencia de nódulos pulmonares con densidad de tejidos blandos en lóbulos inferiores de aspecto sospechoso de extensión secundaria, además de ganglios calcificados mediastinales y granulomas calcificados de aspecto residual.

Se revisan placas histológicas extrainstitucionales donde se evidencia tumor compatible con mesotelioma papilar infiltrante, con red testicular y epidídimo con compromiso tumoral y necrosis presente cerca del 50%. Se realizaron marcadores de inmunohistoquímica que mostraron positividad con CK7 (*Figura 1*), WT1 (*Figura 2*), Calretinina y D2-40 (*Figura 3*) en las células tumorales e índice de proliferación celular KI67 del 10 %.

Se comentó caso en junta multidisciplinaria de oncología clínica, donde se consideró que, teniendo en cuenta compromiso metastásico a nivel pulmonar y ganglionar, el paciente era candidato a manejo con quimioterapia sistémica con pemetrexed y cisplatino, la cual fue iniciada con adecuada tolerancia y respuesta clínica.

A la fecha el paciente ha recibido seis ciclos de cisplatino pemetrexed con buena tolerancia, con toxicidad principalmente dada por astenia y adinamia, sin compromiso renal o hematológico significativo.

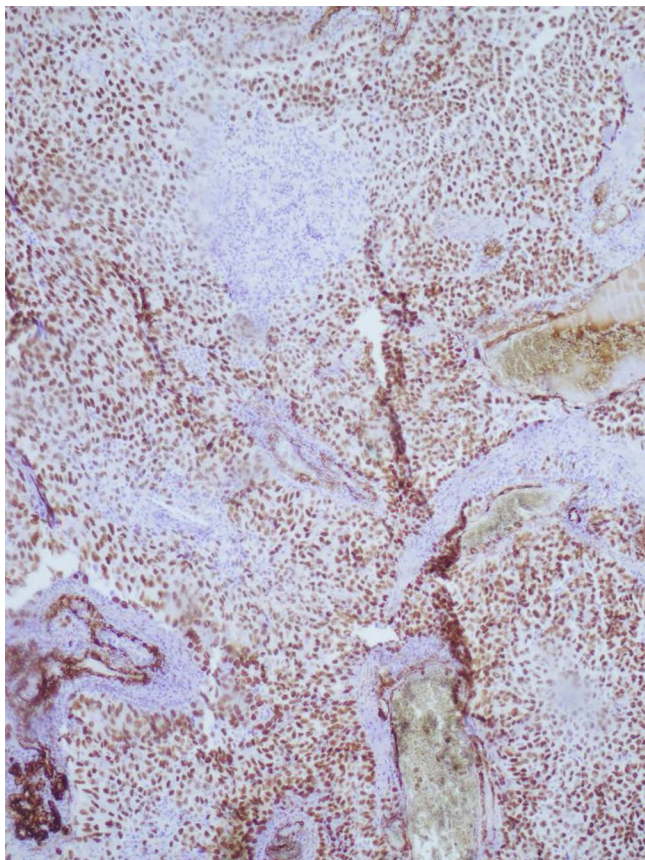


Figura 1. Marcador de inmunohistoquímica positivo CK7.

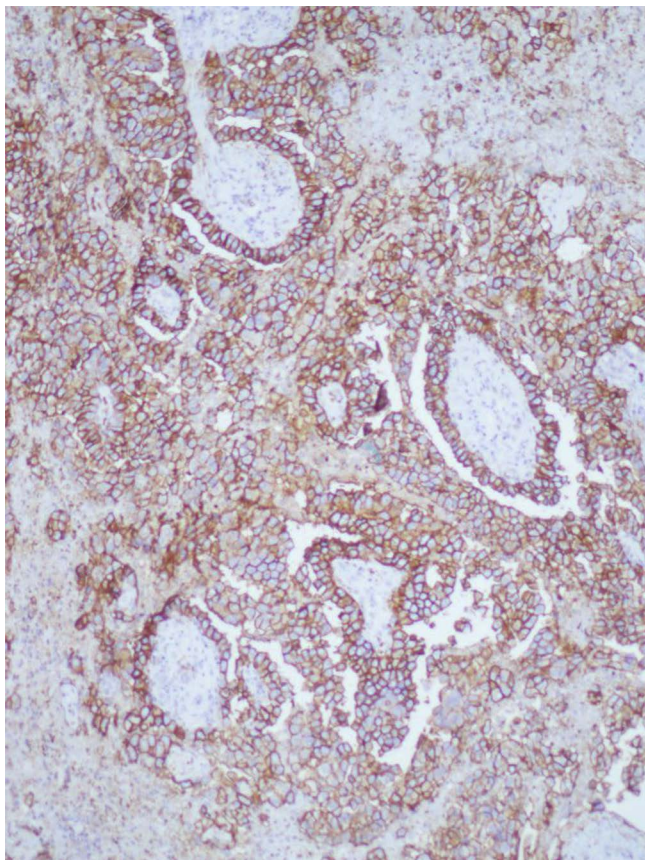


Figura 3. Marcadores positivos Calretinina y D2-40.

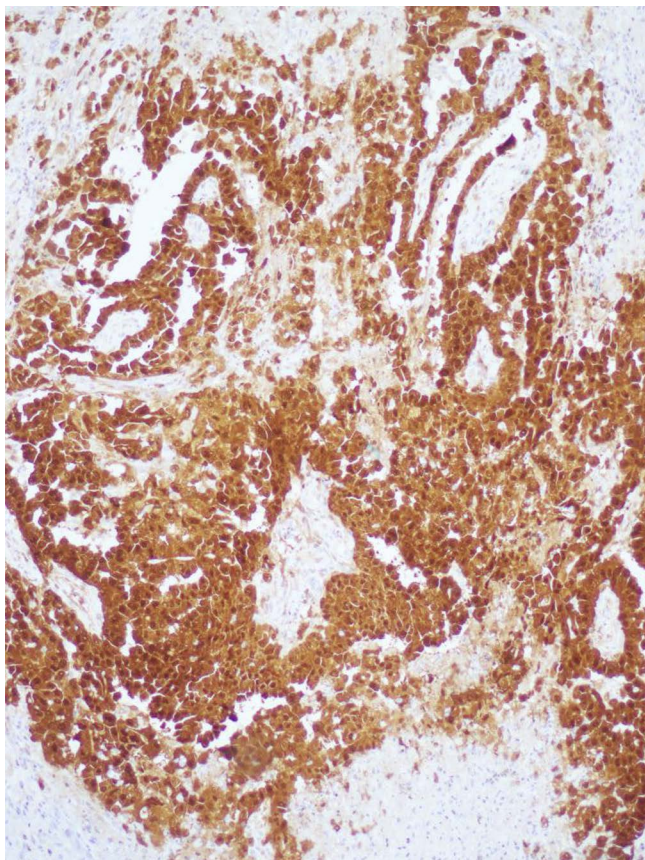


Figura 2. Marcador de inmunohistoquímica positivo WT1.

Clínicamente el paciente ha manifestado mejoría con disminución del linfedema de miembros inferiores y reducción del compromiso ganglionar inguinal en alrededor de 9 cm.

Se realizaron estudios imagenológicos en el curso del sexto ciclo, donde se evidenció enfermedad estable por criterios RECIST.

Ante el comportamiento clínico se pretende dejar en mantenimiento con pemetrexed, con la intención de reducir riesgo de nefro y hematotoxicidad.

Discusión

El mesotelioma es un tumor poco frecuente que se origina a partir de la mutación de las células mesoteliales que forman el revestimiento de órganos como el pulmón, el corazón, el peritoneo y el testículo.

El primer caso de mesotelioma testicular fue descrito por Barbera y Rubino en 1957⁽⁷⁾ y desde este momento menos de 300 casos han sido reportados hasta el 2021.⁽⁵⁾

No existe un signo clínico patognomónico del mesotelioma testicular y el diagnóstico es incidental en

la mayoría de los casos, durante el abordaje de otras patologías urológicas. Se presenta con frecuencia en pacientes con antecedente de hidrocele (49.5 %) hernia inguinal (5.9 %) y masa paratesticular (39 %). El síntoma más común es la inflamación de los testículos y la presencia de masa indolora.

Algunos casos se han asociado a la exposición al asbesto, sin embargo, hay pocos estudios de investigación sobre esta localización del mesotelioma.

Se puede clasificar en tejido epitelial, quístico y mixto. La estructura papilar de este tumor es la más frecuente en la túnica vaginal.⁽⁸⁾ En cuanto al diagnóstico histopatológico, la reactividad para marcadores de inmunohistoquímica como la calretinina y las citoqueratinas WT-1 y D2, son altamente sugestivas de mesotelioma, como se observó en el estudio patológico de nuestro paciente.

Una de las mayores dificultades, como se pudo observar en el presente caso clínico, es que la mayoría de estos tumores son diagnosticados intra o postoperatoriamente mediante análisis histopatológico. Son tumores agresivos, con mal pronóstico, dada la alta frecuencia de compromiso metastásico y más del 50 % de recurrencias locales o a distancia.

El manejo actual disponible para el mesotelioma testicular son la escisión quirúrgica completa mediante orquidectomía, radioterapia y quimioterapia.⁽⁹⁾ En el caso de que se documente compromiso a nivel de ganglios linfáticos inguinales, se sugiere la disección de los mismos;⁽¹⁰⁾ sin embargo, a pesar de manejo quirúrgico y terapia adyuvante, el pronóstico es pobre.⁽¹¹⁾

La evidencia respecto a esquemas de quimioterapia, radioterapia o combinaciones en el escenario adyuvante es controversial y deriva de pequeñas series descriptivas principalmente. Otros esquemas de quimioterapia evaluados incluyen doxorubicina y ciclofosfamida con una evidencia también débil y se tendrá que poner en una balanza al tratarse de una población mayor que seguramente puede llegar a tener comorbilidades que limiten su uso. En general, las series más recientes sugieren utilizar algoritmos de tratamiento similares a los de mesoteliomas pleurales o peritoneales, por su mayor experiencia.⁽¹²⁾

En el caso de nuestro paciente, si bien presentaba metástasis a nivel de nódulos linfáticos en cadena inguinal potencialmente resecables, se documentó también compromiso neoplásico a nivel pulmonar de forma tardía por ausencia de seguimiento clínico posterior a resección quirúrgica, por lo cual se

consideró inicio de quimioterapia sistémica como parte del manejo oncológico.

En cuanto a qué se hubiera podido mejorar en el paciente en particular para evitar mayor carga de enfermedad, es importante insistir en la revisión postoperatoria de las patologías, pues esto hubiera generado alertas al personal sanitario para realizar un seguimiento más estrecho, con el fin evitar las secuelas derivadas de la recaída como el linfedema y la instauración de un tratamiento precoz con menor carga de enfermedad. Es probable que el tratamiento hace tres años hubiera sido el mismo, dada la pobre evidencia respecto a la adyuvancia.

Conclusión

El mesotelioma testicular es una entidad clínica infrecuente y agresiva, con un espectro de presentación clínica variable y muchas veces inespecífica, cuyo diagnóstico es fundamentalmente histopatológico.

Es primordial tener un alto índice de sospecha, la consulta temprana, la confirmación histológica y el tratamiento oportuno, definiendo en qué casos se podría considerar la adyuvancia a la luz de la evidencia actual, teniendo en cuenta la alta tasa de recurrencia local y a distancia.

Aspectos éticos

De acuerdo a la Declaración de Helsinki y las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud contenidas en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, el presente caso clínico fue avalado por el Comité de Ética del Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, Colombia. El paciente autorizó publicación de caso e imágenes mediante consentimiento informado.

Fuente de financiación

Ninguna

Conflictos 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

Valentina Ursida Serrano y Paola Andrea Pinilla contribuyeron en la concepción y diseño del estudio, la adquisición, análisis e interpretación de los resultados y la

escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Valentina Ursida Serrano. Internista, Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Paola Andrea Pinilla. Oncóloga Clínica, Unidad de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Referencias

- Nazemi A, Nassiri N, Pearce S, Daneshmand S. Testicular Mesothelioma: An Analysis of Epidemiology, Patient Outcomes, and Prognostic Factors. *Urology*. [Internet] 2019;126:140-144. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2019.01.009>.
- Mezei G, Chang ET, Mowat FS, Moolgavkar SH. Epidemiology of mesothelioma of the pericardium and tunica vaginalis testis. *Ann Epidemiol*. [Internet] 2017;27:348-359.e11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.04.001>.
- Zhang N, Fu N, Peng S, Luo X. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: a case report and literature review. *Mol Clin Oncol*. [Internet] 2017;10:53-1056. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1450>.
- Plas E, Riedl C, Pfluger H. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis. *Am Cancer Soc*. [Internet] 1998;83:2437-2446. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-2001-12499>.
- Mrinakova B, Kajo K, Ondrusova M, Simo J, Ondrus D. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis. A clinicopathologic analysis of two cases with review of the literature. *Klin Onkol*. [Internet] 2016;29:369-374. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.1860>.
- Zhang S, Zhang Q, Sun Q, Tang J, Chen J, Ji N, Zheng Y, Fang F, Lei W, Li P, Zhang N. Genome Evolution Analysis of Recurrent Testicular Malignant Mesothelioma by Whole-Genome Sequencing. *Cell Physiol Biochem*. [Internet] 2018;45(1):163-174. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000486355>.
- Barbera V, Rubino M. Papillary mesothelioma of the tunica vaginalis. *Cancer*. [Internet] 1957;10:183-189. Disponible en: [10.1002/1097-0142\(195701/02\)10:1<183::aid-cn-cr2820100127>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195701/02)10:1<183::aid-cn-cr2820100127>3.0.co;2-1)
- Chekol SS, Sun CC. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: diagnostic studies and differential. *Arch Pathol Lab Med*. [Internet] 2012;136:113-117. Disponible en: <https://doi.org/10.5858/arpa.2010-0550-RS>.
- Arda E, Arıkan MG, Cetin G, Kuyumcuoglu U, Usta U. Malignant mesothelioma of tunica vaginalis testis: macroscopic and microscopic features of a very rare malignancy. *Cureus*. [Internet] 2017;9:e1860. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.1860>.
- Akin Y, Bassorgun I, Basara I, Yucel S. Malignant mesothelioma of tunica vaginalis: an extremely rare case presenting without risk factors. *Singapore Med J*. [Internet] 2015;56:e53-e55. Disponible en: <https://doi.org/10.11622/smedj.2015053>.
- Chen J-L, Hsu Y-H. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis: a case report and literature review. *Kaohsiung J Med Sci*. [Internet] 2009;25:77-81. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1607-551X\(09\)70177-9](https://doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70177-9).
- Sebbag J, Yan H, Shmookler B, Suggarbaker P. Malignant mesothelioma of the male genital tract: report of two cases. *Urol Oncol*. [Internet] 2001;6:261. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1078-1439\(01\)00123-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1078-1439(01)00123-5).



