

REVISTA COLOMBIANA DE
**HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA**



ACHO

REVISTA COLOMBIANA DE
**HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA**

Título abreviado: Rev Col Hematol Oncol

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

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

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

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



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

VOLUMEN 9 - NÚMERO 1 * ENERO - JUNIO DE 2022

Miembros de la Junta Directiva ACHO 2019-2022

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 9 - NÚMERO 1 * ENERO - JUNIO DE 2022

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

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



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



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

EDITORES ASOCIADOS

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

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

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



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

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



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Enero - Junio de 2022 • Volumen 9 - Número 1

TABLA DE CONTENIDO

EDITORIAL

- 7 Neutropenia Febril**
Ramos PL.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 10 Caracterización de pacientes pediátricos con meduloblastoma tratados en un centro de referencia en Bogotá en el periodo 2011 a 2018.**
Cabrera E, Martínez Gutiérrez C, Aponte N, García J.
- 19 Factores de riesgo asociados con mortalidad intrahospitalaria en pacientes con neutropenia febril posquimioterapia: una cohorte de pacientes de la Clínica Universitaria Colombia.**
González- Avellaneda LG, Martínez-Acosta JC, Fernández-Infante AM.

CASOS CLÍNICOS

- 37 La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: una gran imitadora. A propósito de un caso.**
Paredes-Fernández A, Mina M, Lara-V M, Gualtero V, Cárdenas-Perilla R, Gómez R.
- 47 Importancia de las pruebas moleculares en neoplasia mieloproliferativa con eosinofilia y reordenamiento PDGFRB. Reporte de caso.**
Muñoz Garzón KS, Ramírez Sierra CA, Omaña Orduz OP, Amaya Bernal B.

REVISIONES

- 58 Anticoagulación en pacientes pediátricos con ECMO: una revisión de la literatura.**
Carrasco De Los Ríos M, Zúñiga Contreras P.



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Enero - Junio de 2022 • Volumen 9 - Número 1

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

- 7 Febrile Neutropenia.**
Ramos PL.

ORIGINAL ARTICLES

- 10 Characterization of pediatric patients with medulloblastoma in a referral center in Bogotá from 2011 to 2018.**
Cabrera E, Martínez Gutiérrez C, Aponte N, García J.
- 19 Risk factors associated with in-hospital mortality in patients with post-chemotherapy febrile neutropenia: a cohort of patients from “Clínica Universitaria Colombia”.**
González- Avellaneda LG, Martínez-Acosta JC, Fernández-Infante AM.

CLINIC CASES

- 37 Kikuchi- Fujimoto’s disease: a great imitator. About a case.**
Paredes-Fernández A, Mina M, Lara-V M, Gualtero V, Cárdenas-Perilla R, Gómez R.
- 47 Importance of molecular tests in myeloproliferative neoplasia with eosinophilia and PDGFRB rearrangement. Case Report**
Muñoz Garzón KS, Ramírez Sierra CA, Omaña Orduz OP, Amaya Bernal B.

REVIEWS

- 58 Anticoagulation in pediatric ECMO patients: a review of the literature.**
Carrasco De Los Ríos M, Zúñiga Contreras P.

Neutropenia Febril

Febrile Neutropenia

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



¹ Clínica Sanitas Oncocare.

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.493>

Definición

La fiebre se define como una temperatura oral de ≥ 38.3 °C en una toma única o una temperatura de ≥ 38.0 °C sostenida durante una hora.¹

La neutropenia es usualmente definida como un recuento absoluto de neutrófilos de menos de 1500 o 1000 x mililitro, la neutropenia severa como un recuento de menos de 500 x mililitro o un recuento que se espera decrezca a menos de 500 células x mililitro en las próximas 48 horas y la neutropenia profunda, como un recuento menor de 100 células x mililitro.¹

Los pacientes con cáncer reciben quimioterapia citotóxica que afecta la mielopoyesis y la integridad de las mucosas está a riesgo de infección invasiva, debido a bacterias que colonizan, y es una complicación que es causa importante de mortalidad y morbilidad.

La neutropenia febril es una emergencia médica que requiere pronta evaluación y tratamiento. El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse urgente en los primeros 60 minutos de la presentación, inmediatamente se toman los cultivos.²

El enfoque en el manejo de la infección en pacientes a riesgo de neutropenia febril son la profilaxis primaria, la profilaxis secundaria, la

terapia empírica y la terapia pre-emptiva.

La terapia pre-emptiva involucra la iniciación de tratamiento basada en screening con ensayos microbiológicos sensitivos (detección de antígenos o test moleculares) en un intento de detectar un patógeno o una infección subclínica tempranamente y evitar la progresión a una infección invasiva.

El paciente debe realizarse una anamnesis y un examen físico cuidadosos, así como laboratorios, microbiología e imágenes. En el examen físico se enfatiza en piel, cavidad oral, orofaringe, pulmones, abdomen y área perianal. Se deben realizar hemocultivos y cultivos de los sitios con sospecha clínica. En caso de presentarse síntomas como dolor abdominal, diarrea y defensa abdominal, se requieren imágenes de abdomen para documentar enterocolitis neutropénica o *Clostridium difficile*.¹

La bacteriemia se documenta solo en el 10-25 % y la infección clínica documentada en 20-30 %, con predominio bacterias gram positivas.¹

El riesgo de complicaciones en pacientes con neutropenia febril se mide con modelos predictivos como Talcott,³ la Asociación multinacional para cuidado de soporte en cáncer (MASCC)⁴ y el Índice clínico de neutropenia febril (CISNE)⁵, y se clasifican en

bajo riesgo y alto riesgo. En los de bajo riesgo se espera un recuento de neutrófilos menor de $500 \times \text{mm}^3$ menor de 7 días, sin comorbilidades, sin afectación hepática o renal, MASCC mayor o igual a 21 y CISNE menor de 3. En alto riesgo se espera recuento de neutrófilos menor de $500 \times \text{mm}^3$ mayor de 7 días, con comorbilidades, afectación hepática y renal, MASCC menor a 21 y CISNE mayor a 3.

En el estudio publicado en este número por Liza Giuliana González-Avellaneda, Juan Carlos Martínez-Acosta y Angélica María Fernández Infante, Factores de riesgo asociados con mortalidad intrahospitalaria en pacientes con neutropenia febril posquimioterapia: una cohorte de pacientes de Clínica Universitaria Colombia, se pudo establecer los factores de riesgo y protectores asociados con mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia. Mediante un análisis de regresión logística, se describe un modelo predictivo de mortalidad con factores sociodemográficos, clínicos, paraclínicos y

microbiológicos. El estado de deshidratación (OR: 4.08), la duración de la neutropenia (OR: 1.13) y el tiempo de inicio de antibióticos después de las 3 horas del diagnóstico (3-6 horas = OR: 3.86), estuvieron directamente relacionados con la mortalidad, mientras que el peso (OR: 0.88) y los niveles adecuados de sodio (OR: 0.15) tuvieron una relación inversa. La deshidratación y el retraso en el inicio de antibioticoterapia empírica sugieren ser los principales factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria en la población en estudio.

En el estudio de tipo cohorte previamente publicado en la Revista por Ramos, Sánchez, Gamboa y Cardona, Factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes con cáncer y neutropenia febril, se realizó análisis multivariado en el cual se evidenciaron la deshidratación, la falla respiratoria y la falla renal como determinantes de la mortalidad, mientras que la bacteremia no se asoció con el desenlace de mortalidad.⁶

Referencias

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. [Internet]. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
2. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. [Internet]. *N Engl J Med*. 1971;284:1061. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM197105132841904>
3. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. [Internet]. *J Clin Oncol*. 1992;10:316. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.2.316>
4. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. [Internet]. *Support Care Cancer*. 2004;12:555. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00520-004-0614-5>
5. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. [Internet]. *J Clin Oncol*. 2015;33:465. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2347>
6. Ramos P, Sánchez R, Gamboa Ó, Cardona AF. Factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes con cáncer y neutropenia febril. [Internet]. *RevColHematolOncol* 2012;1(4):15–22. Disponible en: <https://doi.org/10.51643/RevColHemOnc>



Caracterización de pacientes pediátricos con meduloblastoma tratados en un centro de referencia en Bogotá en el periodo 2011 a 2018

Characterization of pediatric patients with medulloblastoma in a referral center in Bogotá from 2011 to 2018

» Edgar Cabrera MD Esp.¹



» Cindy Martínez Gutiérrez MD Esp.²



» Nelson Aponte MD Esp.¹



» Johnny García MD Esp.¹



¹ HOMI Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia

² Universidad Nacional de Colombia

Recibido el 21 de marzo de 2022; aceptado el 21 de junio de 2022

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.392>

Resumen

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son las neoplasias sólidas más prevalentes en pediatría. El meduloblastoma (MB) es el tumor embrionario del SNC más frecuente y corresponde aproximadamente al 20 % de los casos. **Objetivo:** describir la experiencia en el diagnóstico, tratamiento y resultados de los pacientes con MB en un centro de referencia en Colombia. **Método:** se incluyeron 38 pacientes desde enero de 2011 hasta diciembre de 2018. **Resultados:** los menores de 3 años recibieron tratamiento basado en el protocolo CCG9921 y los mayores de 3 años tratamiento basado en el protocolo ACNS0332. La supervivencia global a 5 años fue de 50.6 %. La supervivencia global de todo el grupo es baja comparada con países de mayores ingresos, por múltiples factores como las barreras de acceso. **Conclusiones:** Es importante establecer guías de manejo nacional que permitan un diagnóstico más temprano y un tratamiento oportuno y ajustado al riesgo, generar rutas de atención y la recolección de información de múltiples centros para evaluar los resultados y plantear mejoras en las políticas de salud.

Palabras clave: meduloblastoma; neoplasias encefálicas; neoplasias cerebelosas; pediatría; radioterapia.

* **Autor para correspondencia:** Edgar Cabrera, Médico Oncohematólogo Pediatra. **Correo electrónico:** edgarcabrerabernal@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.392>

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

Central nervous system (CNS) tumors are the most prevalent solid neoplasms in pediatrics. Medulloblastoma is the most frequent embryonal tumor of the CNS and corresponds to approximately 20% of cases. Objective: to describe the experience in the diagnosis, treatment, and results of patients with medulloblastoma in a reference center in Colombia. Methods: 38 patients were included from January 2011 to December 2018. Results: those under 3 years of age received treatment based on the CCG9921 protocol and those over 3 years of age treatment based on the ACNS0332 protocol. Overall survival at 5 years was 50.6%. The overall survival of the entire group is low compared to countries with higher incomes due to multiple factors such as access barriers. Conclusion: It is important to establish national guidelines that allow earlier diagnosis and risk-adjusted treatment. Also, it is important to collect information from multiple centers in order to evaluate the results and propose improvements in health policies.

Keywords: medulloblastoma; brain neoplasms; cerebellar neoplasms; pediatrics; radiotherapy.

Introducción

Los tumores del SNC son las neoplasias sólidas más frecuentes en pediatría y la primera causa de muerte relacionada con cáncer¹. El meduloblastoma (MB) es el tumor embrionario maligno más frecuente en el SNC en población pediátrica y corresponde aproximadamente al 20 % de todos los casos. Corresponde al 40 % de los tumores localizados en la fosa posterior (FP)² y un poco más del 60 % de los tumores embrionarios intracraneales, con una incidencia anual de 5 casos por millón de personas en los Estados Unidos³. El MB tiene un pico de presentación en dos grupos de edad: de 1 a 4 años y 5 a 9 años, con una mediana de edad de 6 años. Es más común en niños respecto a niñas, con una relación de 1.8:1⁴⁻⁶. No se ha descrito predisposición racial ni geográfica^{7,8}. Aproximadamente el 6 % de los casos se pueden asociar con síndromes de predisposición al cáncer como Síndrome de Turcot y Síndrome de Gorlin⁹.

El MB es un tumor embrionario que se localiza en la fosa posterior, generalmente en el techo del cuarto ventrículo¹⁰. La presentación clínica es variable, desde cefalea con signos de alarma, irritabilidad, ataxia, alteraciones en la marcha y compromiso de pares craneales, hasta cambios en el comportamiento². Los síntomas pueden evolucionar en un periodo de semanas a meses. La presentación también puede variar

de acuerdo a la localización del tumor, de esta forma, los tumores de línea media cerebelar pueden presentarse con ataxia troncular y el compromiso de los hemisferios cerebelares se asocia con ataxia apendicular^{11,12}.

El abordaje diagnóstico inicial se realiza con imágenes como tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM) cerebral. Ante la sospecha de un tumor de FP se debe realizar RM de columna total idealmente antes de la cirugía, teniendo en cuenta que el 30 % de los casos al diagnóstico pueden tener diseminación leptomeningea¹³. Los estudios de imágenes junto con la citología de líquido cefalorraquídeo (LCR) ayudan a la estadificación y evaluación de la extensión¹⁰.

Según la histología, el MB se clasifica en cuatro tipos: clásico, desmoplásico nodular (MB DN), con nodularidad extensa (MB NE) y de célula grande/anaplásico¹⁴. Los tumores se clasifican según la Organización Mundial de la Salud (OMS) de acuerdo con el subgrupo molecular en: activación de WNT, activación de SHH con p53 silvestre o mutado y no WNT/no SHH; este último alberga los grupos 3 y 4¹⁵. El subgrupo molecular más prevalente es el 4 en el que se encuentra el 35 % al 40 % de los pacientes. Cada uno de estos subgrupos tiene diferencias en cuanto a la edad de presentación, histología, el compromiso por metástasis y la supervivencia^{16,17}.

La clasificación de riesgo y el pronóstico

depende de la edad, la presencia de enfermedad diseminada y el volumen de tumor residual en el posoperatorio. Se ha demostrado peor pronóstico en los menores de 3 años, enfermedad metastásica y en los casos con residuo tumoral mayor de 1.5 cm²,^{10,11,18}.

Actualmente el tratamiento del MB consiste en la combinación de resección quirúrgica máxima y segura, radioterapia cráneo espinal (RT CE) con dosis ajustada al riesgo y quimioterapia (QT) adyuvante. Con este tratamiento multimodal la supervivencia global (SG) estimada a 5 años es aproximadamente del 80 % para los pacientes mayores de 3 años, con resección completa o casi completa y sin metástasis, en comparación con un 60 % para los casos con MB metastásico o resección parcial, definido como tumor residual > 1.5 cm².¹⁸⁻²¹. Estos resultados se han mantenido estables durante las últimas dos décadas y, salvo algunas variaciones menores entre los protocolos, este tratamiento es el estándar de atención aceptado para el MB¹⁰.

En Colombia hay pocos datos de los resultados del tratamiento de MB. El objetivo es describir siete años de experiencia en un centro de referencia en cáncer infantil donde la SG a 5 años fue de 50.6 %, por debajo de lo descrito en países de mayores ingresos. Estos datos obtenidos son muy importantes para evaluar los avances en el tratamiento y resultados al implementar la guía nacional de tratamiento de MB.

Materiales y Métodos

Es un estudio observacional analítico y retrospectivo, en el cual se incluyeron los pacientes con diagnóstico confirmado por histología de MB en la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI) desde el 1° de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2018. Se excluyeron pacientes que ingresaron a la institución con diagnóstico de recaída. Este estudio fue aprobado por el comité de ética institucional.^{3 8 9-21}.

Los pacientes menores de 3 años recibieron tratamiento basado en el protocolo CCG-9921²²,

el cual consta de resección quirúrgica y QT de inducción según el brazo B con Vincristina (VCR), Carboplatino, Ifosfamida y Etopósido (VP-16) y posterior mantenimiento con Ciclofosfamida, hasta lograr una edad mayor de 36 meses, momento en el cual se realiza una evaluación. Si no se encuentra evidencia de recidiva o metástasis, se realiza RT CE con 36 Gy concomitante con VCR y refuerzo al lecho tumoral hasta 54 Gy.

Los pacientes mayores de 3 años recibieron tratamiento de acuerdo con el protocolo institucional basado en el estudio COG ACNS0332²³. Se clasificó en riesgo alto a aquellos pacientes con una de las siguientes características: metástasis evidenciadas en RM de cerebro o columna, citología de LCR positiva o residuo tumoral > 1.5 cm². En el grupo de riesgo estándar se incluyeron los pacientes con resección total o residuo tumoral < 1.5 cm² y sin evidencia de diseminación. El tratamiento para riesgo alto incluye resección quirúrgica, RT CE con dosis de 36 Gy concomitante con VCR y refuerzo al lecho tumoral hasta 54 Gy, seguido de QT de mantenimiento de 6 ciclos con VCR, Cisplatino y Ciclofosfamida. En el riesgo estándar la RT CE fue de 23.4 Gy con refuerzo hasta 54 Gy, concomitante con VCR y QT de mantenimiento de 6 ciclos, similar al alto riesgo²⁴.

Análisis estadístico

Es un estudio descriptivo de cohorte retrospectiva. El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia. Se incluyeron 38 pacientes diagnosticados en Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI) desde el 1° de enero de 2011, hasta el 31 de diciembre de 2018.

El análisis estadístico de las variables cuantitativas se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión, medias, desviación estándar o medianas y rangos. Las variables cualitativas se analizaron con medidas de frecuencia, porcentajes según la distribución, previo análisis con pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov o Shapiro Wilk) para establecer el comportamiento de los datos

como paramétricos o no paramétricos. Las variables cualitativas se analizaron con la prueba de Chi cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher. Para el análisis de supervivencia se utilizaron curvas de Kaplan Meier y de Log Rank test, para comparar curvas de supervivencia entre diferentes grupos poblacionales.

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS) para Windows, versión 25.0. Un valor de p menor de 0.05 se consideró como significativo.

Resultados

La mediana de edad es de 7.62 años (rango 2 a 16.9 años), de los cuales 4 casos son menores de 3 años (Figura 1). El 58 % de los pacientes con MB evaluados fueron varones. Las características de los pacientes se describen en la Tabla 1.

Los síntomas más frecuentes al momento del diagnóstico fueron cefalea y vómito, ataxia en los niños mayores de 3 años e irritabilidad en los menores de 3 años. La mediana de presentación de estos síntomas fue de 3 semanas, con un

rango amplio de 3 días a un año (Ver Tabla 2).

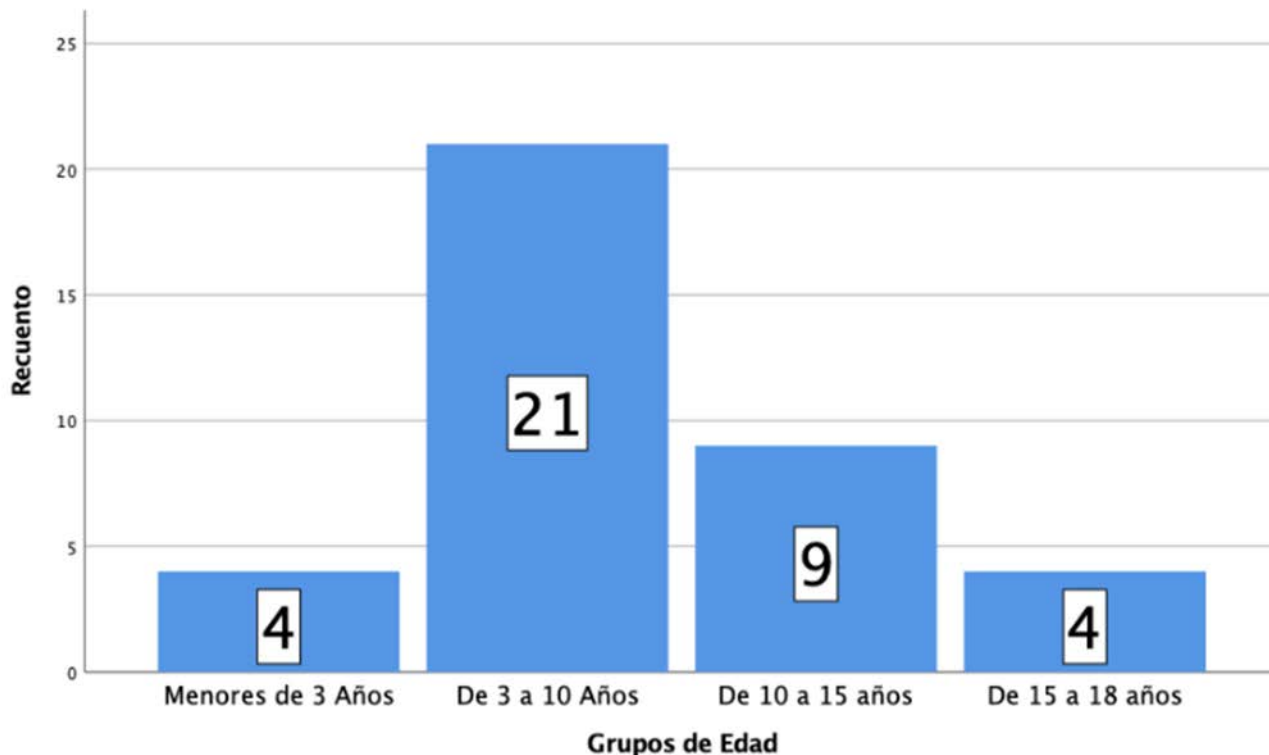
La histología más frecuente fue la clásica en 25 casos (65.8 %), seguido por desmoplásico nodular (23.7 %), nodularidad extendida (7.9%) y un caso con diferenciación glial. No se presentaron casos con histología de anaplasia/célula grande.

En cuanto a los factores de riesgo conocidos de mal pronóstico, en 10 casos (26.3 %) se confirmó residuo tumoral mayor de 1.5 cm², 5 casos (13.2 %) con metástasis evidenciada en RM de columna y en 2 casos se documentó citología de LCR positiva.

24 casos (63.2 %) se clasificaron como alto riesgo, de los cuales 14 tuvieron residuo tumoral >1.5 cm², 2 casos tuvieron compromiso citológico de LCR, 3 casos tuvieron metástasis en RMN de columna, un caso tuvo compromiso por RMN de columna y residuo tumoral >1.5 cm² y 4 casos fueron pacientes menores de 3 años.

En uno de los 4 casos de los pacientes menores de 3 años, se documentó metástasis en RMN de columna y dos casos tuvieron residuo tumoral >1.5 cm².

Figura 1. Distribución de casos por grupos de edad



Doce casos (31.6 %) se clasificaron con riesgo estándar y en dos no se obtuvo información suficiente para poderlos clasificar.

Durante el seguimiento, en 9 casos (23.68 %) se presentó recaída local o al neuroeje.

Seis pacientes no recibieron radioterapia por complicaciones en el POP como neuroinfección y estatus epiléptico, todos ellos fallecieron.

