

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/v11.n1.2024>

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 11 - NÚMERO 1 * ENERO - JUNIO DE 2024

Miembros de la Junta Directiva ACHO 2022-2024

Presidente

Dr. Ricardo Elías Brugés Maya

Vicepresidente

Dra. Claudia Lucía Sossa Melo

Secretario

Dr. William Armando Mantilla Durán

Tesorero

Dr. Mario Fernando Quintero Ocaris

Vocales

Dr. Ray Antonio Manneh Kopp

Dra. Laura Bernal Vaca

Dr. Néstor Eduardo Llinás Quintero

Dr. Diego Emilio Lopera Cortés

Dr. Jair Figueroa Emiliani

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 11 - NÚMERO 1 * ENERO - JUNIO DE 2024

Comité Editorial

EDITOR EN JEFE

León Darío Ortíz Gómez, MD. MSc. PhD.

Instituto de Cancerología S.A. Clínica Las Américas - AUNA
Medellín, Colombia



MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

Camilo E. Fadul, MD. Profesor de Neurología, Medicina y Neurocirugía

University of Virginia School of Medicine
Charlottesville VA, USA



Amado Karduss Urueta, MD. Profesor Programa Hematología.

Universidad de Antioquia. Instituto de Cancerología Las Americas - AUNA
Medellin, Colombia



Andrés F. Cardona Zorrilla, MD. MSc. PhD. MBA.

Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento
Angulo (CTIC)
Bogotá, Colombia



Pedro Luis Ramos, MD. MSc.

Sanitas
Bogotá, Colombia



Sergio Andrés Mejía Espinosa, MD. MSc.

IDC las Américas -AUNA. Clínica las Américas
Medellín, Colombia





Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Enero - Junio de 2024 • Volumen 11 - Número 1

TABLA DE CONTENIDO

EDITORIAL

- 9** A propósito de un nuevo biomarcador: PiRNAs y proteínas similares a PIWI
Ortiz Gómez LD

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 14** Actividad antitumoral de complejos de cobre(II) con fenantrolina y dipéptidos en células de cáncer de mama
Muñoz Garzón KS, Álvarez N, Facchin G, Soria BD, Di Virgilio AN.
- 31** Micosis fungoide: 10 años de experiencia en un centro de referencia especializado en Cali-Colombia 2013-2023
Acosta Pérez TA, Obando Martínez MA, Gómez Gutierrez R, Orjuela E, Acosta Tascón L.

CASOS CLÍNICOS

- 40** Sarcoma de Ewing extrapulmonar de gran tamaño un reto diagnóstico: reporte caso
Burbano Andrade GA, Rojas Torres JP, Rosero Ruiz MA.
- 50** Leucemia promielocítica y sangrado cerebral: Una mirada mas allá de lo evidente. Reporte de caso
Paz Amador KJ, Pérez Sotelo MA, Reyes Lobo A, Barajas N, González Amador SA.
- 58** Neoplasia trofoblástica gestacional, a propósito de un caso.
Jaramillo Calderón HD, Sepúlveda Tamayo S, Sierra AM, Cañas Gallego JA, Vásquez Chaverra DA.

REVISIONES

- 67** piARNs y proteínas similares a PIWI en el Mieloma Múltiple y su futuro como biomarcadores y blancos terapéuticos
Reyes Barreto JS, Girón Jurado LV, Montoya Estrada MP, Sánchez Moreno IL, Picón Moncada LT, Luna-Orozco K, Guevara Ramírez JD, Gaona Fernández LA.
- 80** piARNs y proteínas similares a PIWI en el cáncer y su futuro como biomarcadores y objetivos terapéuticos en el cáncer de mama
Reyes Barreto JS, Cabezas Varela CS, Girón Jurado LV, Baldión Elorza AM.
- 95** Entre la normativa nacional y los estándares internacionales: un análisis de la política de cáncer infantil en Colombia
Caballero Blanco VA, Soler Barrera JN.
- 117** Prevalencia del marcador serológico virus linfotrópico humano células T I-II en donantes de sangre en Latinoamérica
Siachoque Fonseca SA, Torres Martínez DS, Lozada Moreno MA.



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Enero - Junio de 2024 • Volumen 11 - Número 1

TABLA DE CONTENIDO

- 132** Estrategias de tratamiento en anemia gestacional por déficit de hierro: revisión narrativa de la literatura
Espitia de la Hoz FJ, Orozco Santiago L.

AGRADECIMIENTOS

- 158** Agradecimientos a los evaluadores vol 11 núm 1 del 2024



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Enero - Junio de 2024 • Volumen 11 - Número 1

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

- 9** piRNAs and PIWI-like proteins as new biomarkers in cancer
Ortiz Gómez LD

ORIGINAL ARTICLES

- 14** Antitumor activity of copper(II) complexes with phenanthroline and dipeptides in cultured breast cancer cells
Muñoz Garzón KS, Álvarez N, Facchin G, Soria BD, Di Virgilio AN.
- 31** Fungoid mycosis: 10 years of experience in a specialized reference center in call-Colombia 2013-2023
Acosta Pérez TA, Obando Martínez MA, Gómez Gutierrez R, Orjuela E, Acosta Tascón L.

CLINIC CASES

- 40** Large extrapulmonary Ewing's Sarcoma a diagnostic challenge: case report
Burbano Andrade GA, Rojas Torres JP, Rosero Ruiz MA.
- 50** Promyelocytic leukemia and brain bleeding: A look beyond the obvious. Case report
Paz Amador KJ, Pérez Sotelo MA, Reyes Lobo A, Barajas N, González Amador SA.
- 58** Gestational trophoblastic neoplasia, a case report.
Jaramillo Calderón HD, Sepúlveda Tamayo S, Sierra AM, Cañas Gallego JA, Vásquez Chaverra DA.

REVISIONS

- 67** piRNAs and PIWI-like proteins in Multiple Myeloma and their future as biomarkers and therapy targets
Reyes Barreto JS, Girón Jurado LV, Montoya Estrada MP, Sánchez Moreno IL, Picón Moncada LT, Luna-Orozco K, Guevara Ramírez JD, Gaona Fernández LA.
- 80** piRNAs and PIWI-like proteins in cancer and their future as biomarkers and therapy targets in breast cancer
Reyes Barreto JS, Cabezas Varela CS, Girón Jurado LV, Baldión Elorza AM.
- 95** Between national regulations and international standards: an analysis of the policy on childhood cancer in Colombia.
Caballero Blanco VA, Soler Barrera JN.



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Enero - Junio de 2024 • Volumen 11 - Número 1

TABLE OF CONTENTS

- 117** Prevalence of serological marker human T-cell lymphotropic virus I-II in blood donors in Latin America
Siachoque Fonseca SA, Torres Martínez DS, Lozada Moreno MA.
- 132** Treatment strategies in gestational anemia due to iron deficiency: narrative review of the literature
Espitia de la Hoz FJ, Orozco Santiago L.

ACKNOWLEDGMENT

- 158** Acknowledgment to reviewers



PiRNAs y proteínas PIWI-like como nuevos biomarcadores en cáncer

PiRNAs and PIWI-like proteins as new biomarkers in cancer

» León Darío Ortiz Gómez MD. MSc. PhD*



*Editor en Jefe Revista Colombiana de Hematología y Oncología Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Colombia.

DOI: <https://doi.org/10.51643/22562915.711>

En este fascículo de la Revista se hace una excelente revisión de este nuevo biomarcador en mieloma múltiple y cáncer de mama.

Los piRNA son secuencias de 24 a 32 nucleótidos estables debido a la presencia de un grupo metilo en su extremo 3' y una preferencia por uridina en su extremo 5'. El proceso de biogénesis es similar al de cualquier RNA pequeño, difiriendo en que los piRNAs recién producidos se asocian a proteínas específicas de la familia argonauta denominada PIWI (y conocidas en humanos como HIWI-HILI o proteínas PIWI-like), la cual cuenta con actividad endonucleasa que le permite regular transposones.

Su transcripción surge a partir de regiones intergénicas repetitivas y no se ha encontrado una región promotora específica en la secuencia a ser transcrita. La evidencia emergente sugiere que los PiRNA, además de expresarse en la línea germinal de los mamíferos, también se expresan de manera específica en una variedad de tejidos humanos y modulan vías de señalización clave a nivel transcripcional,

postranscripcional¹ y acelerando las interacciones de múltiples proteínas.²

Su papel primordial es en el neurodesarrollo ya que su función principal está relacionada con el silenciamiento génico en células germinales, siendo esenciales para la estabilidad del genoma durante la reprogramación de todo el genoma, que ocurre principalmente en la línea germinal primordial. Participan además en la conservación del genoma mediante la represión de transposomas (antes denominados genes saltarines) y vuelven a ser protagonistas en las neoplasias malignas, regulando y, por qué no, en ocasiones activando anormalmente ciertos procesos en las células madre, entre otras.

Los transposones juegan un papel importante en el organismo, debido a que pueden causar mutaciones en el DNA durante sus “saltos”, alterando la conformación del genoma y repercutiendo posiblemente en el desarrollo de cáncer, por lo que los organismos deben controlar la movilidad de los transposones, en especial en células germinales y así, asegurar que la próxima

generación no tendrá efectos derivados por los elementos transponibles, ya que alteraciones en este tipo de células pueden pasar a la descendencia. Por esto, las células germinales han desarrollado métodos efectivos para el control y silenciamiento mediante los llamados piRNAs.³

Los dos métodos mayormente descritos son: el silenciamiento génico mediante “ping pong” y el silenciamiento epigenético.

- El mecanismo más conocido es el de ping-pong, en el cual el complejo que conforma a todo el piRNA sufre algunas modificaciones estructurales que finalmente le permitirán silenciar: una de estas es la unión con la proteína ZUC en el extremo 3' lo cual permitirá que el piRNA se una a la proteína Aubergine (AUB). La unión con la proteína ZUC es importante debido a su función de endonucleasa, por otro lado, la proteína AUB tiene preferencia por fragmentos que contienen uracilo en su extremo 5' terminal. Posteriormente la proteína HEN-1 catalizará la metilación del oxígeno en 2' del piRNA. La modificación más relevante finalmente es la incorporación de dimetil arginina simétrica (sDMA) al extremo 3' del piRNA, causando cambios en su grupo amino terminal. Este sDMA es detectado y encapsulado por un complejo proteico situado en los transposones llamado krimper (Krim), que encapsula al grupo sDMA para que, posteriormente, el piRNA pueda degradar el transposoma.⁴
- En el silenciamiento por epigenética, el piRNA es transferido al núcleo después de que HEN-1 medió la metilación como parte de las modificaciones estructurales que sufrió el piRNA. Ya en el núcleo el piRNA tendrá la capacidad demetilar a las histonas presentes en la cromatina induciendo la

formación de heterocromatina, lo que trae como consecuencia que el transposón ya no sea transcripcionalmente activo. Además, se sabe que los piRNAs actúan en la vía de señalización de DNMT3L, proteína perteneciente a la familia de las ADN metiltransferasas, la cual juega un papel esencial en la metilación y represión de transposones estableciendo patrones de metilación.⁵

Al ser moléculas pequeñas pueden pasar al torrente sanguíneo y ser detectadas a través de biopsia líquida,^{6,7} por lo que está permitiendo relacionarlas en pacientes con neoplasias conocidas con progresión tumoral; en algunos casos detectar su disminución como indicador de una adecuada respuesta o inclusive se están haciendo esfuerzos para utilizarlas como prueba de tamizaje o clivaje en la detección de ciertos tipos de neoplasias.⁸

Se están usando como biomarcador en otros tipos de neoplasias como cáncer de cavidad oral, esófago y estómago,⁹ colangiocarcinoma y cáncer de la vía biliar,¹⁰ páncreas,¹¹ colon,^{6,12,13} pulmón,¹⁴ tumores testiculares de células germinales,¹⁵ cuello uterino,¹⁶ pene,¹⁷ papilar de tiroides¹⁸ y gliomas,^{19,20} entre otros. Y en otros campos diferentes a la oncología como en enfermedades del neurodesarrollo, neurodegenerativas,²¹ artritis reumatoidea,²² diabetes y enfermedad cardiovascular,²³ alteraciones en la fertilidad masculina,²⁴ endometriosis,²⁵ entre otras.

Fuera de que puede servir como un biomarcador versátil, el conocer los mecanismos reguladores, pueden adaptarse fácilmente para editar el epigenoma, y es así como el mecanismo de silenciamiento de transposones de los piRNA de la línea germinal podría diseñarse para metilar específicamente un gen determinado.²⁶

Referencias

- Liu Y, Dou M, Song X, Dong Y, Liu S, Liu H, et al. The emerging role of the piRNA/piwi complex in cancer. *Mol Cancer* [Internet] 2019 Dec;18(1):123. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1052-9>
- Chen S, Ben S, Xin J, Li S, Zheng R, Wang H, et al. The biogenesis and biological function of PIWI-interacting RNA in cancer. *J Hematol Oncol* [Internet] 2021 Jun 12;14(1):93. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01104-3>. PMID: 34118972; PMCID: PMC8199808.
- Pérez-Alvarado J, Moreno-Ortiz JM. piRNAs, un nuevo campo de biomarcadores en cáncer. *Rev Bioméd* [Internet]. 2017 Jun 14 [cited 2024 Jun 14];28(2). Disponible en: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v28i2.560>
- Czech B, Hannon GJ. One Loop to Rule Them All: The Ping-Pong Cycle and piRNA-Guided Silencing. *Trends Biochem Sci* [Internet] 2016 Apr;41(4):324-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.008>
- Iwasaki YW, Siomi MC, Siomi H. PIWI-Interacting RNA: Its Biogenesis and Functions. *Annu Rev Biochem* [Internet] 2015 Jun 2;84(1):405-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-034258>
- Raza A, Khan AQ, Inchakalody VP, Mestiri S, Yoosuf ZSKM, Bedhafi T, et al. Dynamic liquid biopsy components as predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet] 2022 Dec;41(1):99. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02318-0>
- Limanówka P, Ochman B, Świętochowska E. PiRNA Obtained through Liquid Biopsy as a Possible Cancer Biomarker. *Diagnostics* [Internet] 2023 May 29;13(11):1895. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111895>. PMID: 37296747; PMCID: PMC10252662.
- Xiong Q, Zhang Y. Small RNA modifications: regulatory molecules and potential applications. *J Hematol Oncol* [Internet] 2023 Jun 22;16(1):64. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01466-w>. PMID: 37349851; PMCID: PMC10286502.
- Halajzadeh J, Dana PM, Asemi Z, Mansournia MA, Yousefi B. An insight into the roles of piRNAs and PIWI proteins in the diagnosis and pathogenesis of oral, esophageal, and gastric cancer. *Pathol - Res Pract* [Internet] 2020 Oct;216(10):153112. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153112>. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32853949.
- Gu X, Wang C, Deng H, Qing C, Liu R, Liu S, et al. Exosomal piRNA profiling revealed unique circulating piRNA signatures of cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Acta Biochim Biophys Sin* [Internet] 2020 May 1;52(5):475-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/abbs/gmaa028>. PMID: 32369104.
- Peng JF. Noncoding RNAs and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. [Internet] 2016;22(2):801. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.801>. PMID: 26811626; PMCID: PMC4716078.
- Ray SK, Mukherjee S. Piwi-interacting RNAs (piRNAs) and Colorectal Carcinoma: Emerging Non-invasive diagnostic Biomarkers with Potential Therapeutic Target Based Clinical Implications. *Curr Mol Med*. [Internet] 2023 May;23(4):300–11. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1566524022666220124102616>. PMID: 35068393.
- Weng W, Liu N, Toiyama Y, Kusunoki M, Nagasaka T, Fujiwara T, et al. Novel evidence for a PIWI-interacting RNA (piRNA) as an oncogenic mediator of disease progression, and a potential prognostic biomarker in colorectal cancer. *Mol Cancer* [Internet] 2018 Dec;17(1):16. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0767-3>. PMID: 29382334; PMCID: PMC5791351.

14. Fathizadeh H, Asemi Z. Epigenetic roles of PIWI proteins and piRNAs in lung cancer. *Cell Biosci* [Internet] 2019 Dec;9(1):102. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0368-x>
15. Gainetdinov IV, Skvortsova YV, Kondratieva SA, Klimov A, Tryakin AA, Azhikina TL. Assessment of piRNA biogenesis and function in testicular germ cell tumors and their precursor germ cell neoplasia in situ. *BMC Cancer* [Internet] 2018 Dec;18(1):20. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3945-6>. PMID: 29301509; PMCID: PMC5755174.
16. Kunnummal M, Angelin M, Das AV. PIWI proteins and piRNAs in cervical cancer: a propitious dart in cancer stem cell-targeted therapy. *Hum Cell* [Internet] 2021 Aug 9;34(6):1629–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13577-021-00590-4>. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34374035.
17. Pinho JD, Silva GEB, Teixeira-Júnior AAL, Rocha TMS, Batista LL, De Sousa AM, et al. Non-Coding RNA in Penile Cancer. *Front Oncol* [Internet] 2022 May 13;12:812008. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.812008>
18. Chang Z, Ji G, Huang R, Chen H, Gao Y, Wang W, et al. PIWI-interacting RNAs piR-13643 and piR-21238 are promising diagnostic biomarkers of papillary thyroid carcinoma. *Aging* [Internet] 2020 May 19;12(10):9292–310. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/aging.103206>. Epub 2020 May 19. PMID: 32428871; PMCID: PMC7288952.
19. Jacobs DI, Qin Q, Lerro MC, Fu A, Dubrow R, Claus EB, et al. PIWI-Interacting RNAs in Gliomagenesis: Evidence from Post-GWAS and Functional Analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet] 2016 Jul 1;25(7):1073–80. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR.151937>. Epub 2016 Jun 19. PMID: 27011111; PMCID: PMC4848952.
20. Tamtaji OR, Behnam M, Pourattar MA, Hamblin MR, Mahjoubin-Tehran M, Mirzaei H, et al. PIWI-interacting RNAs and PIWI proteins in glioma: molecular pathogenesis and role as biomarkers. *Cell Commun Signal* [Internet] 2020 Dec;18(1):168. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00657-z>. PMID: 33109195; PMCID: PMC7590611.
21. Abdelhamid RF, Ogawa K, Beck G, Ikenaka K, Takeuchi E, Yasumizu Y, et al. piRNA/PIWI Protein Complex as a Potential Biomarker in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mol Neurobiol* [Internet] 2022 Mar;59(3):1693–705. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00657-z>. PMID: 33109195; PMCID: PMC7590611.
22. Ren R, Tan H, Huang Z, Wang Y, Yang B. Differential expression and correlation of immunoregulation related piRNA in rheumatoid arthritis. *Front Immunol* [Internet] 2023 May 30;14:1175924. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1175924>. PMID: 37325646; PMCID: PMC10266269.
23. Zeng Q, Cai J, Wan H, Zhao S, Tan Y, Zhang C, et al. PIWI-interacting RNAs and PIWI proteins in diabetes and cardiovascular disease: Molecular pathogenesis and role as biomarkers. *Clin Chim Acta* [Internet] 2021 Jul;518:33–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.03.011>. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33746016.
24. Olotu O, Ahmedani A, Kotaja N. Small Non-Coding RNAs in Male Reproduction. *Semin Reprod Med* [Internet] 2023 Nov;41(06):213–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0044-1779726>. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38346711.
25. Dabi Y, Suisse S, Marie Y, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, et al. New class of RNA biomarker for endometriosis diagnosis: The potential of salivary piRNA expression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet] 2023 Dec;291:88–95. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.10.015>. Epub 2023 Oct 13. PMID: 37857147.

26. Perera BPU, Morgan RK, Polemi KM, Sala-Hamrick KE, Svoboda LK, Dolinoy DC. PIWI-Interacting RNA (piRNA) and Epigenetic Editing in Environmental Health Sciences. *Curr Environ Health Rep* [Internet] 2022 Aug 2;9(4):650-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40572-022-00372-6>. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35917009.



Actividad antitumoral de complejos de cobre(II) con fenantrolina y dipéptidos en células de cáncer de mama

Antitumor activity of copper(II) complexes with phenanthroline and dipeptides in cultured breast cancer cells

- » Katherine Seneth Muñoz Garzón.^{1,2}
- » Natalia Álvarez⁴
- » Gianella Facchin⁴
- » Beatriz D. Soria^{2,3}
- » Ana Laura Di Virgilio^{2,3}



¹ Asociación Colombiana de Hematología y Oncología-ACHO. Bogotá, Colombia.

² Centro de Química Inorgánica (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - Universidad Nacional de La Plata)-CEQUINOR (UNLP-CONICET). La Plata, Argentina.

³ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas-CONICET. Buenos Aires, Argentina.

⁴ Universidad de la República, Facultad de Química, Departamento Estrella Campos. Montevideo, Uruguay.

Recibido el 11 de septiembre de 2023; aceptado el 14 de abril de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.667>

Resumen

La búsqueda de terapias antitumorales no tóxicas ha aumentado, y nuevos estudios están dirigidos al desarrollo de diferentes complejos metálicos unidos a moléculas esenciales como aminoácidos. **Método:** se estudiaron dos compuestos de cobre(II) con un ligando principal como 1,10 fenantrolina (phen). El complejo [CuCl₂(phen)] (1) fue estudiado en comparación a un complejo ternario con un dipéptido (resultado de la unión de dos aminoácidos como alanina y fenilalanina como ligando auxiliar) [Cu(L-Ala-Phe)(phen)]·4 H₂O (2) en la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7. **Resultados:** el análisis funcional mostró que ambos complejos provocan efectos antiproliferativos y de inhibición de clones, aunque ninguno de ellos presentó aumento en la producción de EROs. Por otro lado, el fenómeno de muerte celular inducido por el complejo 1 ocurre a través del proceso de necrosis, mientras que el complejo 2 provoca la inducción de apoptosis temprana. Asimismo, sólo a bajas concentraciones del complejo 2 (1 µM) encontramos quiebres dobles y simples del ADN, lo que sugiere que podría ser uno de los blancos moleculares relacionados con su actividad antitumoral. **Conclusión:** este compuesto es un candidato promisorio para posteriores estudios in vivo que demuestren ser una buena alternativa de terapia para el cáncer de mama.

Palabras claves: neoplasias de la mama; cobre; antineoplásicos; dipéptidos, compuestos de coordinación.

* **Autor para correspondencia:** Ana Laura Di Virgilio. Bioquímica (UNLP), Doctora en Ciencias Naturales (Universidad Dortmund). Investigadora Independiente, CONICET; CEQUINOR, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP Bv. 120 N 1465 (1900) La Plata, Argentina.

Correo electrónico: aldivirgilio@biol.unlp.edu.ar

<https://doi.org/10.51643/22562915.667>

Asociación 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 search for non-toxic anti-cancer therapies has increased, allowing the development of new metal complexes linked to essential molecules such as amino acids. For this reason, two copper(II) compounds were studied with a main ligand such as 1,10 phenanthroline (phen). The complex [Cu-Cl₂(phen)] (1) was studied in comparison to the ternary complex with a dipeptide (the result of the union of two amino acids such as alanine and phenylalanine as an auxiliary ligand) [Cu(L-Ala-Phe)(phen)]·4 H₂O (2) in the human breast cancer cell line MCF-7. Functional analysis showed that both complexes induce antiproliferative and an effect on clone inhibition; Anyway, neither of the two complexes showed an increase in the production of EROs. On the other hand, the phenomenon of cell death induced by 1 occurs through the necrosis process, while 2 causes the induction of early apoptosis. Likewise, only at low concentrations of 2 (1 μM), we found double and single-strand DNA breaks, which suggests that it could be one of the molecular targets related to its antitumor activity. This compound is a promising candidate for further in vivo studies that prove to be a good alternative therapy for breast cancer.

Keywords: Breast cancer; copper; antineoplastic agents; dipeptides; coordination compounds.

Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres de todo el mundo. La incidencia de cáncer de mama en Colombia y Argentina en el año 2020 fue de 15.509 y 22.024 casos por 100.000 habitantes, respectivamente, de acuerdo al reporte del Global Cancer Observatory (Globocan). Según cifras del Instituto Nacional del Cáncer, en Argentina se producen 5600 muertes anuales asociadas a esta patología. Se estima que el cáncer en el mundo tendrá un impacto creciente en las próximas décadas como producto del envejecimiento de la población, debido a la mayor expectativa de vida y a la disminución del índice de natalidad.^{1,2}

La quimioterapia es un tipo de terapia contra el cáncer que involucra la administración de agentes químicos para destruir las células cancerígenas. Los metalofármacos son, dentro de la quimioterapia, los fármacos de uso más extendido.³ En los últimos años la industria farmacológica ha realizado múltiples investigaciones sobre el uso de complejos metálicos incluyendo los de platino, cobre, zinc, paladio, galio, entre otros, demostrando actividades antitumorales

in vitro e in vivo para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.⁴ El uso de estos complejos para el tratamiento del cáncer puede inducir varios procesos como la inhibición del proteosoma, apoptosis, arresto del ciclo celular, la formación de especies reactivas del oxígeno (EROs), afectación de la vía NADH o intervenir en procesos energéticos del metabolismo celular como las reacciones redox y metabolismo mitocondrial.^{5,6}

Uno de los elementos más estudiados en la rama de la farmacología es el cobre, por ser un ion metálico de gran importancia en procesos bioquímicos. Su estructura electrónica única permite ser un cofactor en las reacciones redox de las enzimas, permitiendo el desarrollo de funciones biológicas normales. Sin embargo, se cree que la toxicidad del cobre libre surge de su participación en la producción de EROs, la cual está relacionada con la accesibilidad de ambos estados de oxidación del cobre (Cu (II) y Cu (I)).⁷ El exceso de iones cobre se correlacionan con la progresión tumoral, la metástasis y la angiogénesis.⁸

Con base en estos hallazgos, comúnmente se siguen dos estrategias diferentes en el desarrollo de nuevos fármacos anticancerígenos basados en cobre: 1) secuestro de iones cobre libres en exceso mediante el uso de quelantes metálicos y, 2) síntesis de complejos de cobre que desencadenan la muerte celular mediante la acumulación del ion metálico y la inducción de la producción de EROs.⁹

El fenómeno de formar complejos con ligandos farmacológicamente activos con metales de transición produce una modificación de su actividad biológica, ya que transforma su entorno metálico. Además, se potencian o sinergizan los efectos del ligando libre y el ion metálico. La fenantrolina, compuesto orgánico heterocíclico nitrogenado, es uno de los ligandos más utilizados debido a la estabilización del quelato, no es tóxica y es de fácil acceso económico.¹⁰ En 1979 se demostró la actividad nucleasa del complejo $[Cu(Phen)_2]^{2+}$ y la capacidad de la fenantrolina para unirse al surco menor del ADN intercálándose en regiones ricas en adenina y timina, mientras que el ion metálico puede reaccionar con el peróxido de hidrógeno y dar origen a especies reactivas de oxígeno mediante la reacción química de Fenton, generando daños oxidativos en el ADN.¹¹

Por otro lado, la inclusión de moléculas esenciales como aminoácidos en un complejo metálico puede mejorar la selectividad o disminuir sus efectos secundarios, lo que permite el desarrollo de terapias anticancerígenas no tóxicas.¹²

El objetivo de este trabajo de investigación es estudiar la actividad anticancerígena que produce un agregado de un dipéptido como ligando auxiliar a un complejo binario de cobre (II) con 1,10 fenantrolina (phen) $[Cu(L-Ala-Phe)(phen)] \cdot 4 H_2O$ (2), comparándolo con su análogo $[CuCl_2(phen)]$ (1) en la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7.

Materiales y métodos

Materiales

Los materiales de cultivo celular se obtuvieron de Corning (Princeton, NJ, EE. UU.) y APBiotech (Buenos Aires, Argentina); el medio de cultivo Dulbecco Eagle modificado (DMEM) y TrypLE™ de Gibco (Gaithersburg, MD, EE. UU.), y el suero fetal bovino (SFB) de Internegocios S.A. (Buenos Aires, Argentina). El diacetato de 2',7'-diclorodihidrofluoresceína (H2DCFDA) se obtuvo de Molecular Probes® (Eugene, Oregón, EE. UU.). La Anexina V, isotiocianato de fluoresceína (FITC), yoduro de propidio (PI), SYBR Green y la agarosa de bajo punto de fusión se compraron a Invitrogen Corporation (Buenos Aires, Argentina). La vitamina E (α -tocoferol) fue adquirida de Sigma Aldrich (St. Louis, MO, EE. UU.). La vitamina C (ácido ascórbico) y N-acetilcisteína (NAC) de Merck (Buenos Aires, Argentina).

Los complejos 1 y 2 empleados en este estudio fueron previamente sintetizados y caracterizados fisicoquímicamente en la Facultad de Química de la Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. La pureza de las muestras empleadas fue confirmada a través del análisis elemental por comparación, con lo reportado recientemente para ambos compuestos.¹³

Análisis elemental experimental para (1): Calc. para $CuCl_2C_{12}H_9N_2O$ 0,5 PM 323,66: se encontró %C 44.53/44.11, %N 8.66/8.36, %H2.80/2.92 y %S 0.00/0.00. Análisis elemental experimental para (2): Calc. para $C_{24}H_{30}CuN_4O_7$: C, 52.40, N, 10.19, H, 5.50 encontró: C, 51.85, N, 10.17, H, 5.12. Las soluciones madre frescas de ambos complejos (10 mM) se prepararon en PBS y se diluyeron con medio de cultivo según las concentraciones indicadas en la sección de resultados.

Procedimientos

Línea celular de cáncer de mama MCF-7 y línea celular de queratinocitos humanos HaCaT. Se cultivó la línea celular de cáncer de mama humano (MCF-7) y la línea celular de queratinocitos humanos (HaCaT) en DMEM con 10 % de SFB, 100 UI/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina a 37 °C en atmósfera con 5 % de CO₂. Estas líneas celulares se cultivaron en una botella de 75 cm² hasta alcanzar una confluencia del 70-80 %. Para el desarrollo de los experimentos, las células se subcultivaron con TrypLETM en placas de múltiples pocillos. Después de 24 h, las monocapas se lavaron con DMEM y se agregaron los complejos en diferentes concentraciones.

Viabilidad celular: método de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio (MTT). El ensayo MTT es un método sensible, cuantitativo y reproducible que se basa en la medición de la viabilidad celular a través de la actividad metabólica. Se utiliza una sal de tetrazolio que mide la actividad de enzimas deshidrogenasas mitocondriales. El anillo de tetrazolio es cortado en mitocondrias activas y esta reacción solo ocurre en células viables. Se sembraron 1.5 x10⁴ células/ml en una placa de 96 pocillos, se dejaron adherir durante 24 h y se trataron con diferentes concentraciones de 1 y 2 por 3, 6, 24 y 48 horas. Posteriormente, el medio se cambió por DMEM con 0.5 mg/ml de MTT y se incubó a 37 °C por 3 h. El cambio de color se midió por espectrofotometría en un lector de microplacas (Multiplate Reader Multiskan FC, Thermo Scientific) a 570nm después de solubilizar los cristales de formazán en 100 µl de DMSO. La viabilidad celular se representó como el porcentaje de células vivas frente al control.

Para determinar si las EROs provocaron la muerte celular, las células fueron tratadas con antioxidantes tales como una mezcla de vitaminas E y C, o N-acetilcisteína (NAC), un precursor del glutatión que confiere a la célula la capacidad de mitigar el daño intracelular. La mezcla

de vitaminas se agregó al medio de cultivo en simultáneo con los complejos. Para el caso de NAC, las células en confluencia fueron pretratadas con 250 µM de NAC durante 2 h y después el medio fue reemplazado por uno nuevo con diferentes concentraciones de los complejos. En ambos casos, la citotoxicidad fue evaluada por el método de MTT.

Eficiencia de clonación. Para evaluar si las células tumorales son capaces de proliferar y formar colonias tras la exposición de complejos anticancerígenos, se realizó un ensayo clonogénico. Las células MCF-7 se cultivaron en una placa de 12 pocillos hasta que alcanzaron una confluencia entre el 70-80 % y fueron tratadas con complejos 1 o 2. Como control, se cultivaron células sin fármaco durante 24 h. Se levantó la monocapa con TrypLe y se contó manualmente con coloración de azul de tripano. Las células se diluyeron y se sembraron 1.0 x10³ células por pocillo en una placa de seis pozos. Luego de una incubación de 8 a 10 días, se lavaron dos veces con PBS y se tiñeron con cristal violeta durante 30 min a temperatura ambiente. Una colonia consta de al menos 20 células, las cuales se contabilizaron mediante microscopía óptica.

Inducción de especies reactivas del oxígeno (EROs). En los últimos años son empleadas sondas fluorescentes como la diclorodihidrofluoresceína (H₂-DCF), la dihidrorodamina 123 (DHR123), MitoSox o dihidroetidio (DHE) para la determinación de EROs en tiempo real. La DHR123 es una molécula no fluorescente que por oxidación se transforma en rodamina 123 una sonda fluorescente catiónica y lipofílica (λ excitación: 500 nm; λ emisión: 530 nm). El peróxido de hidrogeno (H₂O₂) oxida DHR123 en presencia de peroxidasas, pero también puede ser oxidada por otras especies reactivas del oxígeno como ONOO⁻, Fe(II), Fe(III)/ascorbato, Fe(III)/EDTA, citocromo c o OHCl.¹⁵

El DHE interactúa con varias EROs para producir etidio, un producto fluorescente. Aunque

se reporta que DHE es relativamente específico por $O_2^{\cdot-}$ (ion superóxido)¹⁶ también puede ser oxidado por una variedad de especies reactivas del oxígeno ONOO-; Fe (II)/H₂O₂ (ejemplo OH.); O₂·; H₂O₂. Por lo tanto, DHE proporciona índice de producción de EROs y especies reactivas del nitrógeno (ERNs).

Las células MCF-7 fueron cultivadas en una placa de 24 pocillos, se dejaron adherir y fueron tratadas con diferentes concentraciones de los complejos 1 o 2 por 24 h. Luego, la monocapa se lavó con solución de Hanks (NaCl 0.137 M; KCl 0.8 mM; MgSO₄·7H₂O 0.8 mM; CaCl₂·H₂O 1 mM; KH₂PO₄ 0,4 mM; C₆H₁₂O₆ 5 mM; NaHCO₃ 4 mM; Na₂HPO₄ 0.3 mM), se agregó 480 μl de solución de DHR y se dejó incubar por 30 min a 37 °C en oscuridad. Se realizó nuevamente un lavado con solución de Hanks y se lisaron las células con Triton X-100 al 0.1%. Se incubaron por 45 min a temperatura ambiente. Se analizó el producto de la oxidación de DHR₁₂₃ del extracto celular midiendo fluorescencia (espectro de excitación 500 nm; espectro de emisión 530 nm). Los resultados fueron corregidos por el contenido de proteínas, las cuales se midieron con el método ácido bicinconínico (BCA).

Las EROs también se cuantificaron por DHE. Se sembró 1 ml con 1.5x10⁵ células en cada pocillo en platos de 24 y se incubó por 24 h. El procedimiento realizado fue el mismo que para la sonda anterior, pero modificando el espectro de excitación a 518 nm y el espectro de emisión a 605 nm.

Cuantificación de proteínas por el método BCA. La determinación de proteínas se realizó por medio del ensayo del ácido bicinconínico de acuerdo a Smith et al.¹⁷ En este ensayo se reduce Cu²⁺ a Cu⁺ por las proteínas en un medio alcalino (reacción de Biuret), se produce un intenso color violeta como resultado de la formación de complejos entre catión cuproso y el enlace peptídico detectado por el BCA a una longitud de onda de 570 nm. De la monocapa tratada para

la detección de EROs, se tomó 25 μl de células y añadiendo 200 μl del reactivo de BCA se incubó por 20 min a 37°C. La reacción del complejo BCA-Cobre fue analizada midiendo la absorbancia en un lector de placas Multiskan FC Thermo Fisher.

Genotoxicidad. El ensayo Cometa es un método simple para medir daño en las cadenas del ADN en células individuales. La electroforesis a alto pH da como resultado estructuras con forma de cometa. Se realizó el procedimiento descrito por Singh et al. (1988).¹⁸ Brevemente, se cultivaron 1.5x10⁵ células/ml en placa de 12 pocillos por 24 h. La monocapa se trató con los complejos a diferentes concentraciones durante 24 h más. Como control negativo se sembraron células sin los compuestos y como control positivo se utilizó un pulso de 20 min de 10 μg/mL de bleomicina justo antes de que se recolectarán las células. Luego, se lavó con solución de PBS estéril y se levantó con TrypLe. La suspensión se colocó en tubos eppendorf, se centrifugaron a 2000 rpm a 4 °C y se descartó el sobrenadante. El pellet se resuspendió en 75 μl de agarosa de bajo punto de fusión, se agregó la solución sobre láminas que contenían agarosa de punto de fusión normal, se dejó solidificar a 4 °C por 15 min y se colocaron en solución de lisis. La electroforesis se llevó a cabo en el mismo buffer pH 12,8 por 30 min a 25 V (≈ 0,8 V/cm a través de los geles) a 4 °C. Posteriormente, los portaobjetos se neutralizaron y tñieron con Syber Green. El análisis se realizó en un microscopio de fluorescencia Olympus BX50. Un total de 100 células por punto experimental fueron analizadas para determinar el Tail Moment utilizando el software Comet Score 1.5.

Apoptosis. La tinción con Anexina V-FITC y yoduro de propidio (PI) se utilizó para estudiar las etapas tempranas y tardías de la apoptosis. La monocapa se trató con 1 y 2 por 24 h. Para realizar la tinción, las células se lavaron con PBS y fueron diluidas con buffer de Anexina. Para 300 μl de suspensión celular, se agregaron 1 μl de

Anexina y un 1 μl PI (250 $\mu\text{g}/\text{ml}$) por 20 min. Las células se analizaron usando un citómetro de flujo Becton Dickinson FACScalibur y el Flowing Software versión 2.5.1. Para cada análisis se realizó un conteo de 1.0×10^4 eventos y se graficaron como un diagrama de puntos FSC vs. SSC. Cuatro poblaciones fueron definidas: células vivas (AnexinaV-/PI-), necróticas (AnexinaV-/PI+), apoptóticas tempranas (AnexinaV+/PI-) y apoptóticas tardías (AnexinaV+/PI+).

Análisis estadístico. Los resultados fueron expresados como la media de tres experimentos independientes y se representan como la media \pm el error estándar de la media (SEM). El número total de repeticiones (n) de cada experimento se indica en cada figura. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Tukey (ANOVA bidireccional) con el programa GraphPad Prism versión 8.0.2.

Resultados

Efecto sobre la viabilidad celular

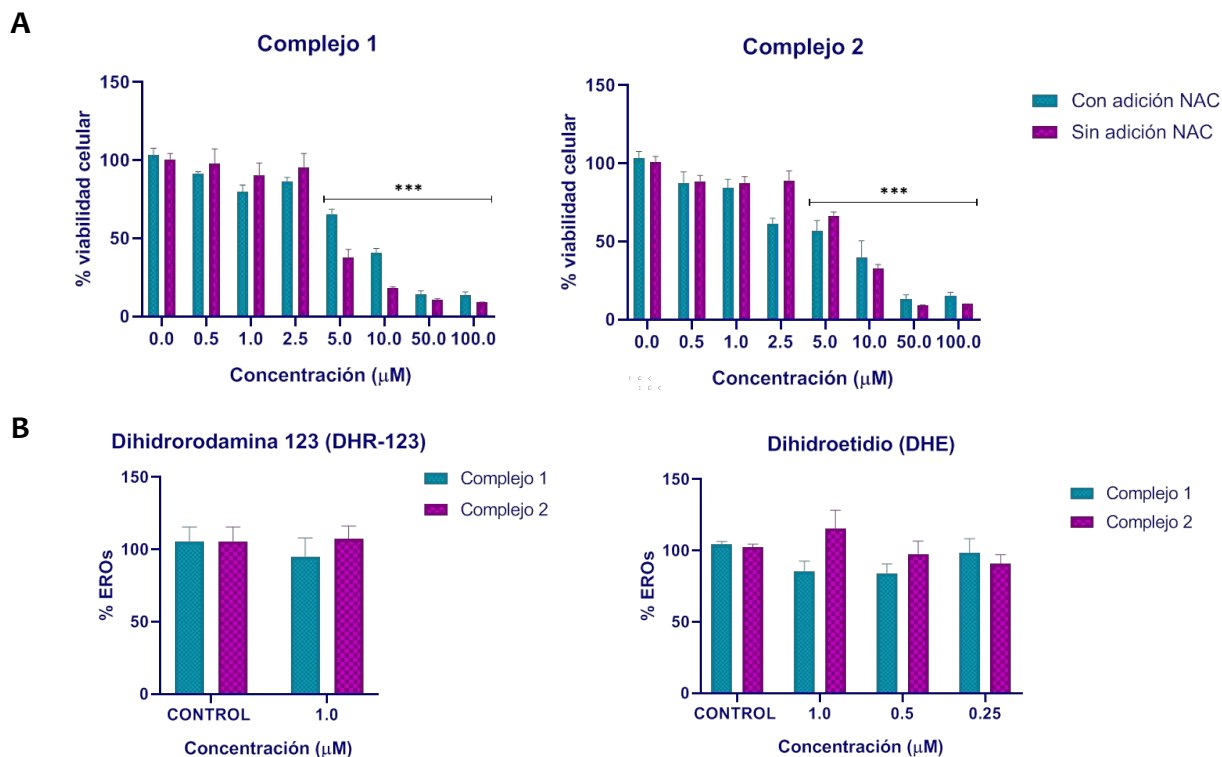
Las células de cáncer de mama (MCF-7) fueron expuestas a diferentes concentraciones de los complejos 1 y 2 por 3, 6, 24 y 48 h. Después de 3 h de tratamiento, el complejo 1 altera la viabilidad celular a partir de 10 μM y el complejo

2 a partir de 0.5 μM , pero en ningún caso, ésta se modifica en más del 80 %. Después de 6 h, la alteración de la viabilidad celular se hace evidente a partir de 10 μM y 50 μM para los tratamientos de los complejos 1 y 2, respectivamente. Cuando la exposición es de 24 h, el efecto puede observarse a partir de 5 μM para ambos complejos (ver Figura 1), mientras que a 48 h el complejo 1 induce un efecto adverso a partir de 2.5 μM y el complejo 2 mantiene su efecto en 5 μM . En la Tabla 1 se muestra la concentración media inhibitoria (IC_{50}) en 6, 24 y 48 h de exposición de los complejos 1 y 2, evidenciando que los complejos 1 y 2 en 24 h presentan IC_{50} menores que la sal de cobre ($\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$)¹⁹ y el ligando libre ($\text{IC}_{50} 43.6 \pm 4.05$)²⁰ lo cual indica que la coordinación de estos ligandos al cobre mejora sustancialmente el efecto del descenso en la viabilidad celular en esta línea de células tumorales. Asimismo, se demostró que el agregado de dipéptidos no mejora el efecto sobre la viabilidad celular.