Cáncer gástrico: historia natural y factores de riesgo

Gastric cancer: natural history and risk factors

» Tania Liseth Pérez Cala, MSc. ^{1*}



» Alejandra Cardona Estepa ¹



» Alonso Martínez, MSc, PhD ¹



¹ Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

Recibido el 31 de agosto de 2021; aceptado el 21 de febrero de 2022

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.372>

Resumen

Las enfermedades crónicas no transmisibles, incluido el cáncer, están sobrepasando a las enfermedades infecciosas como la principal amenaza de salud en países como Colombia. La economía colombiana está creciendo rápidamente, conduciendo al aumento en la calidad de vida. Este crecimiento se acompaña de cambios como: aumento del tabaquismo, estilos de vida sedentarios, consumo de alcohol, hábitos alimentarios no saludables, mayor exposición a contaminantes ambientales cancerígenos y envejecimiento de la población, lo que explica el aumento de los casos de cáncer relacionados con factores de riesgo prevenibles. Esto diverge de lo encontrado en países desarrollados, en donde la mortalidad específicamente para el cáncer gástrico muestra tendencia al descenso, ya sea como resultado de su detección temprana, por intervenciones preventivas, o por acceso a terapias efectivas. Por esto es importante desarrollar estudios que ayuden a determinar y caracterizar todas las variantes implicadas en la aparición y desarrollo de esta enfermedad en el país. El cáncer gástrico es un problema de salud pública en Colombia, presentando la mortalidad más alta por cáncer. Esta enfermedad es multifactorial y de larga evolución, se caracteriza por no presentar síntomas o signos específicos. Son necesarias las investigaciones orientadas a disminuir la carga de este cáncer, mediante la reducción del riesgo y por medio de la identificación de los posibles factores involucrados. Considerando la necesidad de recopilar información que permita identificar los factores involucrados en el desarrollo del cáncer gástrico en la región, se realizó esta revisión que busca recopilar la literatura publicada sobre factores de riesgo.

Palabras Clave: Neoplasias gástricas; factores de riesgo; estómago; gastropatías; carcinogénesis.

* **Autor para correspondencia:** Tania Liseth Pérez. Bacterióloga, Magister en Ciencias Básicas Biomédicas, miembro del grupo de investigación Bacterias & Cáncer, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Correo electrónico: tania.perez@udea.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.372>

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

Noncommunicable chronic diseases, including cancer, are overtaking infectious diseases as the main health threat in countries like Colombia. Colombian economy is growing rapidly leading to an increase in the quality of life. This growth is also related to an increase in smoking, sedentary lifestyle, alcohol consumption, unhealthy eating habits, exposition to carcinogenic environmental pollutants, urbanization, and elderly population. All of these explain the higher number of cancer cases related to preventable risks. However, this differs from findings in developed countries, wherein the mortality of gastric cancer, specifically, decreases due to early detection, preventable interventions, or effective therapies. Due to these reasons, it is important to research the variables involved in the determination, onset, and development of the disease in the country. Gastric cancer is a public health problem in Colombia with the highest cancer related mortality. Gastric cancer is also a multifactorial, long standing, asymptomatic, and no-specific symptoms disease. In Colombia, it is necessary to carry out research aimed at reducing the burden of this disease. Moreover, this can be achieved by reducing the risk and identifying the possible factors involved. Considering the necessity to compile information that allows us identifying the different factors involved in the development of gastric cancer in the region, a topic review was made for compiling the published literature on some risk factors.

Keywords: Stomach neoplasms; risk factors; stomach; stomach diseases; carcinogenesis.

Introducción

El cáncer gástrico (CG) se define como el crecimiento tumoral maligno de las células gástricas; se origina por cambios en el epitelio que recubre la mucosa del estómago. El CG se caracteriza por no presentar síntomas ni signos específicos, así que cualquier indicio de enfermedad gástrica en población de riesgo se considera sospechosa de cáncer. Entre los síntomas más comunes están epigastralgia, ardor y sensación de acidez y en estadios avanzados de la enfermedad anorexia, anemia, pirosis y hemorragias digestivas. Al analizar la sintomatología se encuentran pacientes sintomáticos y asintomáticos.⁽¹⁾

El CG en el mundo ocupa el quinto puesto en incidencia (1.089.103) y el tercero en mortalidad (768.793).⁽²⁾ Los hombres siguen siendo los más afectados, presentando el doble de incidencia comparado con las mujeres. A pesar de la disminución en los casos en las últimas décadas, principalmente en los países desarrollados, la mortalidad se mantiene principalmente en población masculina.⁽²⁾ Las tasas de incidencia del CG varían entre países, las más altas están

en el Este asiático, Latinoamérica y Europa Oriental^(2,3) Al igual que la incidencia, las mayores tasas de mortalidad se registran en el Este de Asia, Centro y Este de Europa, y Sur y Centroamérica. Los países Latinoamericanos con las tasas más altas de incidencia y mortalidad son Chile, Perú, Ecuador y Colombia.^(3,4) En Colombia según GLOBOCAN 2020, el CG ocupó el cuarto lugar de incidencia (8.214) y el primero en mortalidad (6.451).⁽²⁾

Estas variaciones son atribuibles a diferencias en la prevalencia de la infección con *H. pylori*, a los estilos de vida, los hábitos alimenticios, las condiciones socioeconómicas y cambios en la preservación de los alimentos.^(5,6) Las cifras de incidencia y mortalidad pueden ser disminuidas conociendo los factores de riesgo implicados en la historia natural del CG, que en la mayoría de los casos pueden ser prevenibles.⁽⁷⁾

Anatomía y fisiología gástrica

El estómago es la porción dilatada del tubo digestivo y se divide en cinco regiones: cardias, fondo, cuerpo, antro y píloro. El cardias es distal a la unión gastroesofágica, está seguido

por cuerpo y fondo, que comprenden cerca del 80% del órgano. El antro es proximal al esfínter pilórico y separa al estómago del duodeno (Figura 1A)⁽⁸⁾ y tiene cuatro capas: la mucosa que se relaciona con la luz del estómago y está en contacto con el jugo gástrico, sigue la submucosa, la cual está recubierta por la capa muscular y por último, la serosa (Figura 1B).⁽⁸⁾

La mucosa gástrica está constituida por tres subcapas: la primera es el epitelio cilíndrico simple que actúa como recubrimiento produciendo moco; sigue la lámina propia conformada por glándulas gástricas y tejido conectivo subyacente y, por último, la muscularis mucosae constituida de músculo liso. El recubrimiento epitelial se invagina en la mucosa y forma fositas gástricas, en estas desembocan de cinco a siete glándulas fúndicas de la lámina propia. Cada glándula va desde la muscularis mucosae a la base de la fosita. Estas glándulas se subdividen en tres partes: 1) istmo, 2) cuello y 3) base, que se componen a su vez de seis tipos de células: de revestimiento de la superficie, parietales (oxínticas), regenerativas, mucosas del cuello, principales (cimógenas) y células enteroendocrinas (Figura 1C). La distribución de estas células varía en las cinco regiones del estómago.⁽⁹⁾

El estómago segrega jugos gástricos compuestos principalmente de enzimas proteolíticas y HCl, encargados de la

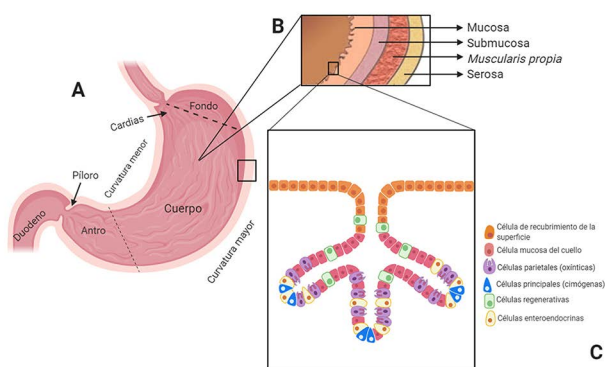


Figura 1. Partes del estómago A) Regiones del estómago y estructuras relevantes. B) Capas del estómago desde la luz intestinal hasta el exterior. C) Estructura de una glándula oxíntica normal.

desnaturalización de las proteínas y la absorción de nutrientes; además, disminuye la cantidad de microorganismos ingeridos y previene posibles infecciones porque el pH <2 limita la colonización y supervivencia bacteriana. Para evitar que el HCl y el pepsinógeno provoquen daños, algunas células producen una mucosidad que recubre el epitelio. Mientras que en la luz gástrica se mantiene el pH <2, en la superficie de la mucosa, la capa de moco mantiene el pH entre 6 y 7.⁽¹⁰⁾ Esto es posible porque el moco permite el flujo del HCl desde las células parietales al lumen y retiene los iones bicarbonatos conservando el pH casi neutro.⁽¹¹⁾ La capa de moco está compuesta de las mucinas MUC1, MUC5AC, MUC5AB y MUC6.⁽¹¹⁾

Historia natural del Cáncer Gástrico

El desarrollo del CG es un proceso multifactorial, complejo y de larga evolución⁽¹²⁾ Pelayo Correa en 1975 y actualizaciones posteriores,^(13,14) describió la historia natural del CG, conocida como “cascada de Pelayo Correa”, aplicable solo para el AC-TI.⁽¹³⁾ La infección por *H. pylori*, junto con factores alimenticios, ambientales y genéticos, inician la transformación de la mucosa normal a gastritis superficial, que por la persistencia del daño, pasaría a gastritis crónica atrófica multifocal y en un porcentaje progresivamente decreciente de pacientes a metaplasia intestinal (completa o incompleta), displasia (bajo y alto grado) y finaliza en el CG (Figura 2).⁽¹⁵⁾

Tahara (1995 y 2004) describió múltiples

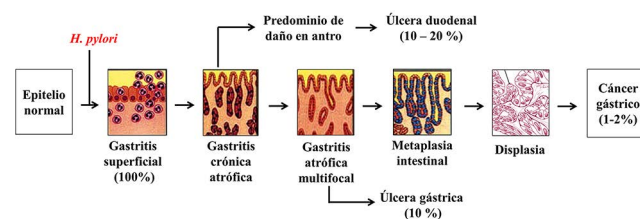


Figura 2. Modelo de carcinogénesis gástrica de Pelayo Correa (Tomado con permiso de Piazzuelo MB, Correa P. Gastric cancer: Overview. Colomb. Med. 2013;44(3):192-201).

alteraciones genéticas que se acoplaban con los cambios morfológicos descritos por Correa,^(16,17) estableciendo un modelo de carcinogénesis del CG. Los AC-TI y TD comparten algunas de estas alteraciones, pero difieren en muchas de ellas, indicando que tienen vías de desarrollo diferente⁽¹⁸⁾ En el 2014, el Consorcio de Investigación del Atlas del Genoma del Cáncer (The Cancer Genome Atlas Research Network - CGARN) propuso una clasificación molecular del CG con base en el perfil genético en cuatro subtipos: virus Epstein Barr positivos, con inestabilidad microsatelital, genéticamente estables y con inestabilidad cromosómica. Cada uno tiene un patrón de alteraciones diferentes en genes implicados en el crecimiento, proliferación, diferenciación, reparación y muerte celular.⁽¹⁹⁾

Gastritis crónica atrófica

La gastritis crónica atrófica (GCA) se considera la lesión precursora del AC-TI; se caracteriza por inflamación crónica en la mucosa y la lámina propia, donde se observa infiltrado de predominio linfocitario con presencia o ausencia de polimorfonucleares neutrófilos que a menudo se localizan interepitelialmente, afectando el cuello de las glándulas gástricas (Figura 1C). En la GCA se observan procesos regenerativos de las glándulas con disminución en el número y tamaño de estas, así como hiper cromasia celular, mayor relación núcleo/citoplasma y atrofia glandular;^(20,21) se acompaña de bajos niveles de pepsinógeno I, que disminuyen paralelamente con el grado de atrofia y pérdida de las glándulas oxínticas; además, se presenta hiposecreción ácida favoreciendo la colonización bacteriana y la formación de carcinógenos.⁽²²⁾ La atrofia sea multifocal o de origen autoinmune se asocia con el desarrollo de CG.⁽²³⁾

Metaplasia Intestinal

La metaplasia intestinal (MI) es el reemplazo

de las células de la mucosa gástrica por células tipo intestinales; la transformación es inducida por múltiples factores y con frecuencia está precedida de GCA. Macroscópicamente se observa la mucosa pálida con pérdida del color normal y aspecto perlado. La MI se diagnostica por hematoxilina-eosina y se clasifica en dos tipos.^(8,24) La metaplasia completa (tipo I) se parece al epitelio normal del intestino delgado, que contiene células caliciformes productoras de mucina ácida y enterocitos con borde en cepillo. La metaplasia incompleta (tipo II) muestra una mezcla desordenada de células caliciformes de forma irregular (células mucosas intermedias intestinales e inmaduras) que contienen sialomucinas y sulfomucinas ácidas. La metaplasia incompleta se divide en dos subtipos: IIa y IIb, este último se diferencia por la presencia de sulfomucinas en células no caliciformes (mucinosas).^(8,24)

Displasia

La displasia se distingue por la transformación de la MI a un epitelio neoplásico. Si las células neoplásicas no traspasan la membrana basal y permanecen en el compartimiento epitelial, se clasifica como displasia. Esta es la lesión precursora de CG más próxima al estadio de carcinoma intramucoso.⁽²⁴⁾ Las evidencias muestran que la displasia presenta alteraciones moleculares similares a los carcinomas invasivos y alto riesgo de progresar a cáncer invasivo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) acuñó el término de neoplasia no invasiva o neoplasia intraepitelial para la displasia; este mismo tipo de lesión recibe el nombre de “adenoma” en la clasificación japonesa.⁽²⁵⁾

La displasia se divide en dos grupos: bajo y alto grado; el primero se caracteriza por tener núcleos basales y conservar la polaridad celular, mientras que el segundo muestra arquitectura glandular distorsionada, incremento en la relación núcleo-citoplasma (pleomorfismo nuclear), hiper cromasia, pérdida de la polaridad nuclear, pseudoestratificación, desaparición del

estroma y en ocasiones se observan mitosis.⁽²⁶⁾ A mayor grado de displasia, mayor es el riesgo de desarrollar CG.^(26,27)

Cáncer Gástrico

Existen diferentes tipos de CG: los adenocarcinomas, los tumores del estroma gastrointestinal (Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST), los tumores carcinoides y el linfoma gástrico del tejido linfoide asociado a mucosas (Mucose-Associated Lymphoid Tissue - MALT).⁽¹⁾ Los tumores MALT corresponden al 7 % de los CG, los GIST representan el 2 % y se originan en las células intersticiales de Cajal; los carcinoides son responsables del 3 % y se originan de las células productoras de hormonas de la mucosa. Los carcinoides se localizan en cualquier lugar del tracto digestivo, sin embargo, hasta el 70 % de los casos se presenta en el estómago. Los adenocarcinomas son el tipo de cáncer más frecuente (95 %), se originan en las células de la mucosa gástrica y según la clasificación de Lauren se dividen en dos tipos histológicos, el intestinal (TI) o diferenciado y el difuso (TD) o indiferenciado.⁽²⁸⁾