Análisis de supervivencia

La supervivencia global (SG) a 3 años y 5 años fue de 61.8 % y 50.6 %, respectivamente, como se muestra en la *Figura 2*. Teniendo en cuenta que todos los pacientes que recaen fallecen al no tener segunda línea de tratamiento, no se hizo curva de supervivencia libre de evento. De los 9 recaídos se sabe que 5 fallecieron y de 4 no se

Tabla 1. Características de los pacientes

	Características	Recuento	Porcentajes
Género	Masculino	22	58 %
	Femenino	16	42 %
Menores de 3 años		4	10.52 %
Tipo Histológico	Clásico	25	65.8 %
	Desmoplásico nodular	9	23.7 %
	Nodular externa	3	7.9 %
	Diferenciación glial	1	2.6 %
Resección	Resección total	19	50.0 %
	Resección parcial	11	28.9 %
	Sin dato	8	21.1 %
Residuo en RNM	Residuo < 1.5 cm	13	34.2 %
	Residuo > 1.5 cm	10	26.3 %
	Sin dato	7	18.4 %
	No realizada	5	13.2 %
	Realizada > 72 h	3	7.9 %
RNM Columna	Con metástasis	5	13.2 %
	Sin metástasis	24	63.9 %
	Sin dato	4	10.5 %
	No tomada	5	13.2 %
LCR	Positivo células tumorales	2	5.3 %
	Negativo células tumorales	28	73.7 %
	Sin dato	5	13.2 %
	No tomado	3	7.9 %
Riesgo	Estándar	9	31.6 %
	Alto	22	63.2 %
	Sin dato	7	5.3 %
Radioterapia	No	7	18.4 %
	Si	31	81.6 %
Vincristina en RDT	Si	27	71.0 %
	No	6	15.7 %
	Sin dato	5	13.3 %
Quimioterapia	Vincri+Cisplatino+Ciclofos	21	55.3 %
	Otro	6	15.8 %
	Sin dato	5	13.1 %
	No recibió	6	15.8 %

Tabla 2. Signos y síntomas asociados a MB

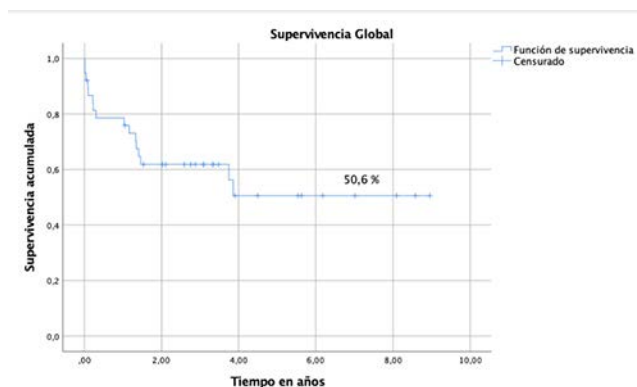
Síntoma	n	%
Cefalea	32	84
Vómito	28	74
Irritabilidad	4	11
Ataxia	17	44
Visión borrosa	3	8
Mareo	3	8
Disartria	3	8
Parálisis facial	2	5
Fotofobia	2	5
Diplopía	1	3
Vértigo	1	3
Tortícolis	1	3
Lateropulsión	1	3
Nistagmos	1	3
Convulsión	1	3
Dismetría	1	3
Fosfenos	1	3
Hemiparesia	1	3

obtuvo información. No se encontró diferencia en la SG entre menores y mayores de 3 años, atribuido esto a los pocos casos en el primer grupo.

Discusión

En este estudio se describe la experiencia en el diagnóstico y tratamiento de MB en un centro de referencia en Colombia. Las características de edad, género y síntomas al momento del diagnóstico son similares a las descritas en otros estudios^{4,25,18}. La histología más frecuente fue la clásica, seguida de DN y no se diagnosticó ningún caso de anaplásico/célula grande, lo cual llama la atención porque en el estudio de St Jude Meduloblastoma 96, la reportan como la tercera histología en frecuencia, entre el 14 al 23% de los casos¹⁸, posiblemente secundaria a las diferencias étnicas.

La SG a 5 años en todo el grupo fue del 50,6 %, menor comparada con los resultados de países de mayores ingresos en donde llega al 70 % en pacientes de alto riesgo¹⁸. Estos hallazgos pueden ser debidos a diferentes factores como: barreras de acceso al sistema de salud y retraso en el diagnóstico que implica la posibilidad de encontrar estadios más avanzados como el encontrado en nuestra revisión, en la cual el 63 %

Figura 2. Sobrevida global

de los casos fueron clasificados como alto riesgo versus 35 % en el estudio de St Jude¹⁹. Otro factor que impacta en los resultados es el retraso en el inicio de RT, que no se pudo demostrar por el bajo número de pacientes, pero que ya está descrito en estudios de protocolos de MB^{25,26}.

Una limitante de este estudio son los resultados de un solo centro de referencia en Colombia y el bajo número de pacientes incluidos, pero estamos convencidos de que es un paso para tener una información más amplia y completa que servirá como base cuando se inicie la guía nacional de MB, en la cual se incluirán más instituciones a lo largo del país y se iniciará una base de datos específica para esta patología.

Conclusiones

El MB es el tumor de SNC más frecuente, sin embargo, hay pocos estudios sobre la experiencia en el diagnóstico, tratamiento y resultados en Latinoamérica.

La SG de todo el grupo es baja comparada con países de mayores ingresos, por múltiples factores como barreras de acceso al sistema de salud que conllevan a un diagnóstico tardío, estados más avanzados de la enfermedad y retraso en el inicio de tratamiento incluyendo

RT, con un impacto importante en los resultados. Esto muestra la importancia de establecer guías de manejo nacional que permitan un diagnóstico más temprano y un tratamiento oportuno y ajustado al riesgo, generar rutas de atención y la recolección de información de múltiples centros para evaluar los resultados y plantear mejoras en las políticas de salud.

Agradecimientos

Agradecemos a HOMI Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia por facilitar la consecución de los datos.

Conflictos de interés

Este trabajo se realizó con financiación de los autores. 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

Edgar Cabrera y Nelson Aponte contribuyeron en la concepción y diseño del estudio, la adquisición y el análisis de los datos, la escritura del manuscrito y la revisión crítica de su contenido.

Cindy Martínez y Johnny García contribuyeron en la adquisición de datos y la escritura del manuscrito y la revisión crítica de su contenido.

Biografía de autores

Edgar Cabrera. Médico, Oncohematólogo Peditra

Cindy Martínez Gutiérrez. Médica, Oncohematóloga Peditra

Nelson Aponte. Médico, Oncohematólogo Peditra

Johnny García. Médico, Oncohematólogo Peditra

Referencias

1. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci*. [Internet] 2012;19(11):1541-1544. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.04.009>
2. Dhall G. Medulloblastoma. *J Child Neurol*. [Internet] 2009;24(11):1418-1430. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0883073809341668>
3. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol*. [Internet] 2018;20:iv1-iv86. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/now131>
4. Blaney S, Adamson P, Helman L. Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology. 8th edition. Wolters Kluwer; 2021.
5. Khanna V, Achey RL, Ostrom QT, Block-Beach H, Kruchko C, et al. Incidence and survival trends for medulloblastomas in the United States from 2001 to 2013. *J Neurooncol*. [Internet] 2017;135(3):433-441. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2594-6>
6. Johnston D, Keene D, Kostova M, Strother D, Lafay-Cousin L, et al. Incidence of medulloblastoma in Canadian children. *J Neurooncol*. [Internet] 2014;120:575-579. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1588-x>
7. Ezzat S, Kamal M, El-Khateeb N, El-Beltagy M, Taha H, et al. Pediatric brain tumors in a low/middle income country: Does it differ from that in developed world? *J Neurooncol*. [Internet] 2016;126(2):371-376. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1979-7>
8. Makino K, Nakamura H, Yano S, Kuratsu JI, Kunamoto Brain Tumor Group. Population-based epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. *Child's Nerv Syst*. [Internet] 2010;26(8):1029-1034. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1126-x>
9. Waszak SM, Northcott P, Buchhalter I, Robinson G, Sutter C, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol*. [Internet] 2018;19:785-798. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30242-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30242-0)
10. Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, Mabott DJ, Pomeroy SL, et al. Medulloblastoma. *Nat Rev Dis Prim*. [Internet] 2019;5(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0063-6>
11. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol*. [Internet] 2016;31(12):1341-1353. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0883073815600866>
12. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. [Internet] 2007;8(8):685-695. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70207-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70207-3)
13. Rochkind S, Blatt I, Sadeh M, Goldhammer Y. Extracranial metastases of medulloblastoma in adults: Literature review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [Internet] 1991;54(1):80-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.1.80>
14. Ellison DW. Childhood medulloblastoma- novel approaches to the classification of a heterogeneous disease.pdf. *Acta Neuropathol*. [Internet] 2010;120(305-316). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0726-6>
15. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol*. [Internet] 2021;23(8):1231-1251. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
16. Pizer BL, Clifford SC. The potential impact of tumour biology on improved clinical practice for medulloblastoma: Progress towards biologically driven clinical trials. *Br J Neurosurg*. [Internet] 2009;23(4):364-375. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/02688690903121807>
17. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho Y, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: The current consensus. *Acta Neuropathol*. [Internet] 2012;123(4):465-472. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0922-z>
18. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun L, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy

1. and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol.* [Internet] 2006;7(10):813-820. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70867-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70867-1)
2. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burguer P, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* [Internet] 2006;24(25):4202-4208. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.4980>
3. Von Bueren AO, Kortmann RD, Von Hoff K, Friedrich C, Mynarek M, et al. Treatment of children and adolescents with metastatic medulloblastoma and prognostic relevance of clinical and biologic parameters. *J Clin Oncol.* [Internet] 2016;34(34):4151-4160. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2428>
4. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: Results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol.* [Internet] 2012;30(26):3187-3193. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.8719>
5. Geyer JR, Sposto R, Jennings M, Boyett J, Axtell R, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: A Report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* [Internet] 2005;23(30):7621-7631. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.095>
6. Leary S, Packer R, Li Y, Bilups C, Smith K, et al. Efficacy of Carboplatin and Isotretinoin in children with High-risk Medulloblastoma: A randomized clinical trial from the Children's Oncology Group. *JAMA Oncol.* [Internet] 2021; 7(9), 1313-1321 Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2224>
7. Hwang EI, Kool M, Burger PC, Capper D, Chavez L, et al. Extensive molecular and clinical heterogeneity in patients with histologically diagnosed CNS-PNET treated as a single entity: A report from the children's oncology group randomized ACNS0332 trial. *J Clin Oncol.* [Internet] 2018;36(34):3388-3395. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.4720>
8. Hoff K von, Hinkes B, Gerber NU, Deinlein F, Mittler U, et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomized multicentre trial HIT'91. *Eur J Cancer.* [Internet] 2009;45(7):1209-1217. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.01.015>
9. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, Weston CL, Ellison D, et al. Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study of preradiotherapy chemotherapy for Mo-M1 medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* [Internet] 2004;58(4):1184-1193. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.08.010>



Factores de riesgo asociados con mortalidad intrahospitalaria en pacientes con neutropenia febril posquimioterapia: una cohorte de pacientes de la Clínica Universitaria Colombia

Risk factors associated with in-hospital mortality in patients with post-chemotherapy febrile neutropenia: a cohort of patients from “Clínica Universitaria Colombia”.

» Liza Giuliana González-Avellaneda. MD. Esp.^{1*}



» Juan Carlos Martínez-Acosta. MD. Esp.^{1,2}



» Angélica María Fernández Infante. MD. Esp.^{3,4}



¹ Clínica Universitaria Colombia

² Fundación Universitaria Sanitas

³ Universidad de la Sabana

⁴ Instituto Nacional de Cancerología

Recibido el 15 de julio de 2022; aceptado el 15 de septiembre de 2022

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.399>

Resumen

Se presenta una alta mortalidad por neutropenia febril en los pacientes con diagnóstico de cáncer en estado posquimioterapia con un alto costo para el sistema hospitalario, al no realizar un enfoque y manejo precoz. **Objetivo:** establecer los factores de riesgo y protectores asociados con mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia. **Método:** estudio de cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de neutropenia febril posquimioterapia desde el año 2015 al 2019; mediante un análisis de regresión logística, se describió un modelo predictivo de mortalidad con factores sociodemográficos, clínicos, paraclínicos y microbiológicos. **Resultados:** el estado de deshidratación (OR: 4.08 IC95 % [1.16-1.34]), la duración de la neutropenia (OR: 1.13 IC95 % [1.05-1.21]) y el tiempo de inicio de antibiótico después de las 3 horas del diagnóstico (3-6 horas= OR: 3.86 IC95 % [1.002-14.89], 6-9 horas= OR: 3.58 IC95 % [0.38-33.82], 9-12 horas= OR: 39.35 IC95 % [1.77-877.23], >12 horas= OR: 56.68 IC95 % [5.24-613.50]) estuvieron directamente relacionados con la mortalidad, mientras que el peso (OR: 0.88 IC95 % [0.81-0.95]) y los niveles adecuados de sodio (OR: 0.15 IC95 % [0.05-0.51]) tuvieron una relación inversa. **Conclusiones:** la deshidratación y el retraso en el inicio de antibioticoterapia empírica sugieren ser los principales factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria en la población en estudio. Se sugiere generar un modelo multivariado con análisis de supervivencia con una mayor muestra.

Palabras clave: Neoplasias; neutropenia febril; quimioterapia; mortalidad hospitalaria; factores de riesgo.

* **Autor para correspondencia:** Liza Giuliana González. Médica especialista en medicina interna.

Correo electrónico: elizig.gonzalez@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.399>

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

There is high mortality due to febrile neutropenia in patients diagnosed with cancer post-chemotherapy, with a high cost in the hospital system when not performing an early approach and management. **Objective:** To establish risk and protective factors associated with in-hospital mortality in patients with post-chemotherapy febrile neutropenia. **Methods:** A retrospective cohort study of patients diagnosed with post-chemotherapy febrile neutropenia from 2015 to 2019 and through a logistic regression analysis describe a predictive mortality model with sociodemographic, clinical, paraclinical, and microbiological factors. **Results:** Dehydration status (OR: 4,08 IC95% [1,16-1,34]), duration of neutropenia (OR: 1,13 IC95% [1,05-1,21]), and the time of the beginning of antibiotic after 3 hours of diagnosis (3-6 horas = OR: 3,86 IC95% [1,002-14,89], 6-9 horas = OR: 3,58 IC95% [0,38-33,82], 9-12 horas = OR: 39,35 IC95% [1,77-877,23], >12 horas = OR: 56,68 IC95% [5,24-613,50]) were directly related to mortality while weight (OR: 0,88 IC95% [0,81-0,95]) and the suitable sodium levels (OR: 0,15 IC95% [0,05-0,51]) had an inverse relation. **Conclusions:** Dehydration and delayed initiation of empirical antibiotics suggest that they are the main risk factors for in-hospital mortality in the study population. It is suggested to generate a multivariate model with survival analysis with a larger sample.

Keywords: Neoplasms; febrile neutropenia; drug therapy; hospital mortality; risk factors.

Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, causando 8.8 millones de muertes en el 2015 y cerca del 70 % en países de ingresos medios y bajos como el nuestro.¹ En Colombia se considera el cáncer como un problema de salud pública, con cifras que indican cerca de 96 muertes/día.²

Dados los avances en el tratamiento, se tienen considerables esquemas antineoplásicos como la quimioterapia, presentándose algunas complicaciones biológicas, metabólicas e infecciosas, una de ellas, la neutropenia febril,³ siendo una complicación frecuente en pacientes con diagnóstico de cáncer en el periodo posquimioterapia con alta mortalidad, que se estima entre el 4-20 %.^{4,5}

En la actualidad, entre el 60 al 85 % de los pacientes con diagnóstico de cáncer de origen hematológico desarrolla esta complicación, asociándose a infecciones invasivas que requieren ingreso hospitalario y un alto costo de tratamiento.⁶ Para el año 2012, el costo de esta enfermedad en Estados Unidos fue de

aproximadamente \$2.7 billones de dólares, valor sustancialmente alto que requiere la búsqueda de estrategias para su prevención y adecuado control, además de promover la implementación de programas para minimizar la tasa de la enfermedad.⁷

En Colombia aún no se tienen estudios de costos para esta condición. La Ley 1384 de 2010 establece las acciones para el control integral de pacientes con cáncer en Colombia y en el artículo 17, plantea la investigación en cáncer como tema prioritario para la actualización permanente, impactando así la calidad de vida de los pacientes oncológicos.⁸

A la fecha se dispone de escasa información de esta complicación en nuestro medio, existen algunos estudios en los cuales se ha descrito la caracterización de pacientes pediátricos, tanto en hospitalización general como en unidad de cuidado intensivo pediátrico,⁹⁻¹⁶ sin embargo, esta información no es comparable con la población adulta.

Existen otros estudios nacionales que incluyen población adulta, entre ellos, revisiones bibliográficas,¹⁷ estudios descriptivos

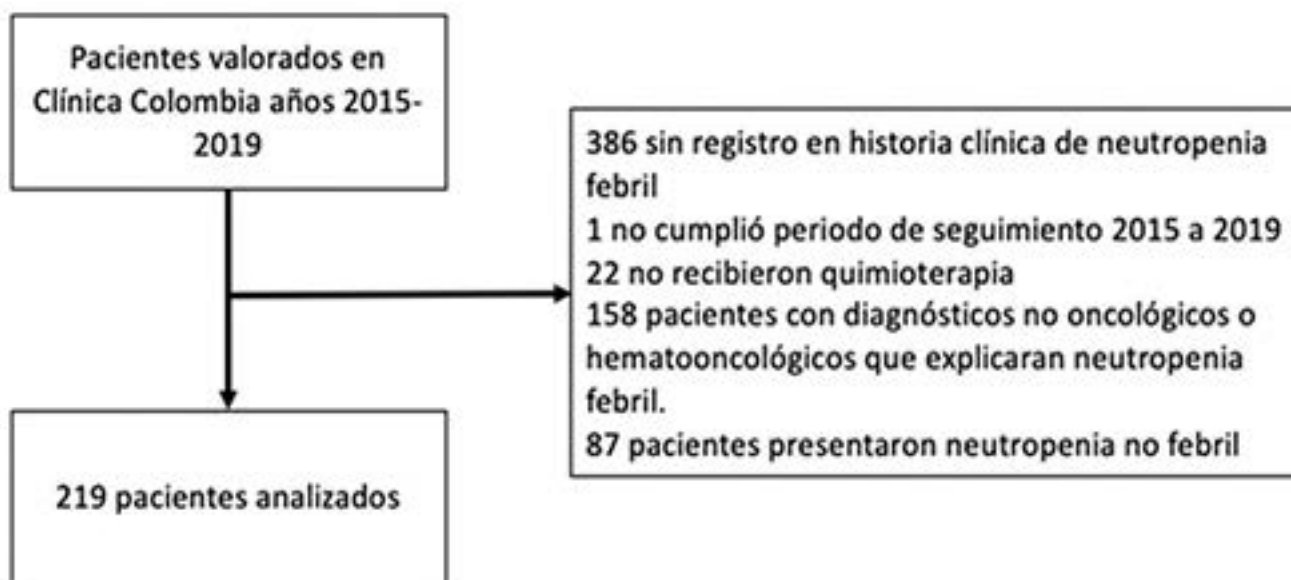
de series de casos,¹⁸⁻¹⁹ estudios descriptivos de caracterización microbiológica²⁰ y uno con diseño ambidireccional descriptivo con seguimiento a 30 días para identificar variables de mortalidad.²¹ En general, los estudios mencionados establecen descripciones y clasificaciones de aislamientos microbiológicos, algunos establecen tasa de mortalidad general ajustada al aislamiento microbiológico, y sólo dos de ellos plantean factores específicos asociados con mortalidad. Uno de ellos encontró un sólo factor relacionado con el manejo antibiótico y el otro encontró asociación positiva con variables fisiológicas del paciente, lo que genera la impresión de heterogeneidad en los resultados porque ninguno de ellos establece factores asociados con mortalidad específicamente en el contexto intrahospitalario. Por esto, se considera de gran relevancia establecer los factores de riesgo y protectores asociados con mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con diagnóstico de neutropenia febril posquimioterapia en una institución de referencia oncológica de la EPS Sanitas.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo basado en una población de 873 pacientes recopilados en un periodo de seguimiento entre el año 2015 al 2019, que fueron valorados por los servicios de oncología clínica y hematología de la Clínica Universitaria Colombia de la Organización Keralty en Bogotá D.C. (Figura 1).

Se establecieron como criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\mu\text{L}$, fiebre definida como temperatura $\geq 38.3^\circ\text{C}$ en una única toma o temperatura $\geq 38.0^\circ\text{C}$ que se mantiene al menos por una hora, y diagnóstico de cáncer como enfermedad de base. Se utilizaron como criterios de exclusión: datos incompletos en la historia clínica, neutropenia no inducida por quimioterapia, ausencia de quimioterapia prescrita en los últimos 30 días, pacientes gestantes y pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se seleccionaron características sociodemográficas, clínicas, paraclínicas y microbiológicas, recolectadas de las historias clínicas de la población en estudio.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de la muestra del estudio conformada por 219 pacientes con diagnóstico de neutropenia febril posquimioterapia.



Se excluyeron 386 pacientes por no haber registro de neutropenia febril en la historia clínica electrónica institucional. Un paciente no cumplió con el periodo de seguimiento establecido, 87 pacientes presentaron neutropenia sin fiebre, 22 pacientes no recibieron quimioterapia 30 días antes del inicio de la neutropenia febril y 158 pacientes no tuvieron diagnósticos oncológicos ni hematooncológicos que explicaran la neutropenia febril (Figura 1).

Desenlaces: el desenlace principal y único fue la mortalidad, que se midió como una variable dicotómica tomada de los registros de la historia clínica de los pacientes.

Análisis estadístico: en el análisis descriptivo de las variables cualitativas, se utilizaron distribuciones de frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentaje, y con las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (promedio y mediana) y de dispersión (rango, rango intercuartílico y desviación estándar). Se midió la tasa de mortalidad como un porcentaje en el tiempo de estudio. Se evaluó la asociación de los factores (demográficos, relacionados con la enfermedad, comorbilidades, clínicos, paraclínicos, infecciosos, relacionados con el uso de antibióticos) con la mortalidad, utilizando la prueba de asociación χ^2 de Pearson o el test exacto de Fisher (valores esperados menores de 5). Además, se midió la fuerza de asociación con los riesgos relativos (RR) y sus respectivos intervalos de confianza del 95 %, y se construyó un modelo explicativo multicausal en forma jerárquica de regresión logística incondicional para un tiempo constante de los diferentes factores ($p < 0.20$).

Finalmente, se midió la predicción del modelo a partir de las medidas de valores predictivos positivos o negativos, sensibilidad, especificidad, con razones de verosimilitud negativa y positiva, así como el área de predicción de la curva ROC, con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Las pruebas estadísticas se evaluaron con

un nivel de significancia del 5 % ($p < 0.05$).

La investigación no requirió de consentimiento informado por el diseño metodológico y fue aprobada por el comité de ética médica de la Fundación Universitaria Sanitas.