La viabilidad celular de los complejos 1 y 2 también se probó en células normales de queratinocitos humanos (HaCaT) donde se observó después de 24 h de tratamiento, valores de IC_{50} de 5.0 μM y 3.78 μM respectivamente, siendo el complejo 2 más tóxico para esta línea celular (ver Tabla 1).

Figura 1.

A. Efecto de la viabilidad celular en MCF-7. Las células fueron incubadas solas (control) y a diferentes concentraciones de los complejos 1 y 2 a 37°C por 24 h.
B. El complejo 1 y 2 no inducen formación de especies reactivas de oxígeno (EROs) en la línea celular MCF-7 evaluados a través de la oxidación de dos sondas, dihidroetidio (DHE) (n=9) y la dihidrorodamina 123 (DHR-123) (n=6). No se observó diferencia significativa entre las dos sondas.



Nota: *** Diferencia significativa con el control (p<0.001). Influencia de la adición de N-acetil cisteína en las células MCF-7 (con NAC). No se observó diferencia significativa en los tratamientos de con y sin NAC (n=5)

Tabla 1.

Estudio de viabilidad celular en células MCF-7 y HaCaT por medio del ensayo MTT a diferentes tiempos de incubación.

Componente	IC ₅₀ (μM)			
	MCF-7			HaCaT
	6 h	24 h	48 h	24 h
Complejo 1	8.29 ± 0.91	5.82 ± 0.77	1.38 ± 0.14	5.0 ± 0.69
Complejo 2	16.14 ± 1.20	6.74 ± 0.82	4.90 ± 0.69	3.78 ± 0.57
sal de cobre	-	> 100 ¹⁹	-	-
phen	-	43.6 ± 4.05 ²⁰	-	11.68 ± 1.06
cisplatino	-	19.6 ± 1.44 ²⁰	-	24.41 ± 6.89 ²⁰

Nota: se observan los diferentes IC₅₀ en 6 h (n=6), 24 h (n=18) y 48 h (n=10) de los complejos 1 y 2, los IC₅₀ a 24 h de la sal de cobre, el ligando libre y el cisplatino en la línea celular MCF-7. Asimismo, se muestra el IC₅₀ a 24h (n=4) en las células HaCaT para los complejos 1, 2, el ligando libre y cisplatino.

Efecto sobre el estrés oxidativo

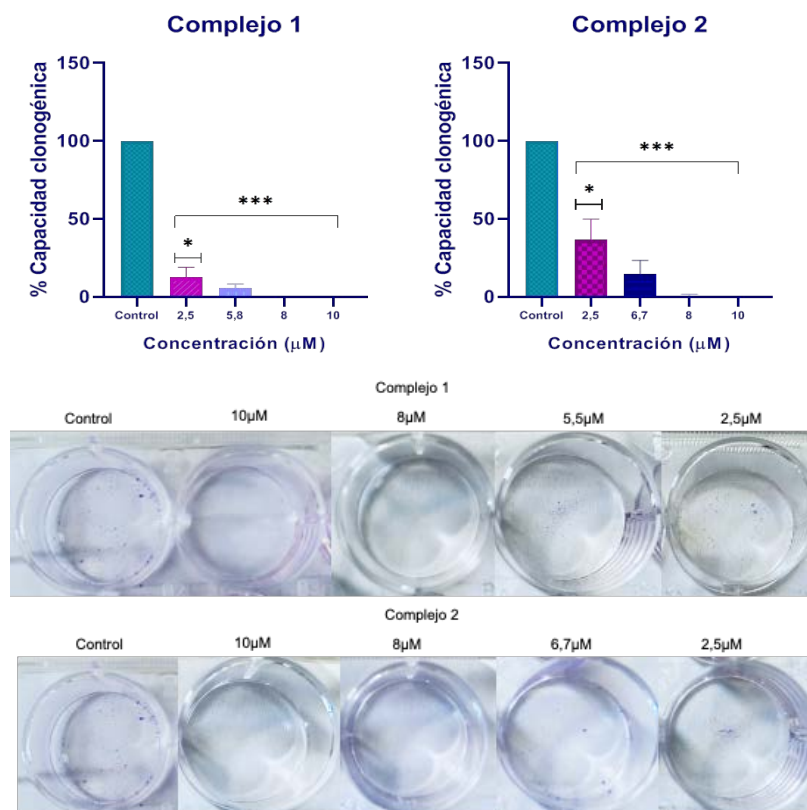
Con el objetivo de analizar el aumento de la producción de EROs y como consecuencia la generación de estrés oxidativo celular, se procedió a medir la intensidad de los productos de oxidación (fluorescentes) de dos sondas oxidadas por distintas EROs. Tanto con DHR como con DHE se observó que la intensidad de fluorescencia normalizada por la concentración de proteínas en las células, no muestra diferencias significativas de las células tratadas con concentraciones de 0.25 a 1 μM de los complejos 1 y 2, respecto al control. Por otro lado, tanto con el tratamiento de NAC como con la mezcla de vitaminas, se demostró que el efecto deletéreo sobre la viabilidad celular no revierte, es decir que la alteración de la viabilidad celular ejercida por

los complejos estudiados no está relacionada con la inducción de estrés oxidativo (ver Figura 1).

Reducción de la clonogenicidad en complejos de cobre

Para determinar si los complejos tienen la capacidad de reducir la clonogenicidad de las células MCF-7, se realizó un estudio clonogénico el cual mostró una inhibición significativa de la formación de colonias a partir de la concentración 2.5 μM . Eso es de gran importancia para la progresión tumoral y diseminación metastásica (Figura 2). Asimismo, el complejo 1 demostró alterar la capacidad clonogénica de manera más pronunciada que el complejo 2 solo a 2.5 μM .

Figura 2. Ensayo de clonogenicidad en células de cáncer mama MCF-7 a diferentes concentraciones de los complejos 1 y 2



Notas:
 *** Diferencia significativa con el control ($p < 0.001$).
 *Diferencia significativa entre 1 y 2 a 2.5 μM ($p < 0.05$) ($n = 4$).

Genotoxicidad

El ensayo Cometa o electroforesis de una sola célula fue empleado para determinar roturas simples y dobles de ADN y sitios apurínicos. Las

células tumorales fueron expuestas a concentraciones menores al IC₅₀ de ambos complejos (0.5 y 1 µM). En las Figuras 3 y 4, se puede observar la inducción del daño al ADN cuando las células MCF-7 se expusieron a 1 µM del complejo 2.

Figura 3.

Inducción de Genotoxicidad inducida por el complejo 2 en células MCF7.

A) células MCF-7 no tratadas (control negativo), **B)** células MCF-7 tratadas con 1 µM del complejo 2.

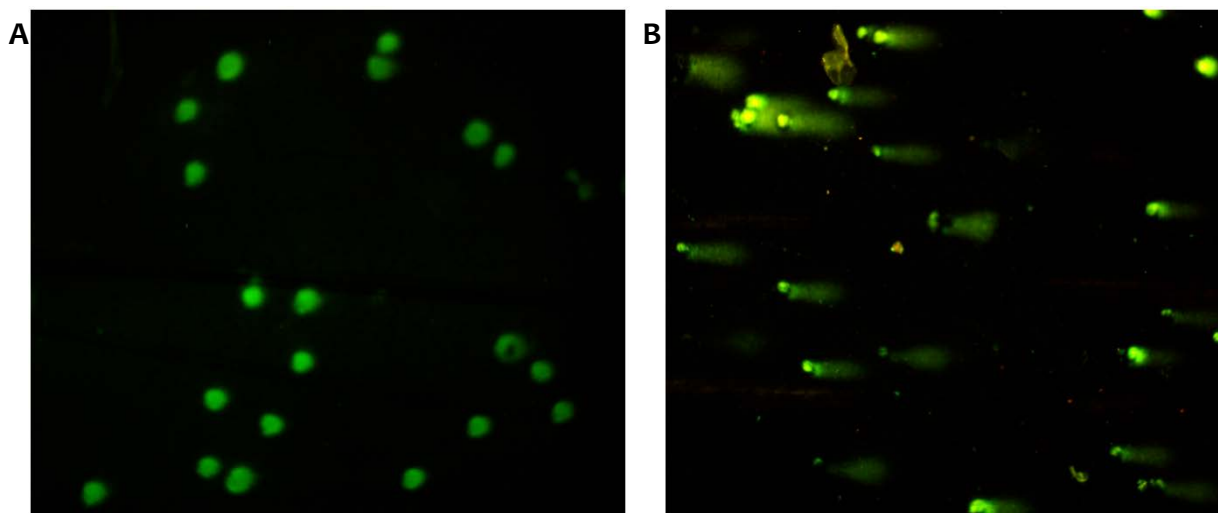
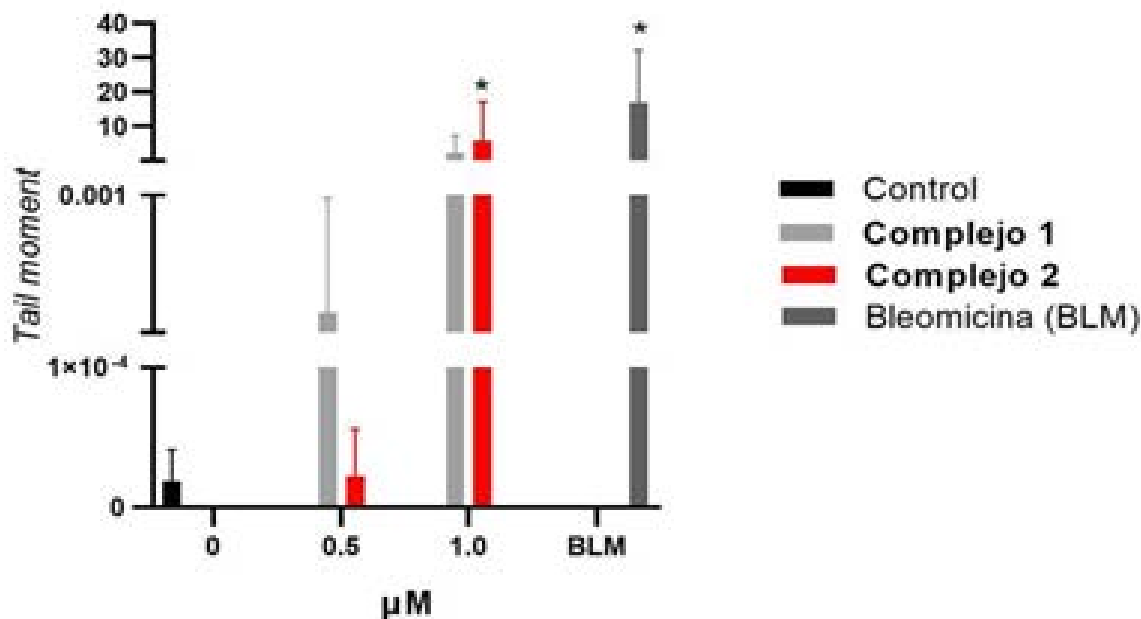


Figura 4.

Cuantificación del Ensayo Cometa en células MCF-7. Los resultados se expresan como el promedio con SD (n=100). *Diferencia significativa con el control (p<0.01).



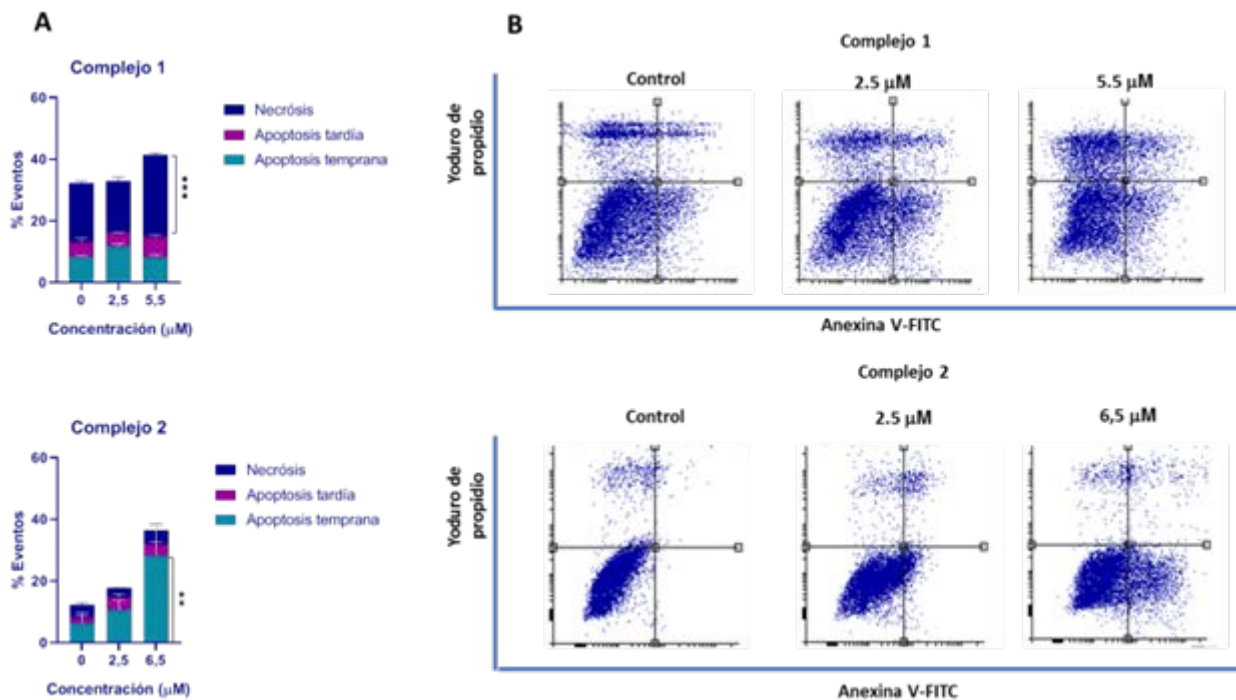
Apoptosis

La apoptosis es la muerte celular programada que desempeña un papel fundamental en diferentes vías bioquímicas y genéticas permitiendo el desarrollo normal de las células. En condiciones de estrés, daño en puntos de control en el ciclo celular o presencia de lesiones tumorales, la activación de este proceso permite la eliminación de células dañadas o bloquear un proceso de carcinogénesis.²¹ La apoptosis se evidencia en cambios morfológicos como la condensación del núcleo y citoplasma, pérdida de la simetría de membrana y daños en el ADN,²² o al presentar modificaciones bioquímicas como la externalización de la fosfatidilserina en la membrana

plasmática externa.²³ La fosfatidilserina ofrece sitios de unión a la Anexina V-FITC permitiendo su detección por fluorescencia.

Con la exposición a 5.5 μM del complejo 1 se observó un aumento -en comparación al control- de la fracción AnexinaV-/PI+, sugiriendo que el complejo no activa vías de apoptosis, sino que la muerte celular ocurre por inducción de necrosis. El complejo 2 por su parte, a una concentración de 6.5 μM provocó en el 15 % de la población celular un aumento en la fracción Anexina V+/PI, lo cual sugiere la activación de muerte celular por apoptosis. Estos hallazgos se evidencian en la Figura 5.

Figura 5. A. Determinación de apoptosis por medio de tinción con Anexina V-FITC y yoduro de propidio en células MCF-7 tratadas con 1 o 2 durante 24 h. Los resultados se expresan como el promedio con la desviación estándar del error (SEM) (n=3). B. Diagrama Dot Plot del análisis por citometría de flujo de las células MCF-7 tratadas por 24 h con 1 o 2. El eje X (FL1) corresponde a la marcación con yoduro de propidio y en el eje Y (FL2) se relaciona la población celular marcada con Anexina V-FITC.



Notas: Asteriscos indican diferencia significativa con el control

** ($p < 0.05$) y

*** ($p < 0.001$).

Discusión

El cáncer de mama es uno de los tres tipos de cáncer más común en el mundo. La mayoría de los cánceres de mama son no metastásicos al momento del diagnóstico y son debido a formaciones fibroquísticas. Entre de los tumores malignos existen varios tipos, según el lugar de la mama donde se produzca el crecimiento anormal de las células y su estadio. Los más frecuentes son: carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo y carcinoma medular.²⁴

La quimioterapia es un tipo de terapia contra el cáncer que involucra la administración de agentes químicos para destruir las células cancerígenas. Los metalofármacos son, dentro de la quimioterapia, los fármacos de uso más extendidos,²⁵ después del descubrimiento de la actividad antiproliferativa del cis-diaminodichloroplatino(II), $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ en 1968.

Numerosas publicaciones describen la capacidad de algunos complejos de cobre(II) para interferir selectivamente con el mecanismo de la división celular.²⁶⁻²⁸ Esta estrategia es utilizada para desarrollar nuevos fármacos que inhiban la proliferación tumoral. Por esta razón, nuestro objetivo es encontrar compuestos capaces de superar a los utilizados en los tratamientos de quimioterapias actuales mediante el estudio de los efectos antitumorales de complejos ternarios de cobre(II) con diferentes aminoácidos como ligandos auxiliares.

Ambos complejos estudiados reducen la viabilidad de las células MCF-7 después de 6, 24 y 48 h de exposición. Con un tratamiento de 24 h ambos complejos muestran un efecto más fuerte que el cisplatino en células MCF-7 (IC_{50} de $19.6 \pm 1.44 \mu\text{M}$), siendo 1 y 2 casi 4 veces menor que el cisplatino.^{20,23} Por otro lado, considerando los valores de IC_{50} , observamos que el complejo 1 disminuye la viabilidad celular más fuertemente que el complejo 2 (indicando que

la adición del dipéptido no mejora el efecto antitumoral en este complejo). A 24 h los valores de IC_{50} son similares. Asimismo, el complejo 2 presenta mejor desempeño con un IC_{50} menor de $5 \mu\text{M}$ que complejos con alanina reportados en otros estudios con IC_{50} alrededor de $60 \mu\text{M}$.²⁹ Además, la alanina podría incrementar significativamente estas actividades antiproliferativas, como se observó en un estudio de Heinrich et al. (2021) en células de cáncer de colon y cáncer de pulmón de células no pequeñas. Incluso, el dipéptido compuesto por β -alanina y L-histidina, posee propiedades antiinflamatorias y antioxidantes y la capacidad para modular la proliferación celular, la detención del ciclo celular y la apoptosis, relacionado con la actividad antitumoral descrita a nivel preclínico en cáncer de mama.³⁰

La acción de estos complejos también se observó en la eficiencia clonogénica, ya que disminuyeron el crecimiento clonal aislado a concentraciones de $2.5 \mu\text{M}$ y no hubo formación de clones a concentraciones de $10 \mu\text{M}$. Este efecto es evidente a concentraciones más bajas que la observada para el ensayo de viabilidad celular ($5 \mu\text{M}$). Este ensayo resultó más sensible que el ensayo MTT. De igual manera, fue descrito para metotrexato e inhibidores del dihidrofolato reductasa en células MCF-7.³¹

Una estrategia utilizada comúnmente en el desarrollo de nuevos medicamentos contra el cáncer a base de cobre es la síntesis de complejos que desencadenan la muerte celular a través de la acumulación del ion metálico y la inducción de la producción de EROs. Este fenómeno ocurre a través de la catálisis de reacciones de oxidación-reducción.⁹ Dado que las células cancerígenas presentan un elevado estado oxidativo, es que son más vulnerables al aumento de los niveles de EROs.^{32,33}

Los complejos de cobre(II) con fenantrolina y dipéptidos estudiados no inducen el aumento

de los niveles de EROs en MCF-7 determinados por DHR123 y DHE, ni el detrimento de la viabilidad celular revierte después del tratamiento con una mezcla de vitaminas o NAC, lo que sugiere que el estrés oxidativo no es el mecanismo de acción de estos complejos. Sin embargo, el complejo de cobre(I) $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ es capaz de dañar oxidativamente el ADN, actuando así como una nucleasa artificial.³⁴

Un amplio espectro de complejos de cobre demostró que su acción antitumoral es multifactorial. Tanto la intercalación en el ADN como la inhibición de topoisomerasa llevan a la fragmentación del ADN y a la inducción de la apoptosis, así como la inhibición del proteosoma.^{35,28} Nuestros resultados demuestran que solo el complejo 2 a 1 μM ejerce un efecto genotóxico comparable al control positivo. Este efecto puede vincularse a la unión del surco y/o a la intercalación del complejo al ADN. Previamente, se demostró que el complejo 2 presenta una interacción a través de la unión del surco e intercalación parcial, que puede ocurrir a través de la intercalación parcial de la fenantrolina y del anillo aromático de la Phe.¹³

Se describió una estructura intercalada estable para $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ y que la molécula de agua coordinada apicalmente permanece en el surco sin ninguna interferencia particular con la unión intercalada. Los complejos ternarios de Cu(II) $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{AA})]^{2+}$ (AA = aminoácidos) sufren una disociación parcial en $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$ y el aminoácido libre en el ADN. La relación entre la cantidad del complejo ternario intacto y la forma tris-aqua en el ADN depende de la naturaleza del aminoácido. Por ejemplo, los complejos ternarios de L-lisina, L-arginina y L-glutamina apenas se disocian en el ADN y su modo de unión al ADN es intercalado.³⁶

Las células tienen un mecanismo de autodestrucción para mantener la homeostasis biológica y defenderse de agentes patógenos o de células tumorales; este proceso es conocido como

muerte celular regulada (MCR). Sin embargo, se ha observado que las células tumorales tienen mecanismos de resistencia como la evasión de la apoptosis. Por esto, varios estudios se han centrado en otras vías de MCR como la necroptosis, piroptosis, oncosis, ferroptosis y cuproptosis.^{37,38}

En este estudio, observamos que el complejo 1 a una concentración de 5.5 μM , no provocó un aumento significativo de poblaciones de Anexina-FITC que se unieran a la fosfatidilserina en la membrana plasmática, en cambio, presentó aumento en poblaciones (AnexinaV-/PI+) demostrando actividad necrótica. Esto indica que posiblemente no activan la vía de la apoptosis, sino que podrían activar vías como la oncosis por la destrucción masiva del material genético, en donde enzimas reparadoras de ADN como la poliADP ribosa polimerasa (PARP), agota su sustrato NAD imposibilitando su función y con ello llevando a una muerte celular por necrosis. Este efecto también fue descrito para otros metalofármacos.³⁹

Por otro lado, el complejo 2 provocó un aumento en las poblaciones (AnexinaV+/PI-) que revela su capacidad de inducir apoptosis. Estudios de metalodrogas con aminoácidos indican una alta frecuencia de muerte celular por este mecanismo, posiblemente por la acción del aminoácido en el interior de la célula, que es capaz de internalizarse y producir inestabilidad genómica.^{40,41} Este efecto de los aminoácidos se debe a la alta expresión del transportador ASCT2 (ASC-amino ácido transportador 2) que está en las células cancerígenas,⁴² y sobreexpresado especialmente en MCF-7.^{43,44} Lo que sugiere que complejos unidos con dipéptidos ingresen a las células tumorales más fácilmente a través de este transportador.

Conclusión

En conclusión, se estudiaron dos complejos

de cobre(II) con 1,10-fenantrolina (phen) como ligando principal y uno de ellos conteniendo además un dipéptido como ligando auxiliar en células de cáncer de mama MCF-7. Ambos complejos poseen menores IC₅₀ que el cis-Pt, lo que resulta de gran importancia para futuros estudios *in vivo* a fin de descubrir nuevos compuestos para emplear en terapias contra el cáncer. Sin embargo, solo el complejo 2 provocó inducción de apoptosis y un aumento de los quiebres simples y dobles en el ADN, demostrado a través del ensayo Cometa. Además, la disminución de la viabilidad celular en esta línea de cáncer de mama parece no estar relacionada con los niveles de especies reactivas del oxígeno, lo que indicaría que su mecanismo de acción está ligado a la interacción y daño del ADN.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por la Universidad Nacional de La Plata-UNLP (PID 2020/2023 X899), el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas-CONICET (PIP 0235), la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica-ANPCyT (2021-GRF-TII-00090) y convenio de apoyo institucional con la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología-ACHO para rotación extramural en el exterior y estudios de postgrado en hematología y oncología.

Aspectos éticos

Este artículo no contiene ningún estudio practicado en animales o participantes humanos.

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

Katherine Seneth Muñoz, Ana Laura Di Virgilio colaboraron en la concepción y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis de los resultados y la escritura del manuscrito.

Natalia Álvarez colaboró en la adquisición de datos y análisis de los resultados.

Gianella Facchin colaboró en la adquisición de datos, análisis de los resultados y revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Beatriz D. Soria colaboró en la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Biografía de autores

Katherine Seneth Muñoz. Bacterióloga - Morfóloga, especialista en gerencia de calidad. Estudiante de PhD en ciencias biológicas UNLP-Argentina. Miembro ACHO - Becaria CONICET; CEQUINOR (CONICET-UNLP) Bv120 N1465 e 60 y 64, La Plata, Argentina.

Natalia Álvarez. Doctora en Química y Licenciada en Química, Universidad de la República. Departamento Estrella Campos, Facultad de Química, Universidad de la República. Área de Química Inorgánica, DEC, Facultad de Química Gral. Flores 2124, Montevideo, Uruguay.

Gianella Facchin. Doctora en Química y Química Farmacéutica Universidad de la República. Departamento Estrella Campos, Facultad de Química, Universidad de la República. Área de Química Inorgánica, DEC, Facultad de Química Gral. Flores 2124, Montevideo, Uruguay.

Beatriz D. Soria. Licenciada en Química, Doctora en Química. Investigadora Independiente, CONICET; CEQUINOR (CONICET-UNLP) Bv120 N1465 e 60 y 64, La Plata, Argentina.

Ana Laura Di Virgilio. Bioquímica (UNLP), Doctora en Ciencias Naturales, Universidad Dortmund. CEQUINOR, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Investigadora Independiente, CONICET; CEQUINOR (CONICET-UNLP) Bv120 N1465 e 60 y 64, La Plata, Argentina.

Referencias

1. Global Cancer Statistics 2020: Cancer fact sheets -Estimates of Incidence and Mortality Argentina. GLOBOCAN [Internet]. 2021[citado 05 de mayo de 2023];1-2. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/32-argentina-fact-sheets.pdf>
2. Global Cancer Statistics 2020: Cancer fact sheets -Estimates of Incidence and Mortality Colombia. GLOBOCAN [Internet]. 2021[citado 05 de mayo de 2023];1-2. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>.
3. Lucaciu RL, Hangan AC, Sevastre B, Oprean LS. Metallo-Drugs in Cancer Therapy: Past, Present and Future. *Molecules* [Internet]. 2022; 27(19):6485. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules27196485>
4. Zhang Z, Wang H, Yan M, Wang H, Zhang C. Novel copper complexes as potential proteasome inhibitors for cancer treatment (Review). *Mol Med Rep* [Internet]. 2017 Jan 1;15(1):3–11. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.6022>.
5. Laws K, Bineva-Todd G, Eskandari A, Lu C, O'Reilly N, Suntharalingam K. A Copper (II) Phenanthroline Metallopeptide That Targets and Disrupts Mitochondrial Function in Breast Cancer Stem Cells. *Angew Chem Int Ed Engl* [Internet]. 2018 Jan 2;57(1):287-291. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/anie.201710910>.
6. Anthony EJ, Bolitho EM, Bridgewater HE, Carter OWL, Donnelly JM, Imberti C, Lant EC, Lermyte F, Needham RJ, Palau M, Sadler PJ, Shi H, Wang FX, Zhang WY, Zhang Z. Metallo-drugs are unique: opportunities and challenges of discovery and development. *Chem Sci* [Internet]. 2020 Nov 12;11(48):12888-12917. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/d0sc04082g>.
7. De Luca A, Barile A, Arciello M, Rossi L. Copper homeostasis as target of both consolidated and innovative strategies of anti-tumor therapy. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2019 Sep;55:204-213. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.06.008>.
8. Blockhuys S, Wittung-Stafshede P. Roles of Copper-Binding Proteins in Breast Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Apr 20;18(4):871. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms18040871>
9. Denoyer D, Masaldan S, La Fontaine S, Cater MA. Targeting copper in cancer therapy: 'Copper That Cancer'. *Metallomics* [Internet]. 2015 Nov;7(11):1459-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/c5mt00149h>.
10. Efremov Ivanov M. Síntesis de fenantrolinas funcionalizadas y complejos de cobre(I). [dissertation]. [España]: Universidad de Valladolid. 2021.51.
11. Mc Givern TJP. Multi-functional Copper(II) Drug Candidates as Potential Anti-Cancer Agents [PhD Thesis]. [Dublin]; Royal College of Surgeons in Ireland; 2016.
12. Prihantono, Irfandi R, Raya I, Warsinggih. Potential anticancer activity of Mn (II) complexes containing arginine dithiocarbamate ligand on MCF-7 breast cancer cell lines. *Ann Med Surg (Lond)* [Internet]. 2020 Nov 11;60:396-402. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.11.018>.
13. Iglesias S, Alvarez N, Torre MH, Kremer E, Ellena J, Ribeiro RR, Barroso RP, Costa-Filho AJ, Kramer MG, Facchin G. Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity of ternary copper(II)-dipeptide-phenanthroline complexes. A step towards the development of new copper compounds for the treatment of cancer. *J Inorg Biochem* [Internet]. 2014 Oct;139:117-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.06.007>.
14. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for

- cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods* [Internet]. 1983 Dec 16;65(1-2):55-63. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4).
15. Fernández-Blanco C. Estudios in vitro de los mecanismos de toxicidad de las micotoxinas. [dissertation] [Valencia (PA)]: Universidad de Valencia; 2017. 416.
 16. Martínez-Pastor F, Mata-Campuzano M, Alvarez-Rodríguez M, Alvarez M, Anel L, de Paz P. Probes and techniques for sperm evaluation by flow cytometry. *Reprod Domest Anim* [Internet]. 2010 Jun;45 Suppl 2:67-78. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2010.01622.x>.
 17. Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, Mallia AK, Gartner FH, Provenzano MD, Fujimoto EK, Goeke NM, Olson BJ, Klenk DC. Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal Biochem* [Internet]. 1985 Oct;150(1):76-85. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(85\)90442-7](https://doi.org/10.1016/0003-2697(85)90442-7). Erratum in: *Anal Biochem* 1987 May 15;163(1):279.
 18. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res* [Internet]. 1988 Mar;175(1):184-91. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(88\)90265-0](https://doi.org/10.1016/0014-4827(88)90265-0).
 19. Li DD, Yagüe E, Wang LY, Dai LL, Yang ZB, Zhi S, Zhang N, Zhao XM, Hu YH. Novel Copper Complexes That Inhibit the Proteasome and Trigger Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *ACS Med Chem Lett* [Internet]. 2019 Jul 25;10(9):1328-1335. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.9b00284>.
 20. Thornton L, Dixit V, Assad LO, Ribeiro TP, Queiroz DD, Kellett A, Casey A, Colleran J, Pereira MD, Rochford G, McCann M, O'Shea D, Dempsey R, McClean S, Kia AF, Walsh M, Creaven B, Howe O, Devereux M. Water-soluble and photo-stable silver(I) dicarboxylate complexes containing 1,10-phenanthroline ligands: Antimicrobial and anticancer chemotherapeutic potential, DNA interactions and antioxidant activity. *J Inorg Biochem* [Internet]. 2016 Jun;159:120-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio>.
 21. Hassan M, Watari H, AbuAlmaaty A, Ohba Y, Sakuragi N. Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014;2014:150845. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2014/150845>. Epub 2014 Jun 12. Retraction in: *Biomed Res Int* [Internet]. 2020 Aug 28;2020:2451249.
 22. Cadavid Vargas JF. Screening de metalofármacos derivados de N-heterociclos y metales de transición en cultivos celulares 2D y 3D según sus efectos antitumorales. [PhD Thesis]. [Argentina]; Universidad de la Plata. 2019
 23. Balsa LM, Ruiz MC, Santa Maria de la Parra L, Baran EJ, León IE. Anticancer and antimetastatic activity of copper (II)-tropolone complex against human breast cancer cells, breast multicellular spheroids and mammospheres. *J Inorg Biochem* [Internet]. 2020 Mar; 204:110975. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110975>.
 24. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA* [Internet]. 2019 Jan 22;321(3):288-300. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>.
 25. Ding C, Tong L, Feng J, Fu J. Recent Advances in Stimuli-Responsive Release Function Drug Delivery Systems for Tumor Treatment. *Molecules* [Internet]. 2016 Dec 20;21(12):1715. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules21121715>.
 26. Bousourani Z, Katsamakos S, Geromichalos GD, Psycharis V, Raptopoulou CP, Hadjipavlou-Litina D, Yiannaki E, Dendrinou-Samara C. Synthesis, structure elucidation and biological evaluation of triple bridged dinuclear copper(II) complexes as anticancer and antioxidant/anti-inflammatory agents. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* [Internet]. 2017 Jul 1;76:1026-1040. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.157>.
 27. Oliveri V, Lanza V, Milardi D, Viale M, Maric I, Sgarlata C, Vecchio G. Amino- and chloro-8-hydroxyquinolines and their copper complexes as proteasome inhibitors and

- antiproliferative agents. *Metallomics* [Internet]. 2017 Oct 18;9(10):1439-1446. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/c7mt00156h>.
28. Esteban León I, Fernando Cadavid-Vargas J, Laura Di Virgilio A, Beatriz Etcheverry S. Vanadium, Ruthenium and Copper Compounds: A New Class of Non-platinum Metallodrugs with Anticancer Activity. *Curr Med Chem* [Internet]. 2016;23:1-37. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/0929867323666160824162546>
29. Heinrich J, Bossak-Ahmad K, Riisom M, Haeri HH, Steel TR, Hergl V, Langhans A, Schattschneider C, Barrera J, Jamieson SMF, Stein M, Hinderberger D, Hartinger CG, Bal W, Kulak N. Incorporation of β -Alanine in Cu(II) ATCUN Peptide Complexes Increases ROS Levels, DNA Cleavage and Antiproliferative Activity. *Chemistry* [Internet]. 2021 Dec 23;27(72):18093-18102. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/chem.202102601>.
30. Maugeri S, Sibbitts J, Privitera A, Cardaci V, Di Pietro L, Leggio L, Iraci N, Lunte SM, Caruso G. The Anti-Cancer Activity of the Naturally Occurring Dipeptide Carnosine: Potential for Breast Cancer. *Cells* [Internet]. 2023 Nov 8;12(22):2592. Disponible en <https://doi.org/10.3390/cells12222592>.
31. H. F, Zarghi A, Kobarfard F, Zendejdel R, Nakhjavani M, Arfaiee S, et al. Remarks in Successful Cellular Investigations for Fighting Breast Cancer Using Novel Synthetic Compounds. *Breast Cancer - Focusing Tumor Microenvironment, Stem cells and Metastasis*. InTech [Internet]; 2011. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5772/23005>
32. Zhang Z, Bi C, Schmitt SM, Fan Y, Dong L, Zuo J, Dou QP. 1,10-Phenanthroline promotes copper complexes into tumor cells and induces apoptosis by inhibiting the proteasome activity. *J Biol Inorg Chem* [Internet]. 2012 Dec;17(8):1257-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00775-012-0940-x>.
33. Gałczyńska K, Drulis-Kawa Z, Arabski M. Antitumor Activity of Pt(II), Ru(III) and Cu(II) Complexes. *Molecules* [Internet]. 2020 Jul 31;25(15):3492. Disponible en <https://doi.org/10.3390/molecules25153492>
34. Sigman DS, Graham DR, D'Aurora V, Stern AM. Oxygen-dependent cleavage of DNA by the 1,10-phenanthroline cuprous complex. Inhibition of *Escherichia coli* DNA polymerase I. *J Biol Chem* [Internet]. 1979 Dec 25;254(24):12269-72. Disponible en: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)86305-6/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)86305-6/pdf)
35. Cadavid-Vargas JF, Villa-Pérez C, Ruiz MC, León IE, Valencia-Urbe GC, Soria DB, Etcheverry SB, Di Virgilio AL. 6-Methoxyquinoline complexes as lung carcinoma agents: induction of oxidative damage on A549 monolayer and multicellular spheroid model. *J Biol Inorg Chem* [Internet]. 2019 Mar;24(2):271-285. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00775-019-01644-7>.
36. Chikira M, Ng CH, Palaniandavar M. Interaction of DNA with Simple and Mixed Ligand Copper(II) Complexes of 1,10-Phenanthrolines as Studied by DNA-Fiber EPR Spectroscopy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2015 Sep 21;16(9):22754-80. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms160922754>.
37. Gong Y, Fan Z, Luo G, Yang C, Huang Q, Fan K, Cheng H, Jin K, Ni Q, Yu X, Liu C. The role of necroptosis in cancer biology and therapy. *Mol Cancer* [Internet]. 2019 May 23;18(1):100. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1029-8>
38. Tong X, Tang R, Xiao M, Xu J, Wang W, Zhang B, Liu J, Yu X, Shi S. Targeting cell death pathways for cancer therapy: recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2022 Dec 8;15(1):174. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01392-3>.
39. Ortega-Forte E, Hernández-García S, Vígueras G, Henarejos-Escudero P, Cutillas N, Ruiz J, Gandía-Herrero F. Potent anticancer activity of a novel iridium metallodrug via oncosis. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2022 Sep 6;79(10):510. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00033-022-01944-7>

- org/10.1007/s00018-022-04526-5.
40. de Sousa IH, Campos VNS, Vale AAM, Maciel-Silva VL, Leite CM, Lopes AJO, Mourão PS, das Chagas Alves Lima F, Batista AA, de Azevedo Dos Santos APS, Almeida MAP, Pereira SRF. Ruthenium (II) complexes with N, O-chelating proline and threonine ligands cause selective cytotoxicity by the induction of genomic instability, cell cycle arrest and apoptosis in breast and prostate tumor cells. *Toxicol In Vitro* [Internet]. 2020 Feb;62:104679. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.104679>.
 41. Lima AP, Pereira FC, Almeida MA, Mello FM, Pires WC, Pinto TM, Delella FK, Felisbino SL, Moreno V, Batista AA, de Paula Silveira-Lacerda E. Cytotoxicity and apoptotic mechanism of ruthenium(II) amino acid complexes in sarcoma-180 tumor cells. *PLoS One* [Internet]. 2014 Oct 17;9(10):e105865. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105865>.
 42. Wang Q, Holst J. L-type amino acid transport and cancer: targeting the mTORC1 pathway to inhibit neoplasia. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2015; 15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4473310/pdf/ajcro005-1281.pdf>
 43. Shennan DB, Thomson J, Gow IF, Travers MT, Barber MC. L-leucine transport in human breast cancer cells (MCF-7 and MDA-MB-231): kinetics, regulation by estrogen and molecular identity of the transporter. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. 2004 Aug 30;1664(2):206-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2004.05.008>.
 44. Liu Y, Zhao T, Li Z, Wang L, Yuan S, Sun L. The role of ASCT2 in cancer: A review. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2018 Oct 15;837:81-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.007>.



Micosis fungoide: diez años de experiencia en un centro de referencia especializado en Cali-Colombia, 2013-2023

Fungoid mycosis: 10 years of experience in a specialized reference center in Cali-Colombia 2013- 2023

» Tomas Andrés Acosta Pérez ¹



» María Alejandra Obando Martínez



» Rigoberto Gómez Gutiérrez ^{2,3}



» Emmanuel Orjuela ¹



» Lizeth Acosta Tascón ¹



¹ Universidad Libre, Cali, Colombia.

² Clínica Imbanaco, Cali, Colombia.

³ Hematooncólogos S.A, Cali, Colombia.