El adenocarcinoma TI (AC-TI) macroscópicamente puede ser polipoide, ulcerado o infiltrante.^(12,15) En la histología se observan células conectadas, lo que permite ver estructuras en forma de túbulos y glándulas, similares a las encontradas en la mucosa intestinal normal. Las células del AC-TI se caracterizan por presentar en sus membranas complejos proteicos formados por CTNNB1 (Cadherin-associated Protein, Beta 1, anteriormente llamada β -catenina) y CDH1 (Cadherin 1), que confieren cohesión intercelular, permiten conservar la polaridad y conservan la capacidad de producir fosfatasa alcalina.⁽¹⁵⁾ Los AC-TI se subdividen según la estructura glandular y la capacidad de producir mucinas en folveolar, intestinal y mixto.⁽⁸⁾

El AC-TI se localiza por lo general en el cuerpo, es más común observarlo en zonas con metaplasia intestinal incompleta y tiende a

realizar diseminación hematogena y metástasis en hígado. Estudios clínico-epidemiológicos demuestran que es más frecuente en países con alta incidencia en CG, en hombres y en personas de raza negra; a medida que aumenta la edad es mayor el riesgo de desarrollarlo.⁽²⁵⁾ La reducción de las cifras de incidencia mundial de CG se debe a la disminución de casos del AC-TI. Las edades de diagnóstico oscilan entre los 50 y 70 años de edad.⁽³⁾ Este tipo tumoral se encuentra con mayor frecuencia en Colombia con el mismo patrón de distribución que en otras poblaciones de alta incidencia.^(3,29,30)

Los adenocarcinomas tipo difuso (AC-TD) se caracterizan por ser infiltrantes, generando engrosamiento de la pared gástrica, fenómeno que se expande con el tiempo y termina por transformar el estómago en un tubo rígido, lo que se conoce como “linitis plástica”. Las células son redondas con núcleos frecuentemente compactados contra la membrana celular por la abundante cantidad de mucina intracitoplasmática, generando la apariencia característica de “células en anillo de sello”. Estas tienen la capacidad de introducirse a la pared gástrica, debido a la falta de cohesión intercelular ocasionada por la ausencia de CDH1; este crecimiento infiltrante resulta en la reacción desmoplásica, que en ocasiones invade el esófago y el duodeno.⁽³¹⁾

El AC-TD se localiza por lo general en el cardias y el fondo del estómago;⁽³⁾ hace con frecuencia metástasis a peritoneo, no muestra variación geográfica, aunque ocurre más en áreas endémicas, en jóvenes, en personas con antecedentes familiares de cáncer y tiene mal pronóstico. La incidencia no ha variado en las últimas décadas, aunque parece ir en aumento.^(3,32)

Factores de riesgo

Los cambios que ocurren en la célula para iniciar la carcinogénesis dependen de interacciones de factores endógenos y exógenos del hospedero. Los factores genéticos

Tabla 1. Algunos factores de riesgo relacionados con el CG intestinal y difuso

Intestinal	Difuso
Sexo masculino	Edad
Edad	Raza
Polimorfismos en citoquinas proinflamatorias	Historia familiar
Infección por <i>H. pylori</i>	Mutaciones en CDH1

pueden predisponer a una parte de la población, mientras que factores ambientales aceleran o desaceleran la progresión de la carcinogénesis. Entre los factores exógenos se encuentra la alta ingesta de sal, infección por *H. pylori*, consumo de alcohol, exposición a nitrosaminas y nitroamidas y el tabaquismo. En los factores endógenos están la susceptibilidad genética y mutaciones, en algunos casos heredadas (Tabla1).⁽³³⁾

Factores exógenos

Ingesta de sal

Varios estudios concluyeron que alimentos con alto contenido de sal aumentan la respuesta inflamatoria e incremento de la síntesis del ADN y proliferación celular.^(34,35) Adicionalmente, demostraron que los alimentos con grandes contenido de sal como el encurtido y las conservas, contienen sustancias químicas que reaccionan en el estómago produciendo carcinógenos.⁽³⁶⁻³⁸⁾ Estudios epidemiológicos realizados en zonas de alta incidencia de CG determinaron asociación entre el alto consumo de sal y el riesgo de desarrollar la enfermedad^(36,37) En el sureste asiático, el riesgo de desarrollar CG se asocia con la alta ingesta de pescado salado (estilo cantones).^(35,36) En Colombia, Gómez y colaboradores, asociaron el consumo excesivo de sal con el desarrollo de CG [OR 5.56 IC 95 % 1.8-17.1 (p=0.01)].⁽³⁹⁾

Infección por *H. pylori*

Esta bacteria es un bacilo gramnegativo, curvo, de 3.5 µm de longitud y 0.5 µm de diámetro, microaerófila, flagelada y capaz de colonizar el moco que cubre el epitelio gástrico. La bacteria fue descrita por Giulio Bizzozero en 1892,⁽⁴⁰⁾ sin embargo, solo hasta 1983 se logró

aislar y cultivar a partir de biopsias gástricas por Barry Marshall y John Warren, desde entonces, se acepta que es el agente etiológico causal de enfermedades gastroduodenales.⁽⁴¹⁾

La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (International Agency for Research on Cancer - IARC) clasificó a *H. pylori* como carcinógeno tipo 1, con base en estudios epidemiológicos en diferentes poblaciones.⁽⁴²⁾ Estos demostraron que el riesgo de desarrollar CG en individuos infectados era entre 2.8 a 6 veces mayor al compararlos con pacientes no infectados.^(25,43) Además, *H. pylori* ocupa el primer lugar como agente infeccioso asociado al cáncer según cifras de GLOBOCAN 2020, con 810.000 casos de cáncer atribuibles a este agente.⁽⁴⁴⁾ La infección se relaciona con bajo nivel socioeconómico, carencia de servicios públicos, hacinamiento y poca higiene, que contribuyen a la diseminación bacteriana.^(3,45) En países en vía de desarrollo como Colombia es más frecuente el AD-TI, esto sugiere que existe alta prevalencia de la infección por *H. pylori* porque este tipo de CG se asocia con esta bacteria.^(39,46,47) Los mecanismos por los cuales *H. pylori* produce CG se agrupan en directos e indirectos. Entre los indirectos se encuentra, por ejemplo, la inflamación crónica y entre los directos los factores de virulencia bacteriana⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

Según el sitio de colonización por parte de *H. pylori* (antro o cuerpo) y el tiempo de evolución de la GCA es posible que se desarrollen tres tipos de lesiones: úlcera duodenal, gástrica y/o CG. Cuando la GCA se localiza en el antro hay secreción normal de HCl o hiperclorhidria, esto favorece el desarrollo de la úlcera duodenal. Pero si la GCA se localiza en el cuerpo, se da hipoclorhidria y permite la colonización por otras bacterias, manteniéndose la inflamación de forma constante y generando pangastritis,

esto conduce a la aparición de úlcera o CG. Por ello, estas dos enfermedades se asocian con la pangastritis y su incidencia aumenta con la extensión y gravedad de la GCA.⁽⁵¹⁻⁵³⁾

H. pylori ingresa vía oral y alcanza la luz estomacal ácida (pH ~1,5) donde es capaz de sobrevivir por pocos minutos, entonces migra hacia la superficie del epitelio impulsándose por los flagelos para penetrar y atravesar la capa de moco que recubre el estómago y encontrar un medio apropiado (pH >4) cercano al epitelio gástrico. La bacteria inicia la colonización produciendo ureasa y α -anhidrasa carbónica para generar amoníaco y HCO_3^- alterando el pH; esto crea un microambiente que favorece la multiplicación bacteriana.⁽⁴⁹⁾ Una vez en la capa de moco y con el microambiente apropiado entra en contacto con la célula por medio de adhesinas como SabA, BabA y OipA. Después de esto, la bacteria inicia la formación del sistema de secreción tipo IV (CagL) y la expresión de moléculas efectoras como la toxina vacuolizante (VacA) y la citotoxina asociada al gen A (CagA). Estas últimas alteran el normal funcionamiento del epitelio gástrico lo que conduce a la pérdida de la polaridad celular, la liberación de nutrientes y la producción de citoquinas como IL-8.⁽⁵⁴⁾

El hospedero desencadena una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por infiltración de polimorfonucleares generando gastritis activa. *H. pylori* se protege de las especies reactivas de oxígeno (ROS) a través de enzimas como catalasa, superóxido dismutasa y arginasa que limitan la producción de óxido nítrico de las células del sistema inmune. A diferencia de otras bacterias, el lipopolisacárido y la flagelina no provocan respuestas inflamatorias, limitando la respuesta inmune. Esto conduce a la creación del estado inflamatorio crónico.⁽⁵⁵⁾

Nitrosaminas y nitroamidas

Las N-nitrosaminas (NA) y N-nitroamidas (NAD) son compuestos nitrosos (NOC) descritos en 1863 por Anton Geuther,⁽⁵⁶⁾ pero fue solo hasta 1937 y 1956 cuando se demostraron sus efectos carcinógenos.^(57,58) Las NA y NAD se forman por la reacción de un agente nitrosante

con una amina o amida secundaria.⁽⁵⁹⁾ Estas comparten una estructura general, un grupo nitroso ($-\text{N}=\text{O}$) unido a un átomo de nitrógeno ($-\text{N}-\text{N}=\text{O}$), aunque existen diferentes tipos de estas, de 300 evaluadas cerca del 90 % se clasificaron como cancerígenas de la categoría 2A por la IARC.^(60,61)

El nivel de exposición a las NA y NAD depende de la dieta, el estilo de vida y la ocupación de la persona, esto puede ocurrir por vía exógena o endógena. La primera es a través de la ingesta de NA preformadas presentes en alimentos o humo del tabaco, o también por exposición laboral o uso de cosméticos.^(62,63) La presencia de estas en los alimentos se debe a métodos de conservación (curado, ahumado, deshidratado y salazón). Las principales fuentes de NA y NAD son los productos de estos procesos, además de las bebidas a base de malta como la cerveza y en menor medida el whisky.⁽⁶⁰⁾ La segunda se presenta cuando a partir de precursores provenientes de la dieta son sintetizadas en el estómago o el intestino. En el intestino, los NOC se forman por la microbiota, mientras que en el estómago se forman debido a la catálisis química del ambiente ácido o la catálisis biológica por crecimiento bacteriano.⁽⁶³⁾

El CG se asocia con la alta ingesta de alimentos cocinados al carbón y en horno de leña porque se genera NA o se incrementa el contenido de nitratos (NO_3^-) que son reducidos a nitrito (NO_2^-) por la microbiota de la boca y el estómago,^(56,57) lo que termina en la producción de NA y NAD endógenas. Bajo ciertas circunstancias -p. ej., en gastritis crónica-, los nitritos se oxidan a agentes nitrosantes (N_2O_3 , N_2O_4), estos reaccionan con aminas secundarias para formar NA.^(60,64)

Otro factor involucrado con la presencia de NA y NAD es la residencia del individuo en lugares de suelo volcánico y/o en zonas agrícolas. El suelo volcánico tiene alto contenido de NO_3^- y NO_2^- , estos se filtran a aguas de pozos y/o subterráneas, que posteriormente son consumidas por las personas.^(66,67) Por su parte, los suelos agrícolas son ricos en NO_2^- por el uso de fertilizantes para abonar la tierra.⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾ Esto explicaría por qué las regiones montañosas de

Latinoamérica presentan más casos de CG.⁽⁷¹⁻⁷³⁾

La exposición constante y prolongada a NA genera mutaciones y aductos en el ADN.^(74,75) Las NA son mutagénicas porque convierten sustancias electrofílicas en agentes alquilantes, capaces de reaccionar con las bases nitrogenadas del ADN, lo que podría iniciar el proceso de carcinogénesis.^(76,77) Las NA tiene la capacidad de reaccionar con el ADN en diferentes sitios, aunque por lo general, la alquilación se da en la guanina.⁽⁷⁷⁾ Por otro lado, en los estudios que evaluaron el papel de las NA y NAD en la metilación de genes no se encontró ninguna asociación.⁽⁷⁶⁾

Habito etílico

La IARC en 2010, registró que había evidencia suficiente entre el consumo habitual de alcohol y el riesgo de desarrollar AC-TI.^(78,79) El alcohol altera el microambiente gástrico produciendo efectos nocivos por mecanismos múltiples y complejos relacionados al contacto directo de la mucosa gástrica con etanol o su metabolito el acetaldehído y también por componentes no alcohólicos presentes en algunos licores. De las bebidas alcohólicas se ha estudiado el efecto en: 1) alteración de la motilidad gástrica; 2) alteración de la producción de ácido gástrico y, 3) daño directo e indirecto de la mucosa.⁽⁸⁰⁾

El etanol es metabolizado por la alcohol deshidrogenasa (ADH), catalasa o citocromo P450-2E1 (CYP2E1) en acetaldehído; este se oxida por medio de la aldehído deshidrogenasa (ALDH) en acetato. La IARC clasificó como carcinógeno grupo 1 al acetaldehído. La concentración de este en el estómago se afecta por la colonización de *H. pylori*, así como por polimorfismos en los genes que codifican las enzimas metabolizantes del alcohol tisular, especialmente la ALDH2.⁽⁸⁰⁾ Si bien el etanol en sí no es cancerígeno, los efectos directos de este incluyen: disrupción de las membranas celulares de la mucosa; deshidratación y efectos citotóxicos que producen la liberación del contenido celular, lo que inicia o aumenta la respuesta inflamatoria y daño en la mucosa gástrica.⁽⁸¹⁾ Además, la presencia de N-nitrosodimetilamina en cerveza,

whisky y otras bebidas alcohólicas se considera como posible agente carcinógeno.⁽⁸²⁾

Hábito del tabaquismo

La IARC en 2002, clasificó al tabaco como cancerígeno tipo 1.⁽⁸³⁾ El tabaco tiene más de 4800 sustancias químicas, de estas, 69 se consideran cancerígenas. El foco de estudio se centra en cuatro grupos: benzopirenos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas y aminas heterocíclicas.⁽⁸³⁾ El humo del tabaco contiene óxidos de nitrógeno que reaccionan con la nicotina y forman nitrosaminas específicas como la N-nitrosornicotina y 4-(metilnitrosamina) 1-(3-piridil)-1-butanona que inician, promueven o amplifican el daño oxidativo en el ADN.⁽⁸³⁾ El consorcio internacional The stomach cancer pooling (StoP) Project confirmó el efecto perjudicial, aunque modesto, del tabaquismo sobre el riesgo de CG y proporcionó estimaciones sobre las relaciones dosis-riesgo y duración-riesgo, mostrando disminución del riesgo después de dejar de fumar. Estos datos son relevantes para la implementación de programas de prevención primaria de CG.⁽⁸⁴⁾

El tabaquismo disminuye los niveles de prostaglandinas y promueve la acumulación de los neutrófilos en la mucosa gástrica.⁽⁸⁵⁾ Además, se ha demostrado que la nicotina potencia los factores gástricos agresivos y atenúa los protectores, así como aumenta las secreciones de ácido y pepsina, la motilidad gástrica, el reflujo duodeno-gástrico de sales biliares, el riesgo de infección por *H. pylori*, los niveles de ROS, el factor activador de plaquetas y la secreción de vasopresina.⁽⁸³⁾ Estudios recientes muestran que el riesgo de CG se incrementa con la intensidad y la duración del tabaquismo, además de relacionarse con la hipermetilación de genes.^(84,86) Los fumadores desarrollan cáncer con mayor frecuencia en la región del cardias.⁽⁸⁷⁾ Aunque los mecanismos por los cuales el tabaco o la nicotina afectan a la mucosa gástrica no se han dilucidado completamente, la evidencia disponible respalda la hipótesis de que la nicotina es perjudicial para esta mucosa.⁽⁸³⁾