Resultados

Se obtuvieron datos de 219 pacientes con diagnóstico de cáncer, quienes cursaron con neutropenia febril y requirieron manejo intrahospitalario. La edad de los pacientes fue en promedio de 50.35 años ($DE \pm 17.57$), de los cuales 114 (52.05 %) eran hombres y 105 (47.5%) mujeres. El 30.14 % presentaba tumores sólidos, el 67.58 % presentaba neoplasias hemato linfoides y el 2.28 % presentaban ambas. La edad de inicio de la enfermedad fue, en promedio, de 49.21 años ($DE \pm 36.82$). Al momento del ingreso los pacientes fueron hospitalizados a los 10 (RIC 7-14) días después del último ciclo de quimioterapia. Los esquemas quimioterapéuticos usados en los pacientes fueron muy variados dada la heterogeneidad de neoplasias que presentaban. Los esquemas más utilizados fueron: RCHOP 10.50 % (23 pacientes), 5-Azacitidina 7.76 % (17 pacientes), HYPER CVAD 7.31 % (16 pacientes), HIDAC 7.31 % (16 pacientes) e HIDAFLAG 5.94 % (13 pacientes). Durante el periodo de seguimiento el 5.02 % tenía un pronóstico de vida menor a 6 meses y se registró una mortalidad general del 14.61 % (32 pacientes).

Se documentó que el 6.85 % de los pacientes tenía antecedente de falla cardíaca, el 9.13% presentaba diabetes tipo 2, el 20.55 % hipertensión arterial, el 2.28 % tenía enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el 3.65% presentaba enfermedad renal crónica, el 0.91% tenía diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune y el 0.91% tenía registro de coagulopatía.

La Tabla 1 describe las características sociodemográficas de la cohorte de pacientes,

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con neutropenia febril post-quimioterapia según mortalidad.

Variable	Mortalidad SI	Mortalidad NO	Valor p
	n=32	n=187	
Edad media (DE)	52,94 (18,62)	49,9 (17,61)	0,373
Sexo n (%)			0,526
Hombre	15 (46,88)	99 (52,94)	
Mujer	17 (53,12)	88 (47,06)	
Neoplasia primaria n (%):			0,663
Solida	8 (25,00)	58 (31,02)	
Hematolinfoide	24 (75,00)	124 (66,31)	
Ambas	0 (0,00)	5 (2,67)	
Edad de inicio de enfermedad media (DE)	51,56 (19,39)	48,81 (17,84)	0,427
Días después de quimioterapia mediana (RIC)	10 (7-15)	10 (7-13)	0,848
Esquema de quimioterapia n (%):			
RCHOP	3 (9,38)	20 (10,70)	
5 -Azacitidina	4 (12,50)	13 (6,95)	
AC	0 (0,00)	5 (2,67)	
AIDA PETHEMA	0 (0,00)	8 (4,28)	
DA-R-EPOCH	0 (0,00)	7 (3,74)	
BEP	0 (0,00)	6 (3,21)	
7+3	2 (6,25)	4 (2,14)	
Doxorrubicina+alquilante	0 (0,00)	7 (3,74)	
GRAALL 2003	0 (0,00)	6 (3,21)	
HYPER CVAD	2 (6,25)	14 (7,49)	

HIDAC	3 (9,38)	13 (6,95)	0,166
IDAFLAG	3 (9,38)	10 (5,35)	
R-DHAP	1 (3,12)	1 (0,53)	
Platino+taxano	3 (9,38)	6 (3,21)	
Platino+alquilante	0 (0,00)	4 (2,14)	
Inmunoterapia	1 (3,12)	3 (1,60)	
Inhibidor de tirosin quinasa	1 (3,12)	3 (1,60)	
POMP	1 (3,12)	2 (1,07)	
Antimetabolito monoterapia	0 (0,00)	4 (2,14)	
Antimetabolito + platino	0 (0,00)	6 (3,21)	
Tioguanina	2 (6,25)	3 (1,60)	
Basado en antracíclico	0 (0,00)	3 (1,60)	
Basado en platino	2 (6,25)	1 (0,53)	
Otros	4 (12,50)	38 (20,32)	
Tabaquismo n (%)	0 (0,00)	2 (1,07)	
Falla cardiaca n (%)	3 (9,38)	12 (6,42)	0,465
Diabetes n (%)	1 (1,32)	19 (10,16)	0,321
Hipertensión arterial n (%)	5 (15,62)	40 (21,39)	0,456
EPOC n (%)	1 (3,12)	4 (2,14)	0,55
Enfermedad renal crónica n (%)	2 (6,25)	6 (3,21)	0,331
Enfermedad autoinmune n (%)	0 (0,00)	2 (1,07)	1
Coagulopatía n (%)	0 (0,00)	2 (1,07)	1
Pronóstico de vida <6 meses n (%)	4 (12,50)	7 (3,74)	0,059
Neutropenia previa n (%)	11 (34,38)	66 (35,29)	0,92

Tabla 2. Características clínicas y paraclínicas de los pacientes con neutropenia febril post-quimioterapia según mortalidad.

Variable	Total	Mortalidad SI	Mortalidad NO	Valor p
	N=219	n=32	n=187	
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS				
Peso (Kg) mediana (RIC)	61 (55-72)	53,9 (49,5-58,0)	62,7 (56,7-73,7)	<0,001
Talla (m)	1,65 (± 0,1)	1,65 (± 0,1)	1,65 (± 0,09)	0,929
Media (DE)				
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	23,33 (± 4,11)	19,83 (± 3,31)	23,93 (± 3,94)	<0,001
Media (DE)				
Temperatura (°C)	38,4 (38,2-38,8)	38,45 (38,0-38,8)	38,4 (38,2-38,8)	0,585
Mediana (RIC)				
Frecuencia cardiaca (lpm)	101,91 (±18,54)	104,53 (±21,35)	101,47 (±18,04)	0,389
Media (DE)				
Presión arterial sistólica (mmHg)	112,83 (±19,04)	111,88 (±14,73)	112,99 (±19,71)	0,759
Media (DE)				
Presión arterial diastólica (mmHg)	66,42 (± 11,9)	64,03 (±14,10)	66,83 (±11,47)	0,22
Media (DE)				
Deshidratación	45 (20,55)	18 (56,25)	27 (14,44)	<0,001
n (%)				
CARACTERÍSTICAS PARACLÍNICAS				
Leucocitos (cel/mm ³)	550 (240-1140)	525 (245-1320)	570 (240-1130)	0,833
Mediana (RIC)				
Neutrófilos (cel/mm ³)	60 (10-240)	60 (25-230)	60 (10-240)	0,807
Mediana (RIC)				
Monocitos (cel/mm ³)	50 (10-230)	40 (5-430)	50 (10-206)	0,959
Mediana (RIC)				

Hemoglobina (g/dL)				
Mediana (RIC)	8,8 (7,5-10,6)	8,3 (7,2-10,4)	8,8 (7,5-10,6)	0,423
VCM (fL)				
Media (DE)	88,80 (±7,55)	90,0 (±6,99)	88,6 (±7,64)	0,334
Plaquetas (cel/mm ³)				
Mediana (RIC)	36.000 (14.000-105.000)	25.500 (15.000-42.500)	43.000 (14.000-111.000)	0,07
Creatinina (mg/dL)				
Mediana (RIC)	0,76 (0,63-1,02)	0,90 (0,59-1,44)	0,75 (0,63-0,97)	0,094
Nitrógeno Ureico (mg/dL)				
Mediana (RIC)	14,9 (11,0-20,2)	18,3 (11,65-27,65)	14,6 (11,0-19,1)	0,027
Sodio (mEq/L)				
Mediana (RIC)	138 (135-140)	131 (128-139)	138 (136-140)	<0,001
Potasio (mEq/L)				
Media (DE)	3,86 (±0,52)	3,83 (±0,66)	3,86 (±0,50)	0,787
Bilirrubinas (mg/dL)				
Mediana (RIC)	0,85 (0,52-1,25)	1,13 (0,79-2,30)	0,72 (0,46-1,04)	<0,001
ALT (U/L)				
Mediana (RIC)	27,95 (17,8-47,8)	29,5 (20,7-44,2)	27,2 (17,15-47,8)	0,693
AST (U/L)				
Mediana (RIC)	18,45 (13,8-30,4)	24,8 (17,2-40,8)	18,1 (13,7-28,7)	0,076
PCR (mg/dL)				
Mediana (RIC)	142 (83,1-230)	190 (139,6-242,5)	117,5 (71-226,9)	0,004
VSG (mm/h)				
Media (DE)	36,32 (±19,62)	59 (±5,66)	33,65 (±18,95)	0,083
Glucemia (mg/dL)				
Mediana (RIC)	113 (96,9-140)	138 (119-150)	110 (96,3-138,3)	0,222
Procalcitonina (ng/mL)				
Mediana (RIC)	2,81 (0,94-7,28)	2,34 (1,31-5,42)	3,68 (0,94-7,38)	0,716
Puntaje MASCC				
Mediana (RIC)	20 (15-20)	17 (14-20)	20 (17-20)	0,022

teniendo en cuenta su estado de supervivencia o fallecimiento.

Características clínicas y paraclínicas

En la Tabla 2 se detallan las características clínicas y paraclínicas de los pacientes en seguimiento, comparando el grupo fallecido con el grupo de supervivientes.

Se encontraron diferencias significativas en el peso, en el índice de masa corporal y en el estado de hidratación de los pacientes. En cuanto a los paraclínicos, se resaltan mayores niveles de nitrógeno ureico, bilirrubinas y proteína C reactiva en los pacientes fallecidos, y se evidencia un mayor valor de niveles de sodio, así como un mayor puntaje de la escala MASCC en los sobrevivientes comparado con los pacientes fallecidos.

Características microbiológicas

Se establecieron 73 (33.33 %) aislamientos microbiológicos en la cohorte de pacientes; en orden de frecuencia, los patógenos más comúnmente aislados fueron: *Escherichia coli* (36.99 %), *Klebsiella pneumoniae* (19.18 %), *Pseudomonas aeruginosa* (8.22%),

Staphylococcus epidermidis (6.85 %) y *Staphylococcus aureus* (5.48 %). En el 10.96 % de los aislamientos se evidenció compromiso microbiológico polimicrobiano. El 60.27 % (n=44) de los pacientes con aislamiento microbiológico presentó infección por gérmenes resistentes y el 68.49 % de los pacientes con aislamiento microbiológico requirió ajuste de antibioticoterapia. Aunque en el 42.01% (92 pacientes) de los casos no se logró encontrar el foco de infección, se evidenció que los focos observables de neutropenia febril más comunes fueron: piel y tejidos blandos 13.70 %, intraabdominal no urinario 13.70 %, urinario 11.87 % y respiratorio bajo 10.05 %. El tiempo de duración de la neutropenia febril se ubicó en una mediana de 5 días (RIC 3-8). Los antibióticos más utilizados en la cohorte fueron: piperacilina/tazobactam (50.23 %), cefepime (23.74 %), meropenem (9.13 %), combinación de piperacilina/tazobactam + vancomicina (8.22 %) y la combinación de meropenem + vancomicina (4.11 %). El 55.25 % de los pacientes recibió manejo antibiótico entre la primera y la tercera

Tabla 3. Características microbiológicas de los pacientes con neutropenia febril post-quimioterapia estratificadas por mortalidad.

Variable	Mortalidad SI	Mortalidad NO	Valor p
	n=32	n=187	
Días de duración de neutropenia febril	14,5 (9,5-24,0)	4 (3-7)	<0,001
Mediana (RIC)			
Foco de neutropenia febril: n (%)			
Piel y tejidos blandos	6 (18,75)	24 (12,83)	0,329
Urinario	1 (3,12)	25 (13,37)	
Respiratorio alto	0 (0,00)	7 (3,74)	
Respiratorio bajo	4 (12,50)	18 (9,73)	
Intraabdominal no urinario	7 (21,88)	23 (12,30)	
Asociado a catéter	0 (0,00)	4 (2,14)	
Múltiples focos	2 (6,25)	6 (3,21)	
Desconocido	12 (37,50)	80 (42,78)	
Aislamiento microbiológico n (%)	7 (21,88)	66 (35,29)	
Patógeno aislado n (%):			
<i>Escherichia coli</i>	2 (28,57)	25 (37,88)	

Klebsiella pneumoniae	4 (57,14)	10 (15,15)	0,653
Pseudomonas aeruginosa	0 (0,00)	6 (9,09)	
Proteus mirabilis	0 (0,00)	1 (1,52)	
Staphylococcus aureus	0 (0,00)	4 (6,06)	
Staphylococcus epidermidis	0 (0,00)	5 (7,58)	
Streptococcus mitis	0 (0,00)	1 (1,52)	
Polimicrobiano	0 (0,00)	8 (12,12)	
Otros	1 (14,29)	6 (9,09)	
Perfil bacteriano resistente n (%)	7 (100%)	37 (56,06%)	
Antibiótico iniciado n (%):			0,054
Piperacilina/tazobactam	15 (46,88)	95 (50,80)	
Cefepime	4 (12,50)	48 (25,67)	
Meropenem	2 (6,25)	18 (9,63)	
Vancomicina	2 (6,25)	2 (1,07)	
Piperacilina/tazobactam + vancomicina	5 (15,62)	13 (6,95)	
Cefepime + vancomicina	1 (3,22)	5 (2,67)	
Meropenem + vancomicina	3 (9,38)	6 (3,21)	
Necesidad cambio antibiótico	17 (53,12)	79 (42,25)	0,252

hora después del diagnóstico de neutropenia febril.

En la Tabla 3 se exponen las características microbiológicas de los pacientes sobrevivientes y de los pacientes fallecidos durante el periodo de seguimiento.

Otras características

Durante el tiempo de seguimiento el 72.60% (159 sujetos) requirió soporte transfusional; 29 (13.24 %) pacientes requirieron glóbulos rojos empaquetados, 24 (10.96 %) requirieron plaquetas y 106 (48.40 %) requirieron ambos hemoderivados. Se evidenció una diferencia significativa en el requerimiento de hemoderivados entre los sobrevivientes y

los pacientes fallecidos (Fisher test $p=0.001$). Por otra parte, se encontró que 142 pacientes (64.84 %) requirieron manejo con estimuladores de crecimiento de colonias granulocíticas, 105 (47.95 %) recibieron filgrastim, 36 pacientes (16.44 %) pegfilgrastim y solo un paciente (0.46%), requirió utilizar ambos medicamentos. No se encontró una diferencia significativa con la terapia mencionada entre los pacientes sobrevivientes y los pacientes fallecidos en el periodo de seguimiento (Fisher test $p=0.488$), descrito en el Anexo 1.

Análisis bivariado

Se procedió a realizar un análisis bivariado de las diferentes características de los pacientes para establecer variables candidatas

para el modelo explicativo de mortalidad. Se evidenció una relación positiva con mortalidad, la presencia de deshidratación, el nivel de nitrógeno ureico (BUN), bilirrubinas, proteína C reactiva (PCR), la duración de la neutropenia en días, el tiempo de inicio de la antibioticoterapia comparado con el inicio en las primeras 3 horas después del diagnóstico, y el uso de glóbulos rojos y plaquetas durante la hospitalización. Así mismo, se estableció una relación inversa de la mortalidad con el peso, el índice de masa corporal, los niveles de sodio y el puntaje adquirido en la escala MASCC. El despliegue completo del análisis bivariado se encuentra detallado en el Anexo 2.

Análisis multivariado

Debido a la gran cantidad de variables que expresan una asociación ya sea positiva o negativa con la mortalidad de los pacientes, se generó un modelo completo con las variables y

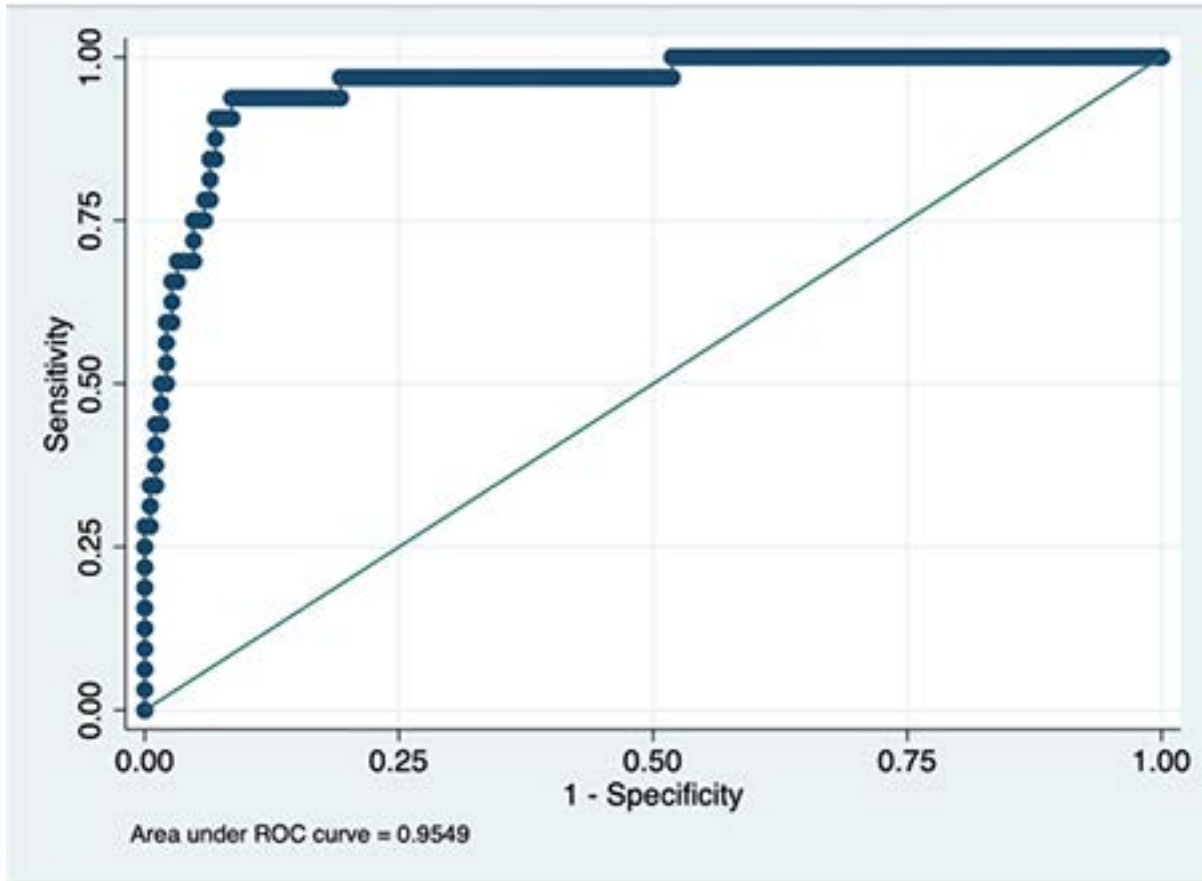
posteriormente se consideró realizar un proceso de selección hacia atrás y hacia adelante. Durante la generación de los modelos, se encontró una correlación alta entre el peso y el índice de masa corporal (Rho Spearman 0.8471 $p < 0.001$), motivo por el cual se omitió la variable de índice de masa corporal en el modelo multivariado, dada la posible colinealidad existente entre estas dos variables. Se detalla en la Tabla 4 la comparación entre el modelo completo y el modelo resumido, resultado de la selección de variables que presentó la mejor bondad de ajuste para la predicción de mortalidad de los pacientes.

Se evaluó el rendimiento pronóstico del modelo final teniendo en cuenta una tasa de mortalidad en la cohorte estudiada del 14.61 %. Se evidenció una sensibilidad del 93.95 %, una especificidad del 90.91 %, un valor predictivo positivo del 63.83 %, un valor predictivo

Tabla 4. Comparación del modelo inicial y el modelo final para la predicción de mortalidad en los pacientes con neutropenia febril post-quimioterapia.

Variable	Modelo inicial			Modelo final		
	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
Presencia de deshidratación	1,36	0,02-77,74	0,882	4,08	1,16-1,34	0,028
Sodio (cada 10 mEq/L de elevación)	0,1	0,01-1,66	0,109	0,15	0,05-0,51	0,002
Peso (por cada Kg de peso de aumento)	0,73	0,56-0,97	0,028	0,88	0,81-0,95	0,002
Duración neutropenia (días)	1,29	0,93-1,79	0,132	1,13	1,05-1,21	0,001
Tiempo de inicio de antibiótico:						
1-3 horas	Comparador	-----	-----	Comparador	-----	-----
3-6 horas	11,84	0,35-404,90	0,414	3,86	1,002-14,89	0,05
6-9 horas	67,41	0,003-1'642.635	0,414	3,58	0,38-33,82	0,265
9-12 horas	No calculable	-----	-----	39,35	1,77-877,23	0,02
>12 horas	101,38	1,75-5870,24	0,026	56,68	5,24-613,50	0,001
Nitrógeno ureico (BUN)	1,02	0,88-1,18	0,829	-----	-----	-----
Bilirrubinas totales	2,84	0,34-23,38	0,332	-----	-----	-----
Proteína C reactiva (PCR)	1,004	0,99-1,02	0,697	-----	-----	-----
Necesidad de transfusión:						
Ninguno	Comparador	-----	-----			
Glóbulos rojos	0,002	<0,001-111,37	0,269	-----	-----	-----
Plaquetas	No calculable	-----	-----			
Ambos	0,15	0,003-6,65	0,323			
Puntaje escala MASCC	0,94	0,58-1,53	0,8	-----	-----	-----

Figura 2. Curva ROC del rendimiento predictivo del modelo final para la mortalidad de los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia.



negativo del 98.84 %, una razón de verosimilitud (LR) positiva de 10.31 y una LR negativa de 0.07. Se resumió toda la valoración del rendimiento pronóstico del modelo con una curva ROC, evidenciando un área bajo la curva de 0.9549 que se muestra en la Figura 2.

Discusión

La mortalidad por neutropenia febril en pacientes con diagnóstico de cáncer en estado posquimioterapia según Klastersty et. al. y Lyman et. al. oscila entre el 4 y el 20 %, y en nuestra cohorte se identificó una mortalidad global del 14.61 %, lo que sugiere que el comportamiento de este desenlace es similar en la Clínica Colombia, comparado con otras publicaciones.

En nuestra cohorte los pacientes fallecidos, comparados con los sobrevivientes, tuvieron características sociodemográficas parecidas y una distribución similar de las comorbilidades. Por otra parte, se encontró una diferencia significativa en variables clínicas como el peso (y por consiguiente el índice de masa corporal), el puntaje en la escala MASCC y el estado de hidratación al ingreso. En las características paraclínicas fueron significativamente disimiles los niveles de nitrógeno ureico, bilirrubinas, proteína C reactiva y sodio. En cuanto a las características microbiológicas, se logró establecer mayor cantidad de días con neutropenia, así como un mayor número de pacientes con retraso en el inicio de manejo antibiótico en el grupo de fallecidos. No se presentaron diferencias significativas en las

frecuencias de gérmenes aislados, ni en los esquemas antibióticos utilizados para el manejo de la cohorte. Finalmente, ambos grupos mostraron un uso similar de estimulantes de crecimiento de colonias granulocíticas y una diferencia significativa en el uso de hemoderivados durante la estancia hospitalaria.