Recibido el 29 de enero de 2024; aceptado el 30 de abril de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.673>

Resumen

La micosis fungoide (MF) es el tipo de linfoma cutáneo de células T más común en adultos, con un aumento creciente de la prevalencia en algunos países, pero hasta la fecha con poca información de estudios en población colombiana. **Objetivo:** describir las características de una población de pacientes con diagnóstico de MF en un centro de referencia especializado de la ciudad de Cali, Colombia. **Método:** estudio descriptivo de corte transversal que incluyó pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con diagnóstico de MF, definido por biopsia y analizado por un equipo completo de patólogos, oncólogos y dermatólogos, atendidos en los servicios de consulta externa y hospitalización en la clínica Hematooncólogos sede Cali, entre los años 2013-2023. **Resultado:** un total de 21 pacientes cumplió con todos los criterios para ingreso al estudio, el 76 % de ellos eran mujeres, la gran mayoría (14) procedentes de la ciudad de Cali (66%); la mediana de edad fue de 66 años (23-81) y el promedio en meses desde el inicio de los síntomas al diagnóstico fue de 23.2 meses. La gran mayoría de los pacientes se encontraban en estadios tempranos de la enfermedad, la forma de presentación en placas fue la más común (47.6 %) **Conclusiones:** en nuestro estudio se observó una mayor prevalencia de la enfermedad en mujeres, dato particularmente importante porque no es la distribución usual a nivel mundial, con una edad de presentación similar a los estudios globales. Un dato muy importante en nuestro estudio es que el diagnóstico se estableció de forma más temprana comparado con la media global.

* **Autor para correspondencia:** Tomás Andrés Acosta. Residente Medicina Interna, Universidad Libre, Cali, Colombia
Correo electrónico: tomas.acosta15@hotmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.673>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Palabras claves: linfoma, linfoma de células T; neoplasias cutáneas; micosis fungoide; síndrome de Sézary.

Abstract

Mycosis fungoides (MF) is the most common type of cutaneous T-cell lymphoma in adults, with a growing increase in prevalence in some countries, but to date with little information from studies in the Colombian population. **Objective:** To describe the characteristics of a population of patients diagnosed with MF in a specialized reference center in the city of Cali, Colombia. **Methods:** Descriptive cross-sectional study that included patients older than 18 years of age of both sexes with a diagnosis of MF, defined by biopsy and analyzed by a complete team of pathologists, oncologists, dermatologists, treated in the outpatient and hospitalization services in the Hematoncologos , clinic based in Cali, between the years 2013 - 2023. **Result:** A total of 21 patients met all the criteria for entry into the study, 76% of them were women, the vast majority from the city of Cali 14 (66%), the median age was 66 years (23- 81), the average in months from the onset of symptoms to diagnosis was 23.2 months. The vast majority of patients were in early stages of the disease, the presentation in plaques was the most common (47.6%). **Conclusions:** In our study, a higher prevalence of the disease was observed in women, a particularly important fact because it is not the usual distribution worldwide, with an age of presentation similar to that of global studies. A very important fact in our study is that the diagnosis was established earlier compared to the global average.

Keywords: cutaneous lymphoma; lymphoma T cell; neoplasms; mycosis fungoides; Sézary syndrome.

Introducción

Los linfomas cutáneos (LC) son un grupo heterogéneo de trastornos linfoproliferativos malignos que son clasificados dentro de los linfomas no Hodgking.¹ Existen LC primarios y secundarios que engloban muchas entidades diferentes con manifestaciones clínicas, histológicas y pronósticas diversas. Los LC primarios se definen como los linfomas no Hodgking que surgen en la piel sin evidencia de afecciones extracutáneas. Estos representan una entidad heterogénea de neoplasias de células T y neoplasias de células B maduras como la MF y el síndrome de Sézary (SS);² los LC secundarios son infiltrados ganglionares y extraganglionares que tienen un comportamiento muy variable en cuanto a pronóstico y supervivencia.³

La MF representa la forma más frecuente de linfomas cutáneos de célulasT;⁴ la mayoría de los

casos tiene una edad de presentación en adultos alrededor de los 50 años y presenta semejanza clínica con algunas entidades dermatológicas inflamatorias como la dermatitis atópica, psoriasis y vitíligo, lo cual en algunas ocasiones puede retrasar el diagnóstico.⁵

La fisiopatología en la MF deriva de linfocitos T maduros que se alojan en la piel; estos parecen surgir de linfocitos T auxiliares de memoria residentes a nivel cutáneo, a diferencia de los linfocitos T centrales de receptor 4 (CCDR49).⁶ El daño ocasionado por los rayos ultravioleta (UV) asociados a cambios en genes supresores, incluidos la proteína tumoral p53, el inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A) sumado a las anomalías que involucran señales de desarrollo del receptor de células T (TCR)⁷ con inmunofenotipo CD3+CD4+CD7, conllevan a la presentación cutánea clásica de esta entidad.

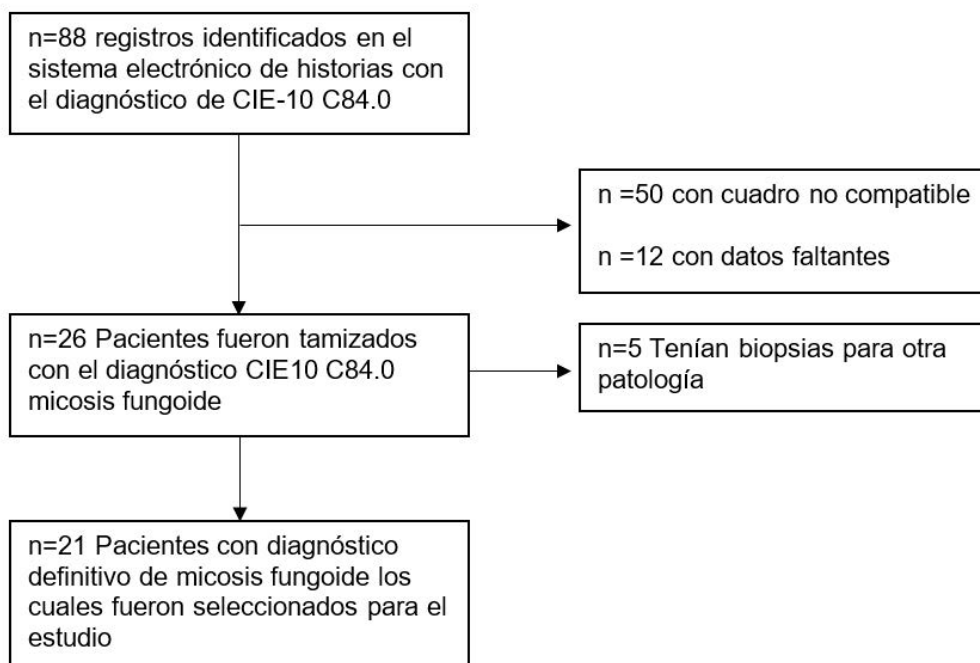
La MF se caracteriza por un curso clínico indolente, con una evolución a largo plazo y manifestaciones típicas en etapa de parche con una progresión variable en la etapa de tumor y un tiempo al diagnóstico de hasta 7.5 años.⁸ Este se debe hacer mediante una correlación clínico-patológica, apoyándose en estudios como citometría de flujo e inmunohistoquímica.

Existe poca evidencia en nuestro medio sobre la enfermedad; tenemos una serie de casos reportada en la ciudad de Medellín⁹ que mostró la experiencia en un grupo de pacientes de población adolescente e infantes, evidenciando que la mayoría se encontraban en etapas tempranas de la enfermedad, con una alta tasa de respuesta al tratamiento. Hasta el 59 % se encontraba en remisión total y 40 % en remisión parcial, abriendo una ventana de información en población colombiana, sin embargo, aún con ausencia de datos en población adulta.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio observacional de cohorte histórica que incluyó pacientes mayores de 18 años de edad de ambos sexos con diagnóstico de micosis fungoide (MF), atendidos en el servicio de consulta externa y hospitalización de la clínica Hematooncólogos en la ciudad de Cali, entre los años 2013 y 2023. Se realizó una búsqueda en el sistema institucional de software de historias clínicas de pacientes con MF cuyo diagnóstico CIE-10 utilizado en la búsqueda fue C84.0, reportado en la historia clínica de ingreso o egreso. Se hizo posteriormente un tamizaje de la información para obtener los diagnósticos definitivos y con el criterio clínico del grupo de hematooncólogos, dermatólogos y patólogos, se incluyó un total de 21 pacientes que cumplieran con las características clínicas y el diagnóstico confirmado por biopsia; lo anterior se encuentra resumido en la Figura 1.

Figura 1.
Inclusión de pacientes al estudio



Se describieron variables epidemiológicas (sexo y edad), clínicas (edad de aparición de los síntomas, tiempo de evolución, edad al momento del diagnóstico confirmado, tipo de lesiones y estadio de gravedad). Se realizó análisis univariado de frecuencias absolutas y relativas, además de tablas para describir las características cualitativas. Respecto a la edad y el tiempo de evolución se describe la mediana y el intervalo.

Resultados

En el período comprendido entre los años 2013 y 2023 en la clínica Hematooncólogos de la ciudad de Cali, fueron filtrados los datos mediante historia clínica. El diagnóstico de MF previamente había sido establecido por médicos expertos en el área de hematooncología, dermatología y patología;²¹ pacientes con diagnóstico de MF se incluyeron en el estudio y se relacionan en la Tabla 1. La mayoría de los pacientes eran procedentes de la ciudad de Cali, 14 en total (66.6 %), dos provenían de la ciudad de Palmira y otros dos de la ciudad de Popayán, cada uno con un porcentaje del (9.5 %); el resto de pacientes provenía de ciudades como Barranquilla, Jamundí y Villarrica. La mediana de edad fue de 66 años, con un tiempo de inicio de síntomas hasta el diagnóstico de 23.2 meses; 15 en total fueron mujeres (76 %) y 6 hombres (24 %). El fenotipo que predominaba era el estadio IB (33 %) seguido del IVB (19 %).

La mayoría de los pacientes se encontraban en estadios tempranos de la enfermedad, estadio IA (9.5 %), donde la manifestación clínica más frecuente fue la aparición de lesiones tipo placa (47.6 %) seguida por aparición de lesiones tumorales (19.0 %) (Figura 2). El resto de lesiones eran compatibles con eritrodermia y algunas lesiones menos típicas; con relación a la distribución, tres pacientes (14.2 %) presentaron lesiones en extremidades superiores (Figura 3), cinco pacientes (23.8 %) presentaron lesiones distribuidas de forma generalizada y cuatro

pacientes (19.0 %) con compromiso en tronco y extremidades (Figura 4). El epidermotropismo fue muy común en esta serie de pacientes, se presentó en el 61.9 % de los casos, con un foliculotropismo en el 28.5 %.

De los 21 pacientes evaluados, tres de ellos (14.2 %) se presentaron con lesiones en forma de SS lo cual nos habla de la baja frecuencia de esta entidad. Al momento de la recolección de datos el 38.0 % de los pacientes ya había fallecido; no se tiene claridad en la historia clínica si la causa del deceso está o no relacionada con la enfermedad.

Dada la naturaleza del estudio no fue posible realizar un seguimiento adecuado con relación al tratamiento recibido por parte de los pacientes, información que podría ser de interés para futuras investigaciones, mediante diseños que permitan realizar un seguimiento más estricto, dado que conocer estos datos en detalle podría tener un impacto en diferentes desenlaces, como diagnóstico oportuno, pronóstico y supervivencia.

Figura 2.

Lesiones tumorales por micosis fungoide



Tabla 1.

Características sociodemográficas y clínicas en 21 pacientes con MF

Características demográficas de la población estudiada	n (%) Valor
Distribución por sexo	
Masculino	6 (24)
Femenino	15 (76)
Distribución geográfica (procedencia)	
Cali	
Palmira	14(66.6)
Popayán	2(9.5)
Barranquilla	2(9.5)
Jamundí	1(4.7)
Villarrica	1(4.7)
	1(4.7)
Edad al diagnóstico -años-, Me(RIC)	66 años (23-81)
Tiempo del inicio de los síntomas al diagnóstico (meses) (DE)	23.2
Estadio al diagnóstico	
IA	2(9.5)
IB	8(33)
IVB	4(19)
Indeterminado	7(33.3)
Zona de distribución (%)	
Extremidades superiores	3(14.2)
Generalizado	5(23.8)
Tronco y extremidades	4(19.0)
Cabeza y extremidades	1(4.7)
Extremidades inferiores	1(4.7)
Extremidades superiores e inferiores	1(4.7)
N/A	3(14.2)
Tipos de lesiones (%)	
Placas	(47.6)
Tumores	(19.0)

Figura 3
Micosis fungoide en extremidades superiores



Figura 4
Micosis fungoide con distribución en tronco



Discusión

La MF es la forma más común del linfoma cutáneo de células T con una edad de presentación cercana a los 50 años;¹⁰ en nuestro estudio la mediana de edad fue de 66 años. Al no contar con estadísticas claras en Colombia este estudio es de gran importancia porque nos permite estimar una prevalencia regional, información valiosa dado el comportamiento en ascenso de la enfermedad en los últimos años. En Estados Unidos se calcula una incidencia de 4.6 por millón de habitantes, con una presentación en este país de mayor frecuencia en los hombres comparado con mujeres, en una proporción (2:1),¹¹ datos que no fueron extrapolables en nuestro estudio donde la mayoría de los pacientes era de sexo femenino (76 %).

La MF tiene un curso lento y progresivo, en las etapas iniciales puede ser similar a otras patologías, lo que le confiere en diferentes series el título de “la gran simuladora” entre las diferentes entidades dermatológicas, con una duración entre los síntomas y el diagnóstico de alrededor de seis años.¹² En nuestro estudio el tiempo transcurrido al diagnóstico fue mucho menor, 23.2 meses, lo cual puede ser explicado dado que los pacientes fueron tratados directamente por un equipo médico especializado, incluyendo un grupo de patólogos con respuesta rápida y asertiva en este tipo de patologías, lo que favorece sin lugar a dudas un diagnóstico en etapa temprana, en este caso estadio IA (9.5 %) y estadio IB (33 %).¹³

Por su parte, el SS puede presentar manifestaciones clínicas particulares desde el inicio del cuadro (eritrodermia, afectación linfática y células neoplásicas circulantes) con afección en individuos de edad avanzada, especialmente en hombres. Clínicamente este síndrome se caracteriza por prurito intenso y descamación, y puede acompañarse de queratodermia palmo-plantar, onicodistrofia y alopecia.⁴ En nuestro

estudio esta condición se presentó en tres pacientes (14.2 %) de los cuales todos eran hombres, lo que se correlaciona con lo descrito en literatura.

El pronóstico de la MF es variable y está directamente relacionado con el estadio de la enfermedad al momento de la confirmación diagnóstica, así como el tipo y extensión de la enfermedad.¹⁴ La supervivencia a diez años es del 100 % en estadios T1, del 67 % en T2, 39 % en T3 y 41 % en T4;¹⁵ es común y muy frecuente encontrar infecciones cutáneas en aquellos pacientes que se encuentran en fase tumoral, especialmente por pseudomonas y estafilococos dado el estado de inmunosupresión.¹⁶

Se han investigado valores pronósticos en pacientes en etapas tempranas y avanzadas;¹⁷ está claro que los pacientes en etapas más tempranas tienen mejor pronóstico si lo comparamos con estadios tardíos. Igualmente se han descrito algunos factores asociados a pronóstico adverso, entre ellos se incluye la edad (>60 años), el sexo (masculino), el tipo de lesión cutánea (placas o foliculotrópicas) y el compromiso ganglionar,¹⁸ con una supervivencia global (SG) a diez años de aproximadamente 90.3 % para los pacientes con bajo riesgo y de 48.9 % en pacientes con alto riesgo.

Al momento de la recolección de los datos 38 % de los pacientes ya había fallecido sin tener claridad de la causa del deceso, lo cual se relaciona con la información aportada por la literatura general. Nuestro estudio incluyó pacientes con diagnóstico más temprano, por lo cual la mortalidad estuvo más cercana al porcentaje de pacientes de bajo grado.

Una de las limitantes de nuestro estudio fue el no tener claridad con relación al tratamiento que recibieron los pacientes; además se trata de una población pequeña a pesar de que incluimos diez años de experiencia en un centro on-

cológico especializado, lo que nos habla de que si bien la MF es la forma más común del linfoma cutáneo de células T, es una entidad poco frecuente de la cual no tenemos datos suficientes en nuestro país. Los hallazgos de nuestro estudio fueron consecuentes con los datos de la literatura mundial. Se necesita un gran estudio retrospectivo basado en un análisis multicéntrico o en la base de datos del sistema nacional de salud para obtener una comprensión integral de las características demográficas, las frecuencias relativas, las presentaciones clínicas y el pronóstico de esta entidad.

Conclusiones

Se informaron 21 casos de MF/SS en un período de diez años en un centro de referencia especializado en hematología en la ciudad Cali, Colombia, el cual reveló datos similares a los documentados en población mundial según la literatura revisada. En nuestro estudio llamativamente se tuvo una proporción mayor en la población femenina, dato particularmente importante porque no es la relación usual descrita y documentamos una edad de presentación similar a los estudios realizados a la fecha. Un dato determinante a resaltar es que se realizó el diagnóstico mucho más temprano que la media mundial, lo que se reflejó en la mortalidad general. Esto abre la necesidad de contar con más información sobre esta entidad, invitando a la realización de más estudios con rigurosidad metodológica que permitan estimar datos más específicos que impacten en el diagnóstico oportuno y manejo específico de esta enfermedad en nuestra población.

Aspectos éticos

Este estudio corresponde a una investigación sin riesgo de acuerdo a la Resolución 8430 de 1993. El Centro de Investigación en Cáncer Hematooncológicos SA (CIHO) dio el aval para la

conducción del estudio. No se ha obtenido ningún consentimiento por escrito de los pacientes, ya que no se incluyen datos identificables en este informe de caso.

Conflictos de interés

Los autores del artículo declaran que no existen posibles conflictos de interés con respecto a la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

Colaboraciones

Tomas Andrés Acosta colaboró en la adquisición y análisis de datos, la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

María Alejandra Obando, Rigoberto Gómez, Emmanuel Orjuela y Lizeth Acosta colaboraron en la concepción y diseño del estudio, adquisición de los datos, análisis de los resultados y la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Tomas Andrés Acosta. Residente Medicina Interna, Universidad Libre, Cali, Colombia.

María Alejandra Obando. Médica General, Universidad Icesi. Médica asistencial Dr. Rigoberto Gómez Gutiérrez.

Rigoberto Gómez. Médico Internista Hematooncólogo y trasplante de médula ósea. Clínica Imbanaco - Hematooncólogos SA.

Emmanuel Orjuela. Residente de Medicina Interna, Universidad Libre, Cali. Grupo interinstitucional en medicina interna GIMI-1.

Lizeth Acosta. Residente de Medicina Inter-

na, Universidad Libre, Cali. Grupo interinstitucional en medicina interna GIMI-1

Referencias

1. Rueda X, Cortés C. Linfomas cutáneos. Experiencia de linfomas cutáneos entre enero de 1995 y abril de 2008 en el Instituto Nacional de Cancerología [Internet]. *Rev Colomb Cancerol*. 2011;15(4):178-189. Disponible en: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/428/280>
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Bertini E, Swerdlow SH, et al. Clasificación de la EORTC de la OMS para los linfomas cutáneos. *Sangre* [Internet]. 2005;105:3768-3785. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3502>
3. Willemze R, Meijer CJ. Clasificación del linfoma cutáneo de células T: de Alibert a la EORTC de la OMS. *J. Cutan Pathol* [Internet]. 2006; 33 Suplemento 1:18-26.
4. Valencia, OJ, Pérez, JM, & Velásquez, MM (2010). Diagnóstico y manejo del linfoma cutáneo de células T de tipo micosis fungoides y síndrome de Sèzary. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica* [Internet]. 2022;18 (4):205-217. Disponible en: <https://www.revista.asocolderma.org.co/index.php/index>
5. Tsianakas A, Kienast AK, Hoeger PH. Infantile-onset cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* [Internet]. 2008 Dec;159(6):1338-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08794.x>
6. Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood* [Internet]. 2010 Aug 5;116(5):767-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/sangre-2009-11-251926>
7. Mirza AS, Horna P, Teer JK, Song J, Akabari R, Hussaini M, Sokol L. *New Insights Into*

- the Complex Mutational Landscape of Sézary Syndrome. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Apr 21;10:514. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00514>
8. Gameiro A, Gouveia M, Tellechea Ó, Moreno A. Childhood hypopigmented mycosis fungoides: a commonly delayed diagnosis. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2014 Dec 23;2014:bcr2014208306. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-208306>
 9. Valencia Ocampo OJ, Julio L, Zapata V, Correa LA, Vasco C, Correa S, Velásquez-Lopera MM. Mycosis Fungoides in Children and Adolescents: A Series of 23 Cases. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* [Internet]. 2020 Mar;111(2):149-156. English, Spanish. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.04.004>
 10. Nanda A, AlSaleh QA, Al-Ajmi H, Al-Sabah H, Elkashlan M, Al-Shemmari S, Demierre MF. Mycosis fungoides in Arab children and adolescents: a report of 36 patients from Kuwait. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2010 Nov-Dec;27(6):607-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01129.x>
 11. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* [Internet]. 2007 Jul;143(7):854-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archderm.143.7.854>
 12. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 May 6;350(19):1978-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra032810>
 13. Rupoli S, Barulli S, Guiducci B, Offidani M, Mozzicafreddo G, Simonacci M, Filosa G, Giacchetti A, Ricotti G, Brandozzi G, Cataldi I, Serresi S, Ceschini R, Bugatti L, Offidani A, Giangiacomi M, Brancorsini D, Leoni P. Low dose interferon-alpha2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. *Cutaneous-T Cell Lymphoma Multicenter Study Group. Haematologica* [Internet]. 1999 Sep;84(9):809-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10477454/> PMID: 10477454.
 14. Smoller, B. Histopathology and genetics of cutaneous Tcell lymphoma. *Hematology / Oncology Clinics of North America* [Internet]. 2003;17:1277-1311 Disponible: [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(03\)00115-1](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(03)00115-1)
 15. Duvic M. Tratamiento actual del linfoma cutáneo de células T. *Dermatology Online Journal*. 2001; 7(1):3
 16. Willemze, R., Jaffe, E. S., Burg, G., Cerroni, L., Berti, E., Swerdlow, S. H., ... & Meijer, C. J. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* [Internet]. 2005;105(10):3768-3785. Disponible: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3502>
 17. Lee H. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood Res* [Internet]. 2023 Apr 30;58(S1):66-82. Disponible en: <https://doi.org/10.5045/br.2023.2023023>
 18. Benton EC, Crichton S, Talpur R, Agar NS, Fields PA, Wedgeworth E, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, Liu P, Robson A, Calonje E, Stefanato CM, Wilkins B, Scarisbrick J, Wain EM, Child F, Morris S, Duvic M, Whittaker SJ. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013 Sep;49(13):2859-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.04.018>

Sarcoma de Ewing extrapulmonar de gran tamaño, un reto diagnóstico. Reporte de caso

Large extrapulmonary Ewing's Sarcoma a diagnostic challenge: case report

- » Gissel Alejandra Burbano Andrade ¹
- » Juan Pablo Rojas Torres ¹
- » Martín Andrés Rosero Ruiz ¹



¹ Centro de Cuidados Cardioneurológicos Pabón, Pasto, Nariño



Recibido el 6 de marzo de 2024; aceptado el 30 de abril de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.692>

Resumen

El sarcoma de Ewing hace parte de los tumores óseos primarios; comúnmente suele localizarse en huesos largos y planos y en menor medida en la pared torácica, no es tan común que presente un tamaño significativamente grande ubicado en la reja costal. Además, cabe resaltar que su pronóstico es inversamente proporcional al tamaño del tumor. **Caso clínico:** presentamos el caso de un paciente afrodescendiente de 11 años, sin antecedentes patológicos, presenta fiebre, dolor pleurítico y disnea. Se toman estudios imagenológicos encontrando en tomografía conjunto a biopsia, tumor en reja costal derecha (13x11 cm). La biopsia confirma tumor de Ewing. Se inicia quimioterapia con mejora significativa en la semana seis. Cirugía oncológica pediátrica resecta el tumor (6x7 cm) en séptimo arco costal, sin complicaciones. Continúa con manejo antineoplásico y mejora clínica al momento en la semana quince. **Conclusión:** se reafirma la importancia de la correlación clínico-patológica; el estudio inmunohistoquímico es fundamental para establecer el diagnóstico definitivo, teniendo en cuenta que las características histológicas son características de este tipo de sarcoma. Son pocos los casos reportados en la literatura, considerando el tamaño inicial del tumor y su reducción después de terapia quimioterapéutica, además del buen desenlace del paciente a la semana quince de quimioterapia.

Palabras clave: sarcoma de Ewing; neoplasias de tejido óseo; unidades de cuidado intensivo pediátrico; quimioterapia.

* **Autor para correspondencia:** Autor para Correspondencia: Gissel Alejandra Burbano. Médica, Centro de Cuidados Cardioneurológicos Pabón. **Correo electrónico:** Gissel970317@gmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.692>

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

Ewing's sarcoma is a type of primary bone tumor, typically found in long and flat bones. It is less frequently located in the thoracic wall. It is noteworthy that the occurrence of a significantly large tumor in the rib cage is uncommon. Additionally, it is important to highlight that the prognosis is inversely proportional to the size of the tumor. **Clinical case:** We present the case of an 11-year-old Afro-descendant patient with no pathological history, presenting with fever, pleuritic pain, and dyspnea. Imaging studies, including a biopsy, revealed a tumor in the right costal arch (13 x 11 cm). Biopsy confirms Ewing's sarcoma. Chemotherapy is initiated with significant improvement by week 6. Pediatric oncological surgery successfully resects the tumor (6x7 cm) in the seventh costal arch with no complications. The patient continues with antineoplastic management and shows clinical improvement by week 12. **Conclusion:** Emphasizing the importance of clinical-pathological correlation, immunohistochemical studies are crucial for a definitive diagnosis, considering the histological characteristics specific to this sarcoma. Few cases in the literature report initial tumor size and its reduction post-chemotherapeutic therapy, highlighting the favorable outcome observed in the patient by week 12 of chemotherapy.

Keywords: Ewing's sarcoma; neoplasms; bone tissue; chemotherapy; intensive care units; pediatrics.

Introducción

El sarcoma de Ewing (SE), un tumor maligno del tejido óseo y/o tejido blando, es una entidad rara que afecta principalmente a niños y adolescentes. Su historia en la literatura médica se remonta a la década de 1920, cuando el patólogo James Ewing describió por primera vez esta neoplasia.¹ Este tipo de cáncer pertenece al grupo de los tumores óseos malignos, constituye el 6-7 % de los cánceres pediátricos. Con una incidencia de 0.6/1.000.000/año^{2,3} se manifiesta generalmente entre los 10 y 15 años, afectando principalmente a los huesos largos y planos. Las localizaciones más comunes son las extremidades (56 %), la pelvis (18 %) y las costillas (17 %).⁴

El pronóstico de la enfermedad varía según la localización y el tamaño de la lesión. Los sarcomas de Ewing (SE) localizados en las extremidades y la pelvis ósea presentan un mejor pronóstico en comparación con otras localizaciones. El pronóstico es inversamente proporcional al tamaño de la lesión.⁵⁻⁸ El sarcoma de Ewing representa el 34 % de todos los casos de tumores óseos malignos, convirtiéndolo en el segundo tipo de tumor más frecuente en esta categoría.⁸⁻¹⁰

A pesar de los avances significativos en la comprensión y el tratamiento de esta patología en los últimos años, este sarcoma sigue siendo un desafío clínico debido a su agresividad y a la alta frecuencia de desarrollo de metástasis. El SE pertenece a la familia de los tumores neuroectodérmicos primitivos y se caracteriza por la presencia de translocaciones cromosómicas específicas, en particular el traslado t(11;22)(q24;q12).¹¹

La descripción inicial de Ewing en 1921 se centró en la observación de tumores óseos que presentaban características histológicas peculiares, incluyendo la presencia de células redondas pequeñas y la ausencia de osteoides.⁶ En su trabajo pionero, Ewing identificó estos tumores como una entidad clínica distinta y los denominó "tumores de células redondas de hueso".¹² El SE se caracteriza por ser un tumor de células pequeñas que se produce en niños y adultos jóvenes. Es más frecuente en hombres que en mujeres y ocurre principalmente en pacientes caucásicos.¹³ Por lo general se podrían presentar como lesión única pudiendo alcanzar gran tamaño y crecer a partir de la pared torácica, huesos planos y la diáfisis de huesos largos.^{14,15}

Desde su primera descripción los enfoques terapéuticos han evolucionado significativamente. El tratamiento tradicional incluye la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia, con esquemas terapéuticos intensivos adaptados a la localización y extensión de la enfermedad.¹⁶ A pesar de estos avances, el sarcoma de Ewing sigue representando un desafío clínico, especialmente en el ámbito pediátrico, donde la enfermedad se presenta con mayor frecuencia. La identificación temprana, el diagnóstico preciso y el manejo multidisciplinario continúan siendo aspectos críticos en la atención de los pacientes pediátricos con sarcoma de Ewing.

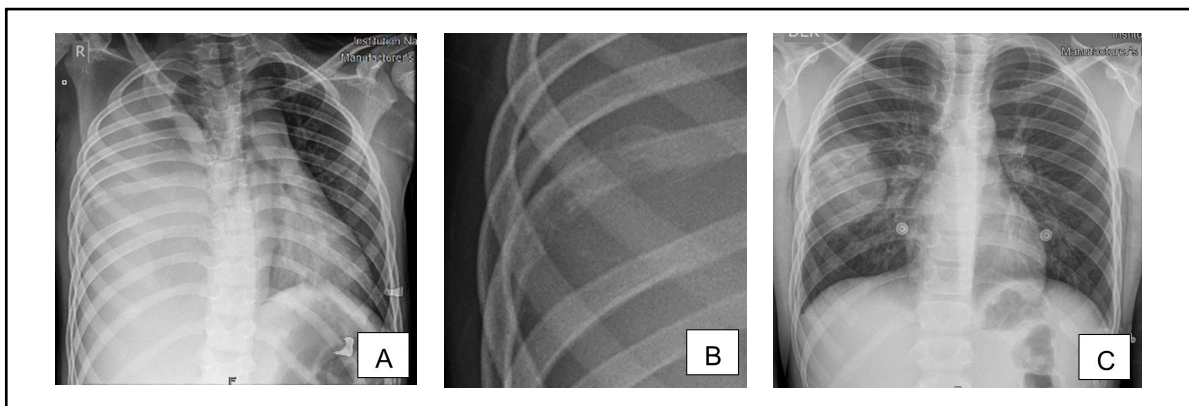
Presentación de Caso

Se presenta el caso de un paciente masculino afrodescendiente de 11 años de edad, procedente de una zona costera del suroccidente de Colombia, sin antecedentes patológicos conoci-

dos, quien consulta en compañía de su padre a un hospital de primer nivel por un cuadro clínico de cinco días de evolución, consistente en alza térmica no cuantificada, asociada a dolor pleurítico intermitente, además de disnea de pequeños esfuerzos por lo cual asiste a servicio de urgencias. Realizan paraclínicos evidenciando hemograma con leucocitosis, neutrofilia, manejan con antipirético, sin embargo, con persistencia de pico febril por lo cual deciden remitir a hospital de segundo nivel, en donde ingresa el paciente en regulares condiciones generales, taquipneico, taquicárdico. Realizan radiografía de tórax con evidencia de radiopacidad (Figura 1) con requerimiento de soporte de oxígeno con máscara de no reinhalación, por lo cual deciden iniciar manejo con cefalosporina de tercera generación y deciden remitir a centro de cuarto nivel. A su ingreso se realizan paraclínicos con aumento de leucocitosis y neutrofilia por lo que se solicitó estudio de imagen tomografía computada (TC) de tórax (Figura 2a y 2b).

Figura 1.

A) Radiopacidad del hemitórax derecho la cual ocupa todo el campo pulmonar desplazando todas las estructuras mediastinales hacia el lado contralateral. B) Se observa toma del séptimo arco costal posterior ipsilateral produciendo lesión osteolítica. C) Se observa una mejoría radiológica respecto a estudios previos, posterior a instauración de quimioterapia.



Se encuentra masa heterogénea predominantemente sólida, de contorno lobulado que compromete el hemitórax derecho primordialmente el lóbulo medio e inferior, midiendo 132x116x105 mm y desplaza las estructuras mediastinales al lado contralateral, por lo cual se

realizó biopsia Trucut compatible con tumor de células pequeñas redondas y azules. Además, la gammagrafía ósea muestra incremento anormal de la captación del séptimo arco costal derecho en su proyección posterior, compatible con proceso osteoblástico activo. Se confirma

diagnóstico con biopsia e inmunohistoquímica, la cual reporta tumor de neuroectodermo primitivo compatible con tumor de Ewing en reja costal derecha. Con base en los estudios de extensión, se consideró una enfermedad localizada, por lo que se decidió inicio de quimioterapia con vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y dexrazoxane. En la semana seis de quimioterapia, se realizó control por imagen, nueva TC de tórax (Figura 2c y 2d), en la cual se muestra una disminución considerable de masa sólida, pues

al momento de la toma presentaba unas medidas de 72x 48mm, por lo que se indicó intervención quirúrgica por parte de cirugía oncológica pediátrica para lograr control local de patología, logrando resección de tumor de reja costal con hallazgos de tumor de aproximadamente 6x7 cm ubicado en segmentos posteriores de séptimo arco costal, sin complicaciones (Figura 3). Se decide continuar con manejo antineoplásico al momento a semana quince con aceptable mejoría clínica de paciente.

Figura 2.

A) Tomografía de tórax contrastada en reconstrucción coronal: masa heterogénea predominantemente sólida de tipo neoplásico, de contorno lobulado, que compromete el hemitórax derecho primordialmente el lóbulo medio e inferior, mide 132x116x105 mm y desplaza las estructuras mediastinales al lado contralateral tipo neoplásica; asociado a líquido pleural en hemitórax ipsilateral. En la ventana para parénquima pulmonar de hemitórax izquierdo sin alteración. Tras la administración del contraste endovenoso muestra captación heterogénea. **B)** Tomografía axial de tórax contrastada ventana ósea: masa hipodensa predominantemente sólida que abarca el séptimo arco costal posterior, produciendo lesión osteolítica. **C)** Tomografía axial de tórax posterior a la sexta semana de quimioterapia: muestra mejoría radiológica respecto a estudio previo con captación escasa del contraste, la cual se muestra con ángulos obtusos. La masa mide 72x48 mm, está localizada hacia el aspecto posterior del lóbulo inferior derecho. **D)** Tomografía axial de tórax contrastada ventana abdomen lesión osteolítica del séptimo arco costal producida por masa neoplásica.

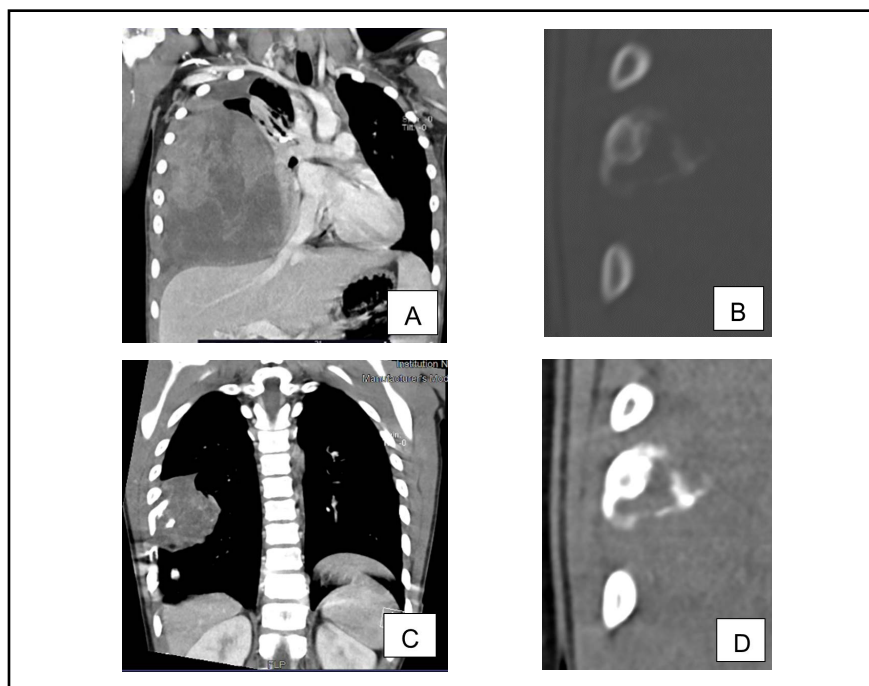
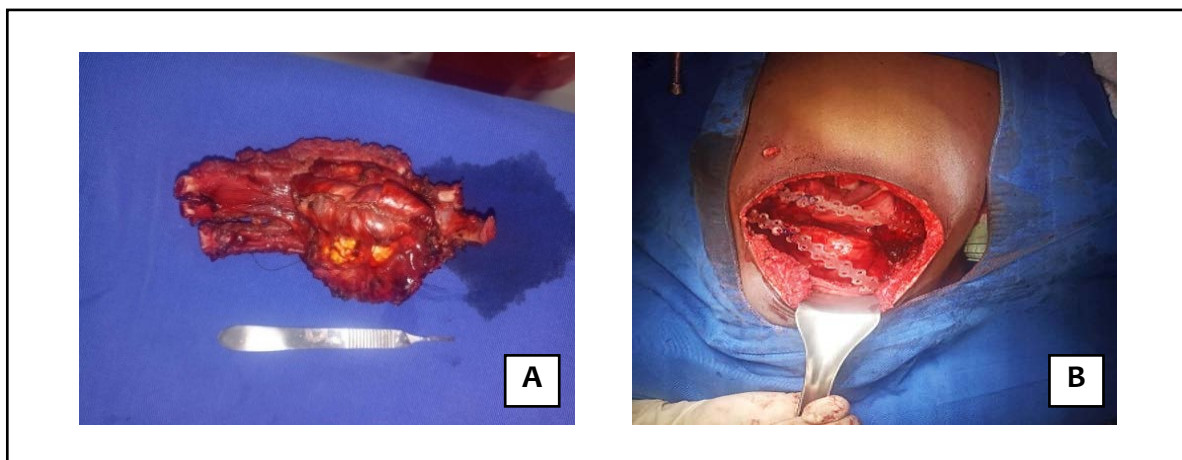


Figura 3.

A) Sarcoma de Ewing en reja costal derecho extraído con éxito. **B)** Toracoplastia con placas reabsorbibles biobridges.



Discusión

Es menester sospechar una neoplasia ante la instauración de dolor insidioso asociado a fiebre y demás signos clínicos, pero es importante basarse en tres pilares fundamentales los cuales son: historia clínica, imágenes diagnósticas si se cuenta con radiografía, tomografía computarizada, resonancia magnética, gammagrafía ósea y biopsia.

Se debe considerar la radiografía como una aproximación para conocer de primera instancia la parte afectada, aunque en sí, la TC permite confirmar la localización de la lesión y estimar su tamaño para plantear una posible resección tumoral, al acercarnos al grado de afectación de las estructuras adyacentes por su posible extensión intratorácica o extratorácica. Además de que puede contribuir para el seguimiento del curso de la lesión con la terapia antineoplásica que se decida instaurar en el paciente.

La translocación $t(11;22)(q24;q12)$ sigue siendo la característica principal en el sarcoma de Ewing en cualquier localización, incluida la región costal. Esta translocación resulta en la fusión del gen *EWSR1* en el cromosoma 22 con

el gen *FLI1* en el cromosoma 11, generando la proteína de fusión *EWSR1-FLI1*.¹⁷ Esta proteína resultante actúa como un factor de transcripción aberrante. Modula la expresión de genes involucrados en la regulación del ciclo celular, la diferenciación celular y la apoptosis, contribuyendo al desarrollo del sarcoma de Ewing en la región costal.¹⁸

Aunque no se cuente con los estudios genéticos pertinentes para sospechar de esta patología, es importante conocer que el diagnóstico definitivo será acompañado de los hallazgos morfológicos inmunohistoquímicos y genéticos moleculares, pero es factible hacer una aproximación clínica con lo que se cuente al momento de la valoración, pues el tratamiento precoz será vital para la evolución clínica posterior del paciente.

Manifestaciones clínicas

Si bien los síntomas no pueden ser claros en todos los casos, los pacientes con SE presentan síntomas locales como formación de masas tumorales, induración, dolor, hinchazón, dilatación venosa e hiperemia. A veces se producen fracturas patológicas debido a metástasis

óseas. En los casos en los que un SE se origina en la pared torácica, a menudo se observa infiltración pleural combinada con pleuresía carcinomatosa.¹⁹

Abordaje diagnóstico

El diagnóstico precoz del sarcoma de Ewing sigue siendo un desafío; a pesar de síntomas similares, las lesiones óseas pseudotumorales y benignas ocurren con mayor frecuencia^{20,21} La literatura apoya que en el abordaje primario del dolor óseo en pediatría se requieren imágenes por resonancia magnética,²² sin embargo, si no se cuenta con este medio, el primer paso será realizar una radiografía la cual puede mostrar destrucción infiltrativa del hueso afectado o si es posible una tomografía computarizada es útil para representar masas de tejido blando extraesqueléticas.²³ Tras la sospecha clínica y la confirmación radiológica existen varias opciones para recuperar el material biológico y lograr un diagnóstico histológico de un tumor sospechoso;²⁴ la precisión de las biopsias es cercana al 100 %.²⁵ Histológicamente el SE tiene un patrón sólido de crecimiento y está compuesto de pequeñas células monomórficas con núcleos redondos.²⁶ La característica distintiva del sarcoma de Ewing es la presencia de células redondas azules y pequeñas (CRAP, por sus siglas en inglés). Estas son pequeñas, redondas y tienen núcleos azules uniformes con poco citoplasma. Las células pueden formar estructuras sólidas y compactas;²⁷ la presencia de CRAP es fundamental para el diagnóstico de sarcoma de Ewing y sugiere la posible translocación t(11;22) que da lugar a la fusión EWSR1-FLI1.²⁸

La inmunohistoquímica puede ser utilizada para confirmar el diagnóstico. Las células tumorales de sarcoma de Ewing a menudo expresan marcadores como CD99 y FLI1.