Obesidad

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles, por lo tanto, es un problema de salud pública. Actualmente se ha relacionado con cáncer en al menos 13 sitios anatómicos, incluyendo el estómago.⁽⁸⁸⁾ El índice de masa corporal (IMC) en 30-35 duplica el riesgo, e índices >30 triplican el riesgo de cáncer de la unión gastroesofágica como el CG en el cardias.⁽³²⁾ El metaanálisis de Poorolajal et al., basado en 25 estudios encontró asociación directa entre el sobrepeso y la obesidad como factores de riesgo para el desarrollo de CG (OR, 1.14; IC del 95 %: 1.03 a 1.26; I²=41 %).⁽⁸⁹⁾

Radiación

Se ha mencionado que radiaciones tales como la radiación gamma son importantes en el desarrollo de CG,⁽⁹⁰⁾ así como agentes quimioterapéuticos como la procarbazona. En Japón, se estableció por un seguimiento a los sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki que la radiación era un factor de riesgo para CG.⁽³³⁾

Factores endógenos

La mayoría de los CG que se presentan son esporádicos, esto significa que se dan por factores de riesgo ambientales y susceptibilidades genéticas. Estas últimas llegan a afectar procesos relacionados con: protección de la mucosa, respuesta inflamatoria e inmunológica, metabolismo de carcinógenos, reparación del ADN y control de la proliferación celular. La variabilidad de las tasas de incidencia de CG en el mundo se asocia en algunos casos con polimorfismos en genes claves, como aquellos que codifican para mucinas, péptidos treifol y proteínas esenciales para la protección de la mucosa;^(91,92) genes relacionados con la respuesta inflamatoria como las interleuquinas (IL), especialmente la IL-1, y del metabolismo gástrico, entre otros.^(54,93) En la última década se publicaron varios estudios sobre la influencia de genes relacionados con la respuesta inflamatoria y su interacción con *H. pylori*;^(94,95)

muchos de estos demuestran la relación entre la presencia de estas variantes y el aumento de la producción de interleuquinas, sin embargo, no hay suficientes estudios prospectivos que evalúen si el efecto es diferente según el tipo de CG.⁽⁹⁵⁾

Edad

Según datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results Program - SEER 2016-2018 aproximadamente el 0.8 % de la población será diagnosticada con CG en algún momento de su vida, riesgo que se incrementa con la edad. El promedio de edad de diagnóstico de esta enfermedad es entre 65-74 años.⁽⁹⁶⁾

Sexo y raza

En comparación con las mujeres, los hombres tienen mayor riesgo de CG. Las razones de estas diferencias no son claras, sin embargo, se han atribuido como causas las discrepancias entre exposiciones ambientales u ocupacionales.⁽³³⁾ La asociación de la raza con la incidencia de CG parece estar mediada principalmente por efectos ambientales, más que por variaciones genéticas. Países asiáticos como China y Japón tienen una de las tasas más altas de incidencia de CG en el mundo.⁽⁹⁷⁾

Agregación familiar

Aunque la prevalencia de CG varía entre poblaciones, el tener familiares de primer grado con diagnóstico de CG se asocia a mayor riesgo de padecerlo. El riesgo de CG es mayor en sujetos con una madre afectada que en los que tienen un padre afectado (OR 2.3 y 1.3, respectivamente) y también aumenta con un mayor número de familiares afectados por el mismo. Además, se han planteado dos hipótesis para explicar la mayor prevalencia en estos pacientes, una sería la facilidad en la transmisión de *H. pylori* familiar o por predisposición genética solamente.⁽⁹⁸⁾

Síndromes hereditarios

Si bien la mayoría de los casos de CG son atribuibles a factores ambientales, del 5 al 10 % de los casos de CG se deben a variantes

patogénicas de la línea germinal. Aunque el cáncer gástrico difuso hereditario (HDGC) causado por variantes de la línea germinal en el gen *CDH1* es el principal síndrome de GC familiar,⁽⁷⁾ hay otros cuatro síndromes de cáncer hereditario cuya asociación con CG se ha comprobado. Estos síndromes incluyen al síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar (PAF) que abarca también al subtipo de adenocarcinoma gástrico asociado a poliposis

proximal en estómago (AGPPE), el síndrome de Li-Fraumeni y los síndromes de poliposis hamartomatosas que integra a la poliposis juvenil y el síndrome de Peutz-Jeghers.⁽⁹⁹⁾ (Tabla 2)

Gastritis autoinmune

Es un trastorno inflamatorio crónico en el que el sistema inmune destruye por error las células parietales, lo que conduce a una atrofia

Tabla 2. Síndromes de cáncer hereditario asociados con cáncer gástrico

Síndrome	Fenotipo	Gen implicado	Riesgo acumulado de CG* (%)
HDGC*	Difuso	<i>CDH1</i>	>80
Síndrome de Lynch	Intestinal	<i>MLH1</i>	9
		<i>MSH2</i>	10
Poliposis adenomatosa familiar	Intestinal	<i>MSH6</i>	7
		<i>APC</i>	4-7
Subtipo AGPPE*	Intestinal y mixto	Promotor 1B de <i>APC</i>	13
	Poliposis gástrica en cuerpo/fundus		
Li-Fraumeni	Intestinal o difuso	<i>TP53</i>	2-5
Poliposis hamartomatosas	Poliposis juvenil	<i>SMAD4</i> o <i>BMPR1A</i>	5-21
	Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	29

*El riesgo es establecido de acuerdo al gen afectado. Abreviaturas y siglas: (CG) cáncer gástrico, (HDGC) cáncer gástrico difuso hereditario, (AGPPE) adenocarcinoma gástrico asociado a poliposis proximal en estómago

progresiva de la mucosa. La pérdida progresiva de estas células puede conducir a la deficiencia de hierro y finalmente a la falta de vitamina B12 (anemia perniciosa). La etiología y la causa del desarrollo de la gastritis autoinmune aún no están claros.⁽¹⁰⁰⁾ Si bien el espectro histopatológico de estadios avanzados de gastritis atrófica autoinmune incluye gastritis atrófica y metaplasia intestinal (estadios preneoplásicos del CG), el riesgo de desarrollar CG por tener esta autoinmunidad aun es controversial.

Hasta la fecha hay tres metaanálisis importantes que tratan de esclarecer esto; el primero del 2012 mostró incidencia anual combinada de adenocarcinoma gástrico de 0.27 % en pacientes con anemia perniciosa por persona/año, con un riesgo relativo de 6.8 (IC 95 % 2.6-18.1) de CG en estos individuos.⁽¹⁰¹⁾ El segundo del 2019 encontró fuerte asociación entre la anemia perniciosa y el desarrollo del CG (RR: 2.84; 95 % CI: 2.30-3.50)⁽¹⁰²⁾ y el tercero, publicado en el 2021, encontró fuerte asociación entre seis enfermedades autoinmunes y el CG.

De estas, la anemia perniciosa presentó mayor asociación con el desarrollo de CG (SIR: 3.28; IC 95 %: 2.71-3.96).⁽¹⁰³⁾ Otro estudio de casos y controles del 2021 con 35.499 pacientes de CG encontró fuerte asociación de anemia perniciosa y el desarrollo de CG no-cardias (OR 2.03; IC 95 %: 1.86-2.21) comparado con los del cardias (1.27; IC del 95 %: 1.10-1.46).⁽¹⁰⁴⁾ Sin embargo, los resultados tienen cuestionables limitantes porque no se tuvieron en cuenta otros factores de riesgo como la infección por *H. pylori* o el tabaquismo, además que son limitados a poblaciones de países desarrollados y se cuentan con pocos estudios de otras partes del mundo.

Polimorfismos en citoquinas proinflamatorias

Algunos estudios registran que *H. pylori* aumenta la producción de citoquinas inflamatorias como IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que reclutan y activan neutrófilos en la mucosa gástrica. Estos producen metabolitos tóxicos y liberan enzimas lisosómicas responsables también del daño. Otros estudios registraron que polimorfismos de IL-1 reducirían la secreción ácida, causarían inflamación gástrica y atrofia y contribuirían al proceso carcinogénico relacionado con la bacteria.⁽⁹³⁾ Otros demostraron que los polimorfismos en los genes IL-1 β , IL-10 y TNFA se asocian con mayor riesgo de desarrollar úlcera duodenal y CG.^(93,105)

La IL-1 β fue la primera citoquina proinflamatoria asociada con la susceptibilidad de desarrollar CG. Está involucrada en la fisiología gástrica, inhibe la secreción de ácido gástrico y regula la respuesta a la infección por *H. pylori*. Un metaanálisis evidenció que un polimorfismo de un solo nucleótido en IL-1 β -31 estaría asociado con el riesgo de desarrollar gastritis, especialmente en caucásicos.⁽⁹³⁾ Otro de los genes estudiados respecto a la adquisición de la infección, es el gen del factor de necrosis tumoral- α (TNFA). Los datos sugieren que es importante en la susceptibilidad de los individuos a la infección por *H. pylori*. Sin embargo, la asociación entre los polimorfismos descritos para TNFA (-857C/T y -1031C/T) y la magnitud de

la respuesta inflamatoria no está bien definida, por lo cual no es posible determinar si estos influyen reduciendo o aumentando el riesgo de desarrollar enfermedades gastroduodenales; por esto, son necesarios más estudios.⁽⁸⁷⁾

Alteraciones de los receptores tipo Toll (Toll like receptors-TLR)

Estas glicoproteínas transmembranales reconocen y se unen a patrones moleculares asociados a patógenos y son receptores de reconocimiento de patrones (PPR) del sistema inmune innato. TLR2 y TLR4 participan en la inducción de la respuesta inmune contra *H. pylori* y polimorfismos en estos, alterarían la regulación de la respuesta inmune.⁽⁹³⁻⁹⁵⁾ TLR4 está implicado en vías de transducción de señales iniciadas por el lipopolisacárido. Las alteraciones en TLR4 inducen la activación de NF- κ B en los macrófagos, que son cruciales en la mediación de la respuesta inflamatoria a la infección por *H. pylori*.⁽⁹⁶⁾ Un estudio encontró que el polimorfismo del TLR4 +896 A/G se asociaba con el riesgo de desarrollar GCA con hipoclorhidria⁽⁹⁷⁾ y otro mostró la posible asociación entre el polimorfismo +3725G/C (rs11536889) y el riesgo de GCA, lo que sugiere la importancia de las variaciones genéticas en la inmunidad innata.⁽⁹⁸⁾

TLR2 se expresa en diferentes células y reconoce componentes microbianos al formar heterodímeros con otros TLR, como TLR1, TLR6 y TLR10. Varias moléculas de *H. pylori* contribuyen a las respuestas dependientes de TLR2, incluyendo HP-LPS, HP-HSP60 y HP-NAP. TLR2 activa al NF- κ B e induce la expresión de citoquinas en células epiteliales, dendríticas, monocitos/macrófagos, neutrófilos y linfocitos B. La respuesta inmune relacionada con los TLR2 conlleva a la eliminación de la infección o a su persistencia.⁽⁹⁴⁾ Polimorfismos en el gen TLR2 influyen en su expresión y alteran la capacidad de señalización de este.^(94,99) El polimorfismo de TLR2 -196 a -174 (delección de 22 pb) afecta la actividad promotora disminuyendo su expresión.⁽⁹⁴⁾ Sin embargo, existe controversia sobre la asociación de los polimorfismos de este gen y el desarrollo del CG.^(94,99)

Conclusiones

El CG es una de las mayores de causas de muerte en Colombia, el tratamiento de *H. pylori*, la reducción de factores de riesgo como el etilismo y el tabaquismo han mostrado contribuir con la reducción de la incidencia y la mortalidad del CG, sin embargo, la asociación de esta enfermedad con diferentes factores de riesgos ambientales y endógenos del individuo es compleja. Es importante encontrar la adecuada correlación entre los factores de riesgo que afectan la población colombiana y cómo interactúan para originar esta neoplasia. Por ello, es necesario desarrollar más estudios que ayuden a determinar y caracterizar todas las variantes implicadas en la aparición y desarrollo del CG. Para concluir, el CG es un cáncer con factores de riesgo prevenibles desde la educación a la comunidad sobre hábitos de vida saludables, el desarrollo de guías médicas que permitan homogeneizar las conductas del personal de salud y el apoyo estatal.

Conflicto de intereses

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

Agradecimientos y financiación

Los autores agradecen al programa Jóvenes Investigadores–CODI de la Universidad de Antioquia y al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia por la financiación de este proyecto. Proyecto código: COL111577757202, contrato RC 644 de 2018.

Colaboraciones

Tania Liseth Pérez, Alejandra Cardona y Alonso Martínez contribuyeron en la escritura del manuscrito y la revisión crítica de su contenido.

Biografía de autores

Tania Liseth Pérez Cala. Bacterióloga, Magíster en Ciencias Básicas Biomédicas. Grupo Bacterias & Cáncer, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Alejandra Cardona Estepa. Estudiante de Medicina Universidad de Antioquia. Grupo Bacterias & Cáncer, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Alonso Martínez. Biólogo, Magister en Ciencias Básicas Biomédicas, Doctorado. Grupo Bacterias & Cáncer, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Referencias

1. American Cancer Society. What is stomach cancer? 16/06/2014, (2017). [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/about/what-is-stomach-cancer.html>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* [Internet]. 2021;71(3):209-249. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Sierra MS, Cueva P, Bravo LE, Forman D. Stomach cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* [Internet]. 2016;44:S62-S73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.03.008>
4. Dore MP, Pes GM. What Is New in Helicobacter pylori Diagnosis. An Overview. *J. Clin. Med.* [Internet]. 2021;10(10):2091. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10102091>
5. Khatoon J. Role of Helicobacter pylori in gastric cancer: Updates. *World J. Gastrointest. Oncol.* [Internet]. 2016;8(2):147. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10102091>
6. Agudo A, Cayssials V, Bonet C, Tjønneland A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Affret A, Fagherazzi G, Katzke V, Schübel R, Trichopoulou A, Karakatsani A, La Vecchia C, Palli D, Grioni S, Tumino R, Ricceri F, Panico S, Bueno-de-Mesquita B, Peeters PH, Weiderpass E, Skeie G, Nøst TH, Lasheras C, Rodríguez-Barranco M, Amiano P, Chirlaque MD, Ardanaz E, Ohlsson B, Dias JA, Nilsson LM, Myte R, Khaw KT, Perez-Cornago A, Gunter M, Huybrechts I, Cross AJ, Tsilidis K, Riboli E, Jakszyn P. Inflammatory potential of the diet and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am. J. Clin. Nutr.* [Internet]. 2018;107(4):607-616. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy002>
7. Oliveros R, Pinilla-Morales RE, Facundo-Navia H, Sánchez-Pedraza R. Cáncer gástrico: una enfermedad prevenible. Estrategias para intervención en la historia natural. *Rev. Colomb. Gastroenterol.* [Internet]. 2019;34(2):177-189. Disponible en: <https://doi.org/10.22516/25007440.394>
8. El-Zimaity H, H Ridell R. Inflammatory Disorders of the Stomach. In: Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. 4th ed. Elsevier, 2015. p. 352-401.
9. Kim TH, Shivdasani RA. Stomach development, stem cells and disease. *Development.* [Internet]. 2016;143(4):554-565. Disponible en: <https://doi.org/10.1242/dev.124891>
10. Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, Pritchard DM. Helicobacter pylori -induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis. Model. Mech.* [Internet]. 2017;10(2):89-104. Disponible en: <https://doi.org/10.1242/dmm.027649>
11. Bhaskar KR, Garik P, Turner B, Douglas Bradley J, Bansil R, Stanley E, LaMont JT. Viscous fingering of HCl through gastric mucin. *Nature.* [Internet]. 1992;360(6403):458-461. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/360458a0>
12. Correa P, Piazuolo MB. The gastric precancerous cascade. *J. Dig. Dis.* [Internet]. 2012;13(1):2-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x>
13. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet.* [Internet]. 1975;2 (7924): 58-60.
14. Correa P. The gastric precancerous process. *Cancer Surv.* [Internet]. 1983;2(3):437-450. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x>
15. Piazuolo MB, Correa P. Gastric cáncer: Overview. *Colomb. Med.* [Internet]. 2013;44(3):192-201. Disponible en: <https://doi.org/10.25100/cm.v44i3.1263>
16. Tahara E. Molecular biology of gastric cancer. *World J. Surg.* [Internet]. 1995;19(4):484-8; discussion 489-90.
17. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci. Publ.* 2004;157:327-49
18. Pérez-Cala T, Camargo M, Martínez A. Factores genéticos y epigenéticos del cáncer gástrico. *Actual. Biológicas.* [Internet]. 2017;39(106):5-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.31839>
19. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* [Internet]. 2014;513(7517):202-209. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature12957>