Se debe tener en cuenta que el análisis de las variables contó con un bajo poder estadístico, dado que se planteó originalmente el reclutamiento de 635 sujetos y el análisis finalmente se realizó en 219 pacientes (correspondiente solo al 34.49 % de la muestra calculada), lo que puede llevar a disminución en la sensibilidad de las pruebas estadísticas para detectar diferencias significativas en las variables analizadas.

Posterior al modelamiento multivariado mediante una regresión logística, se pudo establecer que el estado de deshidratación (OR 4.08 IC95 % [1.16-13.4]), la duración de la neutropenia (OR 1.13 IC95 % [1.05-1.21]) y el tiempo de inicio de antibiótico después de las 3 horas (3 a 6 horas= OR 3.86 IC95 % [1.002-14.89], 6 a 9 horas= OR 3.58 IC95 % [0.38-33.82], 9 a 12 horas= OR 39.35 IC 95 % [1.77-877.23], >12 horas= OR 56.68 IC95 % [5.24-613.50]) estuvieron directamente relacionados con la mortalidad, lo que sugiere que la estabilización rápida del paciente, el inicio de terapias antibióticas empíricas y la corrección de los recuentos leucocitarios son medidas primarias cruciales para mejorar el pronóstico de los pacientes oncológicos que presentan neutropenia febril.

En contraste, el peso (OR 0.88 IC95 % [0.81-0.95]) y los niveles adecuados de sodio (OR 0.15 IC95 % [0.05-0.51]) se relacionaron de forma inversa con la mortalidad, sugiriendo que un buen estado nutricional es fundamental para mejorar los desenlaces de estos pacientes en caso de que llegaran a presentar esta complicación (neutropenia febril).

Nuestro modelo predictivo final mostró un buen rendimiento diagnóstico (sensibilidad= 93.95 %, especificidad= 90.91 %, valor predictivo positivo= 63.83 %, valor predictivo negativo=

98.84 %, LR positiva= 10.31, LR negativa= 0.07 y área bajo la curva ROC = 0.9549).

Conclusiones

El estado de deshidratación y el retraso en el inicio de antibioticoterapia empírica sugieren ser los principales factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con neutropenia febril posquimioterapia. De acuerdo a las variables analizadas en la población, se obtuvo un adecuado rendimiento diagnóstico, sin embargo, se pueden encaminar futuras investigaciones para generar un modelo predictivo de mortalidad en pacientes con neutropenia febril en estado posquimioterapia, utilizando un análisis de supervivencia y con una mayor muestra, para detectar otras variables que puedan mejorar la predicción de este fatal desenlace. De esta manera se facilita el establecimiento rápido de un riesgo preexistente, lo que desencadenará en un enfoque y manejo precoz, con el seguimiento de las variables citadas para mejorar el pronóstico vital de estos pacientes.

Aspectos éticos

El presente estudio se realizó bajo los estándares del Comité de Ética médica de la Fundación Universitaria Sanitas que avaló el trabajo y también bajo la Declaración de Helsinki y las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud de la Resolución 008430 del 04 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

Conflictos de interés

Este trabajo se realizó con financiación de los autores. Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Colaboraciones

Liza Giuliana González contribuyó en la concepción y diseño del estudio, la adquisición

y el análisis de los datos, la escritura del manuscrito y la revisión crítica de su contenido.

Juan Carlos Martínez contribuyó en la concepción y diseño del estudio y la revisión crítica del contenido del manuscrito.

Angélica María Fernández contribuyó con la revisión crítica del contenido del manuscrito.

Biografía de los autores

Liza Giuliana González. Médica especialista en medicina interna.

Juan Carlos Martínez. Médico especialista en medicina interna. Docencia universitaria.

Angélica María Fernández. Residente de medicina del dolor y cuidados paliativos.

Referencias

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. [citado el 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
2. Ministerio de Salud y Protección Social. Cáncer. [citado el 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/Prevenciondel-cancer.aspx>
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011;52(4): e56-93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir073>
4. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2007;30 Suppl 1:S51-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.06.012>
5. Lyman GH, Rolston KVI. How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy. *J Oncol Pract* [Internet]. 2010;6(3):149–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JOP.091092>
6. Tai E, Guy GP, Dunbar A, Richardson LC. Cost of cancer-related neutropenia or fever hospitalizations, United States, 2012. *J Oncol Pract* [Internet]. 2017;13(6): e552–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JOP.2016.019588>
7. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012;1:CD004386. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004386.pub3>
8. Congreso de la República. Ley 1384 de 2010 (abril 19) Diario Oficial No. 47.685 de 19 de abril de 2010. Ley Sandra Ceballos, por la cual se establecen las acciones para la atención integral del cáncer en Colombia. [citado el 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/Leyes/L1384010.pdf>
9. Caicedo MM, Castro JR. Caracterización de los pacientes que ingresan a UCIP por neutropenia febril Clínica Prevenir Barranquilla 2015–2016. *Biociencias* [Internet]. [Citado el 24 de abril de 2022] 2017;12(2):17–34. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6769289>
10. González Galvis MP, Residente de III año de Pediatría Universidad Industrial de Santander, Sosa Ávila LM, Rueda Arenas E, Universidad Industrial de Santander. Abordaje del paciente pediátrico con neutropenia febril y enfermedad oncológica. *Rev Médicas UIS* [Internet]. 2015;28(3):353–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v28n3-2015010>
11. Jaramillo Arango C, Valencia Montoya IC, Aristizábal Gil MA. Evaluación del desenlace y características clínicas de una serie de niños con neutropenia febril sin foco en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia, 2000-2005. *IATREIA* [Internet]. [Citado el 24 de abril de 2022] 2008;21: s30–s30. Disponible en: <http://>

- www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932008000600031
12. Fuerte CR. Caracterización de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer en la Fundación Hospital de la Misericordia [Internet]. [citado el 24 de abril de 2022]. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2013. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/20752/598779.2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 13. Suárez Ayala DV, Álvarez Venegas M del R, Gómez Urrego JF, Carrasco De Los Rios MM, Burbano Guerrero DC. Caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con neutropenia febril en un hospital pediátrico en Pasto-Colombia. *Pediatría* [Internet]. 2016;49(2):48–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcpe.2016.05.001>
 14. Méndez García A del P, Plazas R, Nelson, asesor, Arias A, Mauricio G, et al. Etiología infecciosa y comportamiento clínico de la neutropenia febril en niños con cáncer en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo comprendido entre junio 2007 - junio 2008. Neiva, Colombia: Universidad Surcolombiana; 2010. Disponible en: <https://repositoriousco.co/handle/123456789/763>
 15. Jaramillo Arango Carolina, Valencia Montoya Isabel Cristina, Aristizábal Gil María Adelaida. Neutropenia febril en pacientes pediátricos: un enfoque diagnóstico y terapéutico. *latreia* [Internet]. 2009Sep;22(3):235-245. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932009000300005&lng=en.
 16. Martínez Sánchez LM, Palacio Mesa MJ, Diosa Restrepo M, Ramírez Pulgarín S, Rodríguez Gázquez M de LA, Orozco Forero JP. Perfil clínico y microbiológico de niños con neutropenia febril posterior a tratamientos antineoplásicos tratados en una institución hospitalaria de Medellín (Colombia), 2009-2010: Estudio de serie de casos. *Arch Med (Manizales)* [Internet]. 2015;15(1):25–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.30554/archmed.15.1.336.2015>
 17. Castro-Martínez L, Choperena-Morante A, Gutiérrez-Cuesta J. Neutropenia febril en pacientes con neoplasias hematológicas y microorganismos asociados a la infección [Internet]. Bogotá, Colombia: Universidad de San Buenaventura; 2017. [citado el 24 de abril de 2022]. Disponible en: http://bibliotecadigital.usb.edu.co/bitstream/10819/5657/1/Neutropenia%20febril%20en%20pacientes_Angelica%20Choperena%20M_2017.pdf
 18. Madrid C, Díaz L, Combariza J, Gálvez K, Olaya V, Ramírez I, et al. Epidemiology of febrile neutropenia in adult patients with hematologic neoplasms in a period of 26 months in Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2013;195–201. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182013000200010&lng=es&nrm=iso
 19. Cortés JA, Cuervo S, Gómez CA, Bermúdez D, Martínez T, Arroyo P. Febrile neutropenia in the tropics: a description of clinical and microbiological findings and their impact on inappropriate therapy currently used at an oncological reference center in Colombia. *Biomedica* [Internet]. 2013;33(1):70–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S0120-41572013000100009>
 20. Martínez JW, Martínez Muñoz MA, López Osorio JJ, Marín Medina DS, Orozco Hernández JP, Sosa Urrea JD, et al. Factores de riesgo para mortalidad en la infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes oncológicos hospitalizados en tres ciudades de Colombia. *Medunab* [Internet]. 2017;20(1):39–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29375/01237047.2666>
 21. Ramos P, Sánchez R, Gamboa Ó, Cardona AF. Factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes con cáncer y neutropenia febril. *RevColHematolOncol* [Internet]. 2012;1(4):15–22. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/319>

Anexos

Anexo 1. Descripción del uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas

Estimuladores de crecimiento de colonias granulocíticas (n %)	142 (64,84%)
Filgrastim	105 (47,95%)
Pegfilgrastim	36 (16,44%)
Ambos	1 (0,46%)

ANEXO 2. Análisis bivariado de mortalidad en pacientes con neutropenia febril post-quimioterapia.

Variable	Estimador	IC95%	Valor p
Edad media	t=0,891		0,374
Sexo:	RR 1,23	0,65 - 2,34	0,526
Mujer			
Neoplasia primaria:			
Solida	Comparador	-----	-----
Hemato linfoide	RR 1,34	0,63-2,82	0,438
Ambas	No calculable	No calculable	0,539
Edad de inicio de enfermedad	t=0,796		0,427
Días después de quimioterapia	U=-0,192		0,848
Esquema de quimioterapia:			
RCHOP	Comparador	-----	-----
5-Azacitidina	RR 1,80	0,46-7,02	0,326
AC	No calculable	-----	-----
AIDA PETHEMA	No calculable	-----	-----
DA-R-EPOCH	No calculable	-----	-----
BEP	No calculable	-----	-----
7+3	RR 2,56	0,54-12,01	0,269
Doxorrubicina+alquilante	No calculable	-----	-----
GRAALL 2003	No calculable	-----	-----

HYPER CVAD	RR 0,96	0,18-5,10	0,674
HIDAC	RR 1,44	0,33-6,24	0,478
IDAFLAG	RR 1,77	0,42-7,53	0,369
R-DHAP	RR 3,83	0,67-21,88	0,3
Platino+taxano	RR 2,56	0,63-10,39	0,203
Platino+alquilante	No calculable	-----	-----
Inmunoterapia	RR 1,92	0,26-14,14	0,495
Inhibidor de tirosin quinasa	RR 1,92	0,26-14,14	0,495
POMP	RR 2,56	0,38-17,38	0,408
Antimetabolito monoterapia	No calculable	-----	-----
Antimetabolito + platino	No calculable	-----	-----
Tioguanina	RR 3,07	0,68-13,82	0,207
Basado en antracíclico	No calculable	-----	-----
Basado en platino	RR 5,11	1,36-19,22	0,085
Otros	RR 0,73	0,18-2,98	0,479
Tabaquismo	No calculable	-----	-----
Falla cardiaca	RR 1,41	0,48-4,09	0,379
Diabetes tipo 2	RR 0,32	0,05-2,23	0,202
Hipertensión arterial	RR 0,72	0,29-1,75	0,456
EPOC	RR 1,38	0,23-8,21	0,55
Enfermedad renal crónica	RR 1,76	0,51-6,11	0,331
Enfermedad autoinmune	No calculable	-----	-----
Coagulopatía	No calculable	-----	-----
Pronóstico de vida <6 meses	RR 2,70	1,15-6,35	0,059
Neutropenia Previa	RR 0,97	0,49-1,90	0,92
Peso (Kg)	U= -4,936		<0,001
Talla (m)	t= -0,089		0,929
Índice de masa corporal (Kg/m2)	t= -5,559		<0,001
Temperatura (°C)	U= -0,546		0,585
Frecuencia cardiaca (lpm)	t= 0,864		0,389
Presión arterial sistólica (mmHg)	t= -0,307		0,759
Presión arterial diastólica (mmHg)	t= -1,230		0,22
Deshidratación	RR 4,97	2,68-9,21	<0,001
Leucocitos (cel/mm3)	U= 0,211		0,833
Neutrófilos (cel/mm3)	U= 0,244		0,807
Monocitos (cel/mm3)	U= 0,052		0,959
Hemoglobina (g/dL)	U= -0,802		0,423
VCM (fL)	t= 0,968		0,334
Plaquetas (cel/mm3)	U= -1,810		0,07
Creatinina (mg/dL)	U= 1,673		0,094
Nitrógeno Ureico (mg/dL)	U= 2,209		0,027
Sodio (mEq/L)	U= -3,605		<0,001
Potasio (mEq/L)	t= -0,586		0,559
Bilirrubinas (g/dL)	U= 3,559		<0,001
ALT (U/L)	U= 0,395		0,693
AST (U/L)	U= 1,773		0,076
PCR (mg/dL)	U= 2,920		0,004
VSG (mm/h)	t= 1,839		0,083

Glucemia (mg/dL)	U= 1,221		0,222
Procalcitonina (ng/mL)	U= -0,364		0,716
Puntaje MASCC	U= -2,287		0,022
Días de duración de neutropenia febril	U= 6,124		<0,001
Foco de neutropenia febril:			
Piel y tejidos blandos	RR 1,53	0,63-3,73	0,351
Urinario	RR 0,29	0,04-2,16	0,168
Respiratorio alto	No calculable	-----	-----
Respiratorio bajo	RR 1,39	0,50-3,91	0,372
Intraabdominal no urinario	RR 1,79	0,78-4,13	0,177
Asociado a catéter	No calculable	-----	-----
Múltiples focos	RR 1,92	0,52-7,11	0,311
Desconocido	Comparador	-----	-----
Aislamiento microbiológico	RR 0,56	0,25-1,23	0,097
Patógeno aislado:			
<i>Escherichia coli</i>	RR 0,52	0,05-4,93	0,511
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	RR 2,00	0,27-14,70	0,443
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	No calculable	-----	-----
<i>Proteus mirabilis</i>	No calculable	-----	-----
<i>Staphylococcus aureus</i>	No calculable	-----	-----
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	No calculable	-----	-----
<i>Streptococcus mitis</i>	No calculable	-----	-----
Polimicrobiano	Comparador	-----	-----
Otros	No calculable	-----	-----
Perfil bacteriano resistente	No calculable	-----	-----
Antibiótico iniciado:			
Piperacilina/tazobactam	Comparador	-----	-----
Cefepime	RR 0,56	0,20-1,62	0,204
Meropenem	RR 0,73	0,18-2,96	0,493
Vancomicina	RR 3,67	1,24-10,87	0,105
Piperacilina/tazobactam + vancomicina	RR 2,03	0,84-4,92	0,121
Cefepime + vancomicina	RR 1,22	0,19-7,77	0,598
Meropenem + vancomicina	RR 2,44	0,87-6,89	0,136
Tiempo de inicio antibiótico			
1-3 horas	Comparador	-----	-----
3-6 horas	RR 2,35	1,01-5,50	0,041
6-9 horas	RR 6,05	2,20-16,64	0,007
9-12 horas	RR 10,08	3,55-28,63	0,017
>12 horas	RR 11,34	5,20-24,75	<0,001
Necesidad cambio antibiótico	RR 1,45	0,76-2,76	0,252
Necesidad de hemoderivados:			
Glóbulos rojos empaquetados	Comparador	-----	-----
Plaquetas	No calculable	-----	-----
Ambos	RR 6,84	0,97-48,37	0,009
Uso de estimuladores de colonia:			
Filgrastim	Comparador	-----	-----
Pegfilgrastim	RR 1,21	0,46-3,21	0,696
Ambos	No calculable	-----	-----

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto: una gran imitadora. A propósito de un caso.

Kikuchi- Fujimoto's disease: a great imitator. About a case.

» Antonio José Paredes-Fernández¹



» Miguel Ángel Mina Hinestroza²



» Melissa Fernanda Lara-Viáfara¹



» Valeria Andrea Gualtero García¹



» Rodrigo Cárdenas-Perilla²



» Harol Cuello Bueno²



» Rigoberto Gómez Gutiérrez^{1,2}



¹ Universidad Libre, Cali, Colombia.

² Clínica Imbanaco, Cali, Colombia.

Recibido el 14 de octubre de 2021; aceptado el 14 de julio de 2022

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.376>

Resumen

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF) es una gran imitadora. Su presentación clínica se asemeja a entidades infecciosas, como también enfermedades reumatológicas, trastornos linfoproliferativos o lesiones metastásicas. Es una entidad benigna, poco frecuente, autolimitada y de etiología desconocida. Generalmente afecta los ganglios cervicales y su sintomatología es variada. A continuación, se presenta el caso de un hombre de 29 años, previamente sano, con linfadenopatías generalizadas, pérdida de peso significativa no intencionada, fiebre alta intermitente, diaforesis nocturna y malestar general. La tomografía con emisión de positrones con deoxiglucosa marcada con flúor-18 (PET/CT 18F-FDG), reveló múltiples ganglios con actividad metabólica intensa sugestiva de malignidad, entidades infecciosas o enfermedades autoinmunes, las cuales se descartaron. El diagnóstico histopatológico confirmó una linfadenitis histiocítica necrotizante, compatible con la EKF, una enfermedad rara y subdiagnosticada, en la cual el reconocimiento temprano podría evitar intervenciones diagnósticas o terapéuticas innecesarias.

Palabras clave: Linfadenitis necrotizante histiocítica; enfermedad de Kikuchi; linfadenopatía.

* **Autor para correspondencia:** Antonio José Paredes. Médico Residente de Medicina Interna.

Correo electrónico: antonioparedes0812@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.376>

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

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD) is a great mimic. Its clinical presentation resembles infectious entities, as well as rheumatological diseases, lymphoproliferative disorders, or metastatic lesions. It is a benign, rare, self-limited entity of unknown etiology. It generally affects the cervical lymph nodes, and its symptoms are varied. The following is the case of a previously healthy 29-year-old man with generalized lymphadenopathy associated with significant unintended weight loss, intermittent high fever, nocturnal sweating, and general malaise. Fluorine-18-labeled deoxyglucose positron emission tomography (PET / CT 18F-FDG) revealed multiple nodes with intense metabolic activity suggestive of malignancy, infectious entities, or autoimmune diseases, which were ruled out. Histopathological diagnosis confirmed necrotizing histiocytic lymphadenitis, compatible with KFD, a rare and underdiagnosed disease, where early recognition could avoid unnecessary diagnostic or therapeutic interventions.

Keywords: Necrotizing lymphadenitis Histiocytic; Kikuchi disease; lymphadenopathy.

Introducción

La presencia de linfadenopatías generalizadas y persistentes acompañadas de un síndrome febril, representan un reto para el clínico. Éstas requieren un abordaje integral, así como establecer múltiples diagnósticos diferenciales. Entre estos se incluyen patologías infecciosas como tuberculosis, VIH, toxoplasmosis, enfermedad por arañazo de gato, brucelosis, Epstein-Barr, citomegalovirus, sífilis, entre otras. A su vez, se relacionan con procesos autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren primario y la enfermedad relacionada con IgG4 o neoplásicos (linfoma, leucemia, lesiones metastásicas) o menos comunes como la enfermedad de Castleman o la sarcoidosis¹.

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF), también denominada linfadenitis histiocítica necrotizante, hace parte del diagnóstico diferencial. Ésta es una enfermedad inflamatoria, benigna y autolimitada. La presentación clínica más frecuente son las adenopatías cervicales acompañadas de fiebre, pérdida de peso, fatiga, sudoración nocturna, mialgias, manifestaciones en piel, entre otras. Su etiopatogenia es desconocida, aunque una causa viral o autoinmune tiene su rol en el proceso fisiopatológico. El curso clínico puede

ser agudo o subagudo².

Por lo general, afecta de tres a cuatro veces más a las mujeres y menores de 30 años¹. Puede presentarse de manera aislada o estar asociada con otras enfermedades³. Las características clínicas similares a otras entidades obligan a realizar diferentes estudios serológicos e imagenológicos para evitar diagnósticos incorrectos. Un estudio reportó que el 30 % de los casos de EKF tuvo un diagnóstico incorrecto como linfoma⁴.

El diagnóstico definitivo es histopatológico. En Colombia se han descrito tres casos de mujeres con lupus eritematoso sistémico y adenopatías con hallazgos histopatológicos sugestivos de EKF⁵⁻⁷. A continuación, se reporta el caso de un paciente masculino con EKF, sin relación con enfermedad autoinmune subyacente.

Presentación de Caso

Hombre de 29 años, previamente sano, que consultó por dos meses de tumoración en la región cervical izquierda acompañado de odinofagia, malestar general, diaforesis nocturna, fiebre alta intermitente y pérdida de peso de 15 kg no intencionado. Al examen físico se constató una adenopatía en el segmento VB izquierdo, de 3 cm de características: blanda,

móvil, dolorosa y sin signos inflamatorios locales. La revisión de síntomas por sistemas no reveló otros hallazgos y el paciente negó contactos con animales, pródromo viral, conductas sexuales de riesgo o viajes recientes.

La ecografía demostró múltiples ganglios de aspecto reactivo, el de mayor tamaño a nivel del segmento VB de 3.1 x 2.1 cm, sumado a diferentes ganglios en segmentos IB, II, III, IV, VA y VB izquierdos y en el lado derecho en los segmentos IB, II y III. En la Tabla 1 se presentan los estudios solicitados, destacándose un hemograma con leucopenia y linfopenia, elevación de la proteína C reactiva (PCR) y de la deshidrogenasa láctica (LDH). Los estudios de enfermedades infecciosas fueron negativos. Las tomografías axiales computarizadas de cuello y de tórax evidenciaron adenitis cervical múltiple bilateral, a nivel infraclavicular izquierdo (de 1.2

x 1.57 cm) y axilar izquierdo (de 1.19 x 0.93 cm).