La positividad para CD99 y FLI1 en la inmuno-

histoquímica es consistente con el diagnóstico de sarcoma de Ewing y puede ayudar a diferenciarlo de otras neoplasias.²⁹

Tratamiento

La radioterapia había sido el tratamiento estándar para el SE y hasta la década de 1960 la radioterapia o la cirugía eran los únicos tratamientos.³⁰ Actualmente se trata de manera multidisciplinaria e incluye quimioterapia, cirugía y radioterapia. Si se considera que un tumor es difícil de extirpar con un margen adecuado se administra quimioterapia preoperatoria y se realiza radioterapia postoperatoria si el margen logrado mediante la cirugía es inadecuado para el control local.³¹ La quimioterapia sistémica es un componente clave del tratamiento. Es administrada antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor y después de la cirugía para eliminar células tumorales residuales. Los regímenes de quimioterapia suelen incluir agentes como doxorubicina, ifosfamida, vincristina y etopósido.²¹

Ahora bien, enfocándose en el sarcoma de Ewing torácico primario el cual se origina predominantemente en las estructuras óseas de la pared torácica, el objetivo de la cirugía es la resección completa del tumor. Se realiza después de la quimioterapia de inducción para obtener reducción del tumor y facilitar las resecciones completas, minimizando la necesidad de radioterapia.³² Se recomienda la resección completa de las estructuras óseas inicialmente afectadas, mientras que la resección de los tejidos blandos se guía por las imágenes posteriores a la quimioterapia y los hallazgos intraoperatorios. El alcance de la resección de la pared torácica es un tema de debate. Mientras que algunos autores se declinan por la extirpación completa de la costilla afectada junto con costillas adyacentes,^{33,34} otros recomiendan la resección únicamente de la costilla afectada.^{35,36} Puede ser

necesaria la reconstrucción de la pared torácica para cubrir los defectos de la pared torácica y preservar la mecánica respiratoria dependiendo del tamaño y localización del defecto de la pared torácica; se suele realizar combinando materiales sintéticos y/o colgajos músculocutáneos pediculados/libres. Sin embargo, el cierre primario de los tejidos blandos es posible en la mayoría de los casos.³⁷ Su pronóstico dependerá del tamaño tumoral, la respuesta al tratamiento y demás comorbilidades.³⁹

Conclusiones

El sarcoma de Ewing es altamente maligno y agresivo, se puede expresar tanto en tejido blando, tejido óseo o como en este caso en región torácica. Si bien su incidencia no es tan alta, la mortalidad dependiendo de su tamaño lo es, por ende, es importante tener sospecha clínica o redireccionar el manejo. Sus manifestaciones iniciales no pueden estar tan claras, pues su inicio es insidioso y puede confundirse con otras patologías o sumarse a las mismas. La realización de una radiografía de tórax como aproximación al diagnóstico es el paso inicial a tomar, pues nos puede orientar qué patología puede estar causando la sintomatología, además de la presencia de lesiones osteolíticas propias de este sarcoma. Su diagnóstico completo se basará en la historia clínica, tomografía, biopsia y estudio inmunohistoquímico; aunque hay otros estudios genéticos, los anteriormente mencionados tienen mayor aplicabilidad en la práctica clínica. Su tratamiento se basará dependiendo del tamaño del tumor, si como en este caso es un tumor bastante extenso, se tratará de iniciar con quimioterapia y/o radioterapia para lograr controlar su extensión. Una vez se logre lo anteriormente mencionado, se considera exéresis del tumor y el seguimiento de las terapias instauradas por oncología para eliminar posibles células residuales potencialmente oncogénicas.

Aspectos éticos

Este estudio contó con la aprobación del Área de Investigación del Centro de Cuidados Cardioneurovasculares Pabón. El paciente tenía consentimiento informado expreso para la revisión de sus datos clínicos e imágenes diagnósticas.

Conflictos de Interés

Los autores del artículo declaran no tener ningún conflicto de interés al publicar el manuscrito en la Revista.

Financiación

Los autores declaran no recibir patrocinio para la publicación de este artículo.

Colaboraciones

Todos los autores contribuyeron en la adquisición, el diseño del artículo y el análisis de los resultados de este caso.

Biografía de autores

Gissel Alejandra Burbano. Médica, Centro de Cuidados Cardioneurovasculares Pabón.

Juan Pablo Rojas. Intensivista Pediatra, Centro de Cuidados Cardioneurovasculares Pabón.

Martín Andrés Rosero. Médico, Centro de Cuidados Cardioneurovasculares Pabón.

Referencias

1. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. Proc

- NY Path Soc. 1921;21:17-24
2. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al, editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute. SEER Program. NIH Pub No 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
 3. Muñoz Villa A. Tumores óseos malignos. En: Madero López L, Muñoz Villa A, editores. Hematología y oncología pediátricas 1ª ed. Madrid: Ediciones Ergón; 1997. p. 557-72.
 4. Casey D, et al. Irinotecan and temozolamide for Ewing sarcoma: The Memorial Sloan.
 5. Kettering Experience. Pediatric Blood Cancer. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.22206>
 6. López Guerra JL, Márquez-Vega C, Ramírez-Villar GL, et al. Prognostic factors for overall survival in pediatric patients with Ewing sarcoma of bone treated according to multidisciplinary protocol. Clin Transl Oncol. 2012 Apr;14(4):294-301 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-012-0798-y>
 7. Jagodzińska-Mucha P, Ługowska I, Świtaj T, et al. The clinical prognostic factors and treatment outcomes of adult patients with Ewing sarcoma. Int J Clin Oncol. 2020 Nov;25(11):2006-2014. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01741->
 8. Umeda K, Miyamura T, Yamada K, et al. Prognostic and therapeutic factors influencing the clinical outcome of metastatic Ewing sarcoma family of tumors: A retrospective report from the Japan Ewing Sarcoma Study Group. Pediatr Blood Cancer. 2021 Mar;68(3):e28844. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.28844>
 9. Karski EE, McIlvaine E, Segal MR, et al. Identification of Discrete Prognostic Groups in Ewing Sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2016;63(1):47-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.25709>
 10. Tortajada JF, García JAO, Claudio Morales L, Castell JG, Perales VM, Casas LM. Factores de riesgo para los tumores óseos malignos pediátricos. Anales de Pediatría. 2005;63:537-547. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(05\)70254-X](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(05)70254-X)
 11. Yaw KM. Pediatric bone tumors. Semin Surg Oncol. 1999;16:173-83. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2388\(199903\)16:2<173::aid-ssu8>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2388(199903)16:2<173::aid-ssu8>3.0.co;2-g)
 12. Delattre O, Zucman J, Plougastel B, et al. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumors. Nature. 1992;359(6391):162-165. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/359162a0>
 13. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. Proc NY Pathol Soc. 1921;21:17-24
 14. Paz-Gómez FJ. Tumor de células pequeñas redondas y azules: abordaje diagnóstico. Med Sur. 2004;11(1):13-19.
 15. Mai Lan H, Hidalgo A, Gutiérrez F. Avances en Diagnósticos por Imágenes: Patología Pleural. Ediciones Journal 2009; pág 86.3.
 16. Sánchez C. Tumores Torácicos. Tratado de Neumología Infantil. Cobos N, Pérez EG. Ergón 2003; pág. 912-9.
 17. Scocci G, Deibert C, Böhm S, et al. Impact of surgery on survival in patients with Ewing sarcoma: meta-analysis. Eur J Cancer. 2007;43(13):1998-2005.
 18. Urano F, Umezawa A, Yabe H, et al.: Molecular analysis of Ewing's sarcoma: another fusion gene, EWS-E1AF, available for diagnosis. Jpn J Cancer Res. 1998;89(7):703-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1998.tb03274.x>
 19. Kitagawa R, Niikura Y, Becker A, Houghton PJ, Kitagawa K. EWSR1 maintains centromere identity. Cell Rep. 2023 Jun 27;42(6):112568. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112568>
 20. Patterson FR, Basra SK. Ewing's sarcoma. In: Schwartz HS, editor. Orthopaedic knowledge update: musculoskeletal tumors 2. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2007. pp. 175-183.
 21. Ulaner G, Hwang S, Landa J, Lefkowitz RA,

- Panicek DM. Tumores musculoesqueléticos y afecciones similares a tumores: errores comunes y evitables en las imágenes en pacientes con cáncer conocido o sospechado: Parte B: Imitaciones malignas de tumores benignos. En *T. Ortopédico*. 2013;37:877-882. doi: 10.1007/s00264-013-1824-6.
22. Sabate JM, Franquet T, Parellada JA, Monill JM, Oliva E. Malignant neuroectodermal tumors of the chest wall (Askin tumors): CT and MR findings in eight patients. *Clinical Radiology* 1994;49:634-8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0009-9260\(05\)81882-3](https://doi.org/10.1016/S0009-9260(05)81882-3)
 23. Daniel A., Jr., Ullah E., Wahab S., Kumar V., Jr. Relevance of MRI in prediction of malignancy of musculoskeletal system-a prospective evaluation. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2009;10:125. doi: 10.1186/1471-2474-10-125.
 24. Wenaden A.E., Szyzsko T.A., Saifuddin A. Imaging of periosteal reactions associated with focal lesions of bone. *Clin. Radiol*. 2005;60:439-456. doi: 10.1016/j.crad.2004.08.017.
 25. Exner GU, Kurrer MO, Mamisch-Saupe N., Cannon SR Las tácticas y técnicas de la biopsia musculoesquelética. *EFORT Abierto Rev*. 2017;2:51-57. doi: 10.1302/2058-5241.2.160065.
 26. Mitsuyoshi G., Naito N., Kawai A., Kunisada T., Yoshida A., Yanai H., Dendo S., Yoshino T., Kanazawa S., Ozaki T. Diagnóstico preciso de lesiones musculoesqueléticas mediante biopsia con aguja gruesa. *J. Cirugía Oncol*. 2006;94:21-27. doi: 10.1002/jso.20504.
 27. Marcilla D., Machado I., Grunewald TGP, Llombart-Bosch A., de Alava E. Análisis (inmuno)histológico del sarcoma de Ewing. *Métodos Mol. Biol*. 2021;2226:49-64. doi: 10.1007/978-1-0716-1020-6_5.
 28. Paz-Gómez FJ. Tumor de células pequeñas redondas y azules: abordaje diagnóstico. *Med Sur*. 2004;11(1):13-19.
 29. Folpe AL, Goldblum JR, Rubin BP, Shehata BM, Liu W, Dei Tos AP, Weiss SW. Morphologic and immunophenotypic diversity in Ewing family tumors: a study of 66 genetically confirmed cases. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(8):1025-1033. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000167056.13614.62>
 30. Alava E, Kawai A, Healey JH, et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1248-1255. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1248>
 31. Cripe TP. Sarcoma de Ewing: una ventana epónima a la historia. *Sarcoma*. 2011; 457532. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2011/457532>.
 32. Ozaki, T. Diagnosis and treatment of Ewing sarcoma of the bone: A review article. *Journal of Orthopaedic Science*. 2015;20(2),250-263. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00776-014-0687-z>
 33. Shamberger RC, Grier HE Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo de la pared torácica. *Semin Pediatr Cirugía*. 2001;10:153-160. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/spsu.2001.24699>.
 34. Sabanathan S., Salama FD, Morgan WE, Harvey JA Tumores primarios de la pared torácica. *Ana Torácico Cirugía*. 1985;39:4-15. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)62515-5](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)62515-5).
 35. Saenz NC, Hass DJ, Meyers P, Wollner N, Gollamudi S, Bains M, LaQuaglia MP. Sarcoma de Ewing pediátrico de la pared torácica. *J Pediatr Cirugía*. 2000;35: 550-555. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/jpsu.2000.0350550>.
 36. Hayes FA, Thompson EI, Meyer WH, Kun L, Parham D, Rao B, Kumar M, Hancock M, Parvey L, Magill L, et al. Terapia para el sarcoma óseo de Ewing localizado. *J Clin Oncol*. 1989;7:208-213. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.2.208>.
 37. Hayes FA, Thompson EI, Meyer WH, Kun L, Parham D, Rao B, Kumar M, Hancock M, Parvey L, Magill L, et al. Terapia para el sarco-

- ma óseo de Ewing localizado. *J Clin Oncol*. 1989;7:208–213. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.2.208>.
38. Collaud S, Stork T, Dirksen U, Pottgen C, Hegedus B, Schildhaus HU, Bauer S, Aigner C. Tratamiento quirúrgico para el sarcoma primario de la pared torácica: un estudio de una sola institución. *J Cirugía Res*. 2020;260:149-154. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.11.078>.
39. DuBois SG, Krailo MD, Gebhardt MC, et al. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2015;121(3):467-475. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.29065>



Leucemia promielocítica y sangrado cerebral: una mirada más allá de lo evidente. Reporte de caso

Promyelocytic leukemia and brain bleeding: A look beyond the obvious. Case report

» Kelly Johana Paz Amador¹



» María Alexandra Pérez Sotelo¹



» Alexander Reyes Lobo¹



» Norma Barajas¹



» Sara Marcela González Amador²



¹ Hospital Internacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

² Organización Keralty

Recibido el 2 de diciembre de 2023; aceptado el 14 de mayo de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.682>

Resumen

Las malformaciones cavernosas cerebrales son usualmente asintomáticas, sin embargo, en algunas ocasiones pueden ocasionar cefalea, convulsiones, signos neurológicos focales y hemorragias intraparenquimatosas o subaracnoideas espontáneas. Las malformaciones cavernosas son cavidades capilares anómalas, anormalmente dilatadas y rodeadas de una fina capa de endotelio anormal, se localizan dentro del tejido nervioso pero independiente de él. Es un hallazgo clínico-radiológico poco usual, aún más en niños y con otras comorbilidades como la leucemia promielocítica, cuya asociación hasta el momento, no se ha descrito en la literatura. **Caso clínico:** describimos el caso de una paciente adolescente, con diagnóstico de leucemia promielocítica y sangrado cerebral asociado a cavernomatosis. Se proponen pautas de diagnóstico y manejo a propósito del caso. **Conclusión:** con la disponibilidad de nuevos y mejores métodos diagnósticos, hoy en día es posible hacer enfoques clínicos más precisos que impactarán en la supervivencia de pacientes con enfermedades de manejo complejo.

Palabras clave: hemangioma cavernoso; sistema nervioso central; leucemia promielocítica aguda; adolescente; cefalea; hemorragias intracraneales.

* **Autor para correspondencia:** Kelly Johana Paz. Hematóloga y Oncóloga Pediatra. Hospital Internacional de Colombia.

Correo electrónico: kellypaz@fcv.org

<https://doi.org/10.51643/22562915.682>

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

Cerebral cavernous malformations are usually asymptomatic, however, in some cases they can cause headache, seizures, focal neurological signs, and spontaneous intraparenchymal or subarachnoid hemorrhages. Cavernous malformations are anomalous capillary cavities, abnormally dilated and surrounded by a thin layer of abnormal endothelium, located within the nervous tissue but independent of it. It is an unusual clinical-radiological finding, even more so, in children and with other comorbidities such as promyelocytic leukemia, whose association, to date, has not been described in the literature. **Clinical case:** we describe the case of a teenage patient, with a diagnosis of promyelocytic leukemia and cerebral bleeding associated with cavernomatosis. Diagnostic and management guidelines are proposed regarding the case. **Conclusion:** Today, with the availability of new and better diagnostic methods, it is possible to make more precise clinical approaches that will impact the survival of patients with diseases that require complex management.

Keywords: cerebral cavernous malformation, central nervous system, acute promyelocytic leukemia, teenager, headache, intracranial hemorrhages.

Introducción

Las malformaciones cavernosas cerebrales son malformaciones del sistema nervioso central (SNC) compuestas por vasos sinusoidales dilatados que pueden presentarse en cualquier parte del neuroeje, predominantemente a nivel supratentorial y subcortical (80 %).¹

Este tipo de malformaciones afecta alrededor del 0.5 % de la población general^{2,3} y la cuarta parte de ellas se producen en la infancia.^{4,5} En la mayoría de los casos son asintomáticas, sin embargo, se pueden manifestar como convulsiones, hemorragia, déficit neurológicos y cefalea.⁶ Los casos pediátricos pueden tener una presentación e historia natural diferente a la de los adultos.

Presentación del caso

Femenina de 15 años de edad sin antecedentes patológicos de importancia, consulta a urgencias por presentar fiebre, metrorragia y aparición espontánea de hematomas en piel, hemograma con evidencia de hiperleucocitosis

(125.000 u/L leucocitos), anemia (hemoglobina 9.5 g/dL) y trombocitopenia (plaquetas 55.000 u/L).

Posteriormente se realiza citometría de flujo (HLA-DR negativo, CD117 negativo/positivo, CD15 negativo/positivo, cyMPO positivo), concordante con leucemia promielocítica aguda (LPMA), FISH para PML/RARa t (15;17)(q22;q21) positiva. Se inicia quimioterapia esquema COG AAML1331 rama de alto riesgo, con valores fluctuantes de fibrinógeno entre 86 y más de 200 mg/dL, requiriendo transfusiones para llegar a metas mayores de 200 mg/dL.

Al séptimo día de quimioterapia, presenta cuadro de cefalea de difícil control asociado a náuseas, vómitos y disminución de agudeza visual. Se realiza tomografía axial computarizada (TAC) cerebral simple que reporta múltiples focos de hemorragia aguda supra e infratentorial.

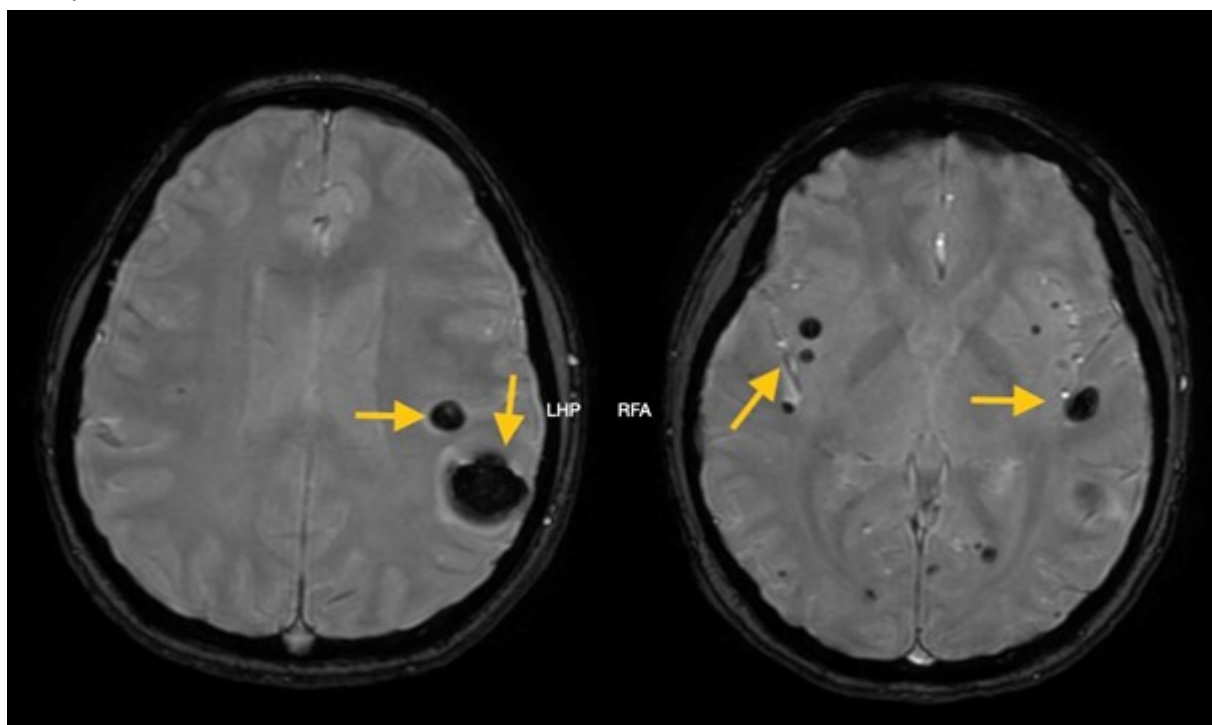
Posteriormente se realiza resonancia magnética cerebral, evidenciando múltiples lesiones nodulares hipointensas en susceptibilidad magnética, algunas hipointensas homogéneamente en T2 y otras con leve heterogeneidad en dicha secuencia, sin hiperintensidad asociada en T1.

Además, dos de ellas localizadas en los lóbulos frontal y parietal izquierdos, con franco edema adyacente (Figura 1). Es valorada en conjunto por neurología y radiología, considerando cuadro de cavernomatosis cerebral múltiple, con clasificación de Zabramski tipos II y III, observando signos de sangrado reciente en las lesiones parietal y frontal izquierdas.

Se dio manejo con transfusiones para llegar a metas hematólogicas y se continuó observación neurológica, aunque sin intervenciones quirúrgicas. Cabe aclarar que esta paciente no presentó síndrome de diferenciación.

Figura 1.

Resonancia magnética cerebral, cortes axiales potenciados en susceptibilidad magnética. Se evidencian varias lesiones nodulares hipointensas (flechas) en relación con malformaciones cavernosas múltiples.



Paciente con curso estable sin déficit neurológico; posterior al episodio de sangrado en sistema nervioso central (SNC) se da continuidad al protocolo de quimioterapia. Se realiza profilaxis con quimioterapia intratecal de acuerdo a protocolo, en total recibió doce quimioterapias intratecales.

Como dato de importancia, al reinterrogatorio la madre refiere que la hermana había sido llevada a cirugía de epilepsia secundaria a un cavernoma cortico-subcortical. Dado este ante-

cedente y la presencia de múltiples lesiones, se consideró cavernomatosis familiar.

Discusión

La leucemia promielocítica suele debutar con coagulopatías de consumo y sangrados que ameritan tratamientos inmediatos, con la oportunidad de uso de medicamentos específicos que modifiquen la traslocación ^{15,17} (relacionada con PML RARA). Lo más interesante en el caso

que exponemos, es la asociación de leucemia promielocítica con la malformación cavernosa, conociendo que la leucemia promielocítica aguda representa solo el 10 a 15 % de los casos de leucemia recién diagnosticados.

La incidencia de malformaciones vasculares (malformación arteriovenosa, malformación cavernomatosa, angioma venoso, telangiectasia capilar) del sistema nervioso central se sitúa alrededor del 3-7 % en la población general. Las malformaciones cavernosas comprenden del 8 al 15 % de todas las malformaciones vasculares intracraneales y espinales, tanto en los estudios de autopsias como en los estudios de resonancia magnética. La prevalencia de malformaciones cavernosas es de alrededor del 0.5 %. La incidencia máxima de presentación suele ser entre la tercera y cuarta década y, alrededor del 25 % de todos los casos son menores de 18 años.^{1,2,5}

Se cree que los casos pediátricos difieren de los adultos en algunas características como la predisposición al crecimiento, las tasas de sangrado y las características radiológicas.^{1,3}

En población pediátrica la distribución suele ser bimodal, teniendo picos de mayor incidencia entre los 0 a 3 años y luego de 11 a 16 años.⁷ Entre los factores de riesgo se deben tener en cuenta los factores genéticos. La historia familiar es un factor de riesgo bien conocido; se estima que una proporción de los casos familiares llega casi al 50 % en pacientes hispanoamericanos y cerca de 10-40 % en otras poblaciones. Los estudios genéticos han identificado tres genes responsables de la forma hereditaria de manera autosómica dominante: CCM1/KRIT1, CCM2/MGC4607 y CCM3/PDCD10. Los casos familiares tienen una propensión a la multiplicidad y crecimiento de las lesiones. La proporción de casos familiares oscila entre 0 y 26.3 % en diferentes estudios pediátricos.^{7,8}

Las malformaciones cavernosas tienen un comportamiento dinámico,⁹ pueden formarse de novo y cambiar su comportamiento en el tiempo como resultado de un sangrado repetitivo. Se ha postulado que el aumento de la presión venosa, secundario a una lesión hemorrágica inicial, se relaciona con su crecimiento y diapedesis de células sanguíneas, y luego el desarrollo de una lesión lobulada multiquística, siendo esta la cascada de eventos que subyacen a la formación de novo de malformaciones cavernosas más complejas, particularmente en casos no familiares.

Diversas series clínico radiológicas revelan que hasta un 40 % de los pacientes con cavernomatosis se encuentran asintomáticos.⁹ Las presentaciones clínicas clásicas incluyen convulsiones (23-50 %), cefalea (6-52 %), déficit neurológico focal (20-45 %) o hemorragias (9-56 %); la cefalea aislada como síntoma revelador no suele ser el debut usual y tiende a presentarse concomitante con otros síntomas.⁶

La historia natural estima que pacientes sin antecedentes claros de hemorragia, pero con la malformación tienen una tasa de hemorragia anual del 0.6 al 2 %, mientras que aquellos con hemorragia previa tiene una tasa mayor (4.5 a 22 %).⁶

Aspectos radiológicos

Las malformaciones cavernosas (MC) o cavernomas hacen parte del grupo de malformaciones vasculares cerebrales, como ya se mencionó. El sangrado recurrente que pueden presentar estas lesiones, explica el hallazgo radiológico de un anillo hipointenso de hemosiderina en resonancia magnética.⁹

Las MC constituyen una entidad interesante. A diferencia de otras condiciones, no hay reportes de MC en la antigüedad y son lesiones en general angiográficamente ocultas.¹⁰

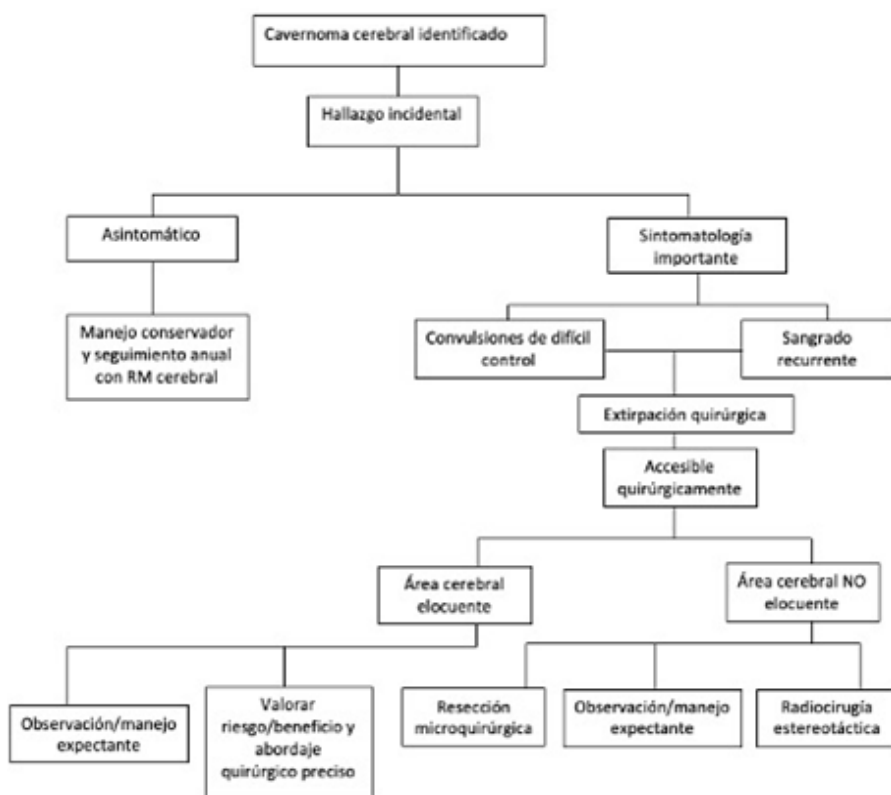
La RM es el estudio de elección para su detección y caracterización.^{10,11} La tomografía tiene una sensibilidad del 30-50 %; en la TC las MC pueden aparecer como lesiones levemente hiperdensas respecto al parénquima cerebral,⁹ como ocurre en nuestro caso. En la RM la apariencia de las MC puede ser variable debido al estadio de la hemorragia asociada pero, en general, esperamos ver una lesión de baja intensidad de señal en la secuencia T2 y francamente hipointensa en secuencias de T2 eco gradiente y susceptibilidad magnética (SWI), siendo estas dos secuencias las más sensibles para su diagnóstico.^{9,12} También pueden tener una apariencia que ha sido descrita en palomitas de maíz (popcorn lesions en la literatura anglosajona). Adicionalmente, los cavernomas suelen ser de baja señal en difusión, por lo que esta secuencia también podría ser de ayuda para su diagnóstico.¹³

Teniendo en cuenta su aspecto radiológico en RM, las MC han sido categorizadas según la clasificación de Zabramski (originalmente de I a IV), encontrando una correlación entre el tipo de lesión según esta clasificación y el riesgo de sangrado o convulsión.^{14,15}

Tratamiento

Se dispone de varias opciones de manejo: conservador, resección quirúrgica y radiocirugía estereotáctica. Su elección dependerá de varios factores como: tipo de hallazgo, presentación clínica, gravedad de la presentación clínica¹⁶ y, en cuanto al abordaje quirúrgico, este dependerá de la localización y afección de área elocuente, entre otros (Figura 2).

Figura 2.
Algoritmo de abordaje en tratamiento de cavernomatosis cerebral



Los cavernomas de ubicación supratentorial tienen como primera opción el manejo quirúrgico, debido a que las complicaciones más frecuentes son las convulsiones de difícil control, así como las lesiones que cursan con sangrados recurrentes que deben extraerse con el fin de prevenir déficit neurológico progresivo y/o permanente.

Respecto a la radiación estereotáctica como manejo para cavernomas,¹⁷ se considera una opción para lesiones sintomáticas que no son candidatas para extirpación quirúrgica como lesiones del tronco encefálico o lesiones en áreas elocuentes cerebrales, sin embargo, no hay suficientes investigaciones que apoyen el verdadero beneficio y las limitaciones de dicha técnica,¹⁸ ya que entre sus riesgos están hemorragia, edema y aumento de episodios convulsivos.

Conclusiones

La cavernomatosis cerebral es la segunda malformación vascular del sistema nervioso central, sin embargo, su prevalencia no supera en las distintas series descritas el 0.5 % en la población general.^{2,3}

En la población pediátrica su diagnóstico se describe en las diferentes series alrededor de un 25 % de los casos de malformaciones vasculares, la mayoría de los casos asintomáticos, otras veces se presentan con cefalea o convulsiones;⁶ también se han descrito casos asociados a lesiones cutáneas. Resulta interesante la asociación de estas malformaciones con el antecedente de radioterapia en pacientes oncológicos previamente tratados, hallazgo que se puede encontrar décadas después.

La consejería genética se recomienda en estos casos; es importante indagar sobre la asociación familiar dado que pueden presentarse mutaciones en genes específicos, en el caso de nuestra paciente existe una cavernomatosis

familiar. Nuestro caso es de gran importancia puesto que, para nuestro conocimiento, no se han descrito hasta el momento en la literatura casos de leucemia promielocítica aguda asociados con cavernomatosis cerebral. Es importante destacar que la leucemia promielocítica presenta alto riesgo de complicaciones hemorrágicas, sobre todo al debut de la enfermedad y más con los hallazgos de neuroimágenes de la paciente en mención, que pudieron generar confusión con otras causas de eventos hemorrágicos cerebrales, lo cual puede generar interrupciones en el tratamiento. El manejo puede ser expectante o abordaje quirúrgico,¹⁶ hasta la posibilidad de radioterapia en casos seleccionados.

En el caso de nuestra paciente, dada la multifocalidad de lesiones y asociación con una enfermedad de base con alto riesgo de sangrado y complicaciones hemorrágicas y trombóticas, se prefirió un manejo conservador con un adecuado desenlace.¹⁸ Podríamos inferir que por la fisiopatología per se de ambas condiciones, el riesgo de sangrado de las lesiones cerebrales se incrementa, sin embargo, no hay datos al respecto. Lo anterior genera también un interés adicional para próximas investigaciones médicas en estas patologías tan complejas.

Aspectos éticos

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

Fuente de financiación

Los autores declaran no haber tenido financiación de ningún tipo para la publicación de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para la publicación de este artículo.

Colaboraciones

Todos los autores colaboraron desde la concepción y diseño del estudio hasta la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Kelly Johana Paz. Hematóloga y Oncóloga Pediatra, Hospital Internacional de Colombia

María Alexandra Pérez. Hematóloga y Oncóloga Pediatra, Hospital Internacional de Colombia.

Alexander Reyes. Médico, Radiólogo, Hospital Internacional de Colombia.

Norma Barajas. Médica, Pediatra, Neuropediatra, Hospital Internacional de Colombia.

Sara Marcela González. Médica general, Organización Keralty.

Referencias

1. Günel M, Awad IA, Finberg K, Steinberg GK, Craig HD, Cepeda O, et al. Genetic heterogeneity of inherited cerebral cavernous malformation. *Neurosurgery* [Internet]. 1996;38(6):1265-71. Disponible en: <https://doi:10.1227/00006123-199606000-00059>
2. Acciarri N, Galassi E, Giulioni M, Pozzati E, Grasso V, Palandri G, et al. Cavernous malformations of the central nervous system in the Pediatric Age Group. *Pediatric Neurosurgery* [Internet]. 2009;45(2):81-104. Disponible en: <https://doi:10.1159/000209283>
3. Mottolese C, et al. Central nervous system cavernomas in the Pediatric Age Group. *Neurosurgical Review* [Internet]. 2001;24(2-3):55-71. Disponible en: <https://doi:10.1007/pl00014581>
4. Perrini P, Lanzino G. The Association of Venous Developmental Anomalies and cavernous malformations: Pathophysiological, diagnostic, and surgical considerations. *Neurosurgical Focus* [Internet]. 2006;21(1):1-4. Disponible en: <https://doi:10.3171/foc.2006.21.1.6>
5. Petersen TA, et al. Familial versus sporadic cavernous malformations: Differences in developmental venous Anomaly Association and Lesion Phenotype. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2009;31(2):377-382. Disponible en: <https://doi:10.3174/ajnr.a1822>
6. Rigamonti, D. et al. The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *Journal of Neurosurgery* [Internet]. 1987;67(4):518-524. Disponible en: <https://doi:10.3171/jns.1987.67.4.0518>
7. Labauge P, et al. Genetics of cavernous angiomas. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2007;6(3):237-244. Disponible en: [https://doi:10.1016/s1474-4422\(07\)70053-4](https://doi:10.1016/s1474-4422(07)70053-4)
8. Scott RM, et al. Cavernous angiomas of the central nervous system in children. *Journal of Neurosurgery* [Internet]. 1992;76(1):38-46. Disponible en: <https://doi:10.3171/jns.1992.76.1.0038>
9. Cortés Vela JJ, et al. Malformaciones Cavernosas Intracraneales: Espectro de manifestaciones neurorradiológicas. *Radiología* [Internet]. 2012;54(5):401-409. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.rx.2011.09.016>
10. Idiculla PS, et al. Cerebral cavernous malformations, developmental venous anomaly, and its coexistence: A Review. *European Neurology* [Internet]. 2020;83(4):360-368.

- Disponibile en: <https://doi:10.1159/000508748>
11. Zafar A, et al. Familial cerebral cavernous malformations. *Stroke* [Internet]. 2019;50(5):1294-1301. Disponible en: <https://doi:10.1161/strokeaha.118.022314>
 12. Antonescu F, et al. Magnetic resonance imaging of multiple cerebral and spinal cavernous malformations of a patient with dementia and tetraparesis. *Diagnostics* [Internet]. 2022;12(3):677. Disponible en: <https://doi:10.3390/diagnostics12030677>
 13. Kazawa N, Shibamoto Y. The MRI imaging of cerebral cavernous malformation with practical use of diffusion weighted image. *International Journal of Radiology* [Internet]. 2015;2(1):24-28. Disponible en: <https://doi:10.17554/j.issn.2313-3406.2015.02.15>
 14. Nikoubashman O, et al. Prospective hemorrhage rates of cerebral cavernous malformations in children and adolescents based on MRI appearance. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2015;36(11):2177-2183. Disponible en: <https://doi:10.3174/ajnr.a4427>
 15. Flemming KD, et al. Baseline and evolutionary radiologic features in sporadic, hemorrhagic brain cavernous malformations. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2019;40(6):967-972. Disponible en: <https://doi:10.3174/ajnr.a6076>
 16. Hoffman JE, et al. Tailored treatment options for cerebral cavernous malformations. *Journal of Personalized Medicine* [Internet]. 2022;12(5):831. Disponible en: <https://doi:10.3390/jpm12050831>
 17. Mouchtouris N, et al. Management of cerebral cavernous malformations: From diagnosis to treatment. *The Scientific World Journal*. [Internet]. 2015:1-8. Disponible en: <https://doi:10.1155/2015/808314>
 18. Fernández S, et al. Surgical versus conservative treatment in patients with cerebral cavernomas and non refractory epilepsy. *Seizure* [Internet]. 2012;21(10):785-788. Disponible en: <https://doi:10.1016/j.seizure.2012.09.004>

Neoplasia trofoblástica gestacional, a propósito de un caso

Gestational trophoblastic neoplasia, a case report.

- » Hernán Darío Jaramillo Calderón ¹
- » Susana Sepúlveda Tamayo ²
- » Ana María Sierra ³
- » Jhon Alexander Cañas Gallego ¹
- » David Alejandro Vásquez Chaverra ²



¹ Fundación Cancerológica Clínica Vida, Medellín, Colombia.

² Clínica del Prado, Medellín, Colombia.

³ Fundación Universitaria Autónoma de las Américas / Institución Universitaria Visión de las Américas, Medellín, Colombia.

Recibido el 2 de noviembre de 2023; aceptado el 10 de junio de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.668>

Resumen

La neoplasia trofoblástica gestacional comprende un amplio espectro de enfermedades invasoras de la placenta, entre las cuales se encuentran la mola invasora, coriocarcinoma, tumor del sitio placentario y tumor trofoblástico epitelial. **Caso clínico:** se analiza el caso clínico de una paciente de 26 años de edad en periodo postparto, en la cual se realizó un diagnóstico tardío de coriocarcinoma debido a una baja sospecha clínica y a una presentación inusual de la enfermedad. El objetivo de este trabajo es concientizar al lector acerca de la importancia de establecer un diagnóstico preciso y oportuno de la enfermedad trofoblástica gestacional (ETG). Adicionalmente, se realizará una discusión juiciosa del tema que aporte elementos para hacer un diagnóstico y clasificación temprana de la enfermedad, con el fin de disminuir las complicaciones asociadas a la misma.

Palabras claves: enfermedad trofoblástica gestacional; neoplasias trofoblásticas; coriocarcinoma.

Abstract

Gestational Trophoblastic Neoplasia encompasses a broad spectrum of invasive placental diseases, including invasive mole, choriocarcinoma, placental site tumor, and epithelioid trophoblastic tumor. **Clinical case:** In this report, we analyze the clinical case of a 26-year-old postpartum patient who was

* **Autor para correspondencia:** Hernán Darío Jaramillo. Médico, Fundación Cancerológica Clínica Vida.

Correo electrónico: Skipper1555@gmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.668>

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/>

diagnosed late with choriocarcinoma due to low clinical suspicion and an unusual presentation of the disease. The aim of this work is to raise awareness among readers about the importance of establishing a precise and timely diagnosis of GTN. Additionally, a thorough discussion of the topic will be conducted, providing insights for early disease diagnosis and classification to reduce associated complications.

Keywords: gestational trophoblastic disease; trophoblastic neoplasms; choriocarcinoma.

Introducción

La enfermedad trofoblástica gestacional comprende un conjunto de condiciones benignas y malignas asociadas al embarazo.¹ Las formas benignas son las molas hidatiformes parciales y las completas. Las formas malignas incluyen coriocarcinoma, mola invasiva, tumor trofoblástico epitelioide y el tumor trofoblástico de la placenta, los cuales surgen de las células trofoblásticas vellosas y extravelosas de la placenta. Las formas malignas de esta patología engloban lo que se denomina neoplasia trofoblástica gestacional (NTG).²

Estas comprenden menos del 1% de los tumores ginecológicos y tienen en común la producción de gonadotropina coriónica humana, esta se utiliza como marcador tumoral para el diagnóstico y también se usa para el seguimiento, monitoreo de la respuesta terapéutica y para detectar recaída.³

El coriocarcinoma se desarrolla a partir de células trofoblásticas. Se presenta aproximadamente en un 25 % posterior a un embarazo normal, otro 25 % surge de un embarazo ectópico o aborto espontáneo y alrededor de un 50% se da de una gestación molar completa.⁴

Es considerada una enfermedad rara, la cual se presenta con mayor frecuencia en el continente asiático y alcanza una incidencia de 3 a 9 aproximadamente por cada 40.000 embarazos, en comparación con el continente americano o europeo, donde se presenta en 1 de cada 40.000 embarazos.^{5,6}

El biomarcador que se utiliza para el diagnóstico y seguimiento de la neoplasia trofoblástica gestacional es la medición de niveles de gonadotropina coriónica humana, la cual se considera la principal herramienta en el momento en que se sospecha una NTG.^{7,8}

Posterior a la sospecha clínica de NTG y la precisión diagnóstica con exámenes complementarios, es clave dar inicio al tratamiento adecuado, en los tiempos indicados y con la menor toxicidad, dado que las tasas de curación son superiores al 90 % en estadios tempranos.⁹

Este caso en particular presentó un desafío para el equipo médico debido a la naturaleza atípica de la presentación clínica, la inestabilidad hemodinámica observada al ingreso hospitalario de la paciente, y la dificultad para identificar factores predictivos que orientaran la sospecha de NTG. Por lo tanto, el diagnóstico fue retador y requirió un enfoque interdisciplinario para el manejo integral de la paciente.