- doi.org/10.1038/nature13480
20. Molaei M, Ehtiati A, Mashayekhi R, Rafizadeh M, Zojaji H, Mirsattari D, Kishani Farahani R. Gastric atrophy: Use of OLGA staging system in practice. *Gastroenterol. Hepatol. from Bed to Bench*. [Internet]. 2016;9(1):25-29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26744611/>
 21. Ramírez-Mendoza P, Hernández-Briseño L, Casarrubias-Ramírez M, Alvarado-Cabrero I, Ángeles-Garay U. [Atrophy in the mucosa neighboring an intestinal-type gastric adenocarcinoma by comparing the Sydney vs. OLGA systems]. *Rev. Médica del Inst. Mex. del Seguro Soc*. 2015;53(5):584-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26383808>
 22. Rugge M, de Boni M, Pennelli G, de Bona M, Giacomelli L, Fassan M, Basso D, Plebani M, Graham DY. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* [Internet]. 2010;31(10):1104-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04277.x>
 23. Martínez D, Otero W, Ricaurte O. Impacto del sistema OLGA en la detección de gastritis crónica atrófica en Colombia: un estudio de casos y controles. *Rev. Colomb. Gastroenterol.* [Internet]. 2016;31(4):360-367. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcgv/v31n4/v31n4a06.pdf>
 24. Jencks DS, Adam JD, Borum ML, Koh JM, Stephen S, Doman DB. Overview of Current Concepts in Gastric Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. *Gastroenterol. Hepatol.* [Internet]. (N.Y). 2018;14(2):92-101. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606921/>
 25. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). Hamilton S, Aaltonen, L. (Eds). *Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press, 2000). Disponible en: <https://patologi.com/who%20mage.pdf>
 26. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J. Intern. Med.* [Internet]. 2016;31(2):201-209. Disponible en: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.021>
 27. Kato M. Diagnosis and therapies for gastric non-invasive neoplasia. *World J. Gastroenterol.* [Internet]. 2015;21(44):12513. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i44.12513>
 28. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histological-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* [Internet]. 1965;64:31-49.
 29. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología (INC), 2015.
 30. Piñeros M, Gamboa O, Hernández-Suárez G, Pardo C, Bray F. Patterns and trends in cancer mortality in Colombia 1984-2008. *Cancer Epidemiol.* [Internet]. 2013;37(3): 233-9 . Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.02.003>
 31. Garziera M, Canzonieri V, Cannizzaro R, Gerechia S, Caggiari L, De Zorzi M, Maiero S, Orzes E, Perin T, Zanussi S, De Paoli P, De Re V. Identification and characterization of CDH1 germline variants in sporadic gastric cancer patients and in individuals at risk of gastric cancer. *PLoS One*. [Internet]. 2013;8:e77035. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077035>
 32. Bessède E, Dubus P, Mégraud F, Varon C. Helicobacter pylori infection and stem cells at the origin of gastric cancer. *Oncogene*. [Internet]. 2014;May:1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/onc.2014.187>
 33. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* [Internet]. 2014;23(5):700-713. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>
 34. Liu X, Liu J, Qiu H, et al. Prognostic significance of Epstein-Barr virus infection in gastric cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. [Internet]. 2015;15(1):782. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1813-9>
 35. Lazarevic K, Nagorni A, Rancic N, Milutinovic S, Stosic L, Ilijev I. Dietary factors and gastric cancer risk: hospital-based case control study. *J. BUON*. [Internet]. 2010;15(1):89-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20414933>
 36. Yang WG, Chen CB, Wang ZX, Liu YP, Wen XY, Zhang SF, Sun TW. A case-control study on the relationship between salt intake and salty taste and risk of gastric cancer. *World J Gastroente-*

- rol. [Internet]. 2011;17(15): 2049-2053 . Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i15.2049>
37. Organización Mundial de la Salud. Programas nacionales de control del cáncer. 2nd ed. Washington D.C: Organización Mundial de la Salud; 2004.
 38. Czyzewska J. Risk Factors in Gastric Carcinoma. In: Gastric Carcinoma New Insights into Current Management. IntechOpen; 2013.
 39. Gómez-Zuleta M, et al. Factores de riesgo para cáncer gástrico en pacientes colombianos. *Rev Col Gastroenterol.* [Internet]. 2009;24(2):134-143. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572009000200007&lng=en&nrm=iso
 40. Bizzozero GB. Seduta del 18 marzo 1892. en *Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino.* 1892;40: 205.
 41. Warren M, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1(8336):1273-5.
 42. World Health Organization (WHO). Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 61; 1994.
 43. Praszkiar J, Sutton P, Ferrero R. Virulence Mechanisms of Helicobacter pylori: An Overview. In: Backert S, Yamaoka Y, editors. *Helicobacter pylori Research.* Springer Japan; 2016. P. 57-87.
 44. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob. Heal.* [Internet]. 2020;8(2):e180-e190. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)
 45. Cam S. Risk of Gastric Cancer in Children with Helicobacter pylori Infection. *Asian Pac J Cancer Prev.* [Internet]. 2014;15(22):9905-9908. Disponible en: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.22.9905>
 46. Adrada JC, Calambás FH, Díaz JE., Delgado DO, Sierra CH. Características sociodemográficas y clínicas en una población con cáncer gástrico en el departamento de Cauca, Colombia. *Rev. Colomb. Gastroenterol.* [Internet]. 2008;23:309-314. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572008000400004
 47. Correa GS, Cardona AF, Correa G, Correa L, García HI, Estrada S. Prevalencia de Helicobacter pylori y características histopatológicas en biopsias gástricas de pacientes con síntomas dispépticos en un centro de referencia de Medellín. *Rev. Colomb. Gastroenterol.* [Internet]. 2016;31:9-15. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572016000100002&lng=en&nrm=iso
 48. Peek RM, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat. Rev. Cancer.* [Internet]. 2002;2(1):28-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrc703>
 49. Romano M, Ricci V, Zarrilli R. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis—implications for chemoprevention. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* [Internet]. 2006;3(11):622-632. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ncpgasthepo634>
 50. Bergman M, Prete GD, Kooyk Y, Appelmelk B. Helicobacter pylori phase variation, immune modulation and gastric autoimmunity. *Nat. Rev. Microbiol.* [Internet]. 2006;4(2):151-159. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrmi-cro1344>
 51. Ubukata H. et al. Why is the coexistence of gastric cancer and duodenal ulcer rare? Examination of factors related to both gastric cancer and duodenal ulcer. *Gastric cancer.* [Internet]. 2011;14(1):4-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0005-9>
 52. Huether S. Alterations of Digestive Function. In: Craft J, et al. Editors. *Understanding Pathophysiology.* 2nd ed. Chatswood, N.S.W.: Elsevier Australia; 2015. p 906-937.
 53. Graham DY. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* [Internet]. 2014;20(18):5191-204. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5191>
 54. Polk DB, Peek RM. Helicobacter pylori: gastric cancer and beyond. *Nat. Rev. Cancer.* [Internet]. 2010;10(6):403-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrc2857>
 55. Fischer F, De Reuse H. Adaptation of Helicobacter pylori Metabolism to Persistent Gastric Colonization. In: Backert S, Yamaoka Y, editors. *Helicobacter pylori Research.* Springer Japan;

2016. p 57-87.
56. Geuther A. Ueber die Einwirkung von salpeterminsaurem Kali auf salzsaures Diäthylamin. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1863;128(2):151-156.
 57. Magee PN, Barnes JM. The production of malignant primary hepatic tumours in the rat by feeding dimethylnitrosamine. *Br J Cancer.* 1956;10(1):114-122.
 58. Freund HA. Clinical manifestations and studies in parenchymatous hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 1937;10(8):1144-1155.
 59. Hughes ED, Ridd J. H. Nitrosation, diazotization, and deamination. VI. Comparative discussion of the mechanisms of N- and O-nitrosation with special reference to diazotization. *J. Chem. Soc.* 1958:88-98.
 60. World Health Organization (WHO). Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 94; IARC Press; 2010.
 61. World Health Organization (WHO). Some Inorganic Substances, Chlorinated Hydrocarbons, Aromatic Amines, N-Nitroso Compounds, and Natural Products. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 1. IARC Press; 1972.
 62. Bulbulyan MA, Jourenkova NJ, Boffetta P, Astashevsky SV, Mukeria AF, Zaridze DG. Mortality in a cohort of Russian fertilizer workers. *Scand J Work Env. Heal.* [Internet]. 1996;22(1):27-33. Disponible en: <https://doi.org/10.5271/sjweh.105>
 63. Engemann A, Focke C, Humpf HU. Intestinal Formation of N-Nitroso Compounds in the Pig Cecum Model. *J. Agric. Food Chem.* [Internet]. 2013;61(4): 998-1005. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/jf305040e>
 64. Jakszyn P, Agudo A, Ibáñez R, García-Closas R, Pera G, Amiano P, González CA. Nutrition and Cancer Development of a Food Database of Nitrosamines, Heterocyclic Amines, and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *J Nutr.* [Internet]. 2011;134(8):2011-2014. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/134.8.2011>
 65. Tatematsu M, Takahashi M, Fukushima S, Hananouchi M, Shirai T. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline-1-oxide. *J Natl Cancer Inst.* [Internet]. 1975;55(1):101-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/55.1.101>
 66. Ward MH. Too much of a good thing? Nitrate from nitrogen fertilizers and cancer. *Rev. Environ. Health.* [Internet]. 2009;24(4):357-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/reveh.2009.24.4.357>
 67. Ahmed M, Rauf M, Mukhtar Z, Saeed NA. Excessive use of nitrogenous fertilizers: an unawareness causing serious threats to environment and human health. *Environ. Sci. Pollut. Res.* [Internet]. 2017;24(35):26983-26987. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.11.008>
 68. Mills PK, Yang RC. Agricultural exposures and gastric cancer risk in Hispanic farm workers in California. *Env. Res.* [Internet]. 2007;104(2):282-289.
 69. Fundación Ibérica para la Seguridad Alimentaria. Nitritos, nitratos y nitrosaminas. 2013.
 70. Weitzberg E, Lundberg JO. Novel aspects of dietary nitrate and human health. *Annu. Rev. Nutr.* [Internet]. 2013;33:129-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071812-161159>
 71. Torres J. et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. *Cancer Causes Control.* [Internet]. 2013;24(2):249-256. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0114-8>. Gastric
 72. Martínez Marín JD. et al. Características de los pacientes con cáncer gástrico del departamento de Cundinamarca, remitidos al Hospital Universitario de la Samaritana entre los años 2004 y 2009. *Rev Col Gastroenterol.* [Internet]. 2010;25:344-348. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.10.014>
 73. Montero-Oleas N, Núñez-González S, Simancas-Racines D. The remarkable geographical pattern of gastric cancer mortality in Ecuador. *Cancer Epidemiol.* [Internet]. 2017;51:92-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.10.014>
 74. Keszei AP, Goldbohm RA., Schouten LJ, Jakszyn P, van den Brandt PA. Dietary N-nitroso compounds, endogenous nitrosation, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* [Internet]. 2013;97(1):135-46. Disponible en: ht-

- [tps://doi.org/10.3945/ajcn.112.043885](https://doi.org/10.3945/ajcn.112.043885)
75. Du H, Leng J, Wang, P, Li L, Wang Y. Impact of tobacco-specific nitrosamine-derived DNA adducts on the efficiency and fidelity of DNA replication in human cells. *J. Biol. Chem.* [Internet]. 2018; 293(28):11100–11108. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.003477>
 76. Chikan NA. et al. N-Nitrosodimethylamine in the Kashmiri Diet and Possible Roles in the High Incidence of Gastrointestinal Cancers. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* [Internet]. 2012;13(3):1077-1079. Disponible en: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.3.1077>
 77. Fahrner J, Kaina B. O6-methylguanine-DNA methyltransferase in the defense against N-nitroso compounds and colorectal cancer. *Carcinogenesis.* [Internet]. 2013;34(11): 2435-2442. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt275>
 78. Haas SL., Ye W, Lohr JM. Alcohol consumption and digestive tract cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* [Internet]. 2012;15(5):457-467. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283566699>
 79. World Health Organization (WHO). Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 96; IARC Press; 2010.
 80. Capurso G, Lahner E. The interaction between smoking, alcohol and the gut microbiome. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* [Internet]. 2017;31(5):579-588. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.10.006>
 81. Qin S, Huang K., Fang Z, Yin J, Dai R. The effect of Astragaloside IV on ethanol-induced gastric mucosal injury in rats: Involvement of inflammation. *Int. Immunopharmacol.* [Internet]. 2017;52:211-217. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.09.011>
 82. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. Resúmenes de Salud Pública - N-nitrosodimetilamina (N-nitrosodimethylamine), 06/05/2016, (2016) [Internet]. Disponible en https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs141.html. (Accedido: 29 mayo 2018)
 83. World Health Organization (WHO). Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 83. IARC Press; 2004.
 84. Praud D. et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *Eur. J. Cancer Prev.* [Internet]. 2018;27(2):124-133. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CEJ.000000000000290>
 85. Chow JY, Ma L, Zhu M, Cho C. H. The potentiating actions of cigarette smoking on ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Gastroenterology* 1997;113(4):1188-97.
 86. Leung C, Tsai K. DNA Methylation in Aggressive Gastric Carcinoma In: *Gastric Carcinoma New Insights into Current Management.* IntechOpen; 2013. p 223-246.
 87. Dong J, Thrift AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* [Internet]. 2017;31(5):509-517. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.09.002>
 88. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism.* [Internet]. 2019;92:121-135. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>
 89. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol. Health.* [Internet]. 2020;42:e2020004. Disponible en: <https://doi.org/10.4178/epih.e2020004>
 90. Cogliano VJ. et al. Preventable Exposures Associated With Human Cancers. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* [Internet]. 2011;103(24):1827-1839. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djr483>
 91. Backert S, Yamaoka Y, editors. *Helicobacter pylori Research from Bench to Bedside.* Springer Japan; 2016.
 92. D'Elia MM, Czinn SJ. Immunity, Inflammation, and Vaccines for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* [Internet]. 2014;19:19-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12156>
 93. Sun X. et al. Association between IL-1 β polymorphisms and gastritis risk: A meta-analysis. *Medicine.* [Internet]. 2017;96(5):e6001. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006001>
 94. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett.* [Internet]. 2014;345(2): 196-202. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cml.2014.05.011>