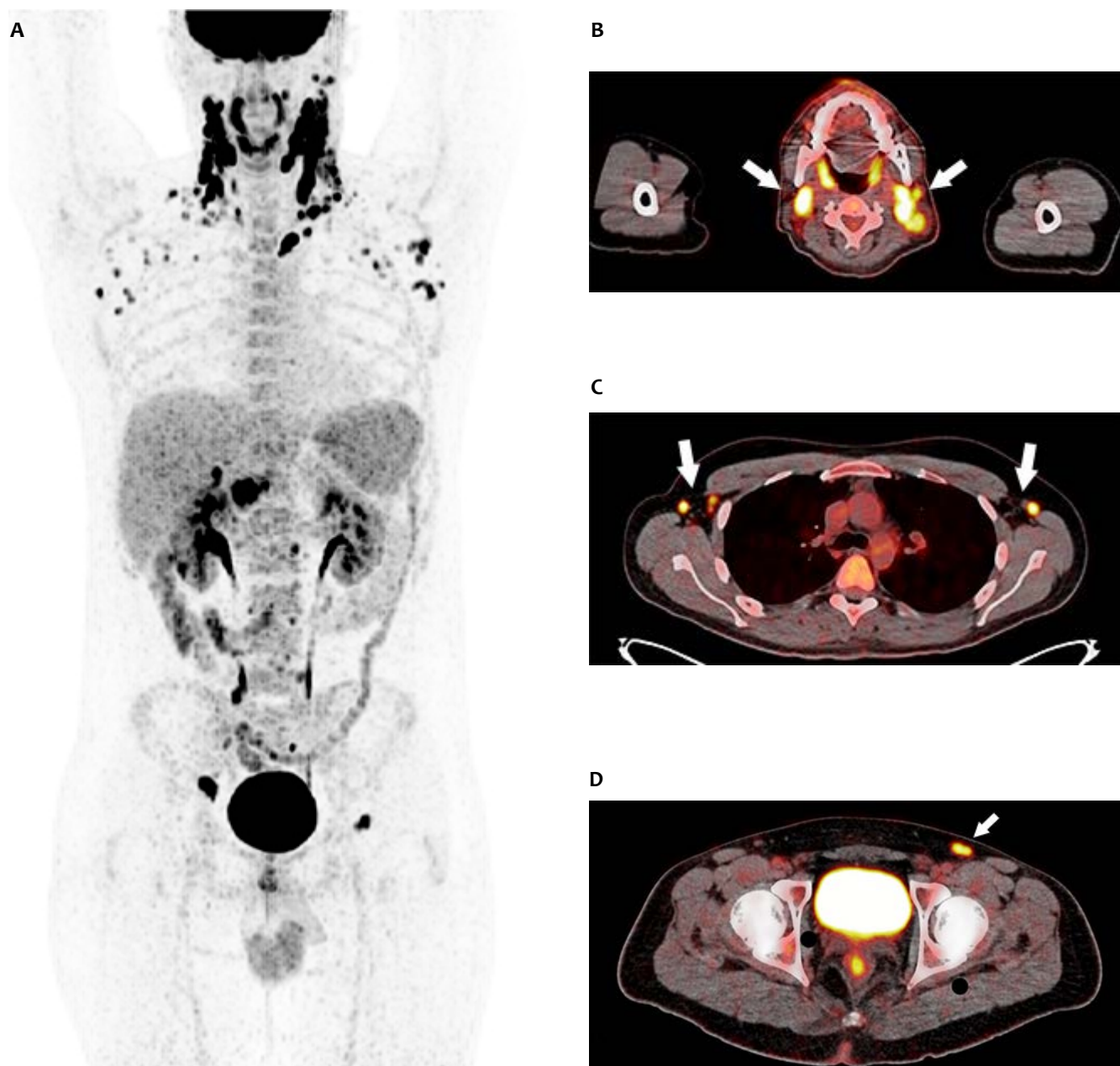
Se realizó una biopsia aspirativa por aguja fina del ganglio de cuello que no fue concluyente, requiriendo la realización de una biopsia excisional que demostró una linfadenitis aguda inespecífica. Debido a la fiebre persistente de origen desconocido, en asocio a síntomas B, se realizó un PET/CT 18F-FDG documentando múltiples adenopatías hipermetabólicas de distribución cervical, axilar e infradiafragmático sin compromiso mediastinal, con un valor máximo de captación estándar (SUVmax, por sus siglas en inglés) de 18, 11.7 y 11.5, respectivamente (Figura 1).

Estos hallazgos pudiesen estar relacionados con patología tumoral de alto grado, entidades infecciosas o alteraciones inmunológicas. Los estudios de autoinmunidad fueron negativos, las tinciones (BK, PAS, Gomori y Giemsa) fueron

Tabla 1. Ayudas diagnósticas solicitadas en diagnóstico diferencial en Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto

Estudios de laboratorio	Resultado (valores de referencia)
Leucocitos	2.860/uL (4.800 – 11.000)
Neutrófilos	1.680/uL (2.200 – 7.700)
Linfocitos	930 /uL (1.390 – 2.900)
PCR	21 mg/L (0 - 5)
Velocidad de eritrosedimentación (VSG)	22 mm/h (0 – 20)
LDH	660 UI/L (120-240)
Antígenos febriles	Negativos
Anticuerpos heterófilos	Negativos
Dengue (IgG e IgM)	Negativos
Elisa VIH	Negativo
VDRL	Negativo
PPD (derivado proteico purificado)	Negativa
HBsAg, anti-HVC	Negativos
Citomegalovirus	IgG positivo, IgM negativo
Toxoplasma	IgG e IgM negativos
Virus Epstein Barr	IgG positivo, IgM negativo
ANA	1:80 patrón moteado fino
Complemento C3	1.336 g/L (0.9 – 1.8)
Complemento C4	0.223 g/L (0.1 – 0.4)

Figura 1

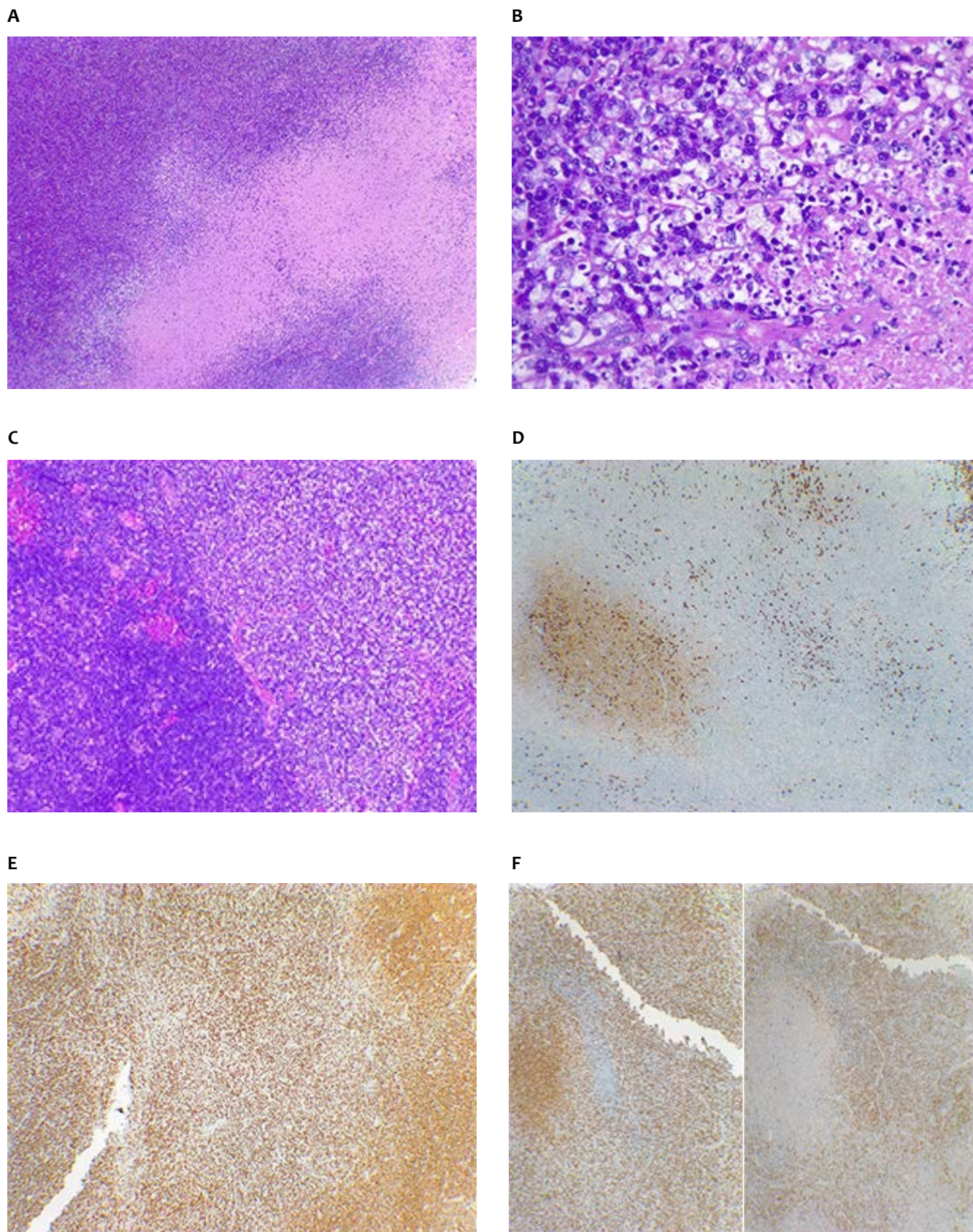


Nota: PET/CT 18F-FDG. (Fig. 1A) Cambios metabólicos intensos (SUVmax 18) con captación en ganglios de la región cervical bilateral (Fig. 1B) y ganglios suboccipitales izquierdos, así como en ganglios axilares (Fig. 1C) bilaterales (SUVmax 11.7). La gran mayoría son subcentrimétricos, el de mayor tamaño de los evaluados (1.6 cm) se localiza en nivel III cervical derecho. A nivel infradiaphragmático se observan cambios metabólicos en ganglios subcentrimétricos (SUVmax 11.5) de la región retroperitoneal, ganglios ilíacos externos bilaterales (Fig. 1D) y la región inguino-femoral izquierda. Hígado y bazo de morfología, tamaño y captación normales.

negativas, al igual que el aspirado de médula ósea, descartando patología neoplásica. La histopatología del ganglio resecaó mostró múltiples focos de necrosis, con fibrina y detritus nucleares (cariorrexis), rodeadas por numerosos histiocitos, algunos plasmocitos

y monocitos y la presencia de una población homogénea de células linfoides. El infiltrado comprometía la grasa periganglionar. La inmunohistoquímica reveló positividad para los marcadores CD38 y CD68 en plasmocitos e histiocitos respectivamente (Figura 2).

Figura 2. Hallazgos histopatológicos cervical (hematoxilina-eosina) e inmunohistoquímica del ganglio



G



Nota: A. Necrosis extensa con abundantes detritus nucleares (cariorexix) sin presencia de polimorfonucleares (4X). B. Borde de las áreas necróticas con abundantes histiocitos y fagocitosis(40X) C. Interfase con presencia de una población de células linfoides acompañada por inmunoblastos y vasos de paredes gruesas(4X) D. Escasa población linfoide B- CD20 positivo (4X) E. Numerosos linfocitos T- CD3 positivo(4x) F. Predominio de células CD8(izquierda) sobre células CD4 (derecha) (4X). G. Histiocitos CD68 positivos.

Estos hallazgos no podían descartar certeramente malignidad como un trastorno linfoproliferativo de células T madura, por lo cual se realizaron estudios de monoclonalidad para células T (TCR) y un estudio de EBER por técnica de hibridización in situ, siendo ambos negativos. Finalmente, acorde con los hallazgos histológicos de un proceso necrótico multifocal, acompañado de cariorrexix y una respuesta histiocitaria, se consideró un patrón de linfadenitis necrotizante histiocítica característico de la EKF.

El paciente recibió manejo sintomático, con resolución completa del cuadro e involución de las linfadenopatías a los cuatro meses. Ante la asociación de la EKF con enfermedades autoinmunes, se encuentra en seguimiento anual hasta el momento de la publicación del caso, sin demostrar hallazgos clínicos y de laboratorios que las sugieran, ni recurrencia de las adenopatías.

Discusión

La linfadenitis histiocítica necrotizante fue descrita por primera vez en Japón, en 1972, por los médicos patólogos Kikuchi y Fujimoto⁸. Los

reportes iniciales demostraron una afectación mayor en personas jóvenes, menores de 30 años, de predominio en mujeres y de origen asiático⁹. Recientes publicaciones indican que la relación hombre-mujer es similar y se ha descrito en todas las edades y todas las latitudes².

La patogénesis exacta no está completamente comprendida, ésta se relaciona con infecciones virales o con un sustrato autoinmune desencadenante de la enfermedad. La teoría autoinmune sugiere una respuesta inmunomediada de las células T a antígenos específicos, en personas genéticamente susceptibles¹⁰.

La presentación clínica más común de la EKF son las linfadenopatías regionales en la mayoría de los pacientes y un síndrome febril prolongado en el 30 al 50 % de los casos. La principal ubicación de las adenopatías son en el cuello, principalmente en el triángulo posterior (99 %), seguido a nivel axilar (7 %), región inguinal (6 %), mesenterio (2 %) y área retroperitoneal (1 %)¹¹.

En una revisión retrospectiva de 244 pacientes con EKF, los signos y síntomas más comunes fueron: linfadenopatías (100 %), fiebre (35 %), erupción cutánea (10 %), artralgias (7 %), fatiga (7 %) y hepatoesplenomegalia (3 %). Otras

manifestaciones incluyen náuseas, vómitos, cefalea, pérdida de peso y, en la piel, úlceras, placas eritematosas o pápulas¹². Aunque en el presente caso se identificó una adenomegalia cervical única al examen físico, los estudios posteriores demostraron linfadenopatías generalizadas, hallazgo que se reporta en el 1 al 22 % de los casos².

Usualmente los resultados de laboratorio son normales, no obstante, hasta en un 58 % se ha notificado leucopenia con linfopenia, como fue descrito en el paciente, al igual que la elevación de la PCR y de la LDH. Otros hallazgos incluyen la trombocitopenia, anemia, una eritrosedimentación elevada y elevación de las aminotransferasas. Las imágenes ecográficas o tomográficas generalmente presentan conglomerados ganglionares múltiples con edema o infiltración de la grasa perinodal con foco necrótico interno y densidades que pueden asemejar otras patologías².

Las imágenes funcionales como el PET/CT 18F-FDG se han utilizado predominantemente para evaluar pacientes oncológicos. No obstante, se han encontrado indicaciones en patologías inflamatorias e infecciosas y en pacientes con fiebre de origen desconocido¹³. En la EKF las imágenes no tienen un patrón típico de captación metabólica específico y pueden llegar a simular linfomas de alto grado, recaídas tumorales o procesos infecciosos¹⁴. El PET/CT con 18F-FDG tiene una sensibilidad mayor a las técnicas convencionales y permite evaluar la extensión de la enfermedad y seleccionar el sitio más apropiado para la biopsia. Asimismo, tiene utilidad en el seguimiento y como predictor de severidad de la enfermedad^{15,16}.

Usualmente, los pacientes con EKF presentan una captación moderada de FDG en los ganglios linfáticos afectados (SUVmáx entre 3.5 - 17.3)¹⁷. Incluso, en algunos casos, la captación puede ser mayor (SUVmáx 23.8 ± 10.6) comparado con linfoma no Hodgkin (LNH) indolente (SUV 9.2 ± 5.1, $p < 0.05$), pero sin diferencia estadística

con los LNH agresivos (SUV 21.4 ± 10.1) como lo reportó una serie de casos de 22 pacientes. Adicionalmente, el tamaño de los ganglios en la EKF es menor, comparado con el de los LNH, con una diferencia promedio de 1 a 2 cm¹⁸. En el presente caso, el de mayor tamaño de los evaluados fue de 1.6 cm en el nivel III cervical derecho, sin embargo, presentaban cambios metabólicos intensos, de predominio cervical (SUV máx.18) lo cual obligó a descartar afectación tumoral de alto grado.

La EKF causa reacciones inmunológicas inducidas por células T a varios antígenos en individuos genéticamente susceptibles. Los alelos de clase II del antígeno leucocitario humano (HLA), en particular HLADPA1 y HLA-DPB1, se han descubierto en la mayoría de los pacientes. El estándar de oro final se basa en el estudio histopatológico a partir de una biopsia excisional de ganglios linfáticos, debido a que la aspiración con aguja fina en muchos casos no es concluyente¹⁹.

La histología se caracteriza por focos corticales y paracorticales de necrosis coagulativa de grado variable, con abundantes restos cariorréticos que están rodeados por numerosos histiocitos CD68+/mieloperoxidasa (MPO+), células dendríticas plasmocitoides CD68+/CD123 +, una predominancia de linfocitos CD8+ sobre células CD4+ y un número variable de inmunoblastos²⁰. Los histiocitos en las márgenes de las áreas de necrosis pueden tener forma de medialuna (*Figura 1C*). Adicionalmente, se caracteriza por ausencia de neutrófilos, eosinófilos y una minoría de células B. Se han reconocido tres patrones histológicos en evolución: proliferativo, necrotizante y xantomatoso².

No existe un tratamiento específico para la EKF, éste consiste en un manejo sintomático. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tienen una respuesta favorable, sin embargo, se ha planteado el uso de corticoides orales o hidroxiclороquina en aquellos con

enfermedades autoinmunes, también, en casos severos como compromiso miocárdico, en la linfocitosis hemofagocítica o en caso de recaídas. Del mismo modo, pueden ser útiles en aquellos que presentan prolongación de los síntomas por más de dos semanas y que no mejoran con AINES y/o antipiréticos⁷.

Esta entidad es autolimitada y de baja recurrencia, con una resolución del cuadro en semanas hasta seis meses, sin embargo, hay reportes con recidiva de la enfermedad. En una serie de casos de 102 de pacientes afectados con EKF, con una mediana de seguimiento a 26 años, se encontró que el 7.8 % tuvo recaída temprana (menor a tres meses) y 12.7 % recaída tardía (mayor a tres meses), de ellos el 53.8 % tenía anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. Los factores predictores de recurrencia son la presencia de fiebre, fatiga, compromiso extraganglionar y la duración prolongada de los síntomas²¹.

La EKF tiene un fenotipo que asemeja diversas entidades patológicas. El pronóstico es diferente según la causa subyacente. Debido a la asociación con el desarrollo subsecuente de LES, los ANA positivos podrían ser útiles en el seguimiento o para predecir la recurrencia. En el presente caso fueron negativos, no obstante, se hará seguimiento anual dada la asociación con entidades autoinmunes.

Conclusión

La EKF es una enfermedad rara y subdiagnosticada. Reconocer esta entidad tempranamente podría evitar intervenciones diagnósticas o terapéuticas innecesarias. La historia clínica, los estudios serológicos y las imágenes, juegan un papel fundamental en el diagnóstico diferencial de las linfadenopatías, sin embargo, la biopsia excisional y sus hallazgos histopatológicos son la piedra angular del diagnóstico.

Aspectos éticos

Se obtuvo consentimiento informado del paciente de acuerdo con el documento definido por la Clínica Imbanaco – Grupo Quirón Salud, para autorizar el acceso y publicación de datos de salud como reporte de caso / series de casos.

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

Todos los autores contribuyeron en la búsqueda, redacción y realización, así como en las correcciones del artículo.

Biografía de autores

Antonio Paredes-Fernández. Residente de Medicina interna. Departamento de Medicina Interna, Grupo Interinstitucional de Medicina Interna 1 (GIMI1), Universidad Libre, Cali (Colombia).

Miguel Mina H. Médico general, Universidad Icesi, Clínica Imbanaco, Cali (Colombia).

Melissa Lara-V. Residente de Medicina interna, Departamento de Medicina Interna, Grupo Interinstitucional de Medicina Interna 1 (GIMI1), Universidad Libre, Cali (Colombia).

Valeria Gualtero G. Estudiante Medicina general, Universidad Libre, Cali (Colombia).

Rodrigo Cárdenas-Perilla. Médico nuclear, Departamento de Medicina Nuclear, Clínica Imbanaco, Cali (Colombia).

Harold Cuello Bueno. Médico Patólogo. Departamento de Patología, Clínica Imbanaco, Cali (Colombia).

Rigoberto Gómez G. Especialista en Medicina interna, hematología y oncología. Hemato-oncólogos SA, Clínica Imbanaco, Cali. Departamento de Medicina Interna, Grupo Interinstitucional de Medicina Interna 1 (GIMI1), Universidad Libre, Cali (Colombia).