Presentación del Caso

Paciente de 26 años sin antecedentes personales patológicos o familiares de importancia, antecedente quirúrgico de laparotomía secundaria a un embarazo ectópico roto en 2020, antecedentes obstétricos de dos gestaciones, un embarazo ectópico y un parto vaginal el 04/01/2023, con producto a término y sin complicaciones.

Durante el puerperio cursó con sangrado vaginal escaso, continuo y persistente, que posteriormente se intensificó en el mes de abril, describiéndose como profuso y acompañado de dolor en topografía abdominal inferior, motivo por el cual acudió al servicio de urgencias el 07/04/2023. En la valoración inicial se describe inestabilidad hemodinámica, se realiza prueba inmunológica de embarazo (PIE) con resultado positivo, rastreo ecográfico con abundantes restos ovulares, endometrio de 48 mm, escaso líquido libre, no se logran visualizar los ovarios.

Se hizo un enfoque diagnóstico de aborto séptico, se inició tratamiento antibiótico y soporte vasopresor. Se programó para legrado uterino emergente y se solicitó BCHG cuantitativa, con resultado de 272.200.

Durante el procedimiento quirúrgico llamó la atención masa única, homogénea y dura de aproximadamente 120 cc, la cual se extrajo y se envió muestra a patología.

El 31/05/2023 patología entregó informe de biopsia quirúrgica, reportó neoplasia trofoblástica gestacional a favor de coriocarcinoma. Dado lo anterior se redireccionó a centro oncológico de referencia en la ciudad.

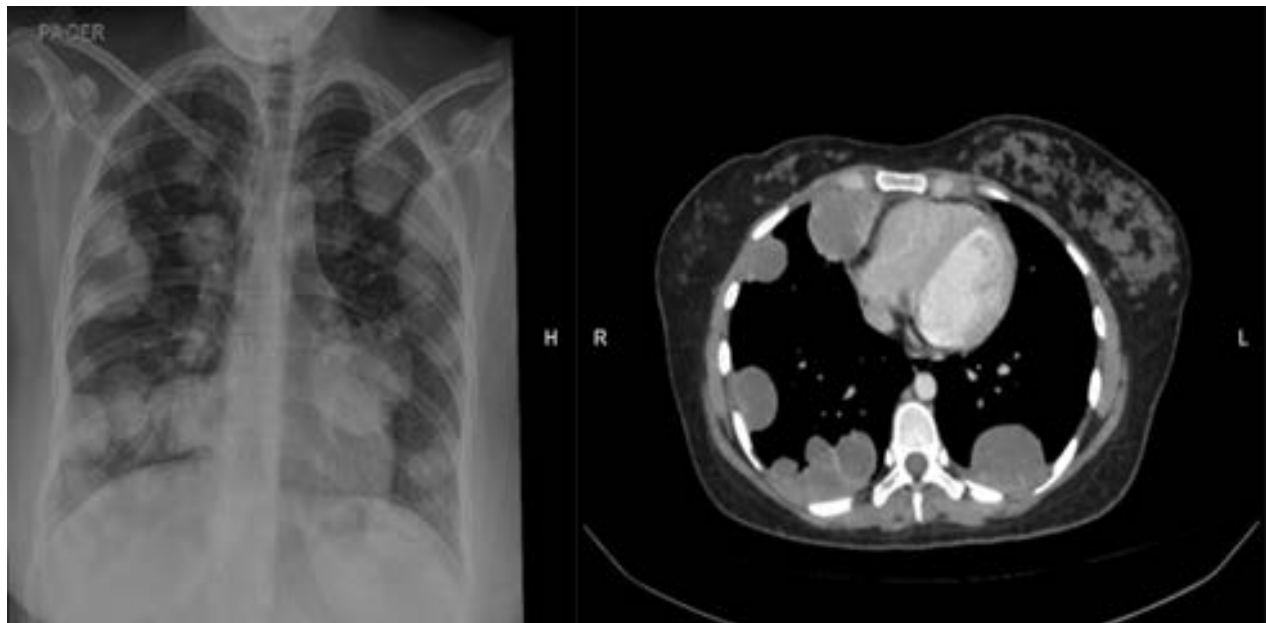
Fue valorada por ginecología oncológica el 01/06/2023, servicio que consideró que se trataba de una enfermedad trofoblástica gestacional tipo coriocarcinoma. Solicitaron estudios de extensión para estadificación de la enfermedad, tomografía contrastada de tórax, abdomen/pelvis y nuevo control de BHCG cuantitativa.

Reporte de estudios

Tomografía de tórax, abdomen y pelvis concluyen lesión heterogénea en útero y lesiones sólidas en parénquima pulmonar, compatibles con proceso neoplásico secundario. Lesión hipodensa irregular en hígado, sugestiva de proceso neoplásico secundario y adenopatías mediastinales. BHCG 347.131 (Ver Figura 1).

Figura 1.

Radiografía y tomografía de tórax contrastada que evidencia múltiples metástasis pulmonares



Ginecología oncológica descartó manejo quirúrgico, solicitan valoración por oncología. Fue valorada por grupo de oncología el 06/06/2023, quienes definieron que se trataba de una enfermedad trofoblástica gestacional-coriocarcino-

ma, estadio IV, score pronóstico ultra-alto riesgo y se pautó esquema de quimioterapia EMA/PE por seis ciclos con intención curativa, ver Tabla 1.

Tabla 1.

Esquema de quimioterapia EMA/PE.

Quimioterapia esquema EMA/PE (etopósido, metotrexate, actinomicina/etopósido, cisplatino), día uno y ocho cada 21 días por seis ciclos
Día 1: etoposido 100 mg/m ² / metotrexate 300mg/m ² / actinomicina 0.5 mg IV
Día 8: cisplatino 75 mg/m ² / etoposido 150 mg/m ²

Discusión

La enfermedad trofoblástica gestacional abarca formas clínicas con un curso benigno y maligno.¹⁰ Las formas malignas de esta patología engloban lo que se denomina neoplasia trofoblástica gestacional.¹¹ Remitiéndonos al caso clínico en particular, se precisó un diagnóstico de NTG tipo coriocarcinoma.

Existen algunos factores de riesgo asociados con el desarrollo de NTG, principalmente la edad (mayor de 40 años o menor de 20 años), historia de embarazo molar previo, antecedente de aborto previo y uso de anticonceptivos orales.¹² No obstante, se pueden encontrar presentaciones atípicas en las que no hay ninguna condición predisponente relacionada con la enfermedad, como en la paciente en mención, por lo cual es importante tener un alto grado de sospecha clínica para lograr un diagnóstico temprano, garantizando así un tratamiento precoz y disminuir el riesgo de morbilidad en las pacientes.

A la hora del abordaje diagnóstico se deben tener en cuenta los hallazgos clínicos, ecográficos y el biomarcador tumoral (BHCG).¹²

Respecto a las manifestaciones clínicas,

usualmente el síntoma cardinal es el sangrado vaginal; es importante analizar tanto la duración como las características del sangrado y realizar una evaluación detallada sobre la presencia de vesículas, dado que este último hallazgo constituye un signo patognomónico.⁵ En el caso de nuestra paciente, el sangrado vaginal prolongado es motivo de preocupación, más aún si se considera que excede la duración esperada de un puerperio fisiológico.

Aunque la imagen en panal de abeja es un hallazgo ultrasonográfico sugerente, su baja frecuencia hace que el diagnóstico deba correlacionarse con los niveles de BHCG.⁵ En este contexto, un valor inicial elevado (>100.000) generó sospecha de enfermedad trofoblástica.¹³

El diagnóstico de la NTG se precisará en los siguientes casos:⁵

- No descenso en los niveles de BHCG al realizar control seriado en por lo menos tres semanas (a los días 1,7,14,21).
- Aumento en los niveles de BHCG en tres mediciones consecutivas, por al menos dos semanas (a los días 1,7,14).
- Persistencia de BHCG más de seis meses posterior a la evacuación de un embarazo molar.

No obstante, la patología obtenida posterior

a un legrado obstétrico o aborto espontáneo realizará el diagnóstico definitivo y clasificará el subtipo de NTG, como en el caso en mención. A su vez, es importante analizar que los niveles de BHCG siguieron aumentando un mes después de la evacuación uterina.

Al sospechar una NTG es importante realizar estudios de extensión con el fin de estadificar la enfermedad tumoral, por lo que se debe obtener tomografía contrastada de tórax, abdomen y pelvis. La tomografía de cráneo o resonancia cerebral se reserva si la paciente tiene metástasis pulmonares o si presenta síntomas neurológicos.¹⁴

Hasta el 30 % de las NTG pueden presentar metástasis a distancia al momento del diagnóstico, siendo el sitio más común los pulmones (80 %),^{15,16} como fue el caso de la paciente.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) desarrolló un sistema de clasificación que permite estadificar la NTG de I a IV según sea el sitio de compromiso tumoral anatómico, es decir, local (confinada al útero), regional (anexos o vagina, limitada a estructuras genitales) o a distancia (Tabla 2).⁵

Tabla 2.

Clasificación FIGO según la extensión de la enfermedad

Estadío	Descripción
I	Neoplasia trofoblástica gestacional confinada al útero
II	Neoplasia trofoblástica gestacional que se extiende a los anexos o vagina, limitada a estructuras genitales
III	Neoplasia trofoblástica gestacional que se extiende a los pulmones, con o sin compromiso uterino, pélvico o vaginal
IV	Enfermedad metastásica fuera de pulmones, pelvis o vagina

Adicionalmente se estableció una escala de puntuación basada en factores pronósticos (Tabla 3), que permite estratificar la enfermedad según el riesgo, conforme al puntaje obtenido así: 5 bajo riesgo ≤6, alto riesgo entre 7-12, y ultra-alto riesgo ≥13.

El caso de esta paciente tuvo una puntuación de 15 en el sistema de factores pronósticos, es decir, enfermedad de ultra-alto riesgo, configurando así una enfermedad oncológicamente avanzada.

Tabla 3.

Factores pronósticos de la OMS para NTG modificados por la FIGO

Factores Pronósticos	Puntuación			
	0	1	2	3
Edad	<40 años	>39 años	-	-
Antecedente de embarazo	Mola hidatiforme	Aborto	Embarazo a término	-
Período intergenésico (meses)	<4	4-6	7-12	>12
BHCG previo al tratamiento (mu/mL)	<103	103-104	104-105	>105
Tamaño tumoral mayor (cm)	<3	3-4	<5	-
Metástasis	Pulmón	Bazo, riñón	Estómago, intestino	Cerebro, hígado
Número de metástasis	0	1-4	5-8	-
Quimioterapia fallida previa	-	-	Un medicamento	Dos o más medicamentos

Este sistema de clasificación permite orientar el manejo oncoespecífico, ya que una enfermedad de bajo riesgo se considera de buen pronóstico y amerita un tratamiento con monoquimioterapia.⁵

Los casos de alto riesgo se consideran de mal pronóstico y el tratamiento se realiza con poliquimioterapia. El esquema más utilizado es EMA-EP.¹⁷

La cirugía no es el pilar fundamental del tratamiento y se reserva para casos especiales, ya que en enfermedades de alto riesgo la histerectomía no mejora la evolución de la enfermedad.¹⁸ Por ello, siempre la primera opción de tratamiento es la quimioterapia. Los porcentajes de respuesta a la quimioterapia son mayores del 70 % y el pronóstico oncológico es bueno, ya que se trata de una neoplasia sensible a la quimioterapia.¹⁸

Cabe destacar la importancia de la detección temprana para garantizar un pronóstico favorable en esta enfermedad. Sin embargo, su

presentación atípica con frecuencia dificulta su diagnóstico precoz. En el caso de esta paciente, los síntomas surgieron tras el parto, pero el diagnóstico se demoró aproximadamente cuatro meses, lo que resultó en un diagnóstico en etapa avanzada de la enfermedad.

Es fundamental generar conciencia sobre la importancia de una evaluación minuciosa, detallada y sistemática en mujeres que presentan síntomas indicativos de enfermedad trofoblástica gestacional. Esto permitirá un diagnóstico y tratamiento tempranos, aspectos cruciales dada la baja incidencia y la limitada documentación de casos en la literatura médica, lo que hace que su abordaje sea aún más desafiante y tardío.

Conclusión

La neoplasia trofoblástica gestacional, en particular el coriocarcinoma, representa un desafío clínico debido a su presentación poco frecuente y a menudo atípica. En el caso descri-

to se destaca la importancia de un diagnóstico oportuno y preciso, para mejorar los resultados del tratamiento y reducir las complicaciones asociadas.

A pesar de su baja incidencia, la NTG puede tener consecuencias graves si no se detecta a tiempo. En este informe se ilustra cómo un diagnóstico tardío llevó a la paciente a un estadio avanzado de la enfermedad, lo que conlleva un pronóstico menos favorable y una mayor complejidad en el manejo clínico.

Es esencial resaltar la necesidad de una evaluación minuciosa en mujeres con síntomas sugestivos de NTG, especialmente en aquellas con antecedentes obstétricos o ginecológicos relevantes. La detección temprana puede marcar la diferencia en el curso de la enfermedad y mejorar las tasas de curación.

Aspectos éticos

El reporte de caso fue aprobado por el comité técnico de investigación de la Fundación Cancerológica Clínica Vida, registrado en el acta número 007, otorgando aval expedito según lo dispuesto en la resolución 048-2023 del comité.

Conflictos de Interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses que puedan influir en la presentación de este reporte de caso.

Colaboraciones

Hernán Darío Jaramillo contribuyó en el diseño del artículo, la adquisición y análisis de los resultados, la escritura y revisión crítica del manuscrito.

Susana Sepúlveda contribuyó en la adquisición de la información, el análisis del estudio, la escritura y revisión crítica del manuscrito.

Ana María Sierra contribuyó en el análisis del estudio, la escritura y revisión crítica del manuscrito.

Jhon Alexander Cañas contribuyó en la revisión crítica del manuscrito.

David Alejandro Vásquez contribuyó en la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Hernán Darío Jaramillo. Médico, Fundación Cancerológica Clínica Vida.

Susana Sepúlveda. Médica, Clínica del Prado.

Ana María Sierra. Médica general, Magister en Educación para Profesionales de la Salud. En formación actual como Especialista en Gerencia Educativa. Fundación Universitaria Autónoma de las Américas/Institución Universitaria Visión de las Américas.

Jhon Alexander Cañas. Oncólogo clínico, Fundación Cancerológica Clínica Vida.

David Alejandro Vásquez. Médico, Clínica del Prado.

Referencias

1. Vree M, van Trommel N, Kenter G, Sweep F, ten Kate-Booij M, Massuger L, Lok C. The influence of lung metastases on the clinical course of gestational trophoblastic neoplasia: A historical cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 2015;123(11):1839-1845.

- Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13622>
2. Creasman J, Mannell W, McMeekin R, Mutch DG. Clinical gynecologic oncology. Elsevier [Internet]. 2018;143:79-85. Disponible en: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85042793053&origin=inward&txGid=30d7562d99d9e117f512a8c816e-bbcbfd>
 3. Devita V, Lawrence T, Rosenberg S. Cancer. Principles & Practice of Oncology (10th Edition). Wolters Kluwer Health. 1069 (2015).
 4. Taylor S, Eisenstein K, Gildenstern V, Price H, Hingorani P, Patel A, Page N, Bailey S, Carpentieri D. Metastatic choriocarcinoma masquerading as a congenital glabellar hemangioma. *Pediatric and Developmental Pathology* [Internet]. 2018;22(1):59-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1093526618765039>
 5. Ngan H, Seckl M., Berkowitz R, Xiang Y, Goller F, Sekharan P K, Lurain J R, Massuger L. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* [Internet]. 2018;143: 79-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12615>
 6. Mello JB, Ramos Cirilo PD, Michelin OC, Custódio Domingues MA, Cunha Rudge MV, Rogatto SR, Maestá I. Genomic profile in gestational and non-gestational choriocarcinomas. *Placenta* [Internet]. 2017;50:8-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.009>
 7. Candelier J, Frappart L, Diatta A, Yadaden T, Cissé M, Afoutou J, Picard J, Mennesson B, Slim R, Si-Tayeb K, Coullin P. Differential expression of E-cadherin, β -catenin, and Lewis X between invasive hydatidiform moles and post-molar choriocarcinomas. *Virchows Archiv* [Internet]. 2013;462(6):653-663. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00428-013-1427-z>
 8. Hui P. Gestational trophoblastic tumors: A timely review of diagnostic pathology. *Archives of Pathology; Laboratory Medicine* [Internet]. 2018;143(1):65-74. Disponible en: <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0234-ra>
 9. Clark J, Slater S, Seckl M. Treatment of gestational trophoblastic disease in the 2020s. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2020;33(1):7-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000674>
 10. Lawrie TA, Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016;2019(6):CD007102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007102.pub4>
 11. Horowitz NS, Eskander RN, Adelman MR, Burke W. Epidemiology, diagnosis, and treatment of gestational trophoblastic disease: A Society of Gynecologic Oncology evidenced-based review and recommendation. *Gynecologic Oncology*. 2021 Dec;163(3):605-13.
 12. Al Riyami N, Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine and Health Sciences, Sultan Qaboos University, Muscat, Oman, Al Riyami M, Al Hajri AT, Al Saidi S, Salman B, et al. Gestational trophoblastic disease at sultan Qaboos university hospital: Prevalence, risk factors, histological features, so-nographic findings, and outcomes. *Oman Med J* [Internet]. 2019;34(3):200-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5001/omj.2019.39>
 13. Chawla T, Bouchard-Fortier G, Turashvili G, Osborne R, Hack K, Glanc P. Gestational trophoblastic disease: an update. *Abdom Radiol (NY)* [Internet]. 2023;48(5):1793-815. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36763119/>
 14. Soper, J. Gestational trophoblastic disease: Current evaluation and management. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2021;137(2):355-370. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004240>
 15. Eysbouts Y, Bulten J, Ottevanger P, Thomas C, ten Kate-Booij, M van Herwaarden, A Mas-

- suger. Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2016;140(1):70–75. Disponible en: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ygyno.2015.11.014>
16. Chawla T, Bouchard-Fortier G, Turashvili G, Osborne R, Hack K, Glanc P. Gestational trophoblastic disease: an update. *Abdom Radiol (NY)* [Internet]. 2023;48(5):1793-815. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36763119/>
 17. Mangili G, Lorusso D, Brown J, Pfisterer J, Massuger L, Vaughan M, et al. Trophoblastic Disease review for diagnosis and management: A joint report from the International Society for the study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2014;24(Supp 3):S109–16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25341573/>
 18. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2013;24:vi39–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23999759/>

piRNAs and PIWI -like proteins in Multiple Myeloma and their future as biomarkers and therapy targets

piARNs y proteínas similares a PIWI en el Mieloma Múltiple y su futuro como biomarcadores y blancos terapéuticos

- » Jheremy Sebastián Reyes Barreto ^{1 2 3}
- » Leidy Viviana Girón Jurado ^{4 3}
- » María Paula Montoya Estrada ³
- » Iris Lorena Sánchez Moreno ³
- » Laura Tatiana Picón Moncada ^{3 5}
- » Karen Luna-Orozco ^{3 6 7}
- » Jhonathan David Guevara Ramírez ^{3 8}
- » Libia Adriana Gaona Fernández ^{3 9}



- ¹ Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia
- ² Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia
- ³ Grupo de investigación en cáncer y medicina molecular (CAMMO)
- ⁴ Universidad de Santander, Colombia.
- ⁵ Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.
- ⁶ Universidad Libre, Bogotá, Colombia.
- ⁷ Centros Médicos Colsanitas, Bogotá, Colombia.
- ⁸ Universidad Militar Nueva Granada, Colombia
- ⁹ Universidad El Bosque

Recibido el 29 de febrero de 2024; aceptado el 10 de junio de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.697>

Abstract

Multiple Myeloma (MM) is the second most common hematological malignancy and one of the 19 most frequent types of cancer. Its diagnosis is a challenge due to the low rate of disease recognition, and diagnosis delays lead to the characteristic end-organ damage of the disease. New approaches to tackle that diagnosis challenge are required. Emerging evidence shows that Piwi-interacting RNAs (piRNA) promote increased methylation in MM cells. In this analysis, we delve into the latest discoveries surrounding piRNA biogenesis and functions, offering fresh perspectives on the possible uses of piRNAs in detection and diagnosis in MM. piRNA-823 increases in MM cells and positively correlates with the disease stage. Its tumorigenic actions in MM relate to intercellular communication between MM and vein endothelial cells. These findings provide the necessary information to highlight the possible role of piRNA-823 as a biomarker for MM diagnosis.

Keywords: piRNA; multiple myeloma; biomarker; cancer; target.

* **Autor para correspondencia:** autor Jheremy Sebastian Reyes. Médico, Universidad de Los Andes, Colombia. Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. Grupo de investigación en cáncer y medicina molecular (CAMMO)

Correo electrónico: js.reyesb@uniandes.edu.co / jheremysreyes@gmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.697>

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/>

Resumen

El Mieloma Múltiple (MM) es la segunda neoplasia hematológica más común y uno de los 19 tipos de cáncer más frecuentes. Su diagnóstico es un desafío debido a la baja tasa de reconocimiento de la enfermedad, y los retrasos en el diagnóstico conducen al daño en los órganos característico de la enfermedad. Se requieren nuevos enfoques para abordar este desafío diagnóstico. La evidencia emergente muestra que los ARN interaccionantes con Piwi (piARN) promueven un aumento de la metilación en las células de MM. En este análisis, profundizamos en los últimos descubrimientos sobre la biogénesis y funciones de los piRNA, ofreciendo nuevas perspectivas sobre los posibles usos de piARNs en la detección y diagnóstico en MM. El piARN-823 aumenta en las células de MM y se correlaciona positivamente con la etapa de la enfermedad. Sus acciones tumorigénicas en el MM están relacionadas con la comunicación intercelular entre las células de MM y las células endoteliales de las venas. Estos hallazgos proporcionan la información necesaria para resaltar el posible papel del piARN-823 como biomarcador para el diagnóstico del MM.

Palabras clave: piARN; mieloma múltiple; biomarcador; cáncer; objetivo.

Introduction

Multiple myeloma (MM) is the second most common hematological malignancy ^{1,2}. According to the GLOBOCAN report, by 2020, 176 404 new cases of MM were reported, the majority of them (63 439) occurred in Asia, followed by Europe (50 918), North America (35 318), and Latin America and the Caribbean with 15 118 cases; 1 376 in Colombia. In the same year, the number of deaths in Colombia reached 1 305 ^{3,4}.

The disease is characterized by periodic relapses and an insidious progression to treatment resistance². This condition is identified by the unregulated expansion of clonal plasma cells. These cells are highly proliferative B-lymphocytes that have differentiated and can produce various types of immunoglobulins. The overproduction of monoclonal immunoglobulins by the clonal plasma cells results in organ damage, with common clinical symptoms such as anemia, kidney failure, elevated calcium levels, and bone lesions characterized by bone destruction ^{5,6}. Bone structure impairment represents a significant source of illness in MM, primarily caused by an imbalance in the natural bone remodeling

processes involving bone-resorbing osteoclasts and bone-repairing osteoblasts. ⁷

The diagnosis of MM is challenging, due to the unspecific symptoms, the low incidence of the disease, and the low rate of disease recognition among the general population and physicians. Those factors contribute to delays in diagnosis. In some Latin American countries, the diagnosis process usually takes approximately two years after the first contact with the patient. In Colombia, according to the Colombian Association of Hematology and Oncology, this estimation is 49 days on average. For these reasons, investigations into a new path to the early identification of MM are necessary. In this article, we review the relation between piRNA and cancer, and the possible role of piRNA-823 as an early biomarker for diagnosis of MM ⁸.

Pathophysiology

MM is one of the malignancies identified within the bone marrow, specifically affecting plasma cells, as a result of genetic or epigenetic aberrations that ultimately alter several impor-

tant cellular processes^{9,10}. MM is originated by errors in the maturation of differentiated B cells known as plasma cells. These cells conduct the humoral immune response by the secretion of antibodies. When errors related to their maturation occur, it leads to several disorders that include premalignant conditions (monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma) and the malignant condition MM¹¹.

Epigenetic changes have a role in the pathogenesis of MM; among these alterations, the altered DNA methylation or miRNA deregulation are the most prominent ones^{12, 13, 14}. It is worth mentioning that the role of non-coding RNAs in epigenetic regulation is increasing, so it is necessary to recognize that this material is involved in the initiation and promotion of processes such as tumour progression^{15, 16}. A distinct class of small ncRNAs, called Piwi-interacting RNAs (piRNAs), are involved in the regulation of de novo DNA methylation^{17, 18, 19}. These piRNAs are considered as guide material for the PIWI protein sequences, through which the Piwi-piRNA signaling pathway is described, which is considered key in the silencing mechanism of transposable factors through the DNA methylation process. Which in this case is responsible for protecting the genetic material from the germline cells and of course regulates their expression^{17,18,20,21}.

New Molecular Pathways: Biosynthesis and Mechanism of Action of piRNA

About 98% of the gene's transcriptome is non-coding RNA (ncRNA), and they can be divided into two main categories: housekeeping ncRNA and regulatory ncRNA. The latter are classified by their molecular size in small ncRNAs (less than 200 nucleotides) and large ncRNAs (more than 200 nucleotides). The small ncRNAs are diverse and include the PIWI-interacting

RNAs, known as piRNAs²². In addition, there are three groups of piRNAs: lncRNA, (produced from the full-length transcript), mRNA (generally derived from 3' untranslated regions - UTRs), and transposon-derived piRNAs (transcribed from two genomic strands, producing both piRNA and antisense piRNA)^{15,23}. On the other hand, PIWI Proteins are nuclear proteins initially discovered in *Drosophila*. They are involved in the silencing of retrotransposons, the control of male germ line motility, and the maintenance and self-renewal of stem cells of the germ line. PIWI-like protein 1 (PIWIL1 or HIWI), PIWIL2 (HILI), PIWIL3 (HIWI3), and PIWIL4 (HIWI2); These are 4 of the PIWI proteins that have been identified in humans in carcinogenic processes.²³.

Two main pathways have been described in piRNA biogenesis; the primary and the secondary (also called the "Ping-pong cycle"). The primary occurs in somatic and germ cells, and the secondary occurs only in germ cells.

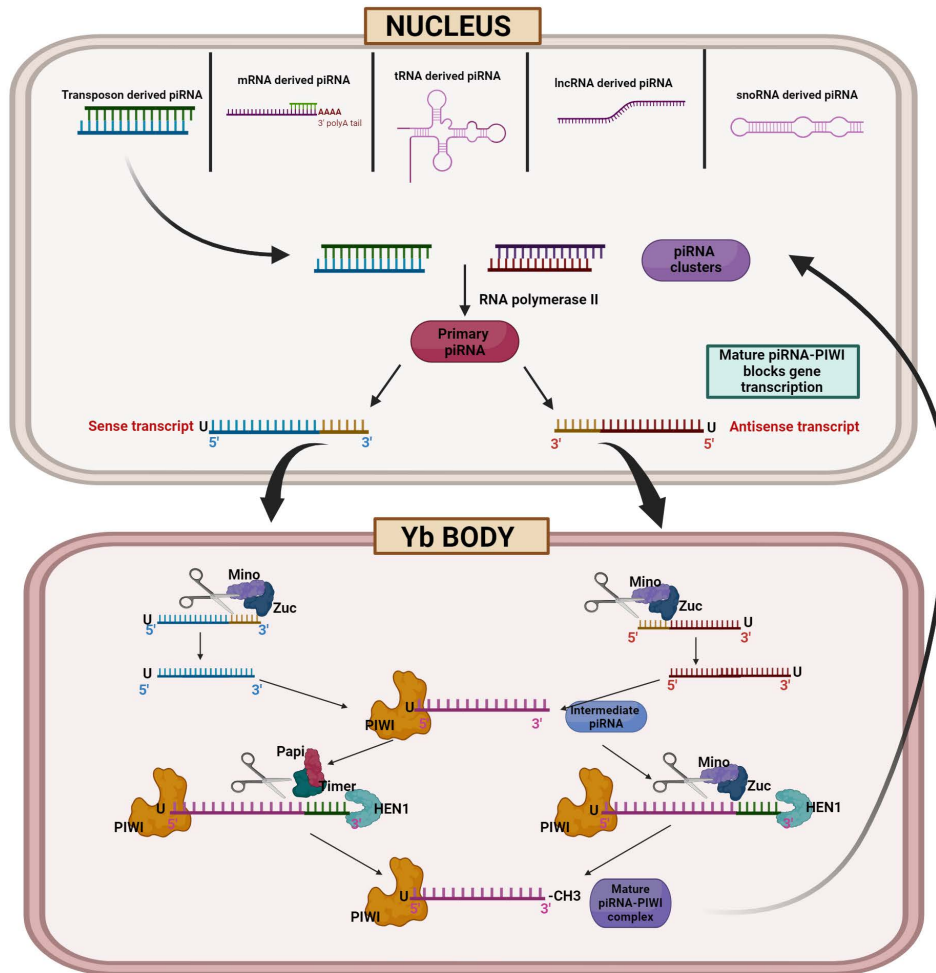
In the nucleus, the primary pathway takes place where RNA polymerase II transcribes piRNA genes from small nucleotide sequences to form a long single-stranded precursor. Subsequently, this precursor is exported from the nucleus, and the transcripts are transported to the cytoplasm via UAP56 to the processing sites: Yb bodies. The process is possible because the RNA precursors carry signals that allow piRNA precursors to be recognized. In Yb bodies, Zucchini (Zuc) and its co-factors produce piRNA intermediates with a 5' uracil to produce short-chain piRNA intermediates with 5' uracil²³. During this first processing, essential proteins for germline development are required: Vreteno (Vret), Minotaur (Mino), and Gasz. Small non-coding RNAs (piRNAs) bearing the nucleotide base Uracil are mainly selected in PIWI or Aub factors for ovarian somatic cells. However, the Piwi protein is expressed and is part of the primary piRNA pathway. On the other hand,

molecular chaperones such as Hsp83 and Shut result in the maturation and loading of piRNAs. The 3' end formation is carried out either by another cleavage event by Zuc, which results in the formation of phased Piwi-associated piRNAs, or by a putative exonuclease named 'trimmer' and its cofactor Papi resected to their mature size:

the piRNA intermediates. Finally, those piRNA intermediates undergo methylation by Hen1 to form mature piRNA-Piwi complexes that can enter the nucleus to exert silencing (shown in Figure. 1) ^{24,25}.

Figure. 1.

piRNA biogenesis pathways: Primary pathway. PiRNA production is initiated in the nucleus with DNA polymerase II, short nucleotide fragments are formed, forming a long single-stranded precursor that subsequently passes into the cytoplasm. There a cut is generated at the 3' end, it is methylated and maturation is generated, forming the piRNA/PIWI protein complex. Adapted to Czech B, Hannon GJ (2016) ¹².

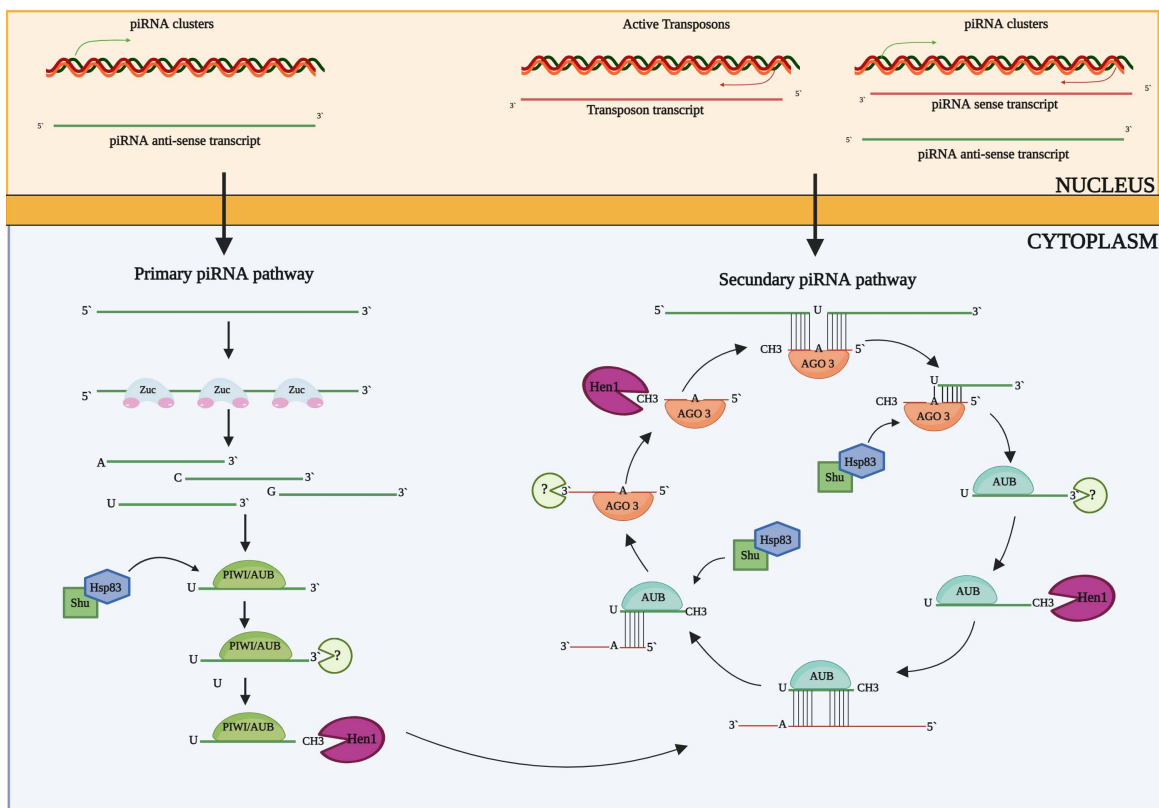


After the piRNA/PIWI protein complex is organized, the target gene is directed where, through complementarity, it binds to piRNA and target DNA, a process that occurs in the nucleus. This binding promotes the activation of gene silencing mechanisms and prevents transcription of the target gene. Therefore, piRNAs are transcriptional regulators that act on saltimbanquis genes or so-called transposable elements, also recruiting histone methyltransferases such as H3K9me3. The structure resulting in the establishment of heterochromatin is changed, which due to its disposition does not allow gene transcription, and therefore transcriptional silencing occurs ²⁶.

The ping-pong mechanism: after the primary piRNA is produced, it is transferred from the nucleus to the cytoplasm, where a second amplification takes place. This is possible because

Aub proteins bind to mature antisense piRNAs, the binding allows a second amplification cycle so that the piRNAs drive the Aub protein to cleave or separate the transcribed fragments, which represent the transposons and identify the initial piRNA factors generated through initial piRNAs. The generated products are added to the Ago3/AUB complex by other known Shu and Hsp83 allowing piRNA/Ago3 or piRNA/AUB binding, subsequently subjected to 3'-end clipping to mature sense piRNAs and methylation, then Ago3 and its associated mature sense piRNAs can be used as templates to generate new piRNAs based on sequence complementarity. Finally, the piRNA/Ago3 complexes and the resulting new piRNAs can load the Aub protein, via secondary factors such as Shu and Hsp83, which are also cleaved and methylated on the 3' end related to the primary piRNA pathway (shown in Figure. 2) ²³.

Figure. 2.
piRNA biogenesis pathways: Ping-pong cycle. Secondary route through the ping-pong mechanism. It begins after the production of piRNA in primary synthesis²⁴.



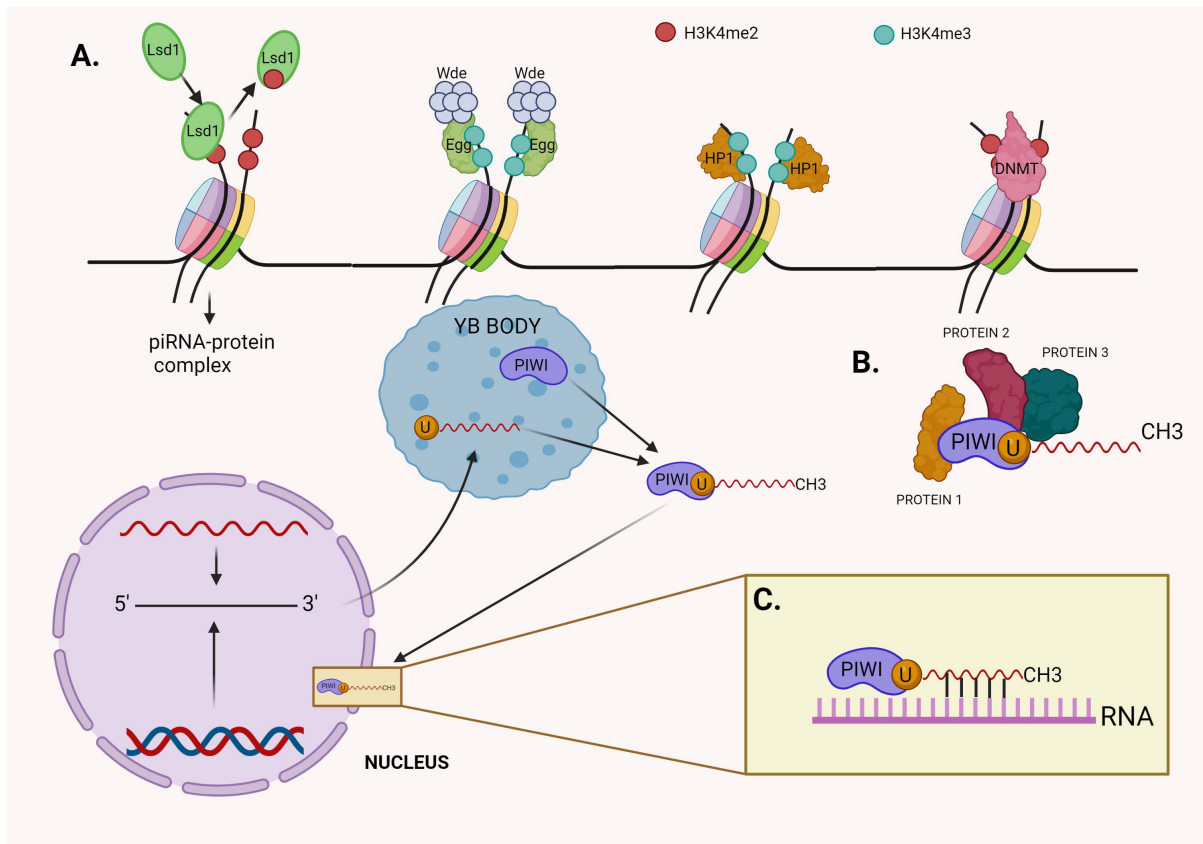
Mechanisms of action of piRNAs

piRNA intervenes in gene expression at the transcriptional and post-transcriptional levels. At the transcriptional level, they can silence transposons, regulate DNA methylation, and modify histones. For example, the silencing of killer immunoglobulin-like receptors (KIRs), where the piRNA-PIWI complex can bind to the promoter region and favors the recruitment of methylation factors allowing transcriptional silencing of KIRs. This silencing alters the action

of NK cells, as KIRs are part of the group of receptors that permit them to act against malignant cells in the cycle of immunosurveillance²⁷. At the post-transcriptional level, piRNA regulates the alternative splicing, the endonucleolytic cleavage of RNA, and the interaction with RNAs. They also control the mRNA stability; piRNAs target sequences of transposons have been found in the 3'-UTR or 5'-UTR of mRNAs, resulting in the deadenylation or degradation of the mRNA (shown in Figure. 3)^{23,28}.

Figure. 3.

Mechanisms of action of piRNA. (A) Silencing of transposons. At the TGS (transcription gene silencing) level, Lsd1 (lysine-specific demethylase 1) suppresses the activation of the H3K4me2 (histone 3 lysine 4 dimethylation) marks from the promoter regions, the Egg and Wde H3K9me3 (histone 3 lysine 9 trimethylation) on target DNA, HP1 (heterochromatin protein 1) leads to the formation of heterochromatin, the methylate gene CpG sites of DNMT (DNA methyltransferase). (B) piRNAs/piwi-protein complex interaction, this alters the subcellular localization of the proteins and generates the interaction of multiple proteins. (C) At the PTGS (post-transcriptional gene silencing) level, the piRNAs/piwi complex binds to the target RNAs and prevents their function by complementary sequence 22.