- canlet.2013.08.016
95. Rivas-Ortiz C I, Lopez-Vidal Y, Arredondo-Hernandez LJ, Castillo-Rojas G. Genetic Alterations in Gastric Cancer Associated with Helicobacter pylori Infection. *Front. Med.* [Internet]. 2017;42(6):708-716. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00047>
 96. Cancer National Institute. Cancer Stat Facts: Stomach Cancer. 30/01/2021, (2019). [Internet]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/stomach.html>
 97. Henderson BE, Lee NH, Seewaldt V, Shen H. The influence of race and ethnicity on the biology of cancer. *Nat. Rev. Cancer.* [Internet]. 2012;12(9):648-653. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrc3341>
 98. Luu MN, Quach DT, Hiyama T. Screening and surveillance for gastric cancer: Does family history play an important role in shaping our strategy? *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2021;1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ajco.13704>
 99. Kim W, Kidambi T, Lin J, Idos G. Genetic Syndromes Associated with Gastric Cancer. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* [Internet]. 2022;32:147-162. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0187-8>
 100. Lenti M. V. et al. Autoimmune gastritis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* [Internet]. 2020;6(1):56. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0187-8>
 101. Vannella L, Lahner E., Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* [Internet]. 2013;37(3):375-382. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apt.12177>
 102. Song M, Latorre G, Ivanovic-Zuvic D, Camargo MC, Rabkin C S. Autoimmune Diseases and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res. Treat.* [Internet]. 2019;51(3):841-850. Disponible en: <https://doi.org/10.4143/crt.2019.151>
 103. Zádori N. et al. Six Autoimmune Disorders Are Associated With Increased Incidence of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Half a Million Patients. *Front. Immunol.* [Internet]. 2021;12:750533. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.750533>
 104. Song M, Camargo MC, Derkach A, Rabkin CS, Engels EA. Associations between Autoimmune Conditions and Gastric Cancer Risk among Elderly Adults in the United States. *Am. J. Gastroenterol. Publish Ah.* [Internet]. 2021;117(3):486-490. Disponible en: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001622>
 105. De Oliveira JG. et al. Influence of functional polymorphisms in TNF- α , IL-8, and IL-10 cytokine genes on mRNA expression levels and risk of gastric cancer. *Tumor Biol.* [Internet]. 2015;36(12):9159-9170. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3593-x>
 106. Tongtawee T. et al. Genetic polymorphisms in TLR1, TLR2, TLR4, and TLR10 of Helicobacter pylori-associated gastritis. *Eur. J. Cancer Prev.* [Internet]. 2018;27(2):118-123. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000347>
 107. Nemati M, Larussa T, Khorramdelazad H, Mahmoodi M, Jafarzadeh A. Toll-like receptor 2: An important immunomodulatory molecule during Helicobacter pylori infection. *Life Sci.* [Internet]. 2017;178:17-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.04.006>
 108. Kamiya S, Backert S. Helicobacter pylori in Human Diseases. Vol 11. Springer International Publishing; 2019.
 109. Tegtmeyer N, Backert S. Molecular Pathogenesis and Signal Transduction by Helicobacter pylori. Springer International Publishing; 2017.
 110. Khan AA, Khan Z, Warnakulasuriya S. Cancer-associated toll-like receptor modulation and insinuation in infection susceptibility: association or coincidence? *Ann. Oncol.* [Internet]. 2016;27(6):984-997. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw053>
 111. Hishida A, Matsuo K, Goto Y, Hamajima N. Genetic predisposition to Helicobacter pylori-induced gastric precancerous conditions. *World J. Gastroenterol. Oncol.* [Internet]. 2010;2(10):369-79. Disponible en: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i10.369>
 112. Zhao D. et al. Single-nucleotide polymorphisms in Toll-like receptor genes are associated with the prognosis of gastric cancer and are not associated with Helicobacter pylori infection. *Infect. Genet. Evol.* [Internet]. 2019;73:384-389. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.06.005>



Mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia en la unidad de cuidados intensivos: una revisión de alcance

Mortality of patients with hematological neoplasms receiving chemotherapy in intensive care unit: a scoping review

» Carlos Alexis Villalobos Caballero, Esp. ^{1*}



» Daniel Lorenzo Espinosa Redondo, Esp ¹



¹ Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital de San José de Bogotá

Recibido el 23 de enero de 2022; aceptado el 10 de abril de 2022

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.380>

Resumen

Los ingresos a las unidades de cuidados intensivos (UCI) de pacientes con neoplasias hematológicas (NH) suelen ser comunes. Las intervenciones van encaminadas al manejo agudo (soporte ventilatorio, vasopresor); otra intervención es la quimioterapia (QT). La literatura relacionada con la mortalidad en pacientes con NH que reciben QT en UCI es escasa. **Objetivo:** resumir la información disponible sobre la mortalidad en pacientes con NH que reciben quimioterapia QT en la unidad de cuidados intensivos UCI. **Métodos:** se analizaron estudios publicados entre 2011 y 2021 de pacientes con NH ingresados en UCI, que hayan recibido QT durante su estancia. Las bases de datos exploradas fueron: PubMed, Scielo, LILACS, Biblioteca Cochrane, Science Direct y Google Scholar. La revisión se llevó a cabo de acuerdo a la metodología del Instituto Joanna Briggs (JBI) para revisiones de alcance, adheriéndose a las guías PRISMA-ScR. **Resultados:** se incluyeron 10 artículos en la revisión. Las cifras de mortalidad oscilan entre 25 y 76.5 %. El linfoma con un 50 %, resultó ser la NH más prevalente. Las indicaciones de QT en UCI fueron como tratamiento de la patología de base o como soporte vital. **Conclusión:** la QT es una opción factible en pacientes con NH seleccionados al interior de las UCI. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos para corroborar los hallazgos.

Palabras Clave: Neoplasias hematológicas; mortalidad; unidad de cuidados intensivos; estado crítico; quimioterapia.

* **Autor para correspondencia:** * Autor para Correspondencia: Carlos Alexis Villalobos. Residente de segundo año de Hematología Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – Hospital de San José de Bogotá.

Correo electrónico: carlosalexisvillalobos@hotmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.380>

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

Admissions to the intensive care unit (ICU) of patients with hematological malignancies (NH) are usually common. The interventions are aimed at acute management (ventilatory support, vasopressor); another intervention is chemotherapy (CT). The literature related to mortality in patients with NH who receive CT in the ICU is poor. **Objective:** To summarize the information available on mortality in patients with HN receiving CT in the ICU. **Methods:** Studies published between 2011 and 2021 of patients with NH admitted to the ICU who received CT during their stay were analyzed. The databases PubMed, Scielo, LILACS, Cochrane Library, Science Direct and Google Scholar were explored. The review was carried out according to the Joanna Briggs Institute (JBI) methodology for scoping reviews, adhering to the PRISMA-ScR guidelines. **Results:** 10 articles were included. Mortality was between 25 and 76.5%. Lymphoma was, with 50%, the most prevalent HN. The indications for CT in the ICU were as a treatment for the underlying pathology or as life support. **Conclusion:** CT is a feasible option in patients with NH selected within the ICU, However, prospective studies are required to corroborate the findings

Keywords: Hematological neoplasm; mortality; intensive care unit; critically ill; chemotherapy.

Introducción

Las neoplasias hematológicas (NH) son un grupo heterogéneo de entidades malignas que se originan en las células de la médula ósea y el sistema linfático.⁽¹⁻³⁾ Los datos epidemiológicos de las NH demuestran la particularidad de las mismas entre otros tipos de neoplasias. A nivel mundial, según datos del Observatorio Global de Cáncer (GCO), cuando las NH son agrupadas en leucemia, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y mieloma, se encuentra que son comparativamente comunes, representando aproximadamente el 9 % de todos los cánceres.⁽⁴⁾

Las NH suelen originar una carga de síntomas o complicaciones graves importantes, siendo los ingresos a UCI comunes hasta en el 22 % de los casos de NH con tasas de mortalidad altas.⁽⁵⁾ Un estudio multicéntrico que incluyó 1.097 pacientes con NH, encontró que la tasa de supervivencia en la UCI después de la admisión, fue del 56 %, 48 % y 38 % a los 28 días, 3 meses y 1 año, respectivamente, así mismo, encontraron que la sepsis fue el motivo más común de ingreso en la UCI.⁽⁶⁾

En los últimos años la tasa de mortalidad de los pacientes con neoplasias hematológicas ha disminuido de manera considerable,

probablemente por la disponibilidad de nuevas opciones terapéuticas y medidas de apoyo vital mejoradas,⁽⁷⁾ por lo cual está demostrado el beneficio de ingresar a UCI a esta población. Un estudio en 194 pacientes con NH que ingresaron a UCI encontró que el 46.4 % de los pacientes ingresados sobrevivieron al recibir el apoyo intensivo adecuado. Por lo tanto, se puede considerar que el ingreso en UCI es una importante estrategia en este grupo de pacientes.⁽⁸⁻¹⁰⁾

En esto, puede ser determinante el papel que juegan las terapias aplicadas durante la estancia en UCI. Clásicamente, en pacientes con NH, se reportan las terapias en UCI como variables dadas por la administración de ventilación mecánica invasiva y el uso de terapia vasopresora. Otras medidas terapéuticas suelen ser aplicadas en pacientes con NH durante su estancia en UCI, una de estas es la quimioterapia (QT).

A pesar de que la toxicidad relacionada a la QT ocasiona entre el 3 % y 12 % de los ingresos a UCI,^(6, 11) existen datos que evidencian que la QT en los 30 días previos a la admisión a UCI no es un predictor de resultados y no está vinculada a resultados pobres.⁽¹²⁾ Por otro lado, se ha indicado QT urgente en pacientes con NH internados en UCI para tratar o prevenir

la insuficiencia orgánica relacionada con la malignidad o con fenómenos paraneoplásicos, potencialmente mortales.⁽¹³⁾ Se ha descrito que el inicio de QT en este contexto puede salvar vidas, incluso durante una infección o en presencia de insuficiencia orgánica,⁽¹⁴⁾ sin embargo, el uso de QT bajo otros parámetros más allá de la urgencia hematológica y su relación con la mortalidad, permanece siendo un tema escasamente estudiado.

En fundamento de lo expuesto se llevó a cabo una revisión de alcance que permitió resumir la información disponible con relación a la mortalidad en pacientes con NH que reciben QT en UCI y, además, detectar y especificar las posibles brechas en la literatura relacionadas con este tema.

Materiales y Métodos

La revisión de alcance se llevó a cabo de acuerdo con la metodología del Instituto Joanna Briggs (JBI) para revisiones de alcance.⁽¹⁵⁾ Esta revisión se adhiere a PRISMA-ScR.

Criterios de Inclusión

Participantes: se analizaron estudios que incluyeran pacientes ingresados en UCI con NH que hayan recibido QT durante su estancia. Además, los estudios debían reportar el número total de pacientes con NH, en caso de tener individuos con neoplasias no hematológicas.

Concepto: mortalidad en pacientes adultos con NH ingresados a UCI que durante su estancia hayan recibido QT.

Contexto: el contexto fue en UCI. Se consideraron pacientes adultos; no hubo otras consideraciones demográficas ni socioculturales específicas a tomar en cuenta.

Estrategia de Búsqueda

La estrategia de búsqueda para identificar artículos sobre el tema se ejecutó limitándola al período 2011-2021. El objetivo fue localizar estudios publicados y no publicados en cualquier idioma. Se realizó la búsqueda utilizando las

palabras clave “hematological neoplasm” AND “mortality” AND “Intensive Care Unit” OR “critically ill” AND “chemotherapy” en inglés.

La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Scielo, LILACS, Biblioteca Cochrane, Science Direct y Google Scholar. Con respecto a esta última base, se tomó la decisión a priori de filtrar los primeros 100 resultados (ordenados por relevancia y fecha), después de considerar el tiempo requerido para filtrar cada resultado y porque se consideró poco probable que un examen posterior arrojara artículos más relevantes.⁽¹⁶⁾

Esta revisión de alcance consideró diseños de estudios de libre acceso experimentales y cuasiexperimentales, estudios observacionales analíticos, descriptivos y estudios cualitativos. Además, se consideraron revisiones sistemáticas y artículos sin datos originales. Tomando en cuenta lo específico del tema y la escasez de evidencia esperada, se incluyeron en la búsqueda artículos de opinión, cartas, editoriales y resúmenes de conferencias que cumplieran con los criterios de inclusión. No se incluyeron libros de texto.

Selección de la Fuente de Evidencia y Extracción de Datos

Las citas identificadas se recopilaron y cargaron en EndNote X9 (Clarivate Analytics, EE.UU.) y se eliminaron los duplicados. Dos revisores independientes examinaron los títulos y los resúmenes para evaluarlos según los criterios de inclusión de la revisión. Las fuentes potencialmente relevantes se recuperaron en su totalidad y el texto completo de las fuentes seleccionadas fue evaluado en detalle de acuerdo con los criterios de inclusión por dichos revisores independientes. Los datos se extrajeron de los artículos incluidos en la revisión de alcance mediante una herramienta de extracción de datos. Cualquier desacuerdo que surgió entre los revisores en cada etapa del proceso de selección se resolvió mediante discusión.

Consideraciones Éticas

Investigación sin riesgo basada en indagación

documental retrospectiva, en la cual se respetó la autoría y veracidad de las fuentes consultadas. El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética de la institución.