Referencias

- Mansoor CA, Shemin Z. Kikuchi-Fujimoto disease with multiple extra-nodal features - A clinical mimic. *Reumatismo*. [Internet] 2019;71(2):105-7. Disponible en <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2019.1130>
- Perry AM, Choi SM. Kikuchi-Fujimoto Disease: A Review. *Arch Pathol Lab Med*. [Internet] 2018;142(11):1341-6. Disponible en <https://doi.org/10.5858/arpa>
- Halawa ARR, Ahmad MK, Nashwan AJ. An atypical presentation of Kikuchi-Fujimoto disease: A case report & literature review. *Clin Case Reports*. [Internet] 2020;8(12):3515-9. Disponible en <https://doi.org/10.1002/ccr3.3373>
- Qadri F, Atkin G, Thomas D, Das S. Kikuchi's disease: an important cause of cervical lymphadenopathy. *Clin Med (Northfield Il)*. [Internet] 2007;7(1):82-4. Disponible en: <https://www.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmedicine.7-1-82>
- López-Villegas VJ, Medina-Morales DA, Alzate-Piedrahita JA, Moreno Aguirre A, Saldarriaga Rivera LM. Kikuchi-Fujimoto disease in a patient with systemic lupus erythematosus and generalised lymphadenopathy. Case report. *Rev Colomb Reumatol*. [Internet] 2018;25(3):216-20. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.rcreue.2019.01.002>
- Moreno Moreno LP, Gutiérrez JM, Uribe AM. Linfadenitis necrotizante en lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Kikuchi Fujimoto. *Rev Colomb Reumatol*. [Internet] 2011;18(2):135-9. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232011000200006&lng=en&nrm=iso
- Botero-Echeverri JC, Muriel-Hurtado CM, Arteta Cueto AA. Una relación potencialmente peligrosa: lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Kikuchi – Fujimoto. *CES Med*. [Internet] 2016;225-30. Disponible en: <https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/3375>
- Kikuchi M. Lymphadenitis showing focal reticulum cells hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis: A clinicopathological study. (1972).
- Astudillo L. La maladie de Kikuchi-Fujimoto. *La Rev Médecine Interne*. [Internet] 2010;31(11):757-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2010.01.011>
- Jiwani RA, Jourdan DN, Pona A, Donthi D, Stalls JS, Rehana RW. Kikuchi Fujimoto disease: sinister presentation, good prognosis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. [Internet] 2021;11(1):72-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1824332>
- Ha M, Je BK, Lee ES, Lee SW. Kikuchi disease manifesting as multifocal lymphadenopathy and splenomegaly: Ultrasonography, CT, and 18F-FDG PET/CT findings mimicking lymphoma. *J Korean Soc Radiol*. [Internet] 2020;81(1):1-6. Disponible en: <http://doi.org/10.3348/jksr.2020.0009>
- Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, Yildirim S, Kaplan M. Kikuchi-Fujimoto Disease: Analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol*. [Internet] 2007;26(1):50-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0230-5>
- Meller J, Altenvoerde G, Munzel U, Jauho A, Behe M, Gratz S, et al. Fever of unknown origin: prospective comparison of [18F]FDG imaging with a double-head coincidence camera and gallium-67 citrate SPET. *Eur J Nucl Med*. [Internet] 2000;27nov(11):1617-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s002590000341>
- Li B, Zhang Y, Hou J, Cai L, Shi H. Synchronous Kikuchi-Fujimoto disease and gastric adenocarcinoma mimicking malignant lymphoma on 18 F-FDG PET/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. [Internet] 2016;35(4):277-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.remna.2015.08.014>
- Kong E, Chun K, Hong Y, Hah J, Cho I. 18F-FDG PET/CT findings in patients with Kikuchi disease. *Nuklearmedizin*. [Internet] 2013;52(3):101-

6. Disponible en: <https://doi.org/10.3413/Nukmed-0513-12-06>
- Seong H, Jeong YH, Ji LW, Kim JH, Kim JH, Ahn JY, et al. Increased uptake of fluorine-18 fluorodeoxy-D-glucose (F18-FDG) in the spleen: A novel marker for severe Kikuchi-Fujimoto disease. *Res Sq.* [Internet] 2021;preprint. Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-32657/v1>
- P Mghanga F, Bakari KH, Mayala HA. The Role of PET/CT in the Diagnosis of Kikuchi-Fujimoto Disease: A Case Series and Review of the Literature. *J Mol Imaging Dyn.* [Internet] 2017;7:2. Disponible en: <https://doi.org/10.4172/2155-9937.1000139>
- Tsujikawa T, Tsuchida T, Imamura Y, Kobayashi M, Asahi S, Shimizu K, et al. Kikuchi-Fujimoto Disease. *Clin Nucl Med.* [Internet] 2011;36(8):661-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000220>
- Al Ghadeer HA, AlKadhem SM, AlMajed MS, AlAmer HM, AlHabeeb JA, Alomran SH, et al. Kikuchi-Fujimoto Disease Following COVID-19. *Cureus* [Internet] 2022;14(1): e21049. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/79959-kikuchi-fujimoto-disease-following-covid-19>
- Pepe F, Disma S, Teodoro C, Pepe P, Magro G. Kikuchi-Fujimoto disease: a clinicopathologic update. *Pathologica.* 2016;108(3):120-129. PMID: 28195263
- Song JY, Lee J, Park DW, Sohn JW, Suh S II, Kim IS, et al. Clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease. *Int J Infect Dis.* [Internet] 2009;13(3):322-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2008.06.022>



Importancia de las pruebas moleculares en neoplasia mieloproliferativa con eosinofilia y reordenamiento PDGFRB. Reporte de caso.

Importance of molecular tests in myeloproliferative neoplasia with eosinophilia and PDGFRB rearrangement. Case Report.

» Katherine Seneth Muñoz Garzón. Esp.¹



» Carlos Arturo Ramírez Sierra MD. Esp.¹

» Olga Paola Omaña Orduz MD. Esp.¹

» Beatriz Amaya Bernal.

¹Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Recibido el 31 de marzo de 2022; aceptado el 25 de julio de 2022

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.390>

Resumen

La eosinofilia reactiva se presenta por la sobreproducción de citoquinas como IL-3, IL-5 o GM-CSF, las cuales están asociadas a procesos alérgicos, infecciosos, reacciones medicamentosas, desórdenes autoinmunes o, raramente, a neoplasias hematológicas. Las eosinoflias clonales frecuentemente son asociadas a neoplasias mieloides tales como: neoplasias mieloproliferativas, leucemia eosinofilia crónica no especificada de otra manera (NOS), neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas y, rara vez, en leucemia mieloide aguda o leucemia linfocítica aguda/linfoma (LLA/linfoma). En países en vía de desarrollo, el diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas con eosinofilia generalmente se realiza por datos morfológicos, citometría de flujo y pruebas moleculares o genéticas. Algunas veces, estas últimas no son incluidas por la existencia de barreras de acceso en el sistema de salud (costos, rentabilidad o demoras en los procesos administrativos), generando retraso en el diagnóstico. Este reporte de caso permite ver la importancia de utilizar las pruebas moleculares como criterio diagnóstico, ya que neoplasias hematológicas relacionadas con eosinofilia como: leucemia mieloide crónica (LMC), síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo de leucemia mieloide crónica atípica (SMD/NMP-LMCA) o neoplasias mieloides con eosinofilia y reordenamientos de algunos genes como PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2, pueden presentar características morfológicas similares.

* **Autor para correspondencia:** Katherine Seneth Muñoz Garzón. Bacterióloga – Morfóloga, Especialista en gerencia de calidad.

Correo electrónico: kseneth22@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.390>

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/>

Aun así, su tratamiento es diferente y llega a tener gran impacto en la salud del paciente, ya que una demora en la introducción de la terapia con imatinib disminuye la supervivencia media a menos de dos años, produce daño cardíaco o una posible transformación a un proceso agudo.

Palabras clave: Neoplasias hematológicas; reordenamiento génico; eosinofilia; médula ósea; biología molecular.

Abstract

Reactive eosinophilia occurs due to the overproduction of cytokines such as IL-3, IL-5 or GM-CSF, which are associated with allergies, infectious processes, medications, autoimmune disorders or rarely hematological neoplasms. Clonal eosinophilia is frequently associated with myeloid neoplasms such as: myeloproliferative neoplasms, chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified, myeloproliferative/myelodysplastic neoplasms and, rarely, in acute myeloid leukemia or acute lymphoid leukemia/lymphoma (ALL/Lymphoma). In developing countries, the diagnosis of myeloproliferative neoplasms with eosinophilia is generally made by morphological data, flow cytometry, and molecular or genetic tests. Sometimes, the latter are not included due to the existence of barriers of access to the health system (costs, profitability or delays in administrative processes) and that diagnosing is delayed. This case report allows us to see the importance of using molecular tests as diagnostic criteria, because hematological neoplasms related to eosinophilia such as: chronic myeloid leukemia (CML), myelodysplastic/myeloproliferative syndrome of atypical chronic myeloid leukemia (MDS/MPN-AMLca) or myeloid neoplasms with eosinophilia and rearrangements of some genes such as PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 or PCM1-JAK2 could show similar morphological characteristics, their treatment is different and can have a great impact on the patient's health, since a delay in introduction of imatinib therapy, decreasing median survival to less than two years, producing heart damage or a possible transformation to an acute process.

Keywords: Hematologic neoplasms; gene rearrangement; eosinophilia; bone marrow; molecular biology.

Introducción

La eosinofilia se produce cuando el conteo absoluto de eosinófilos (CAE) es mayor de $0.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ y las causas más frecuentes son procesos alérgicos, parasitosis u otros factores externos.¹ La gravedad de la eosinofilia es clasificada de acuerdo con el CAE como media, moderada y severa, con rangos de $0.5-1.5 \times 10^3/\mu\text{l}$, $1.5 - 5.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ y superior a $5.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ respectivamente.² Cuando se ha excluido una eosinofilia reactiva, se habla entonces de una eosinofilia primaria, definiéndose como una proliferación clonal de eosinófilos y se subclasifica en diferentes grupos de

acuerdo con sus características moleculares (reordenamientos clonales), citogenéticas y hallazgos histopatológicos.

Los principales desórdenes eosinofílicos clonales fueron descritos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008 y reafirmados en la actualización del 2016. Sin embargo, el reconocimiento de eosinoflias primarias identificadas molecularmente, resultó en una mayor clasificación como el grupo de las neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia, asociado con anomalías en los genes PDGFRA, PDGFRB, FGFR1o PCM1-JAK2.³ Entre las neoplasias mieloproliferativas (NMP) es importante destacar la leucemia eosinofílica

crónica no especificada de otra manera (NOS) por la ausencia de alteraciones moleculares conocidas; de esta forma, el uso de pruebas moleculares se convierte en un punto vital para el diagnóstico de entidades hematológicas raras.⁵

Las neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia asociada a anomalías en los genes PDGFRA, PDGFRB, FGFR1o PCM1-JAK2, son un grupo de enfermedades que presentan características de neoplasias crónicas o síndromes mielodisplásicos/neoplasias mieloproliferativas (SMD/NMP) asociados a eosinofilia. Por consiguiente, el diagnóstico diferencial con otras neoplasias asociadas con eosinofilia actualmente es todo un reto; es importante destacar su diagnóstico mediante la correlación entre sus características clínicas, morfológicas, estudios citogenéticos y moleculares.^{3,6} Además, la identificación de alteraciones genéticas en genes como PDGFRA, PDGFRB llegarían a predecir el pronóstico de una enfermedad, como en el caso de una mutación en el receptor PDGFRA, que desarrolla una fibrosis progresiva en tumores estromales gastrointestinales.⁷

Sin embargo, en países en vía de desarrollo como Colombia, el diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas con eosinofilia generalmente se realiza por datos morfológicos, citometría de flujo y en ocasiones por pruebas moleculares o genéticas. Algunas veces, estas últimas pruebas no son incluidas, por la existencia de barreras de acceso en el sistema de salud, principalmente debido a su alto costo y la disminución en la rentabilidad de la institución prestadora de salud o a demoras en los procesos administrativos (retraso en el tiempo de los resultados), generando diagnósticos y seguimientos imprecisos.⁸

Para el 2018, la incidencia de leucemias y linfomas en Colombia fue de 8.42 por cada cien mil habitantes.⁹ En el 2020, la incidencia de leucemias fue de 3367 casos por año y una mortalidad anual de 2419.¹⁰ Estas cifras indican que existe un problema clínico emergente y, una

de sus causas, es la falta de implementación de pruebas diagnósticas especializadas como las pruebas de biología molecular y las genéticas.⁹

Al contrario, regiones como Estados Unidos o Europa intentan emplear estas pruebas en el diagnóstico de rutina como la secuenciación masiva (NGS), para entender la patogénesis de las neoplasias hematológicas o determinar mutaciones adicionales o raras, que conllevan a entender el desarrollo y evolución de la enfermedad. Se logra así, determinar un diagnóstico adecuado, hacer estratificación de riesgo, vigilancia para enfermedad mínima residual y desarrollar nuevos tratamientos.¹¹

Presentación de Caso

Paciente masculino de 61 años, procedente de Bogotá, Colombia. Consultó en enero de 2019, con un cuadro de cinco días de evolución que inició con fiebre cuantificada hasta 40 °C; 24 horas posterior de la fiebre presentó orina colorica e ictericia generalizada, sin presencia de dolor abdominal ni deposiciones diarreicas.

Al examen físico no presentó signos de dificultad respiratoria, se detectó escleras ictericas, conjuntivas rosadas y presencia de inyección conjuntival en ojo izquierdo. No reportó pérdida de peso ni adenopatías. En los exámenes de laboratorio se evidenció hiperbilirrubinemia a expensas de la directa, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa (GGT) elevada, pruebas de función renal normal, lactato deshidrogenasa (LDH) normal, leucocitos: $27.13 \times 10^3/\mu\text{l}$ con neutrofilia, recuento de plaquetas y hemoglobina (Hb) normales. El extendido de sangre periférica (ESP) se observó presencia de células inmaduras (desviación a la izquierda) con granulaciones tóxicas.

Asimismo, la colangiografía y tomografía de abdomen contrastada, documentaron absceso esplénico sin compromiso de la vía biliar. Conjuntamente se realizaron exámenes para corroborar hallazgos reactivos a proceso infeccioso activo. Se dio manejo antibiótico por 21 días con piperazilina-tazobactam por el

proceso infeccioso. Se decidió dar egreso al paciente y seguimiento de manera ambulatoria. En julio de 2019, se efectuó una colonoscopia por sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal, con resultado negativo para lesiones inflamatorias, vasculares o neoplásicas.

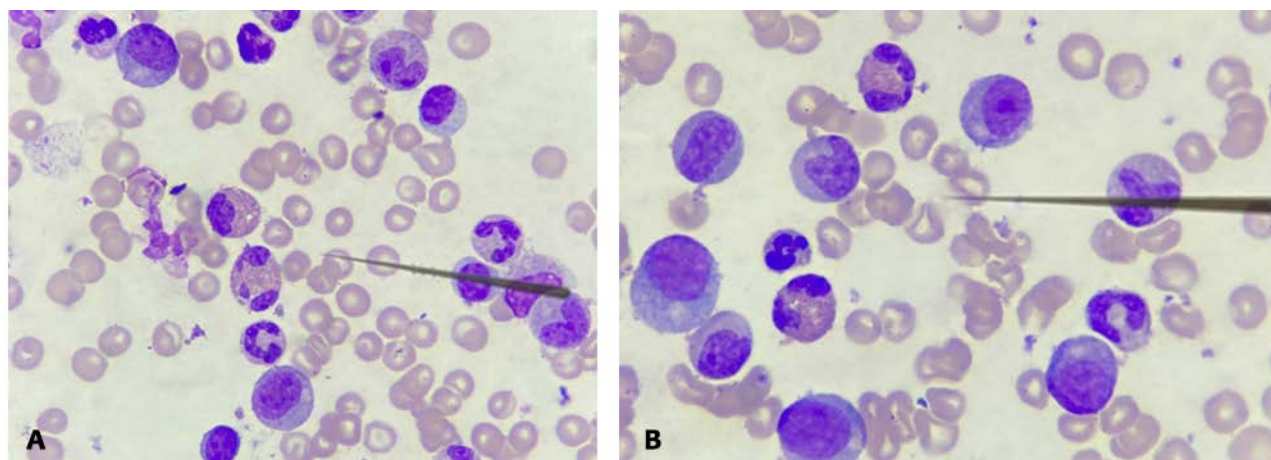
Ocho meses después, en diciembre de 2019, ingresa nuevamente al hospital al área de hematología por presentar un aumento de los leucocitos, diaforesis, fatiga, dolor osteomuscular y cefalea, síntomas que se incrementaron en los últimos meses. Al examen físico se detectó hepatoesplenomegalia. En los resultados de laboratorio evidenciaron: leucocitos $18.4 \times 10^3/\mu\text{l}$, eosinófilos $6.53 \times 10^3/\mu\text{l}$ y monocitos $1.92 \times 10^3/\mu\text{l}$, hemoglobina 8.9 mg/dl y plaquetas $253 \times 10^3/\mu\text{l}$, en el ESP se observó presencia de formas inmaduras (15 % de mielocitos), aumento de LDH y ácido úrico. Se solicitaron estudios de médula ósea y prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección gen de fusión BCR/ABL, por sospecha de una neoplasia mieloproliferativa tipo leucemia mieloide crónica.

El informe de mielograma reportó médula ósea hipercelular con hiperplasia granulocítica y segmentados hipogranulares con 2 % de basófilos y 6.3 % de eosinófilos (Figura 1). La

citometría de flujo indicó hallazgos fenotípicos relacionados con neoplasia mieloproliferativa crónica, posiblemente leucemia mieloide crónica, sin aumento de basófilos en la muestra analizada. Los estudios inmunohistoquímicos demostraron células atípicas acompañadas de una población de eosinófilos; estas células atípicas presentaron mieloperoxidasa (MPO), HLA-DR positiva y con expresión focal para CD56 y CD10. La hibridación in situ fluorescente (FISH) fue negativa para gen fusión BCR/ABL y un cariotipo normal. El paciente se trató con hidroxiurea 500 mg cada 12 horas.

En enero de 2020 se redujo la dosis de hidroxiurea por presentar paraclínicos con leucocitos de $1.9 \times 10^3/\mu\text{l}$, eosinófilos del 17.9 %, Hb 6.2 gr/dl y plaquetas $53 \times 10^3/\mu\text{l}$. Se realizó soporte transfusional con mejoría de los síntomas. Quince días más tarde, se observó incremento de leucocitos $14.9 \times 10^3/\mu\text{l}$, Hb 9.8 gr/dl, plaquetas $264 \times 10^3/\mu\text{l}$, con formas inmaduras (promielocitos y mielocitos) en ESP y con LDH muy aumentada. Se retomó el uso de hidroxiurea 500mg cada 12 horas, con recuentos normales en el cuadro hemático, sin embargo, se mantuvo la presencia de desviación a la izquierda en ESP. Se realizó control cada mes para seguimiento de los hallazgos hematológicos.

Figura 1. Mielograma 1



Nota: A. (coloración de Wright) Aspirado de médula ósea con presencia de eosinófilos de morfología normal y un basófilo. B. Aspirado de médula ósea con presencia de eosinofilia.

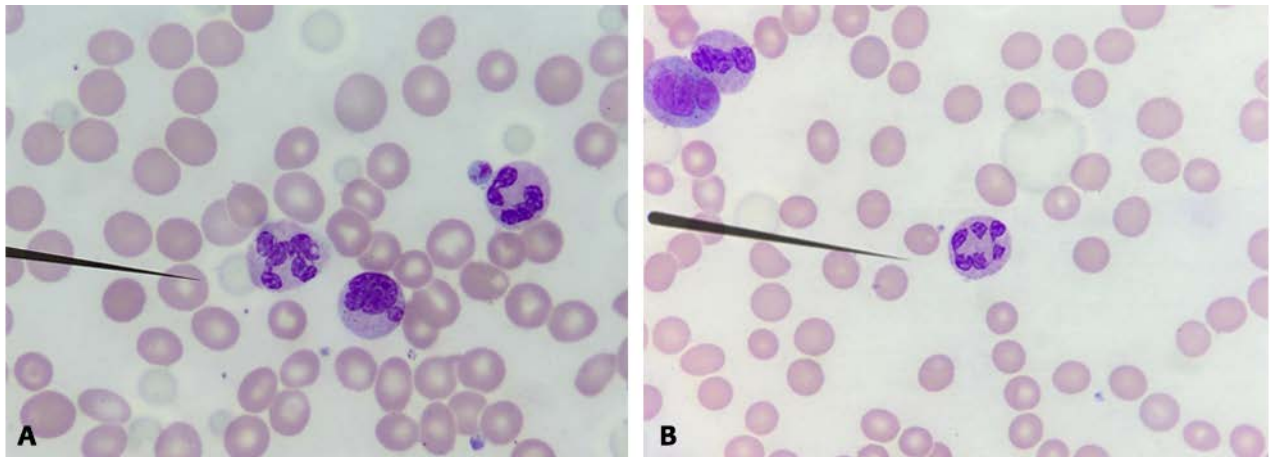
En el mes de agosto, el paciente refirió persistencia de diaforesis y malestar general. Se realizó mielograma que evidenció médula ósea con hiperplasia granulocítica con ligera basofilia y eosinofilia. En la línea granulocítica se observa disgranulopoyesis principalmente con cromatina nuclear anormalmente agrupada, anomalías nucleares e hipogranulación (Figura 2). La citometría de flujo reportó hallazgos fenotípicos con proliferación granulocítica con rasgos aberrantes mioeritroides, que favorecieron un posible diagnóstico de SMD/NMP de LMCa BCR/ABL negativo.

El paciente en casi un año no presentó respuesta a la hidroxiurea en la dosis indicada; fue llevado a junta médica, donde se indicó

secuenciación de panel genético de leucemias, para definir terapia target. En diciembre de 2020, se observó un resultado positivo en el gen PDGFRB con un reordenamiento (5q32) en el 90% de los núcleos analizados.

Se inició imatinib 400mg VO día, sin embargo, al mes se suspendió por presencia de pancitopenia, para determinar mejoría de la toxicidad y se reinició el tratamiento a dosis de 100mg VO día. En el mes de marzo de 2021, se efectuó un hemograma de control evidenciando valores normales, al igual que las transaminasas y la LDH. El paciente continúa en seguimiento hasta la fecha, control con hemograma cada dos meses por hematología sin presencia de recaída.

Figura 2. Mielograma 2



Nota: A. (coloración de Wright) Aspirado de médula ósea, en los neutrófilos se observan anomalías nucleares que incluyen hipersegmentación, proyecciones nucleares y cromatina nuclear anormalmente agrupada; B. Neutrófilo con anomalías nucleares con hipersegmentación y cromatina nuclear anormalmente agrupada.

Discusión

El reconocimiento de neoplasias mieloides con eosinofilia asociada a anomalías de los genes PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2, toma mayor importancia, por ser un grupo de neoplasias hematológicas que puede compartir características morfológicas y fenotípicas con

neoplasias mieloproliferativas, dado que estas neoplasias se relacionan por la sobreexpresión constitutiva en la alteración del gen de la tirosina cinasa⁸ o la formación de un gene de fusión. Algunos ejemplos de enfermedades hematológicas que pueden llegar a confundirse con este tipo de neoplasias son: la LMC con BCR/ABL positivo, SMD/NMP de LMCa con BCR/

ABL negativo o la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con eosinofilia, entre otras, con la eosinofilia como rasgo característico.