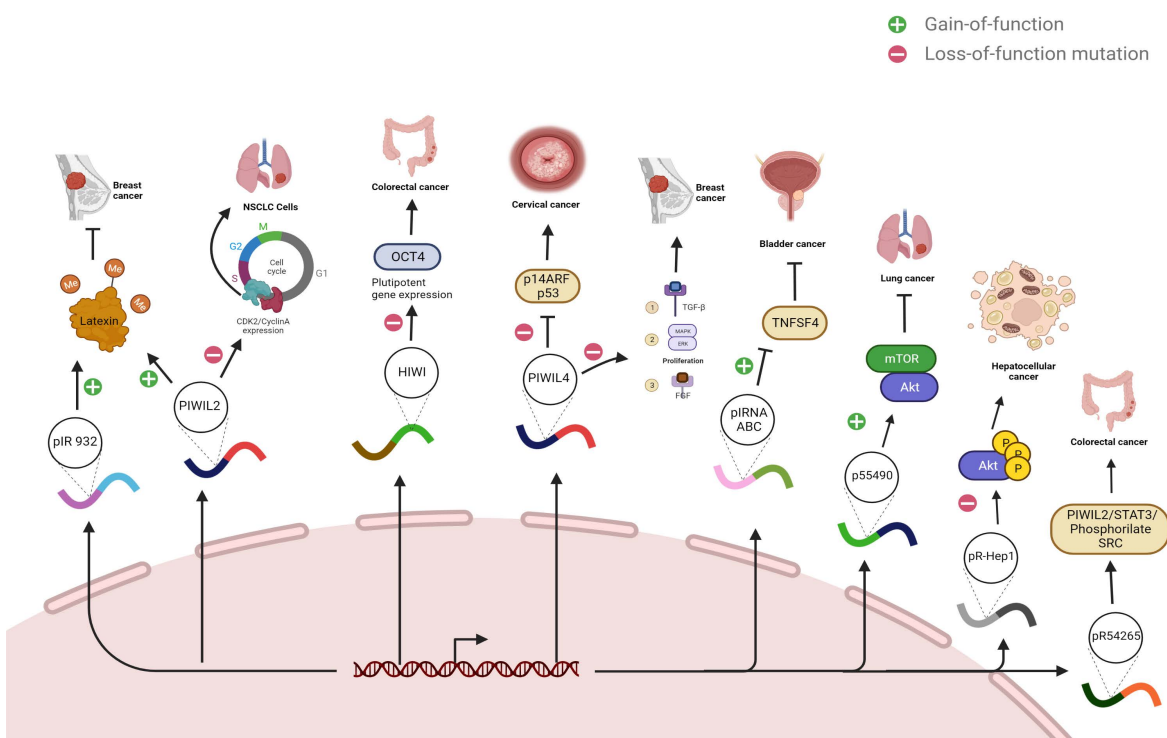
PIWI and piRNA relationship with cancer

Based on the results of recent studies, piRNAs could be considered potential tumor markers. The data suggest a relation between piRNAs and different types of cancer, such as stomach, esophageal squamous cell carcinoma, colorectal cancer, and breast cancer. In these cases, the piRNAs-PIWI complex favors cancer initiation and progression by increasing or inhibiting the activity of genes involved in cell proliferation, death, and differentiation^{21, 29, 30}.

In addition, PIWI proteins mediate the repression of transposable elements during meiosis through the binding generated by non-coding RNA (piRNA) and PIWI proteins. This factor binding allows the methylation process, and thus the inhibition of transposons, to generate silencing, triggering dysregulation in different cellular processes^{27,31}. PIWI proteins play a role

in cancer invasion, migration, proliferation, division, and survival. For example, in breast and lung cancer, the expression of PIWIL2 is increased, and factors such as age, size, stage, and the histology of the tumor are related to PIWIL2 activity. In breast cancer, this protein downregulates the expression of latexin (a tumor suppression protein) due to the methylation of the CpG islands (regulators of gene expression)³², and PIWIL4 upregulates the level of cell proliferation due to its interaction with the signaling pathways of the growth factors TGF- β and FGF. In cervical cancer, PIWIL4 acts on the p53 gene, one of the most important tumor suppressor genes³³. Similar mechanisms have been described for bladder and hepatocellular cancer. (shown in Figure 4) Finally, in colorectal cancer, the PIWI protein HIWI allows cancer cells to increase their capacity for pluripotency of stem cell properties³⁴.

Figure 4. piRNA and hepatocellular cancer. Graphic description of the mechanisms of action of piRNA/PIWI in different carcinogenic conditions



Role of piRNA-823 with MM

New evidence has shown that piRNAs promote increased methylation in MM cells. This methylation silences tumor suppressor genes, which have the function of encoding proteins, regulating cell cycle progression, cell signaling, and apoptosis. Some piRNAs, such as piRNA-823, appear to be increasing in MM patients and are positively correlated with the disease stage. According to H Yan et al., silencing the expression of piRNA-823 in MM cells promotes apoptosis and cell cycle perturbations. This intervention inhibits the proliferation of MM cells *in vitro* and *in vivo*. A possible biological explanation is based on the control of angiogenesis. In MM, bone marrow angiogenesis is a hallmark of progression; MM cells and bone marrow ECs (vein endothelial cells) secrete different types of cytokines, which result in the growth of autocrine and paracrine loops between the MM cells and the bone marrow environment. As is known, VEGF (vascular endothelial growth factor) is one of the main proangiogenic cytokines and is responsible for the induction of neoangiogenesis in patients with MM. Evidence supports that the piRNA-823 inhibitor reduced VEGF secretion from MM cells, thereby reducing MM cell-induced proangiogenic activity in EC³⁵.

The tumorigenic actions of piRNA-823 in MM are related to intercellular communication between MM and ECs cells. Beibei Li et al., determined the relative levels of piRNA-823 in EVs (extracellular vesicles) in 36 MM patients and healthy controls using qRT-PCR. EVs are lipid bilayer spheres that mobilize small proteins and RNAs. EVs reach target cells and regulate biological functions. These are vital for cross-signaling between cancer and surrounding cells in the tumor microenvironment, additionally playing a significant role in cancer development

and progression. The investigation found that transfection with piRNA-823 mimetic or treatment with MM-derived EVs significantly promoted ECs proliferation, tube formation, and invasion by enhancing the expression of VEGF, IL-6, and ICAM-1, and it also attenuated apoptosis. In contrast, transfection with the piRNA-823 inhibitor or EVs treatment of piRNA-823 inhibitor-transfected MM cells had opposite effects¹.

The persistence of cancer stem cells (CSCs) in MM is responsible for treatment failure and relapses. Several pathways attempt to explain the development and maintenance of CSC. One hypothesis relies on the immune actions of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs). Specifically, the granulocytic MDSCs (G-MDSCs) which mediate immune suppression by inhibiting T cell proliferation, promoting T cell apoptosis, and reducing cytokine secretion by effector T cells. Lisha Ai et al., reported *in vitro* evidence that MDSCs could induce piRNA-823 expression and, in turn, promote MM cell-like properties through the upregulation of DNA methyltransferases (DNMTs). In this study, the expression of DNMT1, DNMT3A, and DNMT3B was quantified in MM cells, which were cocultured with G-MDSC and identified by qRT-PCR and Western blotting. G-MDSC cocultivation induced DNMT3B expression in RPMI8226 and NCI-H929 cells. Once these cell lines were detected, they were transfected with antagomir-823 with the aim of inhibiting the expression of piRNA-823. This was upregulated by reverting G-MDSC from DNMT3B in MM cell lines. Silencing of piRNA-823 in MM cell lines partially decreased the G-MDSC-induced increase in global DNA methylation. In conclusion, it was shown that piRNA-823 partially controls the stemness of cancer through the activation of DNMT3B and that tumor-associated G-MDSCs promote the properties of MM cancer stem cells *in vitro*¹.

Methodology to detect piRNA in Multiple Myeloma

The detection of piRNA as a biomarker in cancer, particularly in MM, has emerged as a promising technique to better understand the progression and oncogenic involvement of this disease. Various sampling and analytical techniques, together with the application of advanced tools such as SVM+LSTM software, have allowed investigating the presence and function of piRNAs in different biological samples, shedding light on their potential as indicators of tumor progression and therapeutic response ³⁶.

The techniques used for the detection of piRNAs in MM involve obtaining serum and plasma samples from peripheral blood samples, bone marrow tissue samples from patients with MM and healthy patients, thoracic and lumbar tissue samples infiltrated with CD138+ MM cells, even bone marrow plasma can be used or mononuclear cells can be isolated using Ficoll-Hypaque. Subsequently, RNA isolation can be done by qRT-PCR in different stages of the disease to find out if its levels are correlated with the stage or tumor progression ^{36,37}.

The study of cell lines such as RPMI8226, ARH-77 and U266 has provided a deeper understanding of how specific piRNAs, such as piRNA-823, can regulate the cell cycle and affect the proangiogenic activity of MM in vitro. Detailed analysis of piRNAs in these samples has revealed potential biomarkers that could be critical in the early detection and prognosis of MM. Implementing the use of advanced software, such as SVM+LSTM, has enabled piRNA prediction and correlation with MM oncology ^{38,39}.

Various complementary techniques, such as Western blot, proliferation and apoptosis assays, as well as DNA methylation analysis, in vitro

and in vivo assays, along with detailed statistical analyses, have been employed to reveal the mechanism of action of piRNA in the cell cycle and its impact on MM progression ⁴⁰.

Conclusion

Different evidence shows that there is a limited number of piRNAs present in somatic tissue, several of those already described have been evidenced in the development of different types of cancer by performing functions during proliferation, apoptosis, metastasis, and the capacity of invasion of malignant cells; which makes them potential diagnostic biomarkers.

Overall, the use of piRNAs as biomarkers in the diagnosis and understanding of MM has opened up new possibilities in the early detection of this disease. Sophisticated analysis techniques, combined with the knowledge gained about the function of specific piRNAs, could pave the way for more personalized therapies as a therapeutic target that could aid in the effective management of MM, thus improving the quality of life of affected patients and generating a new innovation in science.

Contributions

Contributors played a substantial role in conception, design, acquisition, analysis, interpretation, writing, and critical review of the manuscript. All authors approved the final content and accept responsibility for its accuracy and integrity.

Funding Sources

This study was not supported by any sponsor or funder.

Conflict of Interest

Authors declare no commercial or personal relationships influencing the research.

Author's Bio

Jheremy Sebastian Reyes. Médico, Universidad de Los Andes, Colombia.

Leidy Viviana Giron. Médica, Universidad de Santander, Colombia

Maria Paula Montoya. Bacterióloga y Laboratorista Clínica, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Colombia.

Iris Lorena Sánchez. Bióloga, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.

Laura Tatiana Picón. Estudiante de Bacteriología y laboratorio clínico, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Colombia.

Karen Luna-Orozco. Médica Internista, Magíster en Epidemiología.

Jhonathan David Guevara. Estudiante de Ingeniería biomédica, Universidad Militar Nueva Granada.

Libia Adriana Gaona. Médica Familiar.

References

1. Li B, Hong J, Hong M, Wang Y, Yu T, Zang S, Wu Q. piRNA-823 delivered by multiple myeloma-derived extracellular vesicles promoted tumorigenesis through re-educating endothelial cells in the tumor environment. *Oncogene*. [Internet] 2019 Jun;38(26):5227-5238. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0788-4>.
2. Van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet*. [Internet] 2021 Jan 30;397(10272):410-427. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00135-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00135-5).
3. Martinez H, Zapata j, Cubillos L, Multiple mieloma mortality Incidence Prevalence of Disease- Mmy Mind study. *Blood*. 2020; Supplement 136(1):1-10
4. Asociación Colombiana de Hematología Oncología -ACHO. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del mieloma múltiple [Internet]. Bogota; 2020 [cited 2021 Oct 8]. 16–17. Available from: <https://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/2020-06/GPCMIELO-MA-MULTIPLE-completo.pdf>.
5. Dima D, Jiang D, Singh DJ, Hasipek M, Shah HS, Ullah F, et al. Multiple myeloma therapy: Emerging trends and challenges. *Cancers*. [Internet] 2022 Aug 23;14(17):4082. Disponible en <https://doi.org/10.3390/cancers14174082>
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zangmagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. [Internet] 2014 Nov;15(12):e538-48. Disponible en [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
7. Roodman, G. Treatment strategies for bone disease. *Bone Marrow Transplant* [Internet] 2007; 40, 1139–1146 . Disponible en <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705802>
8. Pimentel M, Espinal O, Godinez F, Jimenez F, Martinez D, Mendoza N, Quintana A, Richmond JE, Romero E. Consensus Statement: Importance of Timely Access to Multiple

- Myeloma Diagnosis and Treatment in Central America and the Caribbean. *J Hematol*. [Internet] 2022 Feb;11(1):1-7. Available from: <https://doi.org/10.14740/jh971>.
9. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. [Internet] 2012 Apr 12;12(5):335-48. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrc3257>.
 10. Chng WJ, Glebov O, Bergsagel PL, Kuehl WM. Genetic events in the pathogenesis of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol*. [Internet] 2007 Dec;20(4):571-96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beha.2007.08.004>.
 11. Heider M, Nickel K, Högner M, Bassermann F. Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution. *Oncol Res Treat*. [Internet] 2021;44(12):672-681. Available from: <https://doi.org/10.1159/000520312>.
 12. Chim CS, Liang R, Leung MH, Kwong YL. Aberrant gene methylation implicated in the progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *J Clin Pathol*. [Internet] 2007 Jan;60(1):104-6. Available from: <https://doi.org/10.1136/jcp.2006.036715>.
 13. Galm O, Wilop S, Reichelt J, Jost E, Gehbauer G, Herman JG, Osieka R. DNA methylation changes in multiple myeloma. *Leukemia*. [Internet] 2004 Oct;18(10):1687-92. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403434>.
 14. Walker BA, Wardell CP, Chiecchio L, Smith EM, Boyd KD, Neri A, Davies FE, Ross FM, Morgan GJ. Aberrant global methylation patterns affect the molecular pathogenesis and prognosis of multiple myeloma. *Blood*. [Internet] 2011 Jan 13;117(2):553-62. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-279539>.
 15. Zhou H, Hu H, Lai M. Non-coding RNAs and their epigenetic regulatory mechanisms. *Biol Cell*. [Internet] 2010 Dec;102(12):645-55. Available from: <https://doi.org/10.1042/BC20100029>.
 16. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet*. [Internet] 2011 Nov 18;12(12):861-74. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrg3074>.
 17. Aravin AA, Sachidanandam R, Bourc'his D, Schaefer C, Pezic D, Toth KF, Bestor T, Hannon GJ. A piRNA pathway primed by individual transposons is linked to de novo DNA methylation in mice. *Mol Cell*. [Internet] 2008 Sep 26;31(6):785-99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.09.003>.
 18. Aravin AA, Bourc'his D. Small RNA guides for de novo DNA methylation in mammalian germ cells. *Genes Dev*. [Internet] 2008 Apr 15;22(8):970-5. Available from: <https://doi.org/10.1101/gad.1669408>.
 19. Watanabe T, Tomizawa S, Mitsuya K, Totoki Y, Yamamoto Y, Kuramochi-Miyagawa S, Iida N, Hoki Y, Murphy PJ, Toyoda A, Gotoh K, Hiura H, Arima T, Fujiyama A, Sado T, Shibata T, Nakano T, Lin H, Ichyanagi K, Soloway PD, Sasaki H. Role for piRNAs and noncoding RNA in de novo DNA methylation of the imprinted mouse *Rasgrf1* locus. *Science*. [Internet] 2011 May 13;332(6031):848-52. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1203919>.
 20. Kuramochi-Miyagawa S, Watanabe T, Gotoh K, Totoki Y, Toyoda A, Ikawa M, Asada N, Kojima K, Yamaguchi Y, Ijiri TW, Hata K, Li E, Matsuda Y, Kimura T, Okabe M, Sakaki Y, Sasaki H, Nakano T. DNA methylation of retrotransposon genes is regulated by Piwi family members MILI and MIWI2 in murine fetal testes. *Genes Dev*. [Internet] 2008 Apr 1;22(7):908-17. Available from: <https://doi.org/10.1101/gad.1640708>.
 21. Aravin AA, Sachidanandam R, Girard A, Fejes-Toth K, Hannon GJ. Developmentally regulated piRNA clusters implicate MILI in transposon control. *Science*. [Internet] 2007 May 4;316(5825):744-7. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1142612>.

22. Cheng Y, Wang Q, Jiang W, Bian Y, Zhou Y, Gou A, Zhang W, Fu K, Shi W. Emerging roles of piRNAs in cancer: challenges and prospects. *Aging (Albany NY)*. [Internet] 2019 Nov 13;11(21):9932-9946. Available from: <https://doi.org/10.18632/aging.102417>.
23. Yu Y, Xiao J, Hann SS. The emerging roles of PIWI-interacting RNA in human cancers. *Cancer Manag Res*. [Internet] 2019 Jun 28;11:5895-5909. Available from: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S209300>.
24. Ku HY, Lin H. PIWI proteins and their interactors in piRNA biogenesis, germline development and gene expression. *Natl Sci Rev*. [Internet] 2014 Jun;1(2):205-218. Available from: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwu014>.
25. Guo B, Li D, Du L, Zhu X. piRNAs: biogenesis and their potential roles in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. [Internet] 2020 Jun;39(2):567-575. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09863-0>.
26. Yao J, Xie M, Ma X, Song J, Wang Y, Xue X. PIWI-interacting RNAs in cancer: Biogenesis, function, and clinical significance. *Front Oncol*. [Internet] 2022 Sep 23;12:965684. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.965684>.
27. Gómez-Luque JM, Urrutia-Maldonado E, Muñoz de Rueda P, Abril-Molina A, Ocete-Hita E. Estudio de casos y controles de los receptores de tipo KIR (killer inmunoglobulin-like receptor) en oncología. *An Pediatr (Engl Ed)*. [Internet] 2022 May 1;96(5):410-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.02.001>.
28. Yuan C, Qin H, Ponnusamy M, Chen Y, Lin Z. PIWI-interacting RNA in cancer: Molecular mechanisms and possible clinical implications (Review). *Oncol Rep*. [Internet] 2021 Sep;46(3):209. Available from: <https://doi.org/10.3892/or.2021.8160>.
29. Pérez-Alvarado J, Moreno-Ortiz JM, Pérez-Alvarado J, Moreno-Ortiz JM. piRNAs, un nuevo campo de biomarcadores en cáncer. *Revista biomédica*. [Internet] 2017 Jun 14;28(2):99-104. Available from: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v28i2.560>.
30. Su JF, Zhao F, Gao ZW, Hou YJ, Li YY, Duan LJ, Lun SM, Yang HJ, Li JK, Dai NT, Shen FF, Zhou FY. piR-823 demonstrates tumor oncogenic activity in esophageal squamous cell carcinoma through DNA methylation induction via DNA methyltransferase 3B. *Pathol Res Pract*. [Internet] 2020 Apr;216(4):152848. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152848>.
31. Zhang H, Ren Y, Xu H, Pang D, Duan C, Liu C. The expression of stem cell protein Piwil2 and piR-932 in breast cancer. *Surg Oncol*. [Internet] 2013 Dec;22(4):217-23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2013.07.001>.
32. Yang L, Bi L, Liu Q, Zhao M, Cao B, Li D, Xiu J. Hiwi Promotes the Proliferation of Colorectal Cancer Cells via Upregulating Global DNA Methylation. *Dis Markers*. [Internet] 2015;2015:383056. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/383056>.
33. Wang Z, Liu N, Shi S, Liu S, Lin H. The Role of PIWIL4, an Argonaute Family Protein, in Breast Cancer. *J Biol Chem*. [Internet] 2016 May 13;291(20):10646-58. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.723239>.
34. Su C, Ren ZJ, Wang F, Liu M, Li X, Tang H. PIWIL4 regulates cervical cancer cell line growth and is involved in down-regulating the expression of p14ARF and p53. *FEBS Lett*. [Internet] 2012 May 7;586(9):1356-62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.03.053>.
35. Yan H, Wu QL, Sun CY, Ai LS, Deng J, Zhang L, Chen L, Chu ZB, Tang B, Wang K, Wu XF, Xu J, Hu Y. piRNA-823 contributes to tumorigenesis by regulating de novo DNA methylation and angiogenesis in multiple myeloma. *Leukemia*. [Internet] 2015 Jan;29(1):196-206. Available from: <https://doi.org/10.1038/leu.2014.135>.
36. Ma H, Wang H, Tian F, Zhong Y, Liu Z, Liao A.

- PIWI-Interacting RNA-004800 Is Regulated by S1P Receptor Signaling Pathway to Keep Myeloma Cell Survival. *Front Oncol.* [Internet] 2020 Apr 15;10:438. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00438>.
37. Yang X, Cheng Y, Lu Q, Wei J, Yang H, Gu M. Detection of stably expressed piRNAs in human blood. *Int J Clin Exp Med.* [Internet] 2015 Aug 15;8(8):13353-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4612950/>
38. Ai L, Mu S, Sun C, Fan F, Yan H, Qin Y, Cui G, Wang Y, Guo T, Mei H, Wang H, Hu Y. Myeloid-derived suppressor cells endow stem-like qualities to multiple myeloma cells by inducing piRNA-823 expression and DNMT3B activation. *Mol Cancer.* [Internet] 2019 Apr 13;18(1):88. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1011-5>.
39. Seyeddokht A, Aslaminejad AA, Masoudi-Nejad A, Nassiri M, Zahiri J, Sadeghi B. Computational Detection of piRNA in Human Using Support Vector Machine. *Avicenna J Med Biotechnol.*[Internet] 2016 Jan-Mar;8(1):36-41. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12859-017-1896-1>
40. Tong Y, Guan B, Sun Z, Dong X, Chen Y, Li Y, Jiang Y, Li J. Ratiometric fluorescent detection of exosomal piRNA-823 based on Au NCs/UiO-66-NH₂ and target-triggered rolling circle amplification. *Talanta.* [Internet] 2023 May 15;257:124307. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2023.124307>.

piRNAs and PIWI-like proteins in cancer and their future as biomarkers and therapy targets in breast cancer

piARNs y proteínas similares a PIWI en el cáncer y su futuro como biomarcadores y objetivos terapéuticos en el cáncer de mama

» Jheremy Sebastián Reyes Barreto^{1 2 3}

» Cristian Sebastián Cabezas Varela^{1 2 3}

» Leidy Viviana Girón^{4 3}

» Ana Margarita Baldión²



¹ Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia

² Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia

³ Grupo de investigación en cáncer y medicina molecular (CAMMO)

⁴ Universidad de Santander, Colombia.

Recibido el 7 de abril de 2024; aceptado el 17 de junio de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.668>

Abstract

Globally, breast cancer (BC) is the most common type of cancer, with 2.296.840 new cases in 2020 with almost 700.000 related deaths. Due to the high burden this represents, it is imperative to expand horizons to be able to find novel biomarkers and therapeutic targets that can be used to improve prognosis, treatment, and survival of breast cancer patients. In recent years, numerous studies have been conducted looking for the association between piRNAs (PIWI – interacting RNAs) and the development, pathogenesis, metastasis, and progression of different types of cancer, including BC. PiRNAs are small molecules (24-31 nucleotides) that interact with the PIWI-protein complex (PIWI-like proteins - HIWI/HILI in humans) performing regulatory functions by inducing transcriptional, post-transcriptional, translational, and post-translational epigenetic changes, which has been observed to contribute to cancer development through modifications in cell proliferation, transposon silencing, genome rearrangement, epigenetic regulation, protein regulation, and stem cell maintenance. In breast cancer, a strong association has been found between the expression of some piRNAs, PIWI-like proteins and tumor development. If a specific piRNA could be associated with a distinct type of cancer, it could then be used as an early biomarker which would allow for a better prognosis. Findings surrounding these molecular mechanisms could also spark interest in studies focusing on the modification of the expression of piRNAs in cancer cells. In this article, we intend to review in a straightforward manner the current information about piRNAs/PIWI-like proteins focu-

* **Autor para correspondencia:** Hernán Darío Jaramillo. Médico, Fundación Cancerológica Clínica Vida.

Correo electrónico: Skipper1555@gmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.668>

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/>

sing on their expression in BC.

Keywords: breast neoplasms; tumor biomarkers; early detection of cancer; therapeutic uses.

Resumen

A nivel global, el cáncer de mama (CM) es el tipo de cáncer más común, con 2.261.419 nuevos casos en 2020 y casi 700.000 muertes relacionadas. Debido a la alta carga que esto representa, es imperativo expandir horizontes para poder encontrar nuevos biomarcadores y objetivos terapéuticos que puedan utilizarse para mejorar el pronóstico, el tratamiento y la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. En los últimos años, se han llevado a cabo numerosos estudios buscando la asociación entre los piARNs (ARNs que interactúan con PIWI) y el desarrollo, la patogénesis, la metástasis y la progresión de diferentes tipos de cáncer, incluido el CM. Los piARNs son moléculas pequeñas (24-31 nucleótidos) que interactúan con el complejo proteico PIWI (proteínas similares a PIWI - HIWI/HILI en humanos) realizando funciones regulatorias al inducir cambios epigenéticos transcripcionales, post-transcripcionales, traduccionales y post-traduccionales, lo que se ha observado que contribuye al desarrollo del cáncer mediante modificaciones en la proliferación celular, silenciamiento de transposones, reordenamiento del genoma, regulación epigenética, regulación de proteínas y mantenimiento de células madre. En el cáncer de mama, se ha encontrado una fuerte asociación entre la expresión de algunos piARNs, proteínas similares a PIWI y el desarrollo tumoral. Si un piARN específico pudiera asociarse con un tipo específico de cáncer, entonces podría utilizarse como un biomarcador temprano que permitiría un mejor pronóstico. Los hallazgos en torno a estos mecanismos moleculares también podrían despertar interés en estudios que se centren en la modificación de la expresión de piARNs en células cancerosas. En este artículo, pretendemos revisar de manera sencilla la información actual sobre los piARNs/proteínas similares a PIWI, centrándonos en su expresión en el CM.

Palabras clave: neoplasias de la mama; biomarcadores de tumor; detección precoz del cáncer; usos terapéuticos.

Background

In 2020, breast cancer (BC) became the neoplasm with the highest incidence around the world, surpassing lung cancer, with 2.296.840 new cases and 666.103 related deaths¹. This fact elucidates the importance of developing not only better primary prevention programs, but also improved molecular profiling, such as novel molecular biomarkers that can result in a better prognosis and treatment. This need has resulted in the discovery of several useful molecular biomarkers throughout the years, nevertheless, there is still much to learn about the

infinite abnormalities that lead to the development of cancer; among them, piRNAs.

Cancer cells develop abnormal modifications that relate to their tumor status. These variations are possible due to changes in gene expression developed mostly through epigenetic changes such as hypermethylation of DNA in a specific gene, general hypomethylation of DNA and the dysregulation of small non-coding RNAs².

Small non-coding RNAs have become important due to their epigenetic regulatory role

in germline cells, stem cells and differentiated cells^{2,3,4}. A new subtype of small non-coding RNAs called PIWI-interacting RNAs (piRNAs) has been recently described. These piRNAs interact with the PIWI protein complex, member of the argonaute protein family and known in humans as HIWI/HILI (PIWI-like proteins), playing an essential role in the differentiation and maintenance of germline and stem cells^{2,4,5}. These piRNAs were first described in *Drosophila* germline cells as small non-coding RNAs transcribed from repetitive elements, such as retrotransposons and DNA transposons^{4,6}, and were found to be essential for genome stability during the genome-wide reprogramming that occurs mainly in primordial germline cells. During this reprogramming, methyl marks are erased, activating genes such as transposons, which can result in genome damage^{5,6}. In this scenario, piRNAs inhibit transposable elements avoiding DNA damage that can derive from their activation^{6,7}.

Later, piRNAs and PIWI-like proteins were described in mammals like mice, and afterwards in humans, initially in gonads and subsequently in somatic tissues. Recent evidence shows the existence of an aberrant expression of PIWI-like proteins in cancer, including BC cells, which relates directly to an abnormal expression of specific piRNAs with distinct homologous or opposite functions^{2, 8, 9}.

We hereby intend to review what is currently known about piRNAs and cancer, their relation to BC, and their implications in diagnosis, prognosis, and treatment.

piRNAs, PIWI-like proteins and piRNAs biogenesis

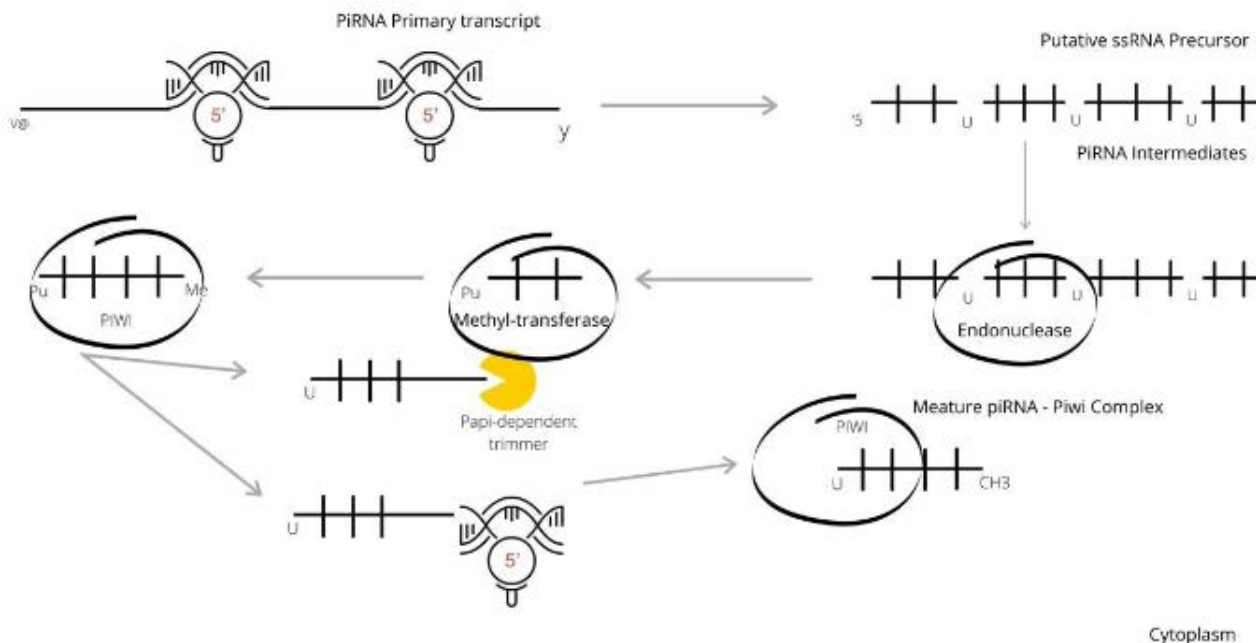
piRNAs are a subtype of small non-coding RNA molecules that interact with PIWI-like proteins to form the piRNA/PIWI silencing complex known as piRISC3. They are slightly bigger in

size than miRNAs with a length of 24 to 31 nucleotides (nt) and play crucial roles in gene expression regulation^{3,10}. PiRNAs have 5' Uridine signature, Adenosine in the tenth position, and a 2'-O-methylation signature at 3' end^{2,3,5}. Mature piRNAs bind to PIWI-like proteins to form the piRNA/PIWI complex which is involved in gene expression regulation, such as transposon silencing, spermiogenesis, genome rearrangement, epigenetic regulation, protein regulation and the maintenance of germ stem cells^{3,6,10}. Both piRNAs and PIWI-like proteins have been described across many different species. Nevertheless, piRNAs sequences show a surprising number of variations among different species.

PiRNA biosynthesis is controlled by a complex positive regulation mechanism given by homologous piRNAs, thus being a classic control mechanism^{3,5}. Biogenesis involves two pathways, primary amplification and secondary amplification or ping pong mechanism. The primary amplification relies on RNA polymerase II to transcribe piRNA clusters consisting of 200 kb genomic loci, single-chain groups contain a series of promoters including Pol II Ser5P and H3K4me2 that promote transcripts through RNA polymerase II, forming a long single stranded piRNA precursor (pre-piRNA). piRNAs require post-translational modifications to become mature piRNAs, maturation takes place with cleavage of the 3' end by ribonuclease Zucchini^{3,5,11,12}, methylation following this process results in piRNA/PIWI complex (figure 1). Once this process is finished, and piRNAs are mature, they bind to PIWI-like proteins to form the piRNA/PIWI complex^{3,5}. Secondary amplification is regarded as a more primitive mechanism in which sense piRNA/PIWI complexes cleave piRNA cluster transcripts to produce piRNA intermediates with a 5' Uracil that are then loaded into another PIWI protein^{3,13}. In this pathway, piRNAs/PIWI complexes are used to generate new RNAs as substrates for new piRNA formation^{3,5,11,12,13}.

Figure 1.

Simplified piRNA primary Biosynthesis Process 3,5,11,12,13



piRNAs, PIWI-like proteins and cancer

Several studies have found a correlation between piRNA/PIWI and distinct types of cancer. Abnormalities in piRNA expression have been related to both cancer development and cancer

protection. Some of them even showing a correlation with diagnosis, invasion, progression, metastasis, and prognosis. Some molecular mechanisms related with piRNA/PIWI complexes are shown in Table 1.

Table 1.

Interaction of the piwi / piRNA complex with the cellular environment

Cellular processes	Action mechanism
piRNA/PIWI mediated transcriptional gene silencing (TGS)	The piRNA/PIWI complex enters the nucleus, and links with the genomic target through a nascent transcription by complementary sequence. Afterwards, it induces TGS when recruiting silencing machinery components ⁴ . The piRNA/PIWI complex also recruits DNA methyltransferase (DNMT), methylating CpG sites ⁴ .
piRNA/PIWI complex mediated posttranscriptional gene silencing (PTGS)	The piRNA interaction requires a strict base pairing inside of the 2-11 nt 5' (five prime) portions of the piRNA and a less strict base pairing inside of 12-21 nt. The piRNA-induced silencing complex (piRISC) mediates the deadenylation and the disintegration of mRNA through a similar mechanism of miRNA with piRNA guide and CAF1, impeding their function by complementarity of sequence ³ .
Relationship between piRNA/PIWI complex and protein structures	The piRNA/PIWI complex binds directly to some proteins through piRNAs or PIWI PAZ domain. This relationship supplies the interactions of multiple proteins, altering their subcellular location.

piRNAs/PIWI as biomarkers in cancer

PiRNAs, being relatively short in length, can easily cross the cell membrane and enter the systemic circulation, thus being easily detected in peripheral blood. They can also be detected in tissue samples and even some PIWI proteins can be detected using immunohistochemistry stains^{13, 14}. The importance of piRNAs in cancer

lies in the possibility of using it as a biomarker due to its upstream action in various signaling pathways highly related to the etiology, progression, and development of distinct types of cancer. Different specific blood biomarker piRNAs have been identified in several tumors^{14,15,16,17} (Table 2). However, a detectable serum biomarker piRNA for BC is yet to be characterized.

Table 2.piRNAs in different cancer types and their serum detection ^{15,16,17,18,19}.

Cancer type	piRNA	Blood detection
Gastric	piR-651	Low
	piR-823	
Colorectal	piR-5937	Low
	piR-28876	
	piR-54265	High
Renal	piR-823	High
Multiple myeloma	piR-823	High
Classical Hodgkin's lymphoma	piR-651	Low

PIWI proteins, part of the piRNA/PIWI complex, are expressed in situations of stress and constant aggression in the cellular environment. The PIWI protein family (PIWIL1,2,3 and 4) is associated with specific tumor conditions, thus being possible biomarkers in cancer^{15, 16, 17}. Studies have been conducted in different types of cancers, finding a close relationship between piRNAs, PIWI proteins and malignancies. Here we elucidate some examples:

Renal cancer

In renal clear cell carcinoma (RCCC), piR-32051, piR-39894, piR-43607, piR-30924, and piR-38756 have been found to be related to poor prognosis, lower survival and even metastasis. PiR-823 is also related to the pathogenesis and prognosis of renal cancer (RC), and its high detection in urine has a very important diagnostic value ^{3,18}. PIWIL1 can be detected through immunohistochemistry and its high expression has been linked to poor prognosis in RC. Moreover, PIWIL1, PIWIL2, and PIWIL4 decrease their

expression with the increase of clinical stage, relating to poor prognosis ^{3,20,21}.

Gastric cancer

In gastric cancer (GC), microarray analysis of malignant tissue and adjacent normal tissue found a decreased expression of piR-823 compared to healthy cells, and when piR-823 expression was stimulated, malignant cells' growth was inhibited. In contrast, an increased expression of piR-651 was found in cancer cells when compared with normal tissue cells, also noticing that when inhibiting piR-651, cancer cells were blocked in G2/M phase. These findings suggest that piR-651 may be involved in GC progression and that piR-823 plays an important role in cancer inhibition, and that its decreased expression in cancer can relate to metastasis^{3,22,23}. Furthermore, PIWIL1 has been observed to be upregulated in GC cells, in PIWIL1 knockout cells, several oncogenes were downregulated, and cancer suppressor genes were upregulated. This could signify that PIWIL1 is associated with poor prognosis and plays an important role in cancer development and progression^{3, 23}.

Colorectal cancer

Probably one of the cancers in which piRNAs have demonstrated to be of great importance. piR-823 plays a contributing role, although, in contrast to gastric cancer, it is upregulated in colorectal cancer (CRC), promoting the activation of Heat shock transcription factor – 1 (HSF-1)^{3,24}. The inhibition of piR-823 results in cell cycle arrest in G1 in cancer cells (3). Through animal models, it has been shown that the interaction between piR-54265 and PIWIL2 activates STAT3 signaling pathway, resulting in enhanced invasion, progression, and metastasis of CRC cells²⁵. Therefore, both piR-54265 and piR-823 could have prognostic value and could be ultimately used as therapeutic targets for CRC^{3,24,25}. Interestingly, serum piR-5937 and piR-28876 show a high sensitivity and specificity for the early diagnosis of early-stage CRC, even better than carcinoembryonic antigen (CEA) and CA19-9²⁶. Other relevant piRNAs and PIWIL proteins are piR-19521, piR-18849, piR-1245 and PIWIL12^{7,28,29}. Upregulation of piR-18849 promotes lymph node metastasis, piR-1245 is increased and aids with cancer cell proliferation resulting in a shorter survival, and PIWIL1 is related to poor prognosis as well^{27,28,29}.

Lung cancer

piR-651 has been found to be one of the key piRNAs involved in tumorigenesis of lung cancer. It is upregulated in non-small cell lung carcinoma (NSCLC), which has been related to both tumor invasion and metastasis. piR-651 has also been observed to have an influence in apoptosis proteins such as Caspase-3 and bax, as well as in the expression of cyclinD1 and CDK4, promoting metastasis^{30,31}. These findings further confirm piR-651 influence over development and progression of lung cancer (LC)^{3,30,31}. Fur-

thermore, upregulation of mTOR in LC is known to enhance tumor progression, piR-55490 inhibition has been related to lower LC cell proliferation through the inhibition of mTOR pathway in tumor cells, suggesting that it could have an anti-tumor function³². PIWIL proteins, specially PIWIL1 has been shown to be overexpressed in LC cells, promoting invasion, progression, and metastasis of lung adenocarcinoma, also being associated with a shorter overall survival³³.

Multiple Myeloma

Abnormalities in DNA methylation contribute to the development of multiple myeloma (MM), piR-823 has been related to de-novo DNA methyltransferases (DNMT3A and DNMT3B) mainly in CD138+ myeloma cells, that when upregulated, results in methylation and consequent inactivation of tumor suppressor genes such as p16³⁴. piR-823 inhibition results in an important decrease of vascular endothelial growth factor which ultimately results in the decrease of angiogenesis (34,35). These findings could possibly end up in the development of piR-823 target therapy. Very recent evidence relates the upregulation of piR-004800 through sphingosine-1-phosphate receptor (SP1R) to higher stages of multiple myeloma, and when piR-004800 was inhibited, it resulted in apoptosis and autophagic cell death, accompanied by cell proliferation inhibition³⁶. This could mean that piR-004800 plays a very important role in multiple myeloma progression, which could have a great importance in the future as a novel therapeutic target.

Classical Hodgkin's lymphoma

Recent evidence has shown piR-651 as an independent prognostic factor in Classical Ho-

dgkin's lymphoma (CHL), patients with decreased levels of piR-651 had worse outcomes and less treatment response. piR-651 levels in serum were also lower in patients with CHL, showing a progressive increase with treatment and remission¹⁹. It has also been shown that, PIWIL1 and PIWIL2 were overexpressed in CHL, suggesting an increase in activity of the piRNA/PIWI pathway in these cancer cells, additionally, it was shown that the inhibition of piR-651 results in an increased expression of gene ABCC5, which codes for an efflux pump of several chemotherapy drugs such as doxorubicin, ultimately conferring chemoresistance³⁷. Additionally, piR-20365 and piR-20582 were found to be overexpressed in CHL compared to controls³⁸.

piRNAs/PIWI and breast cancer: what is known and future applications

Several studies have linked specific types of piRNA with different cellular actions in BC tumor cells. These actions range from increasing cell proliferation to inhibiting proliferation^{38, 39}. Some examples are shown in Table 3.