Resultados

Se obtuvo un total de 1.436 resultados a través del uso de las palabras clave en las bases de datos y en la búsqueda web. Después de filtrar de acuerdo con los títulos, se procedió al tamizaje de 1.286 fuentes, de las cuales se excluyeron 1.148 artículos por no ser relevantes y 98 duplicados. Se extrajeron un total de 40 artículos para análisis del texto completo, de los cuales se excluyeron 30 artículos por uso

de QT previa, no reportar la QT o la mortalidad en la población de interés. Finalmente, un total de 10 artículos fueron incluidos en la revisión. En la *Figura 1* se resume más información sobre este proceso, de acuerdo a los criterios de los Informes Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metanálisis para Revisión de Alcance (PRISMA-ScR).(17)

Características de los Estudios

Los estudios incluidos fueron publicados entre 2011 y 2021. La mayoría respondían a una metodología retrospectiva (n=7; 70 %), dos prospectivos (20 %) y una revisión narrativa. La evidencia es de origen predominantemente europeo (60 %), americano (30 %) y 10 % de

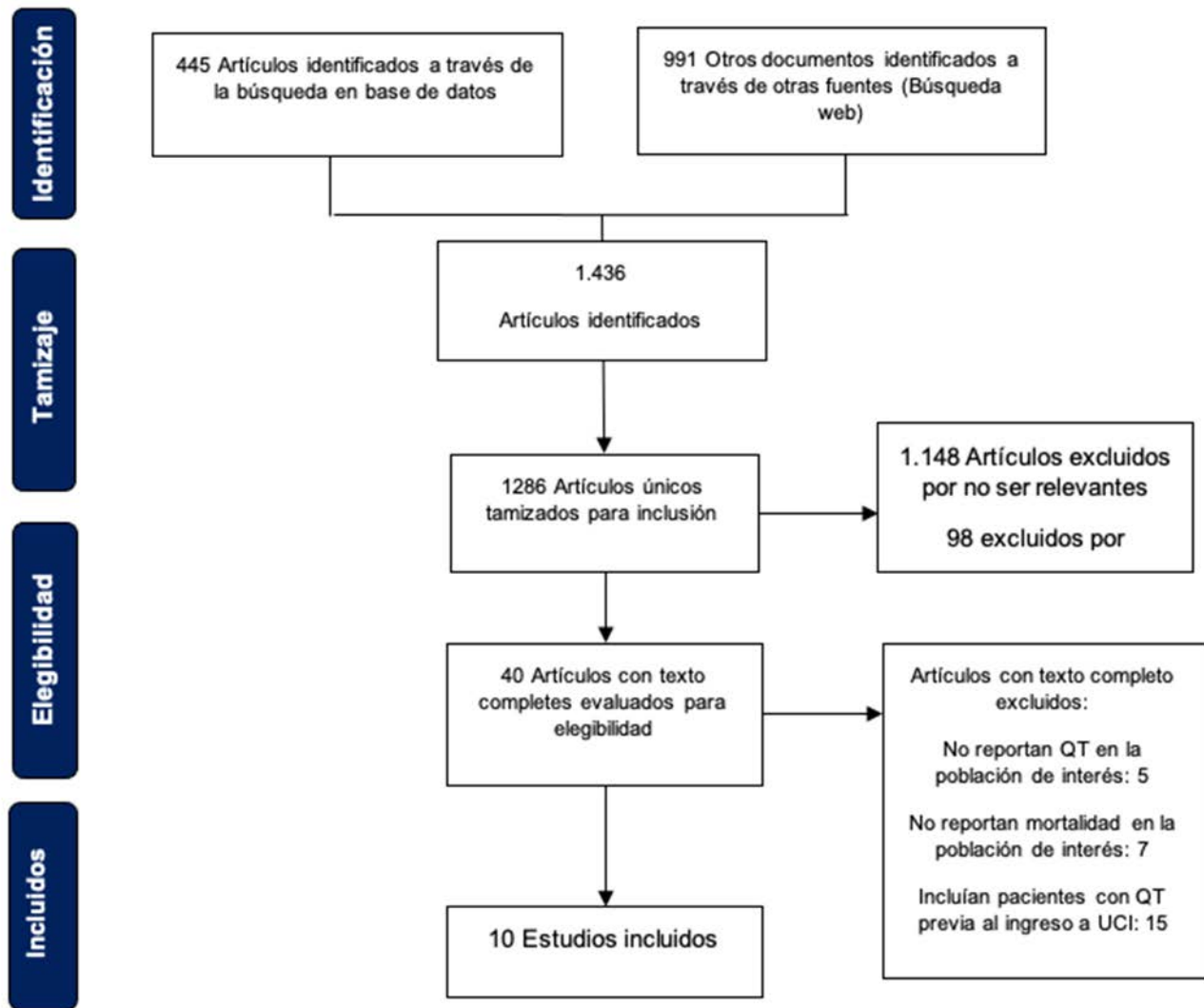


Figura 1. Diagrama de Flujo del proceso de selección de los estudios (PRISMA-ScR)

origen asiático.

No hubo variación en el contexto de los estudios, sin embargo, el 70 % se desarrolló en UCI de hospitales generales de alto nivel de complejidad y el 30 % restante en UCI de instituciones hospitalarias hematológicas.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Los conceptos de los estudios incluidos fueron homogéneos. La mayoría de los estudios analizaron el uso de QT en pacientes en UCI directamente.⁽¹⁹⁻²⁵⁾ Algunos incluyeron exclusivamente pacientes con NH^(18,20,24,26,27) y otros incluyeron pacientes con neoplasias no hematológicas, sin embargo, en estos estudios las NH ocupaban un porcentaje mayor al 40 % de los casos.^(19,21,25) En algunos estudios la mortalidad fue reportada como objetivo secundario.^(20, 23, 27) En otros estudios, el reporte

de la población que recibió QT estuvo limitado a subgrupos de pacientes.^(22,26) Ver *Tabla 1*.

La mayoría de los estudios analizados reportan la tasa de mortalidad durante la estancia en UCI, sin embargo, algunos estudios extienden el análisis del evento a 30 días, 6 meses y hasta el año.^(18,19,20,22,25) Además del evento índice de esta revisión, algunos estudios resaltan de forma importante, el tipo de NH más frecuente, la causa de ingreso a UCI, la finalidad y el tiempo promedio de inicio de la QT.

Otro aspecto importante reportado frecuentemente, corresponde a los factores de riesgo/pronóstico de mortalidad en UCI. Sin embargo, varios inconvenientes surgen al analizar esta información: en estudios con población mixta, se reportan factores de riesgo asociados a mortalidad, sin diferenciar

Tabla 1. Características de los estudios

Autores	Metodología	Población	Contexto y Concepto	Mortalidad	Hallazgos clave
Song y col. (21) Corea del Sur. 2011	Retrospectivo, Observacional.	62 pacientes: (79 % con NH). Hombres: (61,3 %). Edad: 50 años.	UCI-MHT Mortalidad y factores de riesgo en pacientes con cáncer que reciben QT en UCI.	40 % (no específico de NH)	Mortalidad en UCI no fue lo suficientemente alta como para prohibir la QT.
Lengliné y col. (18) Francia 2012	Retrospectivo, caso-control.	82 (con NH). 62 pacientes con ingreso a UCI. Hombres: (54 %). Edad: 46.5 años.	UCI-EHO Pacientes con LMA y el impacto de los ingresos tempranos y tardíos a UCI.	25.8% (Ingresos tardíos: 40 % Ingresos tempranos: 21.4 %). A 30 días: 19 %	La mortalidad no fue mayor en los que ingresaron tardíamente a UCI, que en quienes ingresaron tempranamente (p=0.35).
Azoulay y col. (26) Francia 2013	Prospectivo observacional de cohorte multicéntrico.	1.011 pacientes: (24.1 % con QT) Hombres: (61 %). Edad: 60 años.	UCI-MHT Resultados en pacientes con NH en estado crítico	38.1 %	Los modelos de regresión no reportan el uso de QT en UCI como factor predictor de mortalidad.
Wohlfarth y col. (22) Austria 2014	Retrospectivo	56 pacientes con cáncer: (87.9 % con NH). 47 pacientes en QT. Hombres (59 %). Edad: 47 años.	UCI-MHT Factores pronósticos y resultados en pacientes con cáncer que recibieron QT urgente en UCI	25 % A los 6 meses: 36 % Al año: 32 %	No encontró ninguna característica relacionada a la QT como pronóstica.
Moors y col. (23) Bélgica 2015	Revisión narrativa	4 estudios publicados entre 1997-2013 que reportan resultados en uso de QT en pacientes en UCI.	N/A Revisión narrativa de resultados, dosis e indicaciones de QT en la UCI	25-40 %	La QT en la UCI es factible y ya no es inútil en pacientes seleccionados.

De Oliveira y col. (19) Brasil 2017	Estudio Retrospectivo	141 pacientes con cáncer: (42 % con NH). 33.3 % con QT: 43 % con NH. Hombres: 43 %. Edad: 53 años.	UCI-EHO Mortalidad en pacientes que reciben QT en UCI	45 % Hospitalaria: 65 % Al año: 80 %	La mortalidad fue mayor de manera no significativa para los que recibieron QT en UCI, que para quienes no la recibieron ($p=0.11$). No hubo diferencias en mortalidad hospitalaria ($p=0.24$) ni al año.
Pastores y col. (20) USA 2018	Retrospectivo, caso-control	362 pacientes. 181 con QT. Hombres: (63.5 %). Edad: 68 años.	UCI-EHO Resultados a corto y largo plazo de pacientes adultos con NH que reciben QT en UCI	25.4 % Hospitalaria: 42 % QT consolidación: 28 % QT inducción 20.8 %, 6 meses: 58 % 12 meses: 50 %	Recibir QT en la UCI no se asoció con peor mortalidad en UCI ($p=0.61$) No hubo diferencia significativa entre la QT de inducción y consolidación en cuanto a mortalidad ($p=0.27$)
Cherruault y col. (24) Francia 2018	Retrospectivo.	17 pacientes. Hombres: (47 %). Edad: 63.5 años.	UCI-MHT QT urgente en choque similar a la sepsis relacionados con las neoplasias hematológicas.	76.5 % 6 meses: 17.6 % 12 meses: 12 %	Aunque la QT condujo a una rápida mejora de la insuficiencia orgánica, hubo alta mortalidad.
Kanji y col. (27) Canadá 2020	Retrospectivo observacional.	32 pacientes: 84 % con NH. Hombres: 44 %. Edad: 55.6 años.	UCI-MHT Complicaciones y resultados de la administración de QT en pacientes con cáncer en UCI.	44 % (no específico de NH). 6 meses: 63 % Al año: 78 %	La administración de QT en la UCI es factible, pero el proceso consume muchos recursos.
Bisbal y col. (27) Francia/ Bélgica 2021	Análisis post-hoc de un estudio multicéntrico Franco-belga Prospectivo.	893 pacientes: 12.1 % con QT. Hombres: (61 %). Edad: 60.	UCI-MHT Disfunción hepática en pacientes con NH.	40.5 % (no específico de NH) Con disfunción hepática: 45.4 % Sin disfunción hepática: 24.7 % Hospitalaria: 56.3 % en pacientes con disfunción y 36.3 % en pacientes sin disfunción.	No se reporta la QT como factor pronóstico en el análisis multivariante. No hubo diferencias en los pacientes en cuanto a recibir QT y tener disfunción hepática o no $p=0.39$.

Notas

Abreviaturas: LMA: leucemia mieloide aguda; NH: neoplasia hematológica; S.C.: sin cifras; QT: quimioterapia; UCI: unidad de cuidados intensivos; UCI-MHT: UCI médica de hospital de tercer nivel; UCI-EHO: UCI hematológica; N/A: no aplica.

Observaciones: las características demográficas sexo y edad se reportan para todos los pacientes del estudio, en medianas excepto para las referencias 24 y 27 que se reportan en medias.

la población con NH.^(21, 22) De igual forma, no especifican los factores asociados al uso de QT.^(18, 27) En ocasiones los modelos de regresión no reportan la QT en UCI como factor predictor de mortalidad, así como factor de riesgo en la población que la recibe.⁽²⁶⁾ Es así como solo un estudio⁽²⁰⁾ evaluó factores de riesgo de mortalidad en su población de pacientes con NH, que recibió QT en UCI y encontraron que el ingreso a UCI el mismo día de la admisión hospitalaria (OR: 0.27; IC95 %: 0.08-0.9; $p=0.035$),

el uso de terapia de reemplazo renal (OR: 6,16; IC95 %: 1.02-37.26; $p=0.048$) y el score MPM – II (OR: 1.07; IC95 %: 1.03-1.10; $p<0.001$), son factores pronóstico de mortalidad en UCI en un modelo multivariable.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, se consideran los resultados obtenidos de la revisión en cuanto a cifras de mortalidad, tipo de NH más prevalente, causa de ingreso a UCI y características de la QT.

Mortalidad en pacientes con NH que reciben quimioterapia en UCI

Las cifras de mortalidad reportadas en pacientes con NH que reciben QT en UCI, son variables, con rangos entre el 25 %^(20,22) y el 76.5%⁽²⁴⁾, según el estudio a considerar.

El estudio de De Oliveira y col.⁽¹⁹⁾ analizó la mortalidad en 141 pacientes con cáncer, de los cuales 42 % tenían NH y de estos 34 % recibieron QT, publicando resultados separados para el grupo con NH, documentándose una mortalidad del 45 % en los pacientes que recibieron QT. De igual forma, reportan la mortalidad hospitalaria en 65% y 80 % a los 6 y 12 meses respectivamente, sin diferencias significativas con respecto al grupo que no recibió QT ($p=0.11$; $p=0.24$ y $p=0.41$ respectivamente).

Cifras similares son reportadas por Kanji y col.⁽²⁵⁾ quienes señalan un 44 % de mortalidad, en una población de 32 pacientes en la que el 84% tenía diagnóstico de NH, con cifras de 63 % a los 6 meses y 78 % al año.

El estudio de Song⁽²¹⁾ evaluó los resultados y factores pronósticos en pacientes con cáncer en estado crítico que recibieron quimioterapia en UCI. Reportando una mortalidad del 40 %, sin embargo, este valor no especifica la mortalidad en el grupo de pacientes con NH a pesar de ser el grupo preponderante (79 %) del estudio.

Por otro lado, Lengliné y col. en 82 pacientes con NH de los cuales el 75,6 % ingresó a UCI⁽¹⁸⁾, encontró una mortalidad del 25 % en UCI, siendo mayor en los que ingresaron tardíamente a la UCI (40 % vs 21.4%), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.35$).

Bisbal y col.⁽²⁷⁾ realizaron un análisis post hoc del estudio Franco-Belga de Azoulay⁽²⁶⁾ para estudiar disfunción hepática en 893 pacientes con NH ingresados a UCI, de los cuales el 12.1% recibió QT. En su análisis reportaron una mortalidad del 45.4 % en los pacientes con disfunción hepática contra un 24.7 % en pacientes sin disfunción, sin embargo, a pesar de la diferencia, no reportan la QT como un factor pronóstico en su análisis multivariante.

En su estudio de casos y controles Pastores y col.⁽²⁰⁾ evaluaron los resultados en pacientes con NH que recibieron quimioterapia en UCI,

incluyendo un total de 362 pacientes, de los cuales el 50 % recibió QT. Dichos autores señalan una mortalidad del 25 % y establecen que recibir quimioterapia en la UCI no se asoció significativamente con mortalidad en UCI ($p=0.61$). Adicionalmente analizaron si el tipo de régimen administrado (inducción o consolidación) tenía alguna relación con la mortalidad. A pesar de la diferencia (20.8 % vs 28% respectivamente), en el análisis multivariado no se encontraron diferencias significativas ($p=0.27$).

Por otra parte, Wohlfarth y col.⁽²²⁾, investigaron factores pronósticos y resultados en pacientes con cáncer que recibieron QT urgente en la UCI, de un total de 56 pacientes, la mayoría (87.9 %) tenían NH. La mortalidad reportada fue del 25% en quienes recibieron QT, con cifras de 36 % y 32% a los 6 meses y al año respectivamente.