Las manifestaciones clínicas en desórdenes eosinofílicos clonales son variables; el daño en órganos por los efectos de la eosinofilia es un rasgo común. En el artículo de Shomali y Gotlib, se indica que el 69 %, 44 % y 38 % de los pacientes tienen manifestaciones cutáneas, pulmonares y gastrointestinales, respectivamente. El daño cardíaco se observa en un 20 %. Hallazgos hematológicos como anemia, trombocitopenia, leucocitosis, neutrofilia, presencia de formas inmaduras mieloides, basofilia, eosinófilos en cualquier estadio de maduración y presencia de displasia son frecuentemente encontrados.^{13,14}

El receptor PDGFRB (Platelet-derived growth factor receptor beta), es un miembro de la familia de tirosin cinasa receptor tipo III, conformado por un dominio transmembrana, un sitio de unión a ATP, un dominio de inserción de cinasa hidrófila en la región intracelular y cinco dominios semejantes a inmunoglobulinas presentes en la región extracelular. La unión de estos receptores al ligando, conduce a una dimerización de las subunidades del receptor, activando el dominio tirosina cinasa y la autofosforilación. Las fosfotirosinas creadas actúan como sitios de unión para las proteínas de señalización intracelular. La señalización a través del PDGFRB desencadena un rol importante en la mitogénesis.^{15,16}

Por otra parte, el receptor PDGFRB se expresa en precursores eritroides y mieloides, aunque puede estar presente en monocitos, megacariocitos, fibroblastos, células endoteliales y osteoblastos. Con lo cual, una señalización aberrante de este receptor explicaría hallazgos morfológicos como hiper celularidad, por el resultado de una granulopoyesis activa descontrolada (incremento de neutrófilos, monocitos, eosinófilos y sus precursores) y hallazgos no hematopoyéticos, como aumento en la proliferación celular en las paredes de las arterias, ayudando a la formación de placas ateroscleróticas o insuficiencia cardíaca,

debido a la infiltración de eosinófilos en el tejido cardíaco, con liberación de mediadores tóxicos.^{13,16-19}

Otros hallazgos morfológicos en PDGFRB son: la presencia de eosinófilos degranulados cuando está implicado en el gen fusión ETV6-PDGFRB y que involucra la t(5;12)²⁰ debido a que algunos estudios muestran la relación de t(5;12) y el síndrome mielodisplásico.²¹ En el escenario de un reordenamiento ETV6-PDGFRB, es más frecuente relacionarlo con una leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con eosinofilia y los hallazgos morfológicos encontrados corresponden al aumento de neutrófilos, monocitos, eosinófilos, megacariocitos y displasia en alguna línea hematopoyética. No obstante, un hallazgo morfológico de vital importancia es la presencia de eosinofilia en estas alteraciones citogenéticas.^{22,23}

Por este motivo, las neoplasias mieloproliferativas con eosinofilia que involucren un rearrreglo con el PDGFRB, podrían compartir diferentes características morfológicas con otras neoplasias hematológicas, como se evidenció en este reporte caso. Por lo tanto, en todos los casos en los que se sospecha NMP con eosinofilia, deberían ser implementados análisis moleculares y genéticos que puedan revelar la causa anormal (presencia de esta alteración) e identificar los blancos terapéuticos, ya que cualquier agente capaz de bloquear la tirosin cinasa, la actividad de PDGFRB o las vías de señalización, tendría un enfoque terapéutico exitoso.²⁴

Así, es fundamental la implementación de pruebas moleculares en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de neoplasias hematológicas. Hacia los años 90 se introdujo por primera vez el uso de estas técnicas y para los años 2008 y 2016, la OMS determina nuevas clasificaciones de neoplasias hematológicas, a partir de sus hallazgos citogenéticos.²⁵ De esta forma, la caracterización molecular de neoplasias mieloproliferativas con eosinofilia permitió separarlas de otras neoplasias mieloides y/o linfoides con eosinofilia, en las

que se pueden encontrar, por anomalías en la expresión de citoquinas Th2, reordenamiento de genes, aumento de expresión de blastos o en asociación a otras entidades mieloides o linfoides.^{26,27}

En la actualidad, son necesarias pruebas moleculares como FISH o reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés), para demostrar la participación de genes como PDGFRB y su relación con la presencia de eosinofilia, ya que varios genes pueden codificar citocinas eosinoflopoyéticas como: IL-3, IL-5, GM-CSF que podrían estar involucradas en otras neoplasias mieloides mencionadas anteriormente.¹⁰⁻¹²

En este reporte de caso, el reordenamiento del gen PDGFRB fue el principal protagonista de los hallazgos hematológicos. Ser el receptor de tirosina cinasa juega un papel importante en procesos celulares como proliferación celular, supervivencia, diferenciación y presencia de eosinofilia.¹⁷ Sin embargo, este reporte de caso es atípico; en la literatura se describe que las alteraciones del gen PDGFRB son una causa infrecuente de eosinofilia clonal³⁰ y generalmente este gen se involucra formando fusión de genes como el ETV6-PDGFRB, observado principalmente en la LMMC.²² La incidencia de pacientes con reordenamiento PDGFRB es de aproximadamente 1.8 % de las neoplasias mieloproliferativas,² siendo la más común el gen de fusión FIP1L1-PDGFRB, con una ocurrencia aproximadamente entre el 5-10 %.^{13,31}

La terapia indicada para este tipo de neoplasias mieloproliferativas con eosinofilia con reordenamiento PDGFRB es el imatinib, por su capacidad para inhibir la actividad de la tirosin cinasa;¹ la dosis indicada es de 100-400 mg al día.¹⁶ El imatinib demostró una tasa de respuesta del 96 %, una tasa de supervivencia libre de progresión a seis años del 88 % y una tasa de supervivencia general a 10 años del 90 %. Si los pacientes son tratados a tiempo, ninguno pierde su respuesta o presenta progresión a fase blástica.¹¹ El seguimiento de la enfermedad se realiza con pruebas moleculares y, aunque

se han demostrado respuestas duraderas con este fármaco, su interrupción puede provocar una recaída rápida entre dos a cinco meses, ya que su mecanismo principal es la supresión del gen, pero no su eliminación. La recomendación general es tener un tratamiento continuo y su interrupción determinarla por medio de ensayos clínicos.¹³

Conclusión

La creación de algoritmos en el diagnóstico de pacientes con neoplasias mieloproliferativas con eosinofilia, es crucial. La realización de pruebas moleculares para la detección de fusión de genes como BCR/ABL, PDGFRB/ETV6 o reordenamientos en los genes PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2 se deben realizar para todas las sospechas de NMP con eosinofilia. Esto debido a que, en diferentes casos, se pueden encontrar similitudes entre el curso natural de las NMP con eosinofilia, con hallazgos de leucocitosis, basofilia, eosinofilia, rara vez monocitosis y hallazgos de displasia en alguna línea hematológica. Sin haber realizado diagnóstico de pruebas moleculares, lo anterior podría representar cualquier neoplasia mieloproliferativa relacionada con eosinofilia y prolongar un diagnóstico equivocado.

Agradecimientos

Se agradece al Hospital Militar Central por las facilidades de obtención de información y aportes clínicos para este reporte de caso y a la Universidad de los Andes que participó en la redacción del manuscrito.

Aspectos éticos

El Comité de Ética en Investigación del Hospital Militar Central aprobó la presentación del reporte de caso de que trata este manuscrito, según consta en el Acta No 07. Se obtuvo consentimiento informado para la publicación del caso.

Conflictos de interés

Los autores del artículo hacen constar que no existe ningún tipo de conflicto de intereses financieros, académicos o personales que puedan poner en peligro la validez de lo comunicado.

Colaboraciones

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

Biografía de los autores

Katherine Seneth Muñoz. Bacterióloga – Morfóloga, Especialista en gerencia de calidad.

Carlos Arturo Ramírez Sierra. Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna, Residente Hematología y Oncología Clínica.

Olga Paola Omaña Orduz. Médica, Especialista en Medicina Interna, Hematología.

Beatriz Amaya Bernal. Bacterióloga – Morfóloga.

Referencias

1. Stella S, Massimino M, Manzella L, Pennisi MS, Tirrò E, Romano C, et al. Molecular pathogenesis and treatment perspectives for hypereosinophilia and hypereosinophilic syndromes. *Int. J. Mol. Sci.* [Internet] 2021;22:1–22. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22020486>.
2. Quentin D. A 54-Year-Old Woman with a Myeloid Neoplasm Associated with Eosinophilia and t(5;12)(q33;p13)/PDFRFB Rearrangement: Case Report and Mini-review of the Literature. *Clin. Med. Rev. Case Rep.* [Internet] 2017;4:1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.23937/2378-3656/1410170>.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* [Internet] 2016;127:2391–2405. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
4. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood.* [Internet] 2011;117:5019–5032. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-293050>.
5. Gotlib J, CME Editor M, Tefferi A. CME Information: World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology.* [Internet] 2014;89(3):1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.00032>.
6. Palomo L, Meggendorfer M, Hutter S, Twardziok S, Ademà V, Fuhrmann I, et al. Molecular landscape and clonal architecture of adult myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood.* [Internet] 2020;1–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2019004229/1745901/blood.2019004229.pdf>.
7. Kazlauskas A. PDGFs and their receptors. *Gene.* [Internet] 2017 May 30;614:1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.03.003>.
8. Restrepo-Zea JH, Silva-Maya C, Andrade-Rivas F, VH-Dover, R. Acceso a servicios de salud: análisis de barreras y estrategias en el caso de Medellín, Colombia. *Rev. Gerenc. Polít. Salud.* [Internet] 2014;13(27):242–265. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.rgyps13-27.assa>
9. Acevedo Toro PA. Panorama del diagnóstico molecular en neoplasias hematológicas. *Hech Microb.* [Internet]. 2019;7(1-2):9–11. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/hm/article/view/339129>.
10. World Health Organization. Colombia Source: Globocan 2020. France. The Union for International Cancer control's (UICC). [Internet] 2021:1–2. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>.
11. Crónicas GE de EM. Manual de recomendaciones en neoplasias mieloproliferativas crónicas filadelfia negativas. Hernández J, editor. 3rd. Barcelona: Gemfim; 2020. 120p.
12. Cornfield D, Shah U, Cross N, Bennett C, Sun G. Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasm with a novel platelet-derived growth factor receptor- β rearrangement responsive to imatinib. *Journal of Clinical Oncology.* [Internet] 2012;30(9):109–111. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.0377>.
13. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* [Internet] 2019;94(10):1149–67. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.25617>.
14. Spry CJF, Davies J, Tai PC, Olsen EGJ, Oakley CM, Goodwin JF. Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *QJM: Int. J. Med.* [Internet] 1983;52(1):1–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6878618/>
15. Reilly JT. Class III receptor tyrosine kinases: role in leukaemogenesis. *Br J Haematol.* [Internet]

1. 2002;116(4):744–57. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.0007-1048.2001.03294.x>.
2. Apperley J, Gardembas M, Melo J, Russell-Jones R, Bain B, Baxter J, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor Beta. *N Engl J Med.* [Internet] 2002;347:481-487. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoao2015>.
3. Steer E, Cross NCP. Myeloproliferative Disorders with Translocations of Chromosome 5q31-35: Role of the Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta. *Acta Haematol.* [Internet] 2002;107:113–122. Disponible en: www.karger.com/journals/aha.
4. Claesson-Welsh L. Platelet-derived growth factor receptor signals. Vol. 269, *Jl of Biol Chem.* [Internet] 1994;269(51):32023-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925818315916?via%3Dihub>.
5. Clowes AW, Schwartz SM. Significance of quiescent smooth muscle migration in the injured rat carotid artery. *Circ Res.* [Internet] 1985;56(1):139–45. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/01.res.56.1.139>
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. [Internet] 2017. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
7. Katsura Y, Suzukawa K, Nanmoku T, Nemoto N, Machino T, Obara N, et al. Myelodysplastic syndrome accompanied by basophilia and eosinophilia with t(5;12)(q31;p13). *Cancer Genetics and Cytogenetics.* [Internet] 2007;178: 85–88. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2007.05.020>.
8. Arefi M. Papel de la citogenética y de la genética molecular en la detección de la clonalidad en las eosinofilia. [Internet]. España: Universidad de Salamanca; 2014. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=91100>.
9. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr–Abl positive cells. *Nat Med.* [Internet] 1996;2(5):561–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nm0596-561>.
10. Carroll M, Ohno-Jones S, Tamura S, Buchdunger E, Zimmermann J, Lydon NB, et al. CGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL, and TEL-PDGFR fusion proteins. *Blood.* [Internet] 1997;90(12):4947–52. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120549604?via%3Dihub>.
11. Amor-Vigil A, Hernández-Miranda L, Díaz-Alonso C, Fernández-Martínez L, Ruíz-Moleón V, Garrote-Santana H. La biología molecular en la precisión diagnóstica de las leucemias. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [Internet]. 2018;34(3). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/882>.
12. Carlos J, Casas S, Roberto C, Jaimes V, Karine L, Santos M, et al. Neoplasia mieloide con eosinofilia con el reordenamiento PDGFRA con manifestaciones pulmonares y cutáneas. A propósito de un caso. *Rev Col Hematol y Oncol.* [Internet] 2018;5(1):79–84. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/366/327>
13. Cogan E, Schandené L, Crusiaux A, Cochaux P, Velu T, Goldman M. Brief report- clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N. Engl. J. Med.* [Internet] 1994;330(8):535–538. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199402243300804>.
14. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood.* [Internet] 2017;129:1–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-695973>.
15. Rothenberg M. Eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* [Internet] 1998;338(22):1592–1600. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199805283382206>.
16. David M, Cross NCP, Burgstaller S, Chase A,

Curtis C, Dang R, et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood*. [Internet] 2007;109(1):61–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-024828>.

17. Pardanani A, Ketterling RP, Li CY, Patnaik MM,

Wolanskyj AP, Elliott MA, et al. FIP1L1-PDGFRB in eosinophilic disorders: prevalence in routine clinical practice, long-term experience with imatinib therapy, and a critical review of the literature. *Leuk Res*. [Internet] 2006;30(8):965–70. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2005.11.011>.



Anticoagulación en pacientes pediátricos con ECMO: una revisión de la literatura

Anticoagulation in pediatric ECMO patients: a review of the literature.

» Mónica Carrasco De Los Ríos. MD. Esp.¹



» Pamela Zúñiga Contreras. MD. Esp.²



¹ Universidad Nacional de Colombia

² Pontificia Universidad Católica de Chile

Recibido el 01 de junio de 2022; aceptado el 09 de agosto de 2022

Resumen

El uso de ECMO se ha extendido rápidamente en la población pediátrica y ha permitido alcanzar altas tasas de supervivencia en enfermedades graves y refractarias. Su objetivo es el soporte respiratorio y/o cardiaco hasta la resolución de la enfermedad en curso. Sin embargo, a pesar de los avances aún existe una importante carga de morbilidad dada por la presencia de complicaciones hemostáticas. Este desequilibrio de la coagulación es un proceso complejo que involucra factores relacionados con la nueva interfaz sangre-biomaterial generadora de cambios en la cascada de coagulación, proteínas y células, además de factores propios de la edad y de las patologías críticas de estos pacientes. La anticoagulación constituye parte esencial del manejo y se convierte en un reto lograr el balance del riesgo de trombosis y hemorragia. La heparina no fraccionada ha sido el anticoagulante de mayor uso, sin embargo, su dosificación varía ampliamente y es ajustada a alcanzar el efecto clínico y rangos objetivos en ensayos de monitorización sin una recomendación única para población pediátrica en ECMO y aún con una frecuencia importante de complicaciones hemostáticas. Se plantea el uso de inhibidores directos de la trombina considerados buenos candidatos por tener un mejor perfil de seguridad, sin embargo, no existen estudios prospectivos que permitan estandarizar recomendaciones para su uso. La elección del anticoagulante y las pruebas de monitorización son variadas y dependen de la experiencia de uso y su disponibilidad. Este artículo pretende revisar la evidencia disponible respecto al uso de la anticoagulación para ECMO en población pediátrica.

Palabras clave: Oxigenación por membrana extracorpórea; pediatría; anticoagulantes; bivalirudina.

*Autor para correspondencia: Mónica Carrasco. Oncohematóloga Pediatra.

Correo electrónico: mmcarrascod@unal.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.401>

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

The use of ECMO has spread rapidly in the pediatric population and has led to high survival rates in severe and refractory diseases. Its objective is respiratory and/or cardiac support until resolution of the ongoing disease. However, despite advances, there is still a significant morbidity and mortality burden due to the presence of hemostatic complications. This coagulation imbalance is a complex process involving factors related to the new blood-biomaterial interface that generates changes in the coagulation cascade, proteins, and cells, as well as factors related to age and the critical pathologies of these patients. Anticoagulation is an essential part of management and it becomes a challenge to balance the risk of thrombosis and bleeding. Unfractionated heparin has been the most widely used anticoagulant, however, its dosage varies widely and is adjusted to achieve clinical effect and objective ranges in monitoring trials without a single recommendation for the pediatric population in ECMO and even with a significant frequency of hemostatic complications. The use of direct thrombin inhibitors considered good candidates because they have a better safety profile, however, there aren't prospective studies that allow standardizing recommendations for their use. The choice of anticoagulant and monitoring tests are varied and depend on the experience of use and its availability. This article aims to review the available evidence regarding the use of anticoagulation for ECMO in the pediatric population.

Keywords: Extracorporeal membrane oxygenation, pediatrics, anticoagulants, bivalirudin.

Introducción

Los dispositivos de soporte vital extracorpóreo son de uso frecuente en la población neonatal y pediátrica, tanto para soporte pulmonar, cardíaco o de ambos.¹ El más utilizado de estos sistemas se denomina ECMO (oxigenación de membrana extracorpórea) y los primeros reportes médicos de uso iniciaron después de mediados del siglo XX, siendo la población neonatal la mayor parte de los pacientes en quien se extendió su uso de forma rápida.² Actualmente se considera que cerca del 33.5 % y del 21.6 % del total de las indicaciones de ECMO se dan en población neonatal y pediátrica, respectivamente.³

La oxigenación de membrana extracorpórea más que considerarse una intervención terapéutica, tiene como finalidad dar soporte al sistema cardíaco y/o respiratorio con el uso de un circuito artificial. Según el tipo de soporte requerido existen dos formas principales de hacer ECMO; ECMO veno-arterial en el caso

de necesidad de soporte hemodinámico y respiratorio y ECMO veno-venoso que proporciona solamente función respiratoria sin soporte de bomba cardíaca.⁴ En general su objetivo se centra en permitir la resolución espontánea o mediante terapia médica y/o quirúrgica del proceso patofisiológico de la enfermedad en curso.⁴

A pesar de las mejoras en la tecnología y el incremento de la experticia clínica en su uso, las complicaciones hemostáticas relacionadas con este sistema de soporte siguen siendo una causa importante de morbimortalidad. Existen variaciones importantes con relación a los circuitos usados, así como en la administración y monitorización de anticoagulación, lo cual dificulta la comparación de la literatura publicada.²

Entre las complicaciones y riesgos asociados a su uso se incluyen la hemorragia intracraneana reportada entre un 28.5-29.1 % en neonatos y niños con ECMO, y respecto a las complicaciones trombóticas se señala tanto la trombosis del

circuito en aproximadamente el 13 %,5 siendo esta la principal causa de necesidad de cambio del mismo, así como la presentación de infartos cerebrales, trombosis renal, esplénica e isquemia de las extremidades.^{1,3,6}

Indicaciones

Las indicaciones de uso de ECMO son heterogéneas (*Tabla 1*) y aunque han cambiado con el tiempo, la insuficiencia respiratoria en la población neonatal sigue siendo una importante causa de la utilización de este dispositivo de soporte vital. La ECMO en pacientes con hernia diafragmática congénita se convirtió en un diagnóstico común de uso, desplazando causas respiratorias en las que otras intervenciones como la ventilación oscilatoria de alta frecuencia, el óxido nítrico y la administración de surfactante se convirtieron en la terapia de primera línea.²

En el caso de las indicaciones en patología cardíaca, estas vienen en incremento, siendo la cardiopatía congénita la más importante en patología no respiratoria.²

Es de resaltar que debido a la utilización de ECMO la población neonatal ha alcanzado altas tasas de supervivencia, comparadas con otros grupos poblacionales en pacientes que presentan enfermedades graves, muchas de ellas refractarias a terapia avanzada en las unidades de cuidados intensivos.

Patofisiología

Los dispositivos de ECMO ocasionan cambios en la interfaz normal endotelio-sangre a una interfaz donde la sangre entra en contacto continuo con el biomaterial del dispositivo; adicional a esto, se genera un flujo no laminar que en conjunto provoca una respuesta inflamatoria y del sistema de coagulación que modifica el balance fisiológico entre los mecanismos anti y procoagulantes.^{1,3,4} Se

conoce que la inflamación y el sistema de la coagulación tienen una interacción compleja y esta se encuentra involucrada en estados de coagulación alterada.

En este cambio a una nueva interfaz sangre-biomaterial, las fuerzas de cizallamiento producidas activan componentes celulares como plaquetas, leucocitos y elementos plasmáticos, promoviendo la adherencia de algunas proteínas sanguíneas sobre la superficie artificial como albumina, glicoproteínas y factor de Von Willebrand, que actúan como ancla en la unión con las plaquetas.^{1,2,5,7}

Como se mencionó, algunas proteínas se ven involucradas en la generación de nuevos fenómenos descritos en pacientes con ECMO, entre estos cabe mencionar el síndrome de Von Willebrand adquirido secundario a la pérdida de los multímeros de alto peso molecular por desenrollamiento y exposición del dominio susceptible a la proteólisis por ADAMTS-13.^{5,8} Esto contribuye al proceso fisiopatológico relacionado con los eventos reportados como complicaciones en el uso de ECMO.

Durante la activación plaquetaria se involucra la exposición del factor tisular como parte del inicio de la cascada de coagulación; por otra parte, el estado procoagulante también estimula la activación por contacto de la coagulación que finalmente producirá como respuesta para la localización de la misma, la activación del sistema fibrinolítico.⁶

Teniendo presente el conocimiento relacionado con el desequilibrio de la coagulación en el uso de ECMO, donde no solamente la presencia del circuito es la causa única del desbalance, sino que hace parte de un conjunto de factores que también involucran coagulopatías adquiridas propias de pacientes críticos, uso de otros medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de base y características propias del individuo y de su edad, este desbalance hemostático se convierte en un proceso complejo y multifactorial. Es así como la anticoagulación sistémica configura el estándar

Tabla 1. Indicaciones relativas para uso de ECMO ^{1,2}

Indicaciones/tipo paciente	Neonatos ^a	Niños
Cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> - Estabilización perioperatoria para cirugía cardíaca <ul style="list-style-type: none"> - Terapia puente para trasplante cardíaco - Terapia puente para dispositivo de asistencia ventricular - Fracaso en destete de <i>bypass</i> cardiopulmonar - Síndrome de bajo gasto cardíaco en periodo postoperatorio - Paro cardiopulmonar - Miocarditis - Cardiomiopatía - Hipertensión pulmonar - Arritmia intratable - Enfermedad cardíaca congénita estructural - Infarto de miocardio - Deterioro hemodinámico secundario a intoxicación 	
Respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> - Hernia diafragmática congénita - Síndrome de aspiración de meconio - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido - Neumonía - Sepsis con compromiso respiratoria - Enfermedad de membrana hialina - Otras alteraciones congénitas pulmonares 	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) - Falla respiratoria aguda sin SDRA - Neumonía por aspiración - Estatus asmático - Hemorragia pulmonar - Causas infecciosas pulmonares

^a Neonato: de 0 a 28 días^v Niños: 29 días a 17 años

de oro para prevenir tanto la trombosis del circuito como del paciente, entendiendo que en pacientes pediátricos en quienes la hemostasia está en desarrollo, la anticoagulación constituye un arte y a la vez es un reto lograr el balance entre el riesgo potencial de trombosis y el de hemorragia.^{1,3, 5,7}

Factores de riesgo de complicaciones hemostáticas

Con el conocimiento de las potenciales complicaciones hemostáticas, la identificación de grupos de riesgo podría constituir una estrategia que permita ajustar protocolos de anticoagulación basados en estos.