It is relevant to elucidate the most important associations between piRNAs, PIWIL proteins and breast cancer that have been recently identified. Both piR-651 and piR-4987 have been shown to be overexpressed in BC cells, the latter being related to lymph node metastasis^{3,4,9,39,40}. PiR-36712 has been shown to be downregulated in BC cells compared to normal tissue cells, having a correlation with worse prognosis. When piR-36712 was upregulated, tumor suppressor genes such as p21 and p53 were upregulated, blocking cell cycle in G0/G1 phase. Studies show that piR-021285 is a possible modulator of BC invasiveness, this is possible through methylation mechanisms of BC related genes, thus resul-

ting in a higher or lower progression of cancer through epigenetic changes induces by piRNAs^{41,42}. PIWIL1 was found almost exclusively in BC tissue when compared to normal tissue, this finding could be of relevance, nevertheless more studies are needed⁴³. PIWIL2 expression was found to be higher in BC than in controls, and interestingly, piR-932 and its interaction with PIWIL2 was found to enhance BC through Latexin methylation, promoting BC development, which could mean that both piR-932 and PIWIL2 could be used as biomarkers and target therapy in the future, with piR-932 being up to date only found in BC cells^{3,44}. PIWIL3 and PIWIL4 were related to prognosis, being the latter also related to the regulation of the expression of estrogen receptors and BC cells invasiveness in BC with positive estrogen receptors expression⁴⁴.

The abnormal expression of these several piRNAs (piR-4987, piR-021285, piR-021285, piR-823, piR-932, piR-36712, piR-016658, piR-016975) could eventually be used as both therapeutic targets and biomarkers in BC, nevertheless, a better understanding of their regulation pathways is needed. There are many other piRNAs that have been found to be involved in BC, showing a downregulation in DQ596311, DQ596670, DQ598252, DQ598183, and DQ597341 and an overexpression of DQ570994, DQ597960, DQ598677 when compared with normal tissues. It was also noted that DQ570994 was related to chemotherapy response, as well as that the overexpression of DQ571955 associated with an estrogen receptor positive BC was related to decreased disease-free time after radiotherapy, which could imply that DQ571955 could be used as a predictor of treatment response in this type of estrogen receptor positive BC^{45,46,47}. Another piRNA related to estrogen receptor positive luminal BC was piR-823, which was demonstrated

to alter DNA methylation and active Wnt signaling pathway ^{46,48}.

As for triple negative BC, one of the most aggressive yet most responsive to chemotherapy, it has been found that it shows mainly a down-regulation in piR-23662, piR-30293, piR-26527, piR-26528, and piR-26526, as well an upregula-

tion of piR-23672, piR-21131, piR-32745, and piR-1282 ^{45,49}. Another recently identified prognostic factor for triple negative BC is Ferritin heavy chain (FTH1), being associated with chemosensitivity and progression^{45,50}; piR-FTH1 with sequence complementarity to mRNA-FTH1 can downregulate *fth1* post-transcriptionally through HILI/HIWI2 mechanisms ^{45,50}.

Table 3.

Examples of piRNAs expressed in BC, function, and expressiveness of each one.

piRNA	Function	Expression level in tumors
piR-36712	It suppressed the proliferation, invasion, and cell migration when combined with SEPW1P RNA (41,42).	Low
piR-021285	It inhibited the cell proliferation and invasion by ARH-GAP11A methylation (45,50).	Low
piR-932	It caused EMT through the promotion of CpG island methylation of the Latexin promoter region (3,44). Until now, this piRNA has not been related to other cancer types (REF “a new class of regulator”).	High
piR-DQ598677	Pi-RISC formation with the purpose of degrading specific genes such as miRNAs (45,46).	Low

Methods for detection of piRNAs and PIWIL proteins, overview

There are different approaches to piRNA detection depending on the aim of the study. Different objectives may include:

- Assessing the presence of piRNAs
- Determining the exact number of copies present

- Quantifying expressiveness per cell
- Identifying interactions with cellular components and protein structures (for example, piRNAs/PIWIL interactions)

Most of these methods are involved with immunological tests since a high level of specificity is needed for their detection. An overview of the different tests are shown in table 4.

Table 4.
PiRNA testing and detection methods.

Methods	Objective
High-throughput sequencing (HTS), New generation sequencing (NGS).	Evaluates new and known piRNAs.
RT-qPCR	Determines the exact number of piRNA copies per cell and their relative expression.
Southern Blot	Determines the exact number of piRNA copies.
RNA immunoprecipitation (RIP)	Identifies Interaction piRNA/Proteins.
Luciferase reaction	Identifies Interaction piRNA- target RNA.
Microarrays	Identifies DNA methylation DNA through piRNA.

Final considerations

The struggle of being able to identify new biomarkers and treatment targets in cancer is a constant necessity for medical science. Today, thanks to the rapid growth of new technologies, we have been able to identify novel molecular interactions that have very promising prospects for the future. Breast cancer is nowadays the leading cause of cancer, this results in a growing need for better diagnostic, prognostic, and treatment options for patients. PiRNAs have recently emerged as novel prospects to serve this purpose, aiding not only in our understanding of disease development, but also in our development of new approaches to the disease. If the expression of BC-related piRNAs could be identified in serum and evaluated prematurely as screening, it could result in the improvement of disease development and prognosis, allowing to even apply a target-therapy without further invasive techniques that could lead to early treatment and increased survival. We have hereby elucidated two general mechanisms of the currently known piRNAs in BC, one

mechanism works by increasing cell growth, invasiveness, proliferation and thus cancer progression, and the other mechanism works by decreasing progression through the inhibition of these cellular processes.

There is still much to understand about the expression of these piRNAs and their resulting effect on cancer development and progression, nevertheless, we are closer to being able to identify every step in these complex pathways that could allow us to develop target therapies and less invasive diagnostic tools for not only breast cancer, but also many other cancers that today have a great impact in patients. Implementation of molecular modifications in search of improving, stopping or even preventing the pathophysiological development of cancer seems closer every day. We hope that by increasing our knowledge on piRNAs and their molecular mechanisms, we can in a very close future be able to improve our current diagnosis techniques, provide early treatment and allow a better prognosis for not only breast cancer, but also all cancer types.

Acknowledgements

The authors acknowledge the cooperation and collaboration of the people who helped in the research, review and writing of the manuscript of the article

Contributions

Contributors played a substantial role in conception, design, acquisition, analysis, interpretation, writing, and critical review of the manuscript. All authors approved the final content and accept responsibility for its accuracy and integrity.

Funding sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors

Conflict of Interest

Authors declare no commercial or personal relationships influencing the research.

Author's Bio

Jheremy Sebastian Reyes. Médico, Universidad de Los Andes, Colombia.

Cristian Sebastian Cabezas. Médico, Universidad de Los Andes, Colombia.

Leidy Viviana Girón. Médica, Universidad de Santander, Colombia.

Ana Margarita Baldión. Médica, Patóloga.

References

1. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229–263. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Siddiqi S, Matushansky I. Piwis and piwi-interacting RNAs in the epigenetics of cancer. *J Cell Biochem*. [Internet] 2012 Feb;113(2):373-80. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcb.23363>.
3. Guo B, Li D, Du L, Zhu X. piRNAs: biogenesis and their potential roles in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. [Internet] 2020 Jun;39(2):567-575. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09863-0>.
4. Liu Y, Dou M, Song X, Dong Y, Liu S, Liu H, et al. The emerging role of the piRNA/piwi complex in cancer. *Molecular Cancer*. [Internet] 2019;18(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1052-9>.
5. Yu Y, Xiao J, Hann SS. The emerging roles of PIWI-interacting RNA in human cancers. *Cancer Manag Res*. [Internet] 2019 Jun 28;11:5895-5909. Available from: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S209300>.
6. Tóth KF, Pezic D, Stuwe E, Webster A. The piRNA Pathway Guards the Germline Genome Against Transposable Elements. *Adv Exp Med Biol*. [Internet] 2016;886:51-77. Available from: https://doi.org/10.1007/978-94-017-7417-8_4.
7. Ozata DM, Gainetdinov I, Zoch A, O'Carroll D, Zamore PD. PIWI-interacting RNAs: small RNAs with big functions. *Nat Rev Genet*. [Internet] 2019 Feb;20(2):89-108. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0073-3>.
8. Perera BPU, Tsai ZT, Colwell ML, Jones TR,

- Goodrich JM, Wang K, Sartor MA, Faulk C, Dolinoy DC. Somatic expression of piRNA and associated machinery in the mouse identifies short, tissue-specific piRNA. *Epi-genetics*. [Internet] 2019 May;14(5):504-521. Available from: <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1600389>.
9. Cheng J, Guo JM, Xiao BX, Miao Y, Jiang Z, Zhou H, Li QN. piRNA, the new non-coding RNA, is aberrantly expressed in human cancer cells. *Clin Chim Acta*. [Internet] 2011 Aug 17;412(17-18):1621-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.05.015>.
 10. Moyano M, Stefani G. piRNA involvement in genome stability and human cancer. *Journal of Hematology & Oncology*. [Internet] 2015;8(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0133-5>.
 11. Wu X, Pan Y, Fang Y, Zhang J, Xie M, Yang F, et al. The Biogenesis and Functions of piRNAs in Human Diseases. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. [Internet] 2020;21:108–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.05.023>.
 12. Czech B, Munafò M, Ciabrelli F, Eastwood EL, Fabry MH, Kneuss E, Hannon GJ. piRNA-Guided Genome Defense: From Biogenesis to Silencing. *Annu Rev Genet*. [Internet] 2018 Nov 23;52:131-157. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120417-031441>.
 13. Czech B, Hannon GJ. One Loop to Rule Them All: The Ping-Pong Cycle and piRNA-Guided Silencing. *Trends Biochem Sci*. [Internet] 2016 Apr;41(4):324-337. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.008>.
 14. Yang X, Cheng Y, Lu Q, Wei J, Yang H, Gu M. Detection of stably expressed piRNAs in human blood. *Int J Clin Exp Med*. [Internet] 2015 Aug 15;8(8):13353-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26550265/>.
 15. Mai D, Zheng Y, Guo H, Ding P, Bai R, Li M, et al. Serum piRNA-54265 is a New Biomarker for early detection and clinical surveillance of Human Colorectal Cancer. *Theranostics*. [Internet] 2020;10(19):8468–78. Available from: <https://doi.org/10.7150/thno.46241>.
 16. Cui L, Lou Y, Zhang X, Zhou H, Deng H, Song H, et al. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood from patients with gastric cancer using piRNAs as markers. *Clin Biochem*. [Internet] 2011 Sep 1;44(13):1050–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.06.004>.
 17. Li B, Hong J, Hong M, Wang Y, Yu T, Zang S, et al. piRNA-823 delivered by multiple myeloma-derived extracellular vesicles promoted tumorigenesis through re-educating endothelial cells in the tumor environment. *Oncogene*. [Internet] 2019;38(26):5227–38. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0788-4>.
 18. Iliiev R, Fedorko M, Machackova T, Mlcochova H, Svoboda M, Pacik D, et al. Expression Levels of PIWI-interacting RNA, piR-823, Are Deregulated in Tumor Tissue, Blood Serum and Urine of Patients with Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Research*. 2016;36(12):6419–24. Available from: <https://doi.org/10.21873/anticancer.11239>.
 19. Cordeiro A, Navarro A, Gaya A, Díaz-Beyá M, Gonzalez-Farré B, Castellano JJ, et al. PiwiRNA-651 as marker of treatment response and survival in classical Hodgkin lymphoma. *Oncotarget*. [Internet] 2016;7(29):46002–13. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10015>.
 20. Iliiev R, Stanik M, Fedorko M, Poprach A, VychytilovaFaltejskova P, Slaba K, et al. Decreased expression levels of PIWIL1, PIWIL2, and PIWIL4 are associated with worse survival in renal cell carcinoma patients. *Onco Targets Ther*. [Internet] 2016;9:217–222. Available from: <https://doi.org/10.2147/OTT.S91295>.
 21. Stohr CG, Steffens S, Polifka I, Jung R, Kahlmeyer A, Ivanyi P, et al. Piwi-like 1 protein expression is a prognostic factor for renal

- cell carcinoma patients. *Scientific Reports*. [Internet] 2019;9(1):1741. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38254-3>
22. Liu X, Sun Y, Guo J, Ma H, Li J, Dong B, et al. Expression of hiwi gene in human gastric cancer was associated with proliferation of cancer cells. *International Journal of Cancer*. [Internet] 2005;118(8):1922–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.21575>
 23. Gao C-li, Sun R, Li D-hai, Gong F. PIWI-like protein 1 upregulation promotes gastric cancer invasion and metastasis. *OncoTargets and Therapy*. [Internet] 2018; Volume 11:8783–9. Available from: <https://doi.org/10.2147/OTT.S186827>
 24. Yin J, Jiang XY, Qi W, Ji CG, Xie XL, Zhang DX, et al. piR-823 contributes to colorectal tumorigenesis by enhancing the transcriptional activity of HSF1. *Cancer Science*. [Internet] 2017;108(9):1746–56. Available from: <https://doi.org/10.1111/cas.13300>
 25. Mai D, Ding P, Tan L, Zhang J, Pan Z, Bai R, et al. PIWI-interacting RNA-54265 is oncogenic and a potential therapeutic target in colorectal adenocarcinoma. *Theranostics*. [Internet] 2018;8(19):5213–30. Available from: <https://www.thno.org/vo8p5213.htm>
 26. Vychytilova-Faltejskova P, Stitkovcova K, Radova L, Sachlova M, Kosarova Z, Slaba K, et al. Circulating PIWI-Interacting RNAs piR-5937 and piR-28876 Are Promising Diagnostic Biomarkers of Colon Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. [Internet] 2018;27(9):1019–28. Available from: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0318>
 27. Weng W, Liu N, Toiyama Y, Kusunoki M, Nagasaka T, Fujiwara T, et al. Novel evidence for a PIWI-interacting RNA (piRNA) as an oncogenic mediator of disease progression, and a potential prognostic biomarker in colorectal cancer. *Molecular Cancer*. [Internet] 2018;17(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0767-3>
 28. Yin J, Qi W, Ji CG, Zhang DX, Xie XL, Ding Q, et al. Small RNA sequencing revealed aberrant piRNA expression profiles in colorectal cancer. *Oncology Reports*. [Internet] 2019;42(1):263–72. Available from: <https://doi.org/10.3892/or.2019.7158>
 29. Sun R, Gao C-li, Li D-hai, Li B-jun, Ding Y-hong. Expression Status of PIWIL1 as a Prognostic Marker of Colorectal Cancer. *Disease Markers*. [Internet] 2017;2017:1–7. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/1204937>
 30. Zhang SJ, Yao J, Shen BZ, Li GB, Kong SS, Bi DD, et al. Role of piwi-interacting RNA-651 in the carcinogenesis of non-small cell lung cancer. *Oncology Letters*. [Internet] 2018;15(1):940–46. Available from: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7406>
 31. Yao J, Wang Y, Fang B, Zhang S, Cheng B. piR-651 and its function in 95-D lung cancer cells. *Biomedical Reports*. [Internet] 2016;4(5):546–50. Available from: <https://doi.org/10.3892/br.2016.628>
 32. Peng L, Song L, Liu C, Lv X, Li X, Jie J, et al. piR-55490 inhibits the growth of lung carcinoma by suppressing mTOR signaling. *Tumor Biology*. [Internet] 2015;37(2):2749–56. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4056-0>
 33. Xie K, Zhang K, Kong J, Wang C, Gu Y, Liang C, et al. Cancer-testis gene PIWIL1 promotes cell proliferation, migration, and invasion in lung adenocarcinoma. *Cancer Medicine*. [Internet] 2017;7(1):157–66. Available from: <https://doi.org/10.1002/cam4.1248>
 34. Ai L, Mu S, Sun C, Fan F, Yan H, Qin Y, et al. Myeloid-derived suppressor cells endow stem-like qualities to multiple myeloma cells by inducing piRNA-823 expression and DNMT3B activation. *Molecular Cancer*. [Internet] 2019;18(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1011-5>
 35. Yan H, Wu Q-L, Sun C-Y, Ai L-S, Deng J, Zhang

- L, et al. piRNA-823 contributes to tumorigenesis by regulating de novo DNA methylation and angiogenesis in multiple myeloma. *Leukemia*. [Internet] 2014;29(1):196–206. Available from: <https://doi.org/10.1038/leu.2014.135>
36. Ma H, Wang H, Tian F, Zhong Y, Liu Z, Liao A. PIWI-Interacting RNA-004800 Is Regulated by S1P Receptor Signaling Pathway to Keep Myeloma Cell Survival. *Frontiers in Oncology*. [Internet] 2020;10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00438>
 37. Navarro A, Cordeiro A, Gaya A, Gonzalez-Farre B, Díaz-Beyá M, Fuster D, et al. Piwirna-651 Expression Influences Treatment Response and Impacts Survival in Classical Hodgkin Lymphoma Patients through Regulation of ABCC5. *Blood*. [Internet] 2014;124(21):134. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.134.134>
 38. Cordeiro A, Monzó M, Navarro A. Non-Coding RNAs in Hodgkin Lymphoma. *International Journal of Molecular Sciences*. [Internet] 2017;18(6):1154. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms18061154>
 39. Huang G, Hu H, Xue X, Shen S, Gao E, Guo G, et al. Altered expression of piRNAs and their relation with clinicopathologic features of breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*. [Internet] 2012;15(7):563–8. Available at <https://doi.org/10.1007/s12094-012-0966-0>
 40. Öner Ç, Turgut Coşan D, Çolak E. Estrogen and Androgen Hormone Levels Modulate the Expression of PIWI Interacting RNA in Prostate and Breast Cancer. *PLOS ONE*. [Internet] 2016;11(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159044>
 41. Tan L, Mai D, Zhang B, Jiang X, Zhang J, Bai R, et al. PIWI-interacting RNA-36712 restrains breast cancer progression and chemoresistance by interaction with SEPW1 pseudogene SEPW1P RNA. *Molecular Cancer*. [Internet] 2019;18(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0940-3>
 42. Maleki Dana P, Mansournia MA, Mirhashemi SM. PIWI-interacting RNAs: new biomarkers for diagnosis and treatment of breast cancer. *Cell & Bioscience*. [Internet] 2020;10(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-020-00403-5>
 43. Litwin M, Szczepanska-Buda A, Michalowska D, Grzegorzolka J, Piotrowska A, Gomulkiewicz A, et al. Aberrant Expression of PIWIL1 and PIWIL2 and Their Clinical Significance in Ductal Breast Carcinoma. *Anticancer Res*. [Internet] 2018;38(4):2021–2030. Available from: <https://doi.org/10.21873/anticancerres.12441>
 44. Zhang H, Ren Y, Xu H, Pang D, Duan C, Liu C. The expression of stem cell protein Piwil2 and piR-932 in breast cancer. *Surgical Oncology, Elsevier*. [Internet] 2013;22:217–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suonc.2013.07.001>
 45. Qian L, Xie H, Zhang L, Zhao Q, Lü J, Yu Z. Piwi-Interacting RNAs: A New Class of Regulator in Human Breast Cancer [Internet]. *Frontiers*. *Frontiers*; 1AD [cited 2021Jul19]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.695077/full>.
 46. Hashim A, Rizzo F, Marchese G, Ravo M, Tarallo R, Nassa G, et al. RNA Sequencing Identifies Specific PIWI-Interacting Small Non-Coding RNA Expression Patterns in Breast Cancer. *Oncotarget* [Internet] (2014) 5(20):9901–10. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2476>
 47. Ding X, Li Y, Lü J, Zhao Q, Guo Y, Lu Z, et al. Pirna-823 Is Involved in Cancer Stem Cell Regulation Through Altering DNA Methylation in Association With Luminal Breast Cancer. *Front Cell Dev Biol* [Internet] (2021) 9:641052. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.641052>
 48. Koduru SV, Tiwari AK, Leberfinger A, Hazard

- SW, Kawasawa YI, Mahajan M, et al. A Comprehensive Ngs Data Analysis of Differentially Regulated miRNAs, piRNAs, lncRNAs and Sn/snoRNAs in Triple Negative Breast Cancer. *J Cancer* [Internet] (2017) 8(4):578–96. doi: 10.7150/jca.17633. Available from: <https://doi.org/10.7150/jca.17633>
49. Shpyleva SI, Tryndyak VP, Kovalchuk O, Starlard-Davenport A, Chekhun VF, Beland FA, et al. Role of Ferritin Alterations in Human Breast Cancer Cells. *Breast Cancer Res Treat* [Internet] (2011) 126(1):63–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0849-4>
50. Fu A, Jacobs DI, Hoffman AE, Zheng T, Zhu Y. PIWI-interacting RNA o21285 is involved in breast tumorigenesis possibly by remodeling the cancer epigenome. *Carcinogenesis*. [Internet] 2015;36(10):1094–102. Available from: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv105>



Entre la normativa nacional y los estándares internacionales: un análisis de la política de cáncer infantil en Colombia

Between national regulations and international standards: an analysis of the policy on childhood cancer in Colombia.

» Víctor Alfonso Caballero Blanco ¹

» Jenyffer Nathalie Soler Barrera ²



¹ Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

² Hospital Internacional de Colombia - HIC, Bogotá, Colombia.

Recibido el 19 de diciembre de 2023; aceptado el 06 de marzo de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.684>

Resumen

El cáncer infantil es un problema de salud pública, por lo que múltiples estrategias han sido formuladas para hacerle frente. **Objetivo:** profundizar sobre la estructura normativa de la política colombiana de cáncer infantil y buscar los puntos de convergencia con la Iniciativa Global contra el Cáncer Infantil (GICC) desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). **Métodos:** se realizó un análisis descriptivo de la política nacional basado en la revisión normativa y resultados de investigaciones sobre cáncer infantil en Colombia. **Resultados:** se aporta evidencia para entender los puntos de convergencia entre la política nacional y el enfoque global de la OMS para hacer frente al cáncer infantil. Se señalan oportunidades de mejora en la implementación de los centros de atención, las redes integrales de atención en salud, oportunidad de diagnóstico, regímenes de tratamiento, registro y monitoreo. **Conclusiones:** la normativa nacional es sólida y aborda la problemática del cáncer infantil de forma similar al paquete técnico de la OMS, compartiendo retos para su implementación. Es necesario continuar el trabajo conjunto, enfatizando en la necesidad de mejorar el sistema de registro y monitoreo como un paso fundamental para implementar y mejorar la aplicación de la política.

Palabras clave: neoplasias; salud infantil; salud pública; servicios de salud; colaboración intersectorial; participación de los interesados.

* **Autor para correspondencia:** Víctor Alfonso Caballero. Oncohematólogo pediatra, Especialista en Derecho Médico-Sanitario. Hospital Militar Central.

Correo electrónico: vacaballerob@gmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.684>

Asociación 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

Childhood cancer poses a significant public health challenge, prompting the formulation of numerous strategies to address it. Objective: delve into the normative structure of Colombia's childhood cancer policy, seeking points of convergence with the Global Initiative for Childhood Cancer (GICC) developed by the World Health Organization (WHO). **Methods:** a descriptive analysis of the national policy was conducted, relying on normative reviews and research findings on childhood cancer in Colombia. **Results:** the study contributes evidence to comprehend the intersections between the national policy and WHO's global approach to tackling childhood cancer. Opportunities for improvement are identified in the implementation of care centers, comprehensive healthcare networks, diagnostic timeliness, treatment regimens, and the recording and monitoring processes. **Conclusions:** Colombia's national regulations are robust, addressing childhood cancer challenges akin to WHO's technical package. Shared implementation challenges underscore the need for continued collaborative efforts, with a specific emphasis on enhancing the registration and monitoring system as a pivotal step in policy implementation and enhancement.

Keywords: neoplasms; child health; public health; health services; intersectoral collaboration; stakeholder participation.

Introducción

El cáncer infantil se ha venido posicionado en la agenda política como un problema de salud pública. Si bien su incidencia es baja, representando menos del 3 % de los casos nuevos de cáncer, es la segunda o tercera causa de muerte en niños, niñas y adolescentes,¹⁻³ aportando cerca del 10 % de las defunciones en menores de 19 años,⁴ lo que representa un enorme peso en los análisis de carga de la enfermedad.^{5,6}

En países de ingresos altos las tasas globales de supervivencia superan el 80 %, mientras que en los países de ingresos medios y bajos, fluctúan entre el 8 y el 45 %.⁷⁻¹⁰ Esta disparidad de resultados es multifactorial, explicada por diferencias sociales,^{11,12} estructurales¹³ y sistémicas.¹⁴ El diagnóstico tardío,¹⁵ la falta de acceso a métodos diagnósticos, el acceso desigual a tratamientos, el abandono de estos¹⁶ o la falta de cuidados paliativos,¹⁷ contribuyen a los peores resultados. Incluso cuando existe acceso

adecuado, el costo del tratamiento^{18,19} obliga a los pacientes a abandonar y la baja calidad del soporte lleva a interrupciones del tratamiento o a muertes por toxicidad.^{3,20,21} Las debilidades estructurales de los sistemas de salud empeoran los resultados de los pacientes añadiendo barreras en cada uno de los pasos del tratamiento.²² Experiencias en otras regiones han señalado la factibilidad de intervenciones costo efectivas que podrían ayudar a mejorar la supervivencia de los niños, niñas y adolescentes.²³⁻²⁶

En 2017 la resolución de la septuagésima asamblea de la OMS insta a los países miembros a implementar estrategias para el manejo del cáncer.²⁷ Como desarrollo del mandato de la resolución, la OMS en colaboración con el Saint Jude Children's Research Hospital (SJCRH), desarrolló un paquete técnico para hacer frente al cáncer infantil denominado Global Initiative for Childhood Cancer (GICC). Este tiene como objetivo primordial elevar la tasa global de supervivencia de los niños, niñas y adolescentes

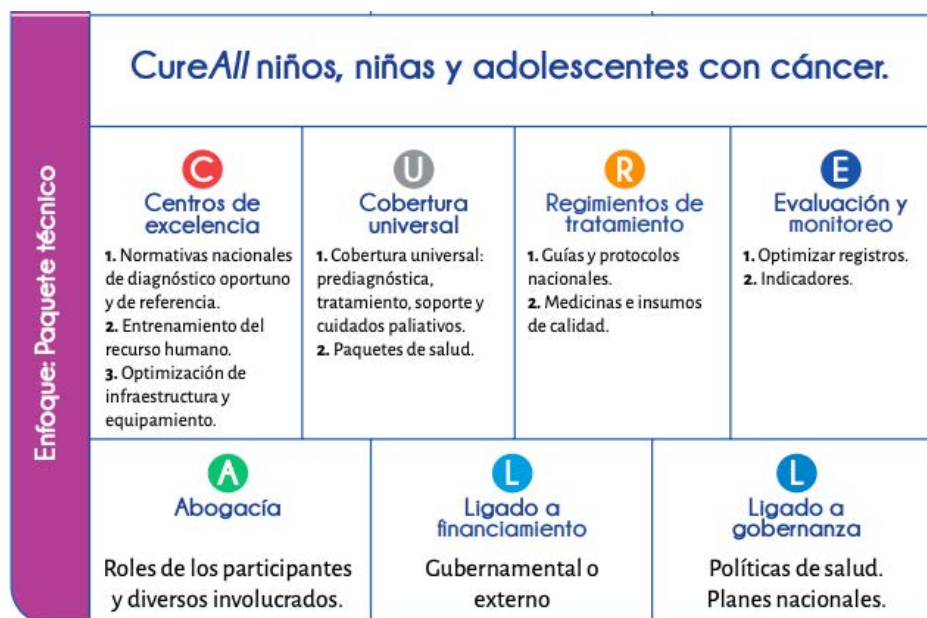
afectados por el cáncer al 60 % para el año 2030, mediante un marco común de trabajo denominado CUREALL.

CUREALL es un acrónimo que permite identificar los cuatro pilares fundamentales y tres habilitadores (Figura 1), diseñados para guiar la implementación de políticas públicas dirigidas

a disminuir la mortalidad por cáncer infantil. La estrategia se complementa con un conjunto de recursos técnicos, estándares de cuidado y herramientas de apoyo, que permiten abordar la evaluación de la situación actual del cáncer en cada país o región, la formulación de un plan de acción, su ejecución y la supervisión constante de los avances.²³

Figura 1.

Pilares y facilitadores de la Iniciativa Global para el Cáncer Infantil.



Fuente: World Health Organization. CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer: increasing access, advancing quality, saving lives.²³

Es evidente que la adhesión de Colombia a la Iniciativa Global para el Cáncer Infantil (GICC) en 2021 marca un paso significativo hacia la mejora de la atención de los pacientes con este grupo de enfermedades. Las ventajas, avances y estado de implementación de este enfoque en Latinoamérica han sido objeto de una edición especial de la Revista Panamericana de Salud Pública.²⁸⁻³¹

En Colombia la política de cáncer infantil se remonta a 2008, cuando el Instituto Nacional de Salud (INS) inició la vigilancia centinela de las

leucemias agudas pediátricas (LAP), materializándose como una política nacional en 2010 con la promulgación de la Ley 1388.

Dada la existencia previa de una política nacional de cáncer infantil y el compromiso del estado colombiano de implementar el enfoque político de la iniciativa global para el cáncer infantil, esta revisión busca examinar la forma en la que la política nacional se articula con la GICC, identificando desafíos específicos en Colombia para su implementación.

Nuestro objetivo es comparar el desarrollo normativo de la ley con la situación de algunos niños, niñas y adolescentes con cáncer en Colombia, considerando los pilares fundamentales del enfoque de la OMS. De esta forma, se pretende identificar áreas de convergencia, posibles brechas y oportunidades de mejora con el fin de orientar estrategias que fortalezcan la respuesta nacional ante el cáncer infantil, en consonancia con los estándares internacionales propuestos por los organismos multilaterales.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión de la legislación nacional sobre cáncer infantil con el objetivo de identificar las áreas de convergencia con los pilares de la GICC. Para facilitar esta revisión, se ordenó la normativa nacional de acuerdo con los pilares fundamentales de CUREALL. Cada problemática abordada por la GICC encontró su correlato en la legislación nacional correspondiente, proporcionando así un análisis de cómo la normativa nacional responde a los pilares propuestos por la iniciativa global.

Se realizó una búsqueda de la literatura en OVID, LILACS, MEDLINE y EMBASE con las palabras clave: “cáncer infantil”, “Colombia” y “oncología pediátrica”. Se utilizaron también las bases de datos de universidades del país para identificar trabajos de grado y las bases de datos de la Revista Colombiana de Cancerología y la Revista Colombiana de Hematología y Oncología, que no se encuentran completamente indexadas en los agregadores de bibliografía. Se revisaron los repositorios digitales de la OMS, la Cuenta de Alto Costo, Vigicancer y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Para abordar el estado de implementación e identificar los avances y retos, se extrajeron datos sobre: problemática general del cáncer infantil en Colombia, infraestructura, medicamen-

tos, guías de práctica clínica, investigaciones cualitativas sobre experiencias de pacientes y resultados de trabajos de monitoreo de la situación. Debido a que quisimos captar información general sobre el cáncer infantil en Colombia, se excluyó del análisis literatura sobre investigaciones en ciencias básicas, resultados de protocolos de tratamiento en centros únicos, cohortes descriptivas, análisis fenomenológicos sobre el significado de la enfermedad y trabajos de carga de enfermedad sin apartados sobre cáncer infantil.

Resultados

Mediante la estrategia de búsqueda de literatura se identificaron 178 artículos, 9 trabajos de grado, 38 documentos de literatura gris y 27 documentos correspondientes a actos legislativos, decretos y resoluciones relacionados con el cáncer infantil en Colombia. Se realizó una descripción del modelo de atención de cáncer infantil definido en la Ley 1388 de 2010 y una comparación entre los puntos de convergencia de la legislación nacional y los pilares de CUREALL. Posteriormente se realizó una descripción del estado actual de algunos elementos clave de la GICC y su implementación, desde la evidencia proveniente de estudios colombianos.

Política Nacional

El Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) opera bajo un modelo descentralizado y de competencia regulada lo cual es clave porque la competencia, en vez de la colaboración, ha definido las relaciones entre los diferentes actores del sistema. El financiamiento proviene de aportes fiscales y parafiscales, administrados por un fondo central que paga a las Entidades Administradoras de Planes de Beneficios en Salud (EAPB) una prima fija (Unidad de Pago por Capitación - UPC) por la administración del Plan de Beneficios en Salud (PBS) de sus

afiliados, aunque se garantizan fondos adicionales por fuera de la UPC, para el pago de servicios excluidos del PBS prestados a los pacientes.

Las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS) son responsables de la prestación de servicios, siguiendo el PBS definido por el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS). Las EAPB administran el aseguramiento, organizan la red de prestación de salud, realizan pagos a las IPS después de auditar servicios, y gestionan el PBS. El MSPS con el apoyo de entidades nacionales y descentralizadas, ejerce funciones de modulación, rectoría, vigilancia y control del sistema.

La ley nacional de cáncer infantil define un modelo de atención integral alrededor de cuatro estrategias: (I) Modelo integral de salud; (II) Unidades de Atención de Cáncer Infantil (UA-CAI); (III) Servicios sociales de apoyo y, (IV) Sistema de información, registro e investigación. El trabajo de abogacía de las asociaciones de pacientes y la Asociación Colombiana de Oncohematología Pediátrica (ACHOP), logró incluir como beneficiarios de la política no solo a los menores de edad con diagnóstico o sospecha de cáncer infantil, sino también a aquellos con defectos congénitos de la coagulación y la hematopoyesis, aplasia medular adquirida y desórdenes histiocíticos.³²

Tabla 1.

Estrategias y componentes de la política nacional de cáncer infantil

Estrategia	Componente
Modelo integral de atención	<ol style="list-style-type: none"> 1. Autorización integral de servicios 2. Guías de atención en salud y protocolos 3. Eliminación de copagos, cuotas moderadas y períodos mínimos de cotización 4. Modelos de atención de servicios de los aseguradores
Prestación de servicios de salud	<ol style="list-style-type: none"> 1. Unidades de Atención de Cáncer Infantil 2. Comité de tumores 3. Diagnóstico oportuno 4. Suministro de medicamentos 5. Sistema de referencia temprana 6. Red de prestadores de servicios de salud
Información, registro e investigación	<ol style="list-style-type: none"> 1. Registro Nacional de Cáncer Infantil 2. Notificación obligatoria mediante el Sivigila
Apoyo integral al menor con cáncer	<ol style="list-style-type: none"> 1. Servicios de apoyo social 2. Coordinación interinstitucional e intersectorial

Nota: Adaptado de Sarmiento Rivero P. La equidad en la atención en salud: el cáncer infantil en Colombia³²

El centro del modelo son las UACAI que se encargan de la atención integral de los pacientes, incluyendo el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. En las UACAI existen comités de tumores, estancias interdisciplinarias encargadas de la formulación de planes de atención individual teniendo en cuenta las perspectivas de los pacientes y sus familias.

Las EAPB se encargan de articular la red de prestación de servicios, referencia y contra-referencia alrededor de las UACAI, autorizando inmediatamente el paquete de atenciones prestadas, sin el cobro de gasto de bolsillo. En el modelo integral de atención se establecen tiempos para la confirmación del diagnóstico e inicio del tratamiento, la remisión inmediata de los pacientes sospechosos a las UACAI y su articulación por medio de una red virtual con pro-

pósitos investigativos.³³

El MSPS junto a otras entidades descentralizadas se encarga del registro, la gestión de indicadores y funciones de vigilancia, inspección y control a las redes de prestación desarrolladas por las EAPB, y a las UACAI. Finalmente, los consejos asesores regionales de cáncer infantil monitorizan los indicadores, vigilan la implementación de la ley y promueven mejoras a la política nacional. Dichos consejos están conformados por partes interesadas, incluyendo al gobierno nacional, las EAPB, las IPS, ACHOP, familiares y entidades sin ánimo de lucro.

La Tabla 2 muestra cómo los componentes de la política nacional de cáncer y su desarrollo normativo se articulan con los pilares de la GICC.

Tabla 2. Relación de pilares y habilitadores de la GICC con el desarrollo normativo de cáncer infantil en Colombia

Componente de GICC	Desarrollo Normativo	Observaciones
Centros de Excelencia		
Diagnóstico oportuno y referencia	Ley 1388 de 2010	Artículo 8 sobre diagnóstico oportuno y referencia Artículo 9 sobre oportunidad de muestras histopatológicas
	Resolución 1552 de 2013	Define los tiempos para acceso a las consultas especializadas para pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de cáncer infantil
	Resolución 0418 de 2014	Adopta la ruta de atención para niños con presunción o diagnóstico de leucemia
	Resolución 0419 de 2016	Adopta la política de atención integral en salud redefiniendo el modelo de atención de salud del país y el papel de las aseguradoras en el mismo
	Resolución 1441 de 2016	Establece estándares, criterios y procedimientos para la habilitación de redes integrales de prestación de servicios oncológicos
	Estrategia AIEPI	Establece los lineamientos para la sospecha de cáncer infantil

Componente de GICC	Desarrollo Normativo	Observaciones	
Entrenamiento del talento humano	No identificado		
Infraestructura y equipamiento	Ley 1388 de 2010	Artículos 5-11 sobre prestadores de servicios y UACAI	
	Resolución 4504 de 2012	Crea y establece los requisitos para las UACAI	
	Resolución 1419 de 2013	Establece los lineamientos de coordinación de los prestadores de servicios de salud oncológicos pediátricos	
	Resolución 2003 de 2014	Modifica los procedimientos y condiciones de inscripción de los Prestadores de Servicios de Salud y de habilitación de servicios de salud.	
	Resolución 1868 de 2015	Establece los criterios para la conformación de la red virtual de las UACAI	
	Resolución 1477 de 2016	Establece estándares, criterios y procedimientos para la habilitación de redes integrales de prestación de servicios oncológicos	
Cobertura Universal	Resolución 1477 de 2016	Modifica los estándares, criterios y procedimientos para la habilitación de las UACAI	
	Paquetes de salud	Artículo 3 sobre cobertura de todos los procedimientos y servicios necesarios para el diagnóstico y tratamiento	
		Ley 1388 de 2010	Artículo 4 sobre autorización inmediata de todos los servicios desde la confirmación diagnóstica hasta finalizado el tratamiento
		Resolución 4331 de 2012	Establece autorización única para todos los ciclos de quimioterapia o radioterapia incluidos en el protocolo
	Resolución 5521 de 2013 y sucesoras	Por la cual se define, aclara y actualiza el Plan Obligatorio de Salud (POS), incluyendo pruebas diagnósticas y tratamientos para el cáncer	
	Ley 2026 de 2020	Elimina las autorizaciones para la prestación de los servicios de salud	
Regímenes de Tratamiento			
Guías y protocolos nacionales	Ley 1388 de 2010	Artículo 1 establece la obligatoriedad de la aplicación de guías y protocolos estandarizados.	
	Resolución 1442 de 2013	Adopción de las guías de práctica clínica para leucemias y linfomas en menores de 18 años	
Acceso a medicamentos	Ley 1388 de 2010	Artículo 4, parágrafo 1: las UACAI suministran los medicamentos de óptima calidad	
	Resolución 1604 de 2013	Reglamenta el acceso a medicamentos faltantes	
Evaluación y Monitoreo			

Componente de GICC	Desarrollo Normativo	Observaciones
Optimización de registros	Ley 1388 de 2010	Artículos 12 y párrafos crean el registro nacional de cáncer infantil y el número único nacional para la identificación de los beneficiarios de la ley
	Resolución 2590 de 2012	Constituye el Sistema Integrado en Red y el Sistema Nacional de Información para el Monitoreo, Seguimiento y Control de la Atención del Cáncer en los menores de 18 años
	Resolución 4496 de 2012	Crea el Sistema Nacional de Información en Cáncer y el Observatorio Nacional de Cáncer
	Resolución 0247 de 2014	Obligación de reporte de los pacientes con cáncer a la Cuenta de Alto Costo
	Ley 2026 de 2020	Prorroga el plazo para la creación y puesta en marcha de una base de datos para la identificación de pacientes con cáncer infantil
Indicadores	Resolución 1383 de 2013	Se adopta el Plan Decenal para el Control del Cáncer 2012-2021 definiendo metas
	Resolución 1841 de 2013	Por la cual se adopta el Plan Decenal de Salud Pública definiendo algunas metas para el cáncer infantil
	Protocolo de vigilancia en salud pública	Define indicadores de oportunidad
	Cuenta de alto costo	Consenso basado en la evidencia para la definición de los indicadores de gestión del riesgo en los pacientes menores de 18 años con leucemias agudas (LLA Y LMA)
Habilitadores		
Abogacía		Artículo 10 crea los comités de tumores multi e interdisciplinarios como requisito de habilitación de las UACAI
	Ley 1388 de 2010	Artículo 14 define la creación de comités nacionales y departamentales asesores de cáncer infantil con miembros del Ministerio de Salud, entidades sin ánimo de lucro, prestadores, representantes de los pacientes y de la comunidad.
	Resolución 0163 de 2012	Establece el funcionamiento, roles y mecanismos de los miembros de los consejos asesores nacional y departamentales de cáncer infantil
	Resolución 2263 de 2020	Modifica los criterios para la selección de miembros y funcionamiento del Consejo Nacional Asesor en Cáncer Infantil y de los Consejos Asesores en Cáncer Infantil a nivel territorial

Componente de GICC	Desarrollo Normativo	Observaciones
Financiación	Ley 1388 de 2010	Artículos 3 y 4 elimina las autorizaciones administrativas, copagos y cuotas moderadoras. Artículo 4, parágrafo 2 establece la posibilidad de repetir el valor de los servicios no incluidos en el PBS al Estado
	Resolución 1440 de 2013	Reglamenta las condiciones para los hogares de paso y reconoce el pago de los desplazamientos a los pacientes y sus acompañantes dentro del PBS
	Resolución 3339 de 2019	Modifica el mecanismo de cálculo y distribución de recursos de la UPC para los tipos de cáncer priorizados (Incluye cánceres pediátricos) basado en indicadores de gestión de riesgo
Gobernanza	Ley 1388 de 2010	Crea la política pública de cáncer infantil estableciendo marco jurídico para su posterior desarrollo
	Resolución 1383 de 2013	Se adopta el Plan Decenal para el Control del Cáncer 2012-2021

Centros de excelencia

El primer pilar del GICC hace referencia a la disponibilidad de combinaciones complejas de intervenciones realizadas en distintos niveles dentro de un sistema de atención coordinado, desde la comunidad hasta centros de tratamiento especializados, junto con transiciones eficientes entre los niveles de atención respaldadas por redes de referencia y contrarreferencia. El modelo integral de atención definido en la Ley 1338 de 2010 comparte similitudes con este pilar de CUREALL, incluyendo la normatividad para la detección temprana, articulación de redes integrales de servicios y homologación de las UACAI como centros de excelencia.