En el estudio con mayor número de pacientes, Azoulay y col.⁽²⁶⁾ reportan la inclusión de 1.011 pacientes de los cuales 244 (24.1 %) recibieron QT, encontrando una mortalidad de 38.1 %. Además, señalan que en todos los pacientes que recibieron QT, el 3-7% tuvo severas reacciones de toxicidad con una mortalidad de 32.4 % atribuida a la misma (OR: 0.74 (IC95: 0.37 to 1.48)).

Desde otra perspectiva, una revisión narrativa realizada por Moors y col.⁽²³⁾ encontró mortalidades reportadas entre 25 y 40 %. No obstante, una cifra mucho mayor a la revisada (76 %), fue señalada por Cherruault y col.⁽²⁴⁾ en 17 pacientes con NH que recibieron QT en UCI debido a shock séptico.

Neoplasias Hematológicas más Prevalentes

El linfoma es reportado como la NH más prevalente en el 50 % de la literatura revisada (Tabla 1). Específicamente, el linfoma no Hodgkin (LNH) es reportado en tres artículos con cifras entre 31.6 %⁽²⁶⁾ y 76 %⁽²⁴⁾. Otras NH prevalentes incluyen la leucemia mieloide aguda con cifras entre 27.1 %⁽²⁷⁾ y 34 %⁽¹⁹⁾ y malignidad hematológica de bajo grado 34 %⁽¹⁹⁾.

Causa de Ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo

La falla respiratoria aguda es señalada como el motivo de ingreso en el 67% de la evidencia

analizada, con cifras que oscilan entre 44.6 % y 62.5 %.^(18,19,22,25-27) Por otro lado, la sepsis ocupa la entidad más común de ingreso en el 33 % de los estudios analizados, con cifras entre 32 % y 100%,^(20,21,24) este último porcentaje se debe a que dicho estudio incluyó solo pacientes con shock séptico.⁽²⁴⁾

Características de la Quimioterapia

Las indicaciones de QT en UCI se agrupan en dos rutas, como tratamiento de la patología de base (expresadas como terapia de inducción o terapia de consolidación)^(18,20,22,25) y como medida de soporte vital en la UCI^(19,21,24,26,27) de las complicaciones relacionadas a la NH. Otro dato de importancia fue el tiempo de inicio de QT desde el ingreso a UCI, siendo solo reportado en el 40 % de los artículos incluidos,^(20,21,24,25) señalando una mediana de un día con rangos entre 0 y 22 días.^(20,21,24,25)

Discusión

La presente revisión de alcance consideró estudios que incluyeran pacientes con NH que hayan recibido QT en UCI y que reportaran datos de mortalidad. Basados en la evidencia disponible, se considera que hay una necesidad de estudios sobre la aplicación de QT en el contexto de UCI en estos pacientes. El reporte de cifras de mortalidad de alrededor de 25-40%,^(18,21,22,26) hacen pensar que la mortalidad en contexto de QT en UCI, puede llegar a establecerse en cifras más cercanas de los pacientes que ingresan a UCI por otras causas (32.5 %).⁽²⁸⁾

La literatura publicada previamente al periodo revisado, ya demostraba lo factible de la administración de QT en el contexto de UCI en pacientes con malignidades⁽²⁹⁾ e incluso en pacientes con NH.^(14,23) Dichos resultados concuerdan con los hallazgos de la presente revisión que trazan una tendencia hacia su aplicación más general. Sin embargo, es necesario el desarrollo de protocolos de atención en las UCI, de acuerdo a sus características propias, para unificar conceptos entre los médicos responsables de la indicación

de la QT y el manejo crítico, esto como una iniciativa individualizada de cada centro.

En esta revisión, se observó que los linfomas fueron la NH más reportada, esto se relaciona con lo descrito en la literatura que refiere una prevalencia mayor de las neoplasias linfoides con respecto a las mieloides en aproximadamente 76.81 % vs. 23.91 %.⁽³²⁾

Es poco probable que las causas de ingreso a UCI cambien para los pacientes con NH en un futuro cercano, aunque se evidenció en esta revisión que la mayoría de los ingresos fueron por insuficiencia respiratoria; la razón para esta es multifactorial. Por otro lado, teniendo en cuenta que la sepsis es la entidad más común de ingreso a UCI en pacientes con NH, su presencia puede influenciar la decisión de administrar QT, sin embargo, de acuerdo a Azoulay y col.,⁽³⁰⁾ la sepsis no debe contraindicar la administración de QT, ya que dicha conducta suele nacer de equipos inexpertos en el manejo de dichos pacientes. No obstante, es pertinente la cautela ante este escenario, esto debido a las cifras de mortalidad expuestas, especialmente en la población que ingresó solo por esta causa a UCI (76.5 %),⁽²⁴⁾ en contraste con las cifras reportadas en pacientes sin NH con sepsis (28 %).⁽³¹⁾ Por lo anterior, más investigación de las causas de ingreso a UCI y las variables correspondientes a la administración de QT puede también arrojar datos importantes.

El promedio de tiempo de inicio de QT en UCI tuvo una mediana de un día, en comparación con publicaciones fuera del periodo revisado, en las cuales se inició a las 48 horas en pacientes en el mismo contexto.⁽¹⁴⁾ Esto podría tener implicaciones en la toma oportuna de decisiones en estos pacientes.

Los resultados de esta revisión implican que la administración de QT en pacientes con NH ingresados en UCI no está asociada con aumento en la mortalidad en UCI, sin embargo, el hecho de que en algunos estudios, la población de pacientes fue mixta (NH y neoplasias no hematológicas) y los análisis fueron reportes secundarios o de subgrupo, se debe generar prudencia, aunque no es razón suficiente para desestimar dicho hallazgo.

La principal fortaleza de esta revisión es que para limitar el sesgo de selección, la revisión se acogió a las guías JBI para la conducción de revisiones de alcance, bajo un protocolo. Además, se extendió la búsqueda a literatura gris para intentar analizar la mayor cantidad de información disponible sobre el tema, sin limitaciones de ningún tipo excepto por las fechas del periodo considerado.

Las limitaciones de esta revisión radican en que, debido a la especificidad del tema investigado, la cantidad de literatura disponible era escasa, sin embargo, ninguna otra metodología podía ser aplicada para sintetizar en un tema que combina alto grado de complejidad con escasez de información. Otra potencial limitación es la inclusión de estudios que analizaron poblaciones con cáncer en general, no obstante, se consideró la inclusión cuando los pacientes con NH representaban la mayoría de dicha población y se podía considerar que los resultados eran generalizables.

Conclusiones

Existe una escasa disponibilidad de estudios que se enfoquen específicamente en pacientes con NH que reciben QT en UCI. Aun así, se provee una oportuna contribución a mejorar el conocimiento y entendimiento en cuanto a la mortalidad de pacientes con NH que reciben QT en UCI al identificar cifras de este indicador que previamente podían haber pasado desapercibidas y que reflejan la ausencia de relación con la mortalidad dentro de la UCI en estos pacientes.

A futuro, los investigadores deben considerar la ejecución de estudios prospectivos o retrospectivos en cuanto a mortalidad y factores

asociados, de riesgo o pronóstico en pacientes con NH que reciban QT en UCI, recopilando la mayor información posible sobre las características de la QT indicada y las causas del ingreso a UCI, con el fin de aumentar evidencia, que permita eventualmente, la ejecución de revisiones sistemáticas.

Conflicto de intereses

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

Agradecimientos y financiación

Se agradece a la Unidad de Epidemiología de la FUCS, en especial a la estadística Rosangela Casanova Libreros, a los docentes y resto de personal del servicio de Hematología del Hospital de San José por los diversos aportes brindados. La financiación para la creación y ejecución de esta investigación provinieron en su totalidad de recursos de los autores.

Colaboraciones

Carlos Alexis Villalobos y Daniel Lorenzo Espinosa contribuyeron en el diseño del estudio, la recopilación, análisis e interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

Biografía de los autores

Carlos Alexis Villalobos. Residente de segundo año de Hematología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – Hospital de San José de Bogotá.

Daniel Lorenzo Espinosa. Hematólogo, Instructor Asistente, Servicio de Hematología Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital de San José de Bogotá.

Referencias

- Batista JL, Birmann BM, Meyer EM. Epidemiology of Hematologic Malignancies. En: Loda M, Mucci LA, Mittelstadt ML, Van Hemelrijck M, Bríd M. (Eds). Pathology and Epidemiology of Cancer. Springer. [Internet]. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-35153-7_29. 2017.
- Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. [Internet]. 2011;105(11):1684-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.450>
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau M, 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://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- Global Cancer Observatory (GCO). [Internet]. 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
- Vijenthira A, Chiu N, Jacobson D, Freedman Z, Cheung M, Goddard S, et al. Predictors of intensive care unit admission in patients with hematologic malignancy. *Sci Rep*. [Internet]. 2020;10:21145. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78114-7>
- De Vries VA, Müller M, Arbous MS, Biemond BJ, Blijlevens N, Kusadasi N, et al. Long-Term Outcome of Patients With a Hematologic Malignancy and Multiple Organ Failure Admitted at the Intensive Care. *Crit Care Med*. [Internet]. 2019; 47(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003526>
- Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: A period analysis. *Lancet*. [Internet]. 2002;360:1131-5. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11199-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11199-8)
- Gasparovic VG, Medic MMG, Gornik IG. Is admission of hematologic malignancies in the ICU justified? *Crit Care*. [Internet]. 2015;19(Suppl 1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/cc14618>
- Magid T, Haase N, Andersen J, Nielsen O, Bonde J. Intensive care of haematological patients. *Dan Med J*. [Internet]. 2012;59(3):A4395. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/221879818_Intensive_care_of_haematological_patients
- Kusadasi N, Müller M, van Westerloo DJ, Broers A, Hilkens M, Blijlevens. The management of critically ill patients with haematological malignancies. *Neth. J. Med*. [Internet]. 2017;75(7):265-71. Disponible en: <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?t=i&id=208>
- Van Beers EJ, Müller MC, Vlaar AP, Spanjaard L, Van den Bergh WH. Haematological malignancy in the intensive care unit: microbiology results and mortality. *Eur J Haematol*. [Internet]. 2016;97(3):271-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ejh.12721>.
- Assi HI, Halim NA, Alameh I, Khoury J, Nahra V, Sukhon F, et al. Outcomes of Patients with Malignancy Admitted to the Intensive Care Units: A Prospective Study. *Critical care research and practice*. *Crit. Care Res. Pract*. [Internet]. 2021;4792309. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/4792309>
- Moors I, Pène F, Lengline E, Benoit D. Urgent chemotherapy in hematological patients in the ICU. *Curr. Opin. Crit. Care*. [Internet]. 2015;21(6):559-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000254>
- Benoit DD, Depuydt PO, Vandewoude KH, Offner FC, Boterberg T, De Cock CA, Outcome in severely ill patients with hematological malignancies who received intravenous chemotherapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. [Internet]. 2006;32(1):93-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2836-5>
- Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil H. Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIM Manual for Evidence Synthesis*, JBI, 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-12>
- Stevinson C, Lawlor DA. Searching multiple databases for systematic reviews: added value or diminishing returns? *Complementary the-*

- rapies in medicine. [Internet]. 2004;12(4):228–32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2004.09.003>
17. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* [Internet]. 2018;169:467–73. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
 18. Lengliné E, Raffoux E, Lemiale V, Darmon M, Canet E, Boissel N, et al. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure. *Leuk Lymphoma.* [Internet]. 2012;53(7):1352–9. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.649752>
 19. De Oliveira MCF, Ferreira JC, Nassar AP, Dettino ALA, Caruso P. Impact of Urgent Chemotherapy in Critically Ill Patients. *Journal of intensive care medicine.* [Internet]. 2020;35(4):347–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0885066617748602>
 20. Pastores SM, Goldman D, Shaz DJ, Kostelec N, Daley RJ, Peterson TJ, et al. Characteristics and outcomes of patients with hematologic malignancies receiving chemotherapy in the intensive care unit. *Cancer.* [Internet]. 2018;124(14). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.31409>
 21. Song JU, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Jung CW, et al. Risk factors to predict outcome in critically ill cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit. *Support Care Cancer.* [Internet]. 2011;19(4):491–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0841-x>
 22. Wohlfarth P, Staudinger T, Sperr WR, Bojic A, Robak O, Hermann A, et al. Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit. *Ann Hematol.* [Internet]. 2014;93(10):1629–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-014-2141-x>
 23. Moors I, Pène F, Lengline E, Benoit D. Urgent chemotherapy in hematological patients in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* [Internet]. 2015;21(6):559–68. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MCC.000000000000254>
 24. Cherruault M, Le Goff M, Tamburini J, Pène F. Urgent Chemotherapy in Sepsis-Like Shock Related to Hematologic Malignancies. *Crit Care Med.* [Internet]. 2018;46(5):e465–e8. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002990>
 25. Kanji S, MacLean E, Rashid F, Pittman M, Trinacty M, Allan D, et al. Chemotherapy in the Intensive Care Unit: An Evaluation of Context and Outcomes. *Can J Hosp Pharm.* [Internet]. 2020;73(4):279–87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556399/>
 26. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium- a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *Am J Clin Oncol.* [Internet]. 2013; 31(22):2810–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.2365>
 27. Bisbal M, Darmon M, Saillard C, Mallet V, Mouliade C, Lemiale V, et al. Hepatic dysfunction impairs prognosis in critically ill patients with hematological malignancies: A post-hoc analysis of a prospective multicenter multinational dataset. *J Crit Care.* [Internet]. 2021;62:88–93. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.11.023>
 28. Akkoç I, Yüçetaş E, İşitemiz I, Toptaş M, Tas A, Sen O, et al. Mortality Rate In Intensive Care Units of Tertiary Health Institutions and Identifying Risk Factors: Analysis of 3945 Patients. *Bezmialem sci.* [Internet]. 2017;5:116–20. Disponible en: <https://doi.org/10.14235/bs.2017.1102>
 29. Darmon M, Guillaume T, Ciroidi M, de Miranda S, Galicier L, Raffoux E, et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med.* [Internet]. 2005;33:2488–93. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000181728.13354.0a>
 30. Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M, Bauer PR, Benoit D, Depuydt P, et al. The Intensive

- Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients. *Intensive Care Med.* [Internet]. 2017;43(9):1366–82. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4884-z>
31. Driessen R, Heijnen N, Hulsewe R, Holtkamp J, Winkens B, van de Poll M, et al. Early ICU-mortality in sepsis: causes, influencing factors and variability in clinical judgement: a retrospective cohort study. *Infect Dis (Lond).* [Internet]. 2021;53(1):61–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1821912>
32. Kingsley A, Benedict N, Idongesit A, Okon Bassey B, Effiong O, Emem P, et al. Epidemiological Pattern of Adult Haematological Malignancies in a Tertiary Hospital in Cross River State. *Int Res J Oncol.* [Internet]. 2019;2(1):2-9. Disponible en: <https://www.journalirjo.com/index.php/IRJO/article/view/30095>



ACHO

Cra. 7A N° 123-25 Oficina 3

Bogotá, D.C., Colombia

Tel.: (601) 745 0664

www.acho.com.co