La literatura disponible con relación a estos factores de riesgo corresponde en su mayoría a estudios retrospectivos y observacionales. La duración del soporte ECMO y el pH pre-uso de ECMO son los factores de riesgo que muestran resultados más constantes en los estudios. El incremento del riesgo de sangrado y trombosis se asocian a mayor duración de ECMO en todas las edades, así como el pH bajo antes de su uso está asociado con riesgo de daño intracraneano en neonatos.^{3,9}

Muchos otros factores de riesgo se han investigado, entre estos se ha encontrado que la edad neonatal incrementa el riesgo de eventos hemorrágicos con resultados contradictorios con relación a eventos trombóticos.¹⁰ Los estudios respecto al sexo, la PaCO₂ pre ECMO, el peso al nacer y la edad gestacional no han logrado mostrar asociación con los riesgos hemostáticos.¹¹

Otros parámetros de laboratorio como el conteo plaquetario se incluyen en algunos protocolos institucionales para definir metas para el uso de soporte ECMO, al respecto, una revisión retrospectiva de 25 recién nacidos mostró que la incidencia de hemorragia intracerebral fue menor cuando el conteo plaquetario superaba las 100.000 plaquetas/uL.¹¹ En otros estudios no

se han mostrado diferencias cuando el conteo plaquetario se mantiene sobre 200.000/uL frente a 100.000/uL.³

La consideración de esta variedad de posibles factores de riesgo refleja la etiología multifactorial, compleja y dinámica de las complicaciones por sangrado y trombosis en estos pacientes.

Terapia anticoagulante

El tipo de anticoagulante también contribuye a la frecuencia de complicaciones hemostáticas. La mayoría de los centros médicos en donde se usa ECMO utilizan heparina no fraccionada (HNF) por sus ventajas relacionadas con la vida media corta del medicamento, la posibilidad de revertir su efecto con protamina y la utilización extendida que hace que los clínicos tengan mayor experiencia y confianza con su uso.^{7,12,13} Su dosificación varía ampliamente y es ajustada para alcanzar el efecto clínico esperado y así obtener ciertos rangos objetivos en ensayos de monitorización (*Tabla 2*). A pesar de los avances relacionados con la terapia de anticoagulación, la frecuencia en los eventos hemorrágicos o trombóticos en pacientes con ECMO no ha cambiado significativamente con el tiempo.^{4,12}

La heparina es un anticoagulante indirecto que requiere antitrombina para su acción primaria, logrando un efecto inhibitorio principal sobre la trombina y el factor Xa.¹² En este punto la controversia respecto al nivel de antitrombina para recibir anticoagulación ha surgido, sin conocerse el nivel óptimo de esta y con poca evidencia clínica que soporte el uso de terapia de remplazo de antitrombina con un claro beneficio en objetivos clínicos finales.^{1,4,7,13,14}

La deficiencia de AT debería ser sospechada en casos de incremento en los requerimientos de HNF y/o inadecuado efecto clínico del anticoagulante. En los casos en que los niveles bajos de AT se confirman podría considerarse el uso de remplazo de esta preferiblemente con

concentrado de AT frente a plasma congelado, sin que existan en la actualidad estudios aleatorizados que recomienden su uso por protocolo ni en adultos ni en niños.¹⁵ Algunos reportes mencionan mantener la actividad de AT >50-80 %, mientras otros solo utilizan terapia de remplazo en los casos en que el efecto de la HNF no es adecuado.^{5,7} Con el remplazo de AT se recomienda la disminución de la infusión de HNF dado el potencial incremento en el efecto anticoagulante en la mayoría de los pacientes.¹⁶ La actividad anticoagulante de la heparina es variable dado que solo un tercio de la dosis se une específicamente a la AT y su perfil está influenciado por el tamaño de las cadenas de sacáridos que la componen, lo cual lleva a un efecto variable y hace que su monitorización sea difícil. Es de recordar que en los neonatos hay una esperada diferencia en la respuesta debido a los niveles diferenciales bajos de AT pero fisiológicos para la edad.^{7,12,13} Además de esto se menciona la actividad altamente antigénica de la heparina que puede producir trombocitopenia inducida por heparina que configura otra de sus desventajas.^{4,17}

Nuevos medicamentos anticoagulantes en pediatría

Entre los medicamentos nuevos y buenos candidatos para uso en ECMO se han considerado los inhibidores directos de la trombina. Estos actúan compitiendo por la trombina en su forma libre y no libre, uniéndose a ella sin requerimiento de ningún cofactor, con una vida media corta, independiente del nivel de antitrombina y con efectos más predecibles, además de esto con efectos antiplaquetarios.^{12,17} En adultos se ha descrito y aprobado por la FDA el uso de argatrobán, bivalirudina y lepirudina (hirudina) vía parenteral. Respecto al uso de argatrobán y lepirudina hay menos estudios con pocos reportes de casos de su utilización en ECMO realizados en adultos. Con relación a

la bivalirudina, un análogo de la hirudina, esta sufre degradación proteolítica y un pequeño porcentaje se excreta por vía renal, lo cual lleva a menor acumulación en disfunción hepática y renal, además de su más corta vida media comparado con otros como argatrobán o lepirudina lo cual podría configurar una ventaja.^{12,18}

Los inhibidores directos de la trombina no tienen antídoto y tampoco hay una técnica fácil y disponible para medir su efecto terapéutico lo cual configura una desventaja en su uso. Estos medicamentos en dosis bajas prolongan el TTPa, INR, TCA de forma lineal pero no lo hacen así en dosis altas, lo que hace que no exista un ensayo validado para monitorización de su efecto ni recomendaciones estandarizadas para su uso sobre todo en ECMO. Algunas guías de uso y monitorización en otras indicaciones como trombocitopenia inducida por heparina mencionan el TTPa para la monitorización crónica y el tiempo de coagulación activado (TCA) para anticoagulación en procedimientos.^{12,17,19}

En población pediátrica en ECMO se ha descrito la bivalirudina como opción con escasos datos de seguridad y eficacia dados por estudios observacionales e indicada principalmente en casos donde la heparina está contraindicada o no logra el efecto esperado.²⁰ Un metaanálisis que incluye estudios de adultos y niños no encontró diferencias entre eventos de sangrado en grupos con heparina o bivalirudina, pero sí diferencias importantes en la reducción de eventos tromboticos en adultos anticoagulados con bivalirudina (OR = 0.53, 95 %CI 0.36-0.79, p; 0.002), sin diferencia en los pocos reportes en población pediátrica.²¹ Algunos estudios hablan sobre costos finales más altos en la atención de pacientes con heparina, frente a los anticoagulados con bivalirudina o de tiempos más cortos de alcance de metas de anticoagulación para este tipo de inhibidor directo de la trombina.¹⁷ Aunque el número de estudios es bajo, algunos de los resultados

sugieren que la bivalirudina es un buen candidato para el uso en ECMO en niños; esta información deberá ser evaluada en estudios de mejor calidad prospectivos y aleatorizados, con población adulta y pediátrica por separado, dado que tanto las características del dispositivo de canulación como las propias de la edad pueden jugar un papel importante en resultados diferenciales.^{13,17}

Los protocolos de anticoagulación con bivalirudina tienen gran variabilidad con amplios rangos de dosis tan bajas como 0.045 mg/k/h a dosis mayores de 0.48 mg/k/h, excluyendo los casos en los que la recomendación de dosis es mayor en uso de plasmaféresis. Adicionalmente, pocos reportes usan dosis de carga²² y en la mayoría de los casos tanto en niños como adultos esta no es la conducta tradicional; deberá ser cuidadosamente evaluada y es innecesaria a menos de que exista persistencia de rango subterapéutico y/o en sospecha de trombosis¹⁸ (Tabla 2).

En la actualidad no hay disponibilidad de guías y recomendaciones estandarizadas de manejo de anticoagulación, sangrado o monitorización en ECMO y, en general, los algoritmos y protocolos que se aplican varían por centro de atención y son adaptados a su disponibilidad, experiencia y recursos propios.^{12,13} Algunas de las recomendaciones para el uso de ECMO describen mantener el nivel de hemoglobina > 10 g/dL, plaquetas > 100.000 / μ L y fibrinógeno > 100 mg/dL.²³

Antiplaquetarios

La activación y agregación plaquetaria incrementan la carga de los coágulos que se producen por la exposición al circuito del ECMO; de este punto parte la explicación razonable del uso de medicamentos antiplaquetarios, junto a la anticoagulación en pacientes expuestos a dispositivos que generan una superficie extraña que desequilibrará la cascada de la coagulación. La terapia antiplaquetaria usada en otro tipo de

dispositivos de asistencia ventricular da pie para pensar en la posibilidad de su uso en pacientes en ECMO, sin embargo, los datos en pediatría relacionados con su seguridad y eficacia son escasos y en la actualidad no existen estudios prospectivos que permitan recomendarlos, Se requiere de más investigación para incluirla como complemento de la anticoagulación.^{2,12}

Monitorización de la terapia

Siendo la heparina no fraccionada la terapia anticoagulante más usada, la monitorización de su efecto determina el ajuste de su dosificación e incluye recomendaciones extrapoladas del uso en adultos a la población pediátrica.⁷ En este punto es importante recordar que el sistema hemostático en población neonatal y pediátrica está en desarrollo y muchas de las proteínas procoagulantes y algunos anticoagulantes naturales están presentes en diferentes cantidades, así como el sistema fibrinolítico está regulado a la baja en esta población.⁵

La mayoría de las pruebas usadas con objetivo de monitorización de heparina y en la actualidad de otros anticoagulantes, son basados en plasma y miden parcialmente la funcionalidad del sistema de la coagulación sin tener en cuenta la función plaquetaria, la fuerza del coágulo o la función endotelial (Tabla 3).^{7,26}

Se puede describir un enfoque basado en el tiempo de coagulación donde está el tiempo de coagulación activado (TCA) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). En estas pruebas los resultados pueden estar influenciados por factores independientes de la actividad de la heparina o del anticoagulante e incluyen hemodilución, deficiencias de factores de la coagulación, función plaquetaria y el uso de otros medicamentos (Tabla 3).^{1,7,13} Algunos estudios han descrito un alto porcentaje de valores discordantes de TTPa y anti factor Xa y otros estudios también muestran poca correlación entre los niveles de heparina y TCA o TTPa, lo cual dificulta la monitorización de

Tabla 2. Anticoagulantes: dosis, monitorización y ajuste^{4,13,17,18,23-25}

Anticoagulante	Dosis y vía	Metas monitorización	Titulación según monitorización
Heparina no fraccionada	Bolo de 50-100 U/kg y luego infusión de 10-20 U/kg/h Vía intravenosa	TCA 180-220 segundos cada 4 horas	Si TTPa es 1-15 segundos fuera del objetivo: incrementar/ disminuir el 10 % de la dosis
		Anti factor Xa 0.35-0.7 IU/mL cada 6 horas, en riesgo alto de trombosis 0.5-0.7 Ui/mL TTPa 1,5-2,5 veces el TTPa base del paciente al menos cada 12 horas, 60-80 segundos	Si TTPa está 16-20 segundos fuera del objetivo: incrementar/ disminuir el 20 % de la dosis
Bivalirudina	Dosis inicial: 0.15-0.3 mg/kg/h ^a Vía intravenosa	TEG tiempo de reacción (R) de 12-30 minutos cada 12 horas ^d	
		TTPa 58-78 segundos o 1.5-2 veces el valor base ^b y en alto riesgo de trombosis 70-90 segundos o 2-3 veces valor de base TCA 180-200 segundos cada 4 horas TEG tiempo de reacción (R) de 12-30 minutos cada 12 horas ^d	Si TTPa 5-15 segundos fuera rango: incrementar/ disminuir 15 % Si TTPa ≥15-30 segundos fuera del rango: incrementar/ disminuir 25 % Si TTPa > 3 veces el valor de base o > 120 segundos con función renal normal: suspender 15 minutos y reducir 30 % *** Evaluar respuesta 2-3 horas del cambio

Nota. TEG: tromboelastografía.

^a Iniciar en ausencia de sangrado, TCA < 300 o 6 horas post canulación. En pacientes con TFG > 60 mL/min iniciar 0.3 mg/kg/h, si hay daño renal con TFG < 60 ml/min sin terapia de remplazo renal iniciar al menos el 50 % de la dosis. La heparina en infusión se suspende 30 minutos después de inicio de infusión de bivalirudina.

^b Monitorización TTPa cada 4 horas o cada 6 horas posterior a dos niveles terapéuticos.

^d Si se dispone de TEG en la institución.

^v En disfunción renal leve-moderada se suspende 45 minutos y se reduce el 40 % y en disfunción renal severa se suspende 2 horas y se reevalua el TTPa antes de reiniciar.

la terapia con heparina.⁵ El otro enfoque está relacionado con la medición del efecto de la heparina e incluye el ensayo de antifactor Xa.⁵ Se han descrito otros métodos en la monitorización de la anticoagulación, como las pruebas viscoelásticas que también aportan información sobre la fibrinólisis. En un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado de 41 pacientes no se encontraron diferencias con relación a complicaciones hemorrágicas, trombosis o uso de transfusiones, al comparar el uso del tiempo R del TEG con TTPa;²⁷ no hay suficiente evidencia para su recomendación en ECMO, quizás como prueba de apoyo en situaciones específicas e individualizadas.

Muchas de las técnicas de monitorización presentan variaciones inter e intraindividuales y dada la ausencia de estandarización, en la mayoría de los casos la combinación de varias de estas pruebas hace parte de los protocolos de manejo de anticoagulación en ECMO.³

Un metaanálisis que incluye 2086 pacientes (126 neonatos y niños, 1055 niños y 299 adultos) de 26 estudios observacionales comparó pruebas basadas en tiempo (TCA, TTPa) y antifactor Xa y mostró que los eventos de sangrado fueron menores en las series que usaron antifactor Xa como método de monitorización de la anticoagulación en ECMO, así como también una menor mortalidad, sin lograr asociación a riesgo de trombosis.²⁸

Conclusiones

La adecuada anticoagulación juega un papel primordial en el manejo de pacientes con

ECMO y aunque la heparina no fraccionada es el medicamento usado de forma más extendida, la búsqueda de alternativas con un mejor perfil de seguridad, farmacocinética más predecible y que disminuyan los riesgos aun significativos de trombosis y hemorragia sigue siendo un objetivo de investigación continua. Es así como se plantea el uso de inhibidores directos de la trombina como buenos candidatos para lograr esta meta, sin embargo, en la actualidad solo se cuenta con estudios observacionales con una amplia variación de dosificación y métodos de monitorización que dificultan la estandarización de protocolos con este tipo de medicamentos. Se necesitan estudios prospectivos que permitan definir la seguridad y dar recomendaciones de su uso en la población pediátrica.

Conflictos de interés

Las autoras del artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Colaboraciones

Mónica Carrasco participó en la concepción, diseño del estudio y en la escritura del manuscrito.

Pamela Zúñiga participó en la escritura del manuscrito.

Biografía de las autoras

Mónica Carrasco De Los Ríos. Oncohematóloga pediatra.

Pamela Zúñiga Contreras. Oncohematóloga pediatra. Especialista en Hemostasia y Trombosis.

Tabla 3. Características de las pruebas de monitorización en anticoagulación^{4,5,7,13,27}

Pruebas	Características	Ventajas	Desventajas
TCA	-Tiempo de la formación del coágulo de fibrina después de la adición de activadores de la coagulación (caolín, celite) medido en segundos	-Test de uso en el lugar de asistencia (POCT) -En sangre total -Económico	-No representa solamente el efecto de la heparina -Modesta a baja correlación con la dosis de heparina en ECMO -Resultados varían por factores técnicos (tipo de analizador, tipo de activador), número de plaquetas y su función, nivel de fibrinógeno, AT3
TTPa	-Tiempo en segundos desde que el FXII activado forma fibrina después de adicionar calcio, fosfolípidos y un activador (Sílice, ácido elálgico) -Muestra de plasma con citrato	-Uso extendido en tratamiento con anticoagulación -Disponible también como Test de uso en el lugar de asistencia (POCT)	-Rangos terapéuticos adoptados de adultos sin validarse en niños -Mediciones de aPTT con gran variabilidad intra e inter paciente especialmente en infantes -Menos confiable en enfermos críticos -Prolongado en hemodilución
Antifactor Xa	-Test cromogénico basado en la habilidad de la heparina no fraccionada en catalizar la inhibición de la antitrombina III al FXa	-Mejor asociación con dosis de HNF - No influenciado por coagulopatía, trombocitopenia o dilución	-No mide la inhibición de la trombina -Alto costo -Subestima actividad de HNF con hiperbilirrubinemia y hemoglobina libre en plasma
TEG/ROTEM	-Provee información de la formación inicial de fibrina, cinética de su formación y desarrollo del coágulo, estabilidad y lisis del coágulo y función plaquetaria	-Test de uso en el lugar de asistencia (POCT) -En sangre total -Información de la fuerza del coágulo y fibrinolisis	-Poca disponibilidad -Pocos estudios que documenten mejores resultados en protocolos de anticoagulación que los incluyen -Alto costo comparado con otras técnicas

Nota. TCA: Tiempo de coagulación activado; TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado; TEG/ROTEM: Tromboelastografía/tromboelastometría rotacional.

Referencias

- Barton R, Ignjatovic V, Monagle P. Anticoagulation during ECMO in neonatal and paediatric patients. *Thromb Res.* [Internet] 2019;173:172-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.05.009>
- Valencia E, Nasr VG. Updates in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* [Internet] 2020;34(5):1309-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.09.006>
- Drop JGF, Wildschut ED, Gunput STG, de Hoog M, van Ommen CH. Challenges in Maintaining the Hemostatic Balance in Children Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Literature Review. *Front Pediatr.* [Internet] 2020;8:612467. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.612467>
- Giorni C, Rizza A, Favia I, Amodeo A, Chiusolo F, Picardo SG, et al. Pediatric Mechanical Circulatory Support: Pathophysiology of Pediatric Hemostasis and Available Options. *Front Cardiovasc Med.* [Internet] 2021;8:671241. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.671241>
- Chlebowski MM, Baltagi S, Carlson M, Levy JH, Spinella PC. Clinical controversies in anticoagulation monitoring and antithrombin supplementation for ECMO. *Crit Care.* [Internet] 2020;24(1):19. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2726-9>
- Koster A, Ljajikj E, Faraoni D. Traditional and non-traditional anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Cardiothorac Surg.* [Internet] 2019. p. 129-36. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/acs.2018.07.03>
- Ryerson LM, Lequier LL. Anticoagulation Management and Monitoring during Pediatric Extracorporeal Life Support: A Review of Current Issues. *Front Pediatr.* [Internet] 2016;4:67. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00067>
- Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica.* [Internet] 2020;105(8):2032-7. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.255117>
- Hardart GE, Fackler JC. Predictors of intracranial hemorrhage during neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr.* [Internet] 1999;134(2):156-9. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70408-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70408-7)
- Dalton HJ, Reeder R, Garcia-Filion P, Holubkov R, Berg RA, Zuppa A, et al. Factors Associated with Bleeding and Thrombosis in Children Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med.* [Internet] 2017;196(6):762-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.201609-1945OC>
- Sell LL, Cullen ML, Whittlesey GC, Yedlin ST, Philippart AI, Bedard MP, et al. Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation: prevention and treatment. *J Pediatr Surg.* [Internet] 1986;21(12):1087-91. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(86\)90015-1](https://doi.org/10.1016/0022-3468(86)90015-1)
- Penk JS, Reddy S, Polito A, Cisco MJ, Allan CK, Bembea MM, et al. Bleeding and Thrombosis With Pediatric Extracorporeal Life Support: A Roadmap for Management, Research, and the Future From the Pediatric Cardiac Intensive Care Society: Part 1. *Pediatr Crit Care Med.* [Internet] 2019;20(11):1027-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002054>
- Fuentes A, Casado C, Mayordomo A, García R, Solís D, Ramírez B. Protocolo de anticoagulación para ECMO infantil. *Revista Española de perfusión.* [Internet] 2019;67. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7272351>
- Wong TE, Delaney M, Gernsheimer T, Matthews DC, Brogan TV, Mazor R, et al. Antithrombin concentrates use in children on extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med.* [Internet] 2015;16(3):264-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000322>
- Panigada M, Cucino A, Spinelli E, Occhipinti G, Panarello G, Novembrino C, et al. A Randomized Controlled Trial of Antithrombin Supplementation During Extracorporeal Membrane Oxygenation.

- Crit Care Med. [Internet] 2020;48(11):1636-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004590>
16. Jones AJ, O'Mara KL, Kelly BJ, Samraj RS. The Impact of Antithrombin III Use in Achieving Anticoagulant Goals in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* [Internet] 2017;22(5):320-5. Disponible en: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-22.5.320>
 17. Hamzah M, Jarden AM, Ezetendu C, Stewart R. Evaluation of Bivalirudin As an Alternative to Heparin for Systemic Anticoagulation in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatr Crit Care Med.* [Internet] 2020;21(9):827-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002384>
 18. Sanfilippo F, Asmussen S, Maybauer DM, Santonocito C, Fraser JF, Erdoes G, et al. Bivalirudin for Alternative Anticoagulation in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *J Intensive Care Med.* [Internet] 2017;32(5):312-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0885066616656333>
 19. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* [Internet] 2012;141(2 Suppl):e495S-e530S. Disponible en: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2303>
 20. Seelhammer TG, Bohman JK, Schulte PJ, Hanson AC, Aganga DO. Comparison of Bivalirudin Versus Heparin for Maintenance Systemic Anticoagulation During Adult and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med.* [Internet] 2021;49(9):1481-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005033>
 21. Li DH, Sun MW, Zhang JC, Zhang C, Deng L, Jiang H. Is bivalirudin an alternative anticoagulant for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) patients? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* [Internet] 2022;210:53-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.12.024>
 22. Nagle EL, Dager WE, Duby JJ, Roberts AJ, Kenny LE, Murthy MS, et al. Bivalirudin in pediatric patients maintained on extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med.* [Internet] 2013;14(4):e182-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31827200b6>
 23. Kaushik S, Derespina KR, Chandhoke S, Shah DD, Cohen T, Shlomovich M, et al. Use of bivalirudin for anticoagulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Perfusion.* [Internet] 2021;2676591211034314. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/02676591211034314>
 24. Szymanski MW, Hafzalah M. Extracorporeal Membrane Oxygenation Anticoagulation. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
 25. Ranucci M, Ballotta A, Kandil H, Isgrò G, Carlucci C, Baryshnikova E, et al. Bivalirudin-based versus conventional heparin anticoagulation for postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* [Internet] 2011;15(6):R275. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/cc10556>
 26. Penk JS, Reddy S, Polito A, Cisco MJ, Allan CK, Bembea M, et al. Bleeding and Thrombosis With Pediatric Extracorporeal Life Support: A Roadmap for Management, Research, and the Future From the Pediatric Cardiac Intensive Care Society: Part 2. *Pediatr Crit Care Med.* [Internet] 2019;20(11):1034-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002104>
 27. Panigada M, G El, Brioni M, Panarello G, Protti A, Grasselli G, et al. Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: a safety and feasibility pilot study. *Ann Intensive Care.* [Internet] 2018;8(1):7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0352-8>
 28. Willems A, Roeleveld PP, Labarinas S, Cyrus JW, Muszynski JA, Nellis ME, et al. Anti-Xa versus time-guided anticoagulation strategies in extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis. *Perfusion.* [Internet] 2021;36(5):501-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0267659120952982>



ACHO

Cra. 7A N° 123-25 Oficina 3

Bogotá, D.C., Colombia

Tel.: (601) 745 0664

www.acho.com.co