Normativa de diagnóstico oportuno y referencia. Para el diagnóstico oportuno se implementó en 2013 la estrategia de Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI) de la OMS.^{34,35} Adicionalmente contiene una herramienta clínica virtual para el abordaje del cáncer infantil dirigida a padres y profesionales de salud, para aumentar el cono-

cimiento de los signos y síntomas de, cáncer infantil, la cual fue lanzada en 2022.³⁶

Una investigación descriptiva realizada en Bucaramanga en 2019 evaluó de forma retrospectiva la presencia de signos de bandera roja de cáncer infantil de la estrategia AIEPI en una población de pacientes con diagnóstico de cáncer en dos unidades oncológicas. Se encontró que el 85 % de los pacientes manifestaban signos o síntomas de bandera roja, pero de estos, solo el 43 % fue remitido a centros de oncología pediátrica debido a su identificación.³⁷ Otro estudio en Cali evidenció que el 95.6 % de los casos notificados de cáncer infantil provenía de centros especializados, siendo casi nula su sospecha en los primeros niveles de atención.³⁸

Esto podría indicar la persistencia de dificultades para el diagnóstico temprano debido al desconocimiento de signos y síntomas del cáncer infantil por parte de los profesionales de atención primaria, y una deficiente red de atención, educación y capacitación en la detección de signos y síntomas del cáncer infantil. Simila-

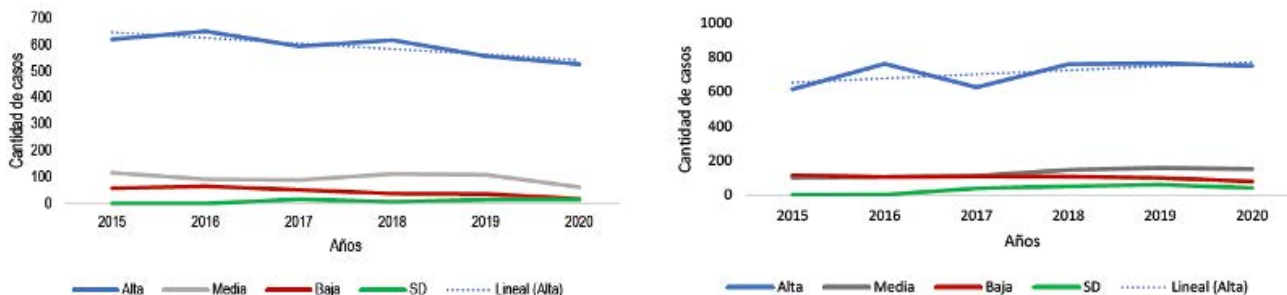
res preocupaciones fueron reconocidas por el INS en una presentación realizada a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 2023.³⁹

La oportunidad de la atención es medida de forma sistemática a través del protocolo de vigilancia a los casos de cáncer. Se definen tres indicadores para valorar la oportunidad en la atención de los pacientes con leucemia, extrapolados a los otros tipos de cáncer de la siguiente manera: I) oportunidad de presunción diagnóstica, II) oportunidad de confirmación diagnóstica y, III) oportunidad en el inicio de tratamiento. Sus definiciones e interpretación se encuentran en el protocolo.⁴⁰

El INS reveló que para el periodo 2015-2020 la buena oportunidad de presunción diagnóstica aumentó en los tumores sólidos, mientras que presentó una tendencia a la disminución en las leucemias (Figura 2). También reportó una tendencia a la mejoría en la oportunidad de inicio de tratamiento, pero también fueron identificados datos conflictivos como una disminución en la oportunidad de confirmación diagnóstica (Figura 3).⁴¹ En los primeros años del registro existió un número importante de casos sin datos suficientes para calcular los indicadores, especialmente el de oportunidad del inicio del tratamiento. A partir del 2018 se evidenció una disminución de casos sin datos (SD en las siguientes figuras).

Figura 2.

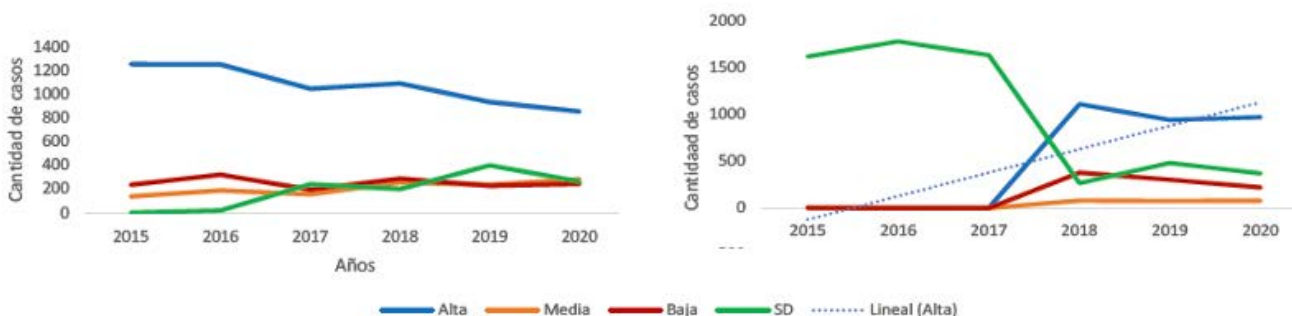
Oportunidad de presunción diagnóstica para leucemia (derecha) y tumores diferentes a leucemia (izquierda) 2015-2020.



Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 0418 de 2014 51

Figura 3.

Oportunidad de confirmación diagnóstica (izquierda) y tratamiento (derecha) 2015-2020.



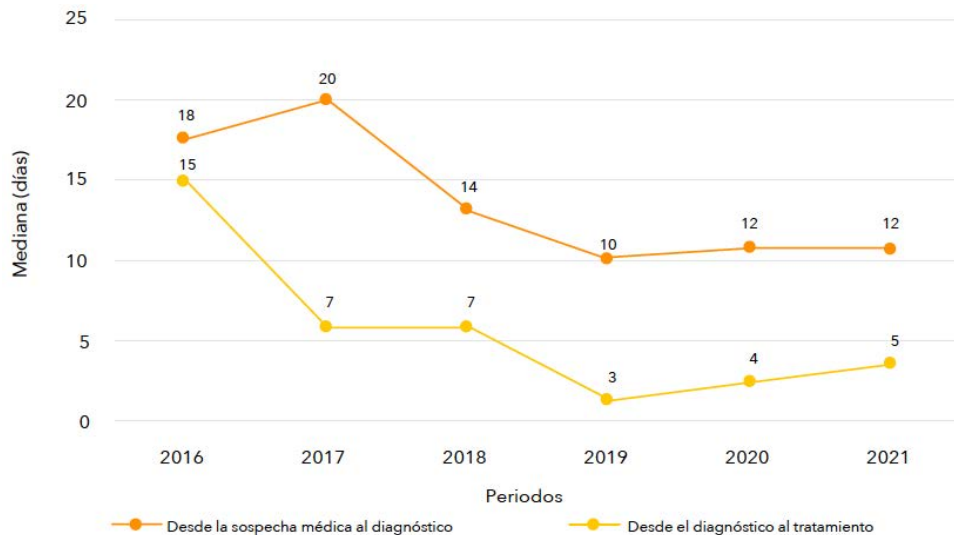
Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 0418 de 2014 51

Si bien las tendencias durante los años 2015-2020 podrían señalar una mejoría en el proceso de atención, durante estos años existió un importante subregistro de los datos como lo evidencia la Cuenta de Alto Costo (CAC) en sus informes: entre 2015 y 2020, el porcentaje de casos reportados que contaban con información suficiente para establecer el tiempo entre sospecha y diagnóstico fluctuó entre 29 y 76 %.⁴²⁻⁴⁵

Aunque se ha observado una tendencia a la mejoría, el análisis de los informes de la CAC muestra que el país no ha alcanzado las metas de oportunidad de atención para ningún tipo de cáncer (Figura 4) con un importante descenso en los primeros años de monitorización, pero con un aplanamiento de la curva desde el 2019, incumpliendo los objetivos del Plan decenal de salud pública.

Figura 4.

Tendencia de oportunidad en la atención en los casos nuevos de cáncer pediátrico 2016-2021.



Fuente: Fondo Colombiano para la Enfermedades de Alto Costo Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2021 ⁴⁶

Se ha documentado cómo la existencia de barreras geográficas, económicas y administrativas interfieren con el proceso de atención de los pacientes pediátricos retrasando la oportunidad, sin embargo, la contribución relativa de cada una no ha sido medida. Un trabajo exploratorio realizado en 2008 por el Instituto Nacional de Cancerología evidenció limitaciones en el acceso al centro de salud debido a costos económicos producto del desplazamiento.⁴⁷ Un estudio realizado en los pacientes pediátricos diagnosticados en el año 2016 analizó las diferencias de acceso en tiempo y distancia a los

centros de diagnóstico, observando que en todas las regiones de Colombia más del 25 % de los pacientes tardaban más de 90 días en ser diagnosticados y que entre el 55 y el 87 % de los pacientes tenían que realizar viajes de más de 90 km para acceder al diagnóstico.

Si bien no se encontró una correlación directa entre la distancia a los sitios de diagnóstico y oportunidad, los hallazgos sugieren debilidades en la infraestructura de las regiones periféricas, las redes de referencia y contrarreferencia de los prestadores y la calidad de los datos regis-

trados.⁴⁸ Es necesario entender el papel de la geografía en el acceso a los servicios de salud e implementar la facultad del MSPS para organizar las redes de prestación, teniendo en cuenta las necesidades poblacionales de las diferentes regiones.³³

Infraestructura y equipamiento. Las redes de atención integral se esbozaron en el artículo 4 de la Ley de cáncer infantil y fueron desarrolladas en la Resolución 1419 de 2013. Se delega a las EAPB el establecimiento de redes de atención integral en cáncer para su población, comprometiéndoles a evaluar la demanda de atención, definir las condiciones de organización de los servicios y promover la integralidad.⁴⁹ Un informe al Congreso de la República reconoce que al año 2021 solamente existe una red integral de prestación de servicios de salud en proceso de postulación.⁵⁰ Con respecto a las rutas de atención, hasta el momento solamente se ha diseñado la ruta para los pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de leucemia.⁵¹ El enfoque de la GICC requiere priorizar de forma específica otros tipos de cáncer.

La política colombiana hace énfasis en el papel central de las UACAI en el proceso de atención de los pacientes con cáncer. Estas unidades deben conformarse en IPS especializadas y cumplir con requisitos esenciales de talento humano, infraestructura y servicios, incluyendo un comité de tumores formado por personal multidisciplinario, reconociendo la necesidad de un abordaje amplio.^{49,52} En la actualidad existe una UACAI habilitada en todo el país.^{32,39} El MSPS reportó al Congreso de la República que para 2021 existían otras dos UACAI en proceso de postulación.⁵⁰

El resto de la oferta está compuesta por servicios de oncología pediátrica que no han sido habilitados como UACAI. Esto no significa que no ofrezcan un tratamiento integral. Para 2016 existían 71 IPS que ofrecían atención especiali-

zada para cáncer infantil, ubicadas en 19 de los 32 departamentos de Colombia. De estas 71 unidades, 9 (12 %) podían ofrecer integralidad del tratamiento según los lineamientos de la Ley de cáncer infantil,⁵³ por lo cual la falta de acreditación respondía más a los altos estándares de habilitación que a la ausencia de recursos. Su concentración en seis departamentos de Colombia no fue considerada problemática por los autores del estudio, teniendo en cuenta la poca frecuencia de la patología.

Un aspecto crítico señalado es la existencia de un número alto de instituciones con servicios oncológicos habilitados, sin contar con la infraestructura necesaria para garantizar la integralidad, respondiendo más a criterios de mercado que a la necesidad real de atención.

Regímenes de tratamiento

Colombia cuenta con guías de práctica clínica para el tratamiento de leucemias agudas⁵⁴ y linfomas.⁵⁵ Su calidad metodológica es alta, se basan en estudios locales de costo efectividad⁵⁶⁻⁵⁸ y comprenden aspectos como el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y perspectiva de los pacientes.⁵⁹ Asimismo el Instituto Nacional de Cancerología y ACHOP han desarrollado diferentes protocolos para la atención de casi todos los subtipos de cáncer pediátrico.

No hay estudios sobre la adherencia a las recomendaciones, pese a que son de obligatorio cumplimiento³³ y en la práctica la elección del régimen de tratamiento depende de la experiencia del centro en el cual el paciente inicie su tratamiento, evidenciándose gran variabilidad en la calidad de las terapias ofrecidas.

Así como existen guías para leucemias agudas y linfomas, es necesario desarrollar guías de atención para otros tipos de cáncer pediátrico priorizados. La OMS recomienda tratamientos estandarizados para leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, retinoblastoma, gliomas de bajo grado y tumor de

Wilms.²³ Es prioritario el desarrollo de las guías faltantes.

Acceso a medicamentos de calidad

El plan de beneficios en salud (PBS) de Colombia incluye todas las tecnologías, procedimientos y medicamentos necesarios para el abordaje del cáncer infantil, siempre que el tratamiento no sea experimental o cosmético y la indicación se encuentre registrada ante el Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Esto significaría que los pacientes con cáncer infantil no deberían experimentar barreras administrativas para obtener los medicamentos recetados, pero en la práctica estas se han documentado.^{32,60,61}

Uno de los medicamentos más utilizados para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin es la citarabina y su importancia está reconocida en la GPC nacional,⁵⁵ no obstante, la indicación para su uso no se encuentra registrada ante el INVIMA. Una situación similar ocurre con el metotrexato. Pese a que su importancia en el tratamiento del osteosarcoma ha sido establecida en estudios nacionales e internacionales,^{62,63} la indicación para su uso en esta patología no reposa en el expediente sanitario en el INVIMA por lo que muchas veces los pacientes deben establecer acciones judiciales para acceder a este.

Sobre la calidad de los medicamentos suministrados, un estudio evaluó la efectividad in vitro de seis formulaciones comerciales de L-Asparaginasa disponibles en el país, encontrando que solamente una de las preparaciones cumplió el criterio de alta actividad definido por los autores.⁶⁴ Este hallazgo es similar al reportado en otros países y evoca preocupaciones sobre la calidad de los medicamentos en países como Colombia.⁶⁵

Un estudio de las alertas por desabastecimiento de medicamentos emitidas por el INVI-

MA entre los años 2012 a 2018 evidenció que el 18 % de estas hacían referencia a medicamentos antineoplásicos entre los que se encontraban mercaptopurina, metotrexato, vinblastina o ciclofosfamida.⁶⁶ Motivos como el control de precios del MSPS y la ausencia de producción nacional fueron los responsables del desabastecimiento, agravando las perspectivas de tratamiento de los niños con cáncer.⁶⁷

Evaluación y monitoreo

La vigilancia precisa del cáncer infantil es una de las estrategias fundamentales para la planeación de las políticas públicas, como ha sido señalado por múltiples autores.^{23,68-70} En Colombia, se cuenta con registros de base poblacional en el departamento de Antioquía y las ciudades de Bucaramanga, Cali, Manizales, Pasto y Barranquilla, sin embargo, no existe un registro nacional de cáncer infantil.^{68,69,71} En la práctica las estadísticas oficiales de cáncer infantil provienen de la CAC la cual tiene acceso al reporte de casos de las EABP y las estadísticas vitales individuales del INS. Un artículo de la CAC desarrolla los flujos de información para el registro nacional de cáncer infantil,⁷² pero no hay resultados publicados sobre su implementación ni acceso al mismo.

Un análisis de las barreras de implementación señala que la normatividad nacional de privacidad de datos impide que los registros poblacionales de cáncer accedan a las estadísticas vitales de la forma individual, como sí lo hace la CAC, generando cierto grado de tensión interinstitucional.⁷³ La implementación del número único de beneficiario de la Ley de cáncer infantil podría ayudar a solucionar este inconveniente.

Vigicancer, un proyecto nacido del registro poblacional de cáncer de Cali^{69,71} desarrolla una relevante herramienta de monitoreo de resultados, posicionándose como una de las fuentes de información más importantes sobre cáncer

infantil. El último reporte reconoce diferencias significativas con las estadísticas de la CAC; para el año 2019 la CAC identificó 950 casos nuevos de cáncer infantil mientras que Vigicancer 1200.⁷⁴ Las diferencias están relacionadas con la metodología de recolección, las definiciones y el propósito de cada una de las herramientas. La CAC nace con un objetivo de gestión de riesgo financiero, obteniendo sus datos de forma indirecta desde el sistema de notificación del INS, mientras que Vigicancer es un sistema de monitoreo continuo de resultados que obtiene la información directamente de las unidades de cáncer infantil de diez ciudades de Colombia.⁷¹ Esta diferencia puede indicar dificultades para la notificación de casos en los prestadores, señalando la necesidad de fortalecer los sistemas de vigilancia epidemiológica.

Discusión

Las tasas precisas de supervivencia de cáncer infantil en Colombia antes y después de la implementación de la ley no son conocidas con exactitud,^{68,69} sin embargo, algunas estimaciones señalan una mejoría en la supervivencia a lo largo del tiempo.^{3,75}

Antes del 2010 los datos del registro de Cali señalaban diferencias en la supervivencia global a los cinco años, de acuerdo con el plan de aseguramiento en salud.⁷⁶ Un análisis de mortalidad del Instituto Nacional de Cancerología demostró la existencia de demoras para la atención hasta en el 83 % de los pacientes.⁶⁰ El informe de la Estrategia de seguimiento a leucemias agudas pediátricas (LAP) mostró cómo en 2011 el 93 % de los familiares requirió instaurar acciones legales para obtener atención de sus aseguradoras, de las cuales el 15 % se resolvió por tutela. El 18 % sufrió demoras en la autorización de servicios, 15 % en entrega de medicamentos⁶¹ y 18 % cobro del copago. Por esto, la política pública colombiana se enfoca en la reducción de las ba-

rreras administrativas.

Datos posteriores al desarrollo de la ley como los de la cohorte 2017-2021 de Vigicancer reportan tasas de supervivencia global a 3 años de 68 % para niños y 59 % para adolescentes,⁷⁴ mientras que los informes de la CAC muestran que la tasa de mortalidad ha pasado de 44.8 por cada millón de menores de 18 años³ a un intervalo entre 17.4 y 27.1 por cada millón de menores de 18 años,⁷⁷ evidenciando mejoría de los resultados después del 2010. Aunque es difícil atribuir la mejora en cifras a la implementación de la ley.

Pese a los avances se reconocen múltiples dificultades. En 2013 la Superintendencia Nacional de Salud reporta dificultades para el diseño de estrategias de comunicación, articulación y normalización de los procesos de atención en cáncer, operacionalización del Plan nacional para control del cáncer y consolidación del sistema de información, vigilancia, monitoreo y seguimiento.⁷⁸

En 2018 una investigación cualitativa resalta la existencia de barreras para la implementación de la Ley de Cáncer Infantil relacionadas con problemas con la gobernanza, altos estándares para conformación de las UACAI y redes de atención integral, baja calidad de la información reportada e insuficiente coordinación interinstitucional.³² Un estudio de la Organización Panamericana de la Salud recientemente reconoció que la estrategia de CUREALL colisiona con los planes de salud de algunos países como Colombia que cuentan con desarrollos previos a la implementación de la GICC.³¹ No obstante, ambas investigaciones enfatizan en la existencia de facilitadores para superar esas barreras y la necesidad de redoblar los esfuerzos para la implementación del enfoque de la GICC.

Colombia cuenta con una normativa alineada con los estándares internacionales para el abordaje del cáncer infantil, lo cual es un facilitador

para la implementación de la estrategia. La política enfatiza en el diagnóstico oportuno, limita las barreras económicas y promueve la abogacía de diversas partes interesadas en instancias tomadoras de decisiones. La meta de aumentar la supervivencia de los niños, niñas y adolescentes con cáncer a más del 60 % se ha cumplido,³¹ no obstante, es necesario continuar trabajando para superar la brecha con los países de altos ingresos.

A pesar de los avances notables en el diseño de un marco normativo aún persisten desigualdades en aspectos críticos del tratamiento, como oportunidad de atención, diagnóstico temprano, guías de referencia y suministro de medicamentos que no son abordados por la Ley 1388 y podrían beneficiarse del enfoque de la GICC.

La promulgación de la Ley 1388 de 2010 marcó un hito importante al proporcionar un marco legal sólido para abordar el cáncer infantil de manera integral. Aunque se han logrado avances significativos en la regulación y la implementación de medidas para mejorar la atención a los niños, niñas y adolescentes afectados por esta enfermedad, los esfuerzos técnicos han superado las expectativas iniciales.⁷⁸ A pesar de estos avances, todavía existe un camino por recorrer para lograr un desarrollo completo en la atención del cáncer infantil, que podría enriquecerse de los abordajes internacionales.

Por ejemplo, la falta de habilitación de las UACAI es una barrera para la implementación de los centros de excelencia, uno de los pilares del modelo de la GICC. Esta podría explicarse por el carácter voluntario de la habilitación, la ausencia de incentivos económicos y los altos estándares solicitados por las diferentes resoluciones administrativas,^{32,53,79} por lo que puede ser necesario el replanteamiento de la estrategia en Colombia para crear incentivos económicos para la conformación de UACAI y redes de

atención integral.⁸⁰

Las deficiencias en la implementación posiblemente se deban en gran medida a cuestiones relacionadas con la estructura de mercado que involucra a múltiples agentes que compiten entre sí por los recursos, procesos y normativas dentro del SGSSS. Esta complejidad se traduce en una supervisión deficiente y la falta de sanciones efectivas frente a prácticas como la negación de medicamentos por registros sanitarios, la exigencia de autorizaciones, la escasa coordinación entre instituciones y la baja calidad de la información registrada.

Si bien el trabajo coordinado en múltiples frentes ha permitido realizar avances significativos, las dificultades para la medición de resultados impiden realizar una evaluación del camino recorrido como fue reconocido por el MSPS en el Congreso de la República,⁵⁰ por lo cual, hacer énfasis en el registro nacional de cáncer infantil y las herramientas para el monitoreo de indicadores debería ser la principal prioridad. Solo a partir de la medición adecuada, es posible continuar el desarrollo e implementación de la Ley de cáncer infantil y las estrategias de la Iniciativa Global contra el Cáncer Infantil.

Conclusiones

El desarrollo normativo en Colombia permite un marco legal sólido que sustenta las actividades de la iniciativa global, por lo cual, la armonización de la política pública colombiana con la GICC presenta varias ventajas estratégicas.

En primer lugar, al alinearse con la GICC, Colombia garantiza su compromiso con los estándares internacionales pactados con los organismos multilaterales. Esto no solo fortalece la posición del país en la comunidad internacional, sino que también contribuye a la creación de un marco coherente y global para abordar el

cáncer infantil. En segundo lugar, la colaboración con la iniciativa global ofrece la oportunidad de compartir y beneficiarse de las mejores prácticas y estrategias exitosas implementadas a nivel mundial. El intercambio de información facilita el aprendizaje mutuo y permite adaptar enfoques exitosos a la realidad y contexto específicos de Colombia. En tercer lugar, la sinergia entre la política nacional y la iniciativa global mejora la eficiencia en el uso de los recursos. La coordinación de esfuerzos evita la duplicación de iniciativas y maximiza el impacto de las inversiones en la lucha contra el cáncer infantil. Además, facilita el desarrollo de estrategias integrales basadas en evidencia, aprovechando la experiencia acumulada a nivel mundial.

Esta unificación de esfuerzos no solo beneficia a nivel operativo, sino que también contribuye a mejorar los resultados del cáncer infantil a nivel nacional. La capacidad de abordar la enfermedad de manera más efectiva se fortalece a medida que se comparten conocimientos, se optimizan los recursos y se desarrollan enfoques más sólidos y eficientes.

Limitaciones y fortalezas

La investigación presenta limitaciones al depender principalmente de fuentes secundarias heterogéneas. La estrategia de búsqueda puede no haber abarcado toda la información, especialmente la producida por entes gubernamentales. Aunque la ley exige a los diversos autores informes sobre el cáncer infantil, estos no están disponibles para revisión. La implementación de la ley está en curso desde 2010, pero la falta de registro formal y de divulgación impiden conocer avances no publicados. A pesar de las limitaciones, la investigación destaca al comparar diversas fuentes, proporcionando un panorama amplio sobre la normativa del cáncer infantil en Colombia y su relación con la iniciati-

va global de la OMS.

Aspectos éticos, fuentes de financiación y conflictos de interés

Debido a que la investigación proviene de fuentes documentales no fue necesaria la aprobación por comité de ética. La financiación proviene de recursos propios y los autores no tienen ningún conflicto de interés que declarar.

Colaboraciones

Ambos autores colaboraron desde la concepción y diseño del estudio hasta la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Víctor Alfonso Caballero. Oncohematólogo pediatra, Especialista en Derecho Médico-Sanitario, Hospital Militar Central.

Nathalie Soler. Hematooncóloga pediatra, Hospital Internacional de Colombia - HIC

Referencias

1. Durán Strauch E. La Problemática de Salud de los Niños y Niñas Colombianas. *Revista de Salud Pública*. 1999;1(2):179-88. <http://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/18952>
2. Martínez JC. Factores asociados a la mortalidad por enfermedades no transmisibles en Colombia, 2008-2012. *Biomédica [Internet]*. 2016;36(4):535-46. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i4.3069>
3. Piñeros M, Gamboa O, Suárez A. Mortalidad por cáncer infantil en Colombia durante 1985

- a 2008. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2011;30(1):2011. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2011.v30n1/15-21>
4. Organización Mundial de la Salud. CureALL. Perfil de cáncer en niños y adolescentes. Colombia. 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/infografia-perfiles-pais-cancer-ninez-colombia>
 5. de Vries E, Meneses MX, Piñeros M. Years of life lost as a measure of cancer burden in Colombia, 1997-2012. *Biomedica* [Internet]. 2016;36(4):547-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i4.320>
 6. Esquiaqui-Felipe R, Posso-Valencia H, Peñalozza RE, Rodríguez-García J. Carga de enfermedad por cáncer en Santander, Colombia, 2005. *Rev. Salud Pública* [Internet]. 2012;14(2): 213-225. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42225409003>
 7. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet* [Internet]. 2018;391(10125):1023-75. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
 8. Vaccarella S, De Vries E, Sierra M, Conway D, Mackenbach J. Social inequalities in cancer within countries. En: Vaccarella S, Lorete-Tieulent J, Saracci R, Conway D, Straif K, Wild C, editores. *Reducing social inequalities in cancer: evidence and priorities for research*. International Agency for Research on Cancer; [Internet]. 2019. p. 63-76.
 9. Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Childhood cancer mortality in America, Asia, and Oceania, 1970 through 2007. *Cancer* [Internet]. 2010;116(21):5063-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25406>
 10. Lam CG, Howard SC, Bouffet E, Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science* [Internet]. 2019;363(6432):1182-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaw4892>
 11. Ladas EJ, Marjerrison S, Arora B, Hesseling PB, Ortiz R, Antillon F, et al. Traditional and complementary medicine in pediatric oncology and low-middle income countries: Recommendations from the International Society Of Pediatric Oncology (SIOP), T & CM collaborative. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet]. 2017;(52):15-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jncimonographs/lgx014>
 12. Zambrano Harvey A, Bonilla-Escobar FJ, Hidalgo A, Parra-Lara LG, Mendoza-Urbano DM, Zapata Izquierdo Z, et al. Indigenous communities in Colombia: A cultural and holistic view of cancer management. *Int J Cancer* [Internet]. 2023;152(7):1314-9. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/ijc.34410>
 13. Sala A, Rossi E, Antillon F, Molina AL, De Maselli T, Bonilla M, et al. Nutritional status at diagnosis is related to clinical outcomes in children and adolescents with cancer: A perspective from Central America. *Eur J Cancer* [Internet]. 2012;48(2):243-52. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.006>
 14. Eslava-Schmalbach J, Alfonso H, Oliveros H, Gaitán H, Agudelo C. A new Inequity-in-Health Index based on Millenium Development Goals: methodology and validation. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2008;61(2):142-50. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.05.001>
 15. Curado MP, Pontes T, Guerra-Yí ME, De Camargo Cancela M. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2011;29(2):96-102. Disponible en: <http://doi.org/10.1590/s1020-49892011000200004>
 16. Suárez A, Guzmán C, Villa B, Gamboa Ó. Abandono del tratamiento: una causa de muerte evitable en el niño con cáncer. *Revista Colombiana de Cancerología* [Internet]. 2011;15(1):22-9. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.rcc.2011.01.001>

- org/10.0.3.248/S0123-9015(11)70077-4
17. Guzman C PC, Cordoba MA, Godoy N, Castañón A, Ribeiro KB, Moreno F, et al. Childhood cancer in Latin America: from detection to palliative care and survivorship. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2021;71. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101837>
 18. Álvarez B, Vera-Hernández M. Exploiting subjective information to understand impoverished children's use of health care. *J Health Econ* [Internet]. 2013;32(6):1194-204. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2013.09.008>
 19. Ospina-Romero M, Portilla CA, Bravo LE, Ramirez O. Caregivers' Self-Reported Absence of Social Support Networks is Related to Treatment Abandonment in Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2016;63(5):825-31. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/pbc.25919>
 20. Friedrich P, Lam CG, Kaur G, Itriago E, Ribeiro RC, Arora RS. Determinants of Treatment Abandonment in Childhood Cancer: Results from a Global Survey. *PLoS One* [Internet]. 2016;11:e0163090. Disponible en: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0163090>
 21. Gupta S, Yeh S, Martiniuk A, Lam CG, Chen HY, Liu YL, et al. The magnitude and predictors of abandonment of therapy in paediatric acute leukaemia in middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013;49(11):2555-64. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.03.024>
 22. Friedrich P, Ortiz R, Fuentes S, Gamboa Y, Ah Chu-Sanchez MS, Arambú IC, et al. Barriers to effective treatment of pediatric solid tumors in middle-income countries: Can we make sense of the spectrum of nonbiologic factors that influence outcomes? *Cancer* [Internet]. 2014;120(1):112-25. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/cncr.28339>
 23. World Health Organization. CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer: increasing access, advancing quality, saving lives. World Health Organization. 2021. 126 p. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025271>
 24. Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Frazier AL, Girardi F, Atun R. Global childhood cancer survival estimates and priority-setting: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019;20(7):972-83. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30273-6](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30273-6)
 25. Howard SC, Marinoni M, Castillo L, Bonilla M, Tognoni G, Luna-Fineman S, et al. Improving outcomes for children with cancer in low-income countries in Latin America: A report on the recent meetings of the Monza International School of Pediatric Hematology/Oncology (MISPHO)-Part I. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2007;48(3):364-9. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/pbc.21003>
 26. Atun R, Bhakta N, Denburg A, Frazier AL, Friedrich P, Gupta S, et al. Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020;21(4):e185-e224 Disponible en: [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30022-X](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30022-X)
 27. World Health Organization. Seventieth World Health Assembly. Resolutions and decisions annexes. Geneva; 2017. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70-REC1/A70_2017_REC1-en.pdf
 28. Calle MC, Mallqui M, Beingolea L, Chavez F, Gallardo P, Vásquez L, et al. Subregional efforts to improve childhood cancer care in the Andean countries. *Pan American Journal of Public Health* [Internet]. 2023;47. Disponible en: <http://doi.org/10.26633/RPSP.2023.151>
 29. Vásquez L, Fuentes-Alabi S, Benitez-Majano S, Ribeiro KB, Abraham M, Agulnik A, et al. Collaboration for success: the Global Initiative for Childhood Cancer in Latin America. *Pan American Journal of Public Health* [Internet]. 2023;47. Disponible en: <http://doi.org/10.26633/RPSP.2023.144>
 30. Silva JB da. Un llamado a la acción: fortalecer los servicios para mejorar la supervivencia en

- relación con el cáncer infantil en América Latina y el Caribe. *Revista Panamericana de Salud Pública* [Internet]. 2023;47:1. Disponible en: <http://doi.org/10.26633/RPSP.2023.161>
31. Vásquez L, Fuentes-Alabí S, Loggetto P, Benitez-Majano S, Metzger ML, Jarquin-Pardo M, et al. Advances in the Global Initiative for Childhood Cancer: implementation in Latin America and the Caribbean. *Pan American Journal of Public Health* [Internet]. 2023;47:1-10. Disponible en: <http://doi.org/10.26633/RPSP.2023.128>
 32. Sarmiento Rivero P. La equidad en la atención en salud: el cáncer infantil en Colombia [Maestría en Política Social]. [Bogotá]: Pontificia Universidad Javeriana; 2019. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/44322/TRABAJO%20DE%20GRADO%20VERSI%3%93N%20FINAL.pdf>
 33. Congreso de la República de Colombia. Ley 1388 de 2010 Por el derecho a la vida de los niños con cáncer en Colombia. Bogotá.
 34. Organización Panamericana de la Salud. Diagnóstico temprano del cáncer en la niñez. Washington; 2014. 1-43 p.
 35. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública PDSP, 2012-2021: La salud en Colombia la construyes tú [Internet]. Imprenta Nacional de Colombia; 2013. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/PDSP.pdf>
 36. Ministerio de Salud y Protección Social. Módulo 10. Abordaje inicial del cáncer Infantil [Internet]. Disponible en: <https://herramientaclinicaprimerainfancia.minsalud.gov.co/modulo-10/>
 37. Ballesteros L. Aplicación de la estrategia AIEPI para la detección temprana de Cáncer Infantil en Bucaramanga. [Bucaramanga]: Universidad Industrial de Santander; 2019. Disponible en: <https://noesis.uis.edu.co/server/api/core/bitstreams/7112251b-8eb5-48f2-8290-b38ad013cb1c/content>
 38. Ángela María JU, Mario CF, Mauricio HC, Ana Gisset GP, Jorge Alirio HR, Guillermo PP, et al. A cross-sectional study of the socio-demographic and epidemiological factors associated with childhood cancer in Cali, Colombia. *Heliyon*. 2022;8(5). Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09410>
 39. Pachón Saavedra AL. Desarrollo e Implementación del Plan de Acción para el Cáncer infantil en Colombia. Organización Panamericana de la Salud; 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/desarrollo-e-implementacion-plan-cancer-infantil-colombia-dra-andrea-liliana-pachon>
 40. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia de Cáncer en menores de 18 años. Bogotá; 2022. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/Pro_C%C3%A1ncer%20en%20menores%20de%2018%20a%C3%B1os%202022.pdf
 41. Instituto Nacional de Salud. Comportamiento epidemiológico de cáncer en menores de 18 años, periodo 2015 a 2020, Colombia [Internet]. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica 05 31 de enero al 6 de febrero de 2021. 2021. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021_Boletin_epidemiologico_semana_5.pdf
 42. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del Cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS en Colombia 2018, 2019. Disponible en: https://cuentadealto-costo.org/site/wp-content/uploads/2019/10/Libro_Situacion_Cancer_Pediatrico_2018.pdf
 43. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2015, 2016.
 44. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población pediátri-

- ca atendida en el SGSSS de Colombia 2016, 2017.
45. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2017, 2018.
 46. Fondo Colombiano para la Enfermedades de Alto Costo Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2021, 2022. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/wp-content/uploads/2022/09/15_septiembre_libro_cancer_pediatico.pdf
 47. Carlos García-Ubaque J, Quintero-Matallana CS. Barreras Geográficas y Económicas para el Acceso a los Servicios Oncológicos del Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá. Rev. Salud Pública [Internet]. 2008;10. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42210408>
 48. Uribe Parra D, Pulido Martínez DC, De Vries E. Access to diagnostic facilities in children with cancer in Colombia: Spotting opportunity and distance from a sample. Cancer Epidemiol [Internet]. 2020;64. Disponible en: <http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101837>
 49. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1419 de 2013 Por la cual se establecen los parámetros y condiciones para la organización y gestión integral de las Redes de Prestación de Servicios Oncológicos y de las Unidades Funcionales para la atención integral del cáncer, los lineamientos para su monitoreo y evaluación y se dictan otras disposiciones. Bogotá.
 50. Ministerio de Salud y Protección Social. Informe al Congreso de la República. 2019-2020 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/PES/informe-congreso-2019-2020Vfinal.pdf>
 51. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 0418 de 2014 Por la cual se adopta la Ruta de Atención para niños y niñas con presunción o diagnóstico de Leucemia en Colombia. Bogotá
 52. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1477 de 2016 Por la cual se define el procedimiento, los estándares y los criterios para la habilitación de las Unidades Funcionales para la Atención Integral de Cáncer del Adulto “UFCA” y de las Unidades de Atención de Cáncer Infantil “UACAI” y se dictan otras disposiciones. Bogotá
 53. Mattos AS, Aguilera J, Salguero EA, Wiesner C. Pediatric oncology services in Colombia. Colomb Med [Internet]. 2018;49(1):97-101. Disponible en: <http://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3377>
 54. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes [Internet]. Bogotá; 2013. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Comple_Leucemia.pdf
 55. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin Aguda en niños, niñas y adolescentes [Internet]. Bogotá; 2013 Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Prof_Sal_Linfoma.pdf
 56. García-Molina M, Chicaíza-Becerra L, Moreno-Calderon A, Prieto-Martínez V, Sarmiento-Urbina I, Linares-Ballesteros A. Costo-efectividad de 18FDG-PET/CT vs CT al final del tratamiento en pacientes pediátricos con linfoma hodgkin. Revista de Salud Pública [Internet]. 2014;16(2):260-9. Disponible en: <https://doi.org/10.15446/rsap.v16n2.37326>
 57. García M, Chicaíza L, Quitián H, Linares A, Ramírez Ó. Costo-efectividad de los tratamientos de consolidación para la leucemia

- mieloide aguda en niños en riesgo alto en el sistema de salud colombiano. *Biomédica* [Internet]. 2015;35:549-56. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i4.2563>
58. García-Molina M, Chicaíza-Becerra LA, Quitian-Reyes H, Linares A, Ramírez O. Cost-effectiveness of risk stratification tests for the treatment of acute myeloid leukemia in pediatric patients. *Revista de Salud Pública* [Internet]. 2017;19(5):657-63. Disponible en: <http://doi.org/10.15446/rsap.V19n5.56508>
59. Linares A, Torres M, Pardo R, Vizcaíno M, Sarmiento I, Ramirez O, et al. Desafíos del desarrollo de guías de práctica clínica (GPC) para el cáncer pediátrico en Colombia. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* [Internet]. 2017;4(2):49. Disponible en: <https://doi.org/10.51643/22562915.257>
60. Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el instituto nacional de cancerología. *Biomedica* [Internet]. 2012;32(3):355-64. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v32i3.691>.
61. Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud. Leucemias Agudas Pediátricas [Internet]. Primer Informe ONS, aspectos relacionados con la frecuencia de uso de los servicios de salud, mortalidad y discapacidad en Colombia, 2011. Bogotá; 2013 p. 184-7. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/informefinal.pdf>
62. Suárez-Mattos A, Arroyave F, Infante AM, Narváez C, Soto C, Gómez L, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy and survival of children and adolescents with high-grade osteosarcoma treated based on the EURAMOS-1 protocol. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2022;79(1):17-25. Disponible en: <http://doi.org/10.24875/BMHIM.21000087EURAMOS-1> protocol. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1 de enero de 2022;79(1):17-25.
63. Suárez A, Soto C, Gómez L, Gamboa Ó, Soto D, Escandón S, et al. Resultados del tratamiento de osteosarcoma convencional de alto grado en niños y adolescentes - análisis de supervivencia de una cohorte tratada sin metotrexato. *Revista Colombiana de Cancerología* [Internet]. 2017;21(2):86-94. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.rcan.2017.04.001>
64. Rincón-Reyes DF, Padilla-Agudelo JL, Pini-lla da Silva AI, Ortega-Quintero DM, Valencia-Libreros DL, Contreras-Acosta AD, et al. An acute lymphoblastic leukemia cell-based preclinical assay revealed functional differences between commercial brands of L-asparaginase administered in Colombia. *Pediatr Blood Cancer*. [Internet]. 2023;70:e30199. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/pbc.3019966>.
65. Barr RD, Furneaux R, Margottini L, Eden TOB. The international scandal of defective asparaginase: A blight on children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2023;70(8):e30403. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/pbc.30403>
66. Stefany J, López L. Análisis de factores asociados a las alertas de desabastecimiento de medicamentos presentadas en Colombia. [Bogotá]: Universidad Nacional de Colombia; 2021. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/79335>
67. Sabogal De La Pava ML, Tucker EL. Drug shortages in low- and middle-income countries: Colombia as a case study. *J Pharm Policy Pract* [Internet]. 2022;15(1). Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s40545-022-00439-7>
68. Ramirez Wurttemberger O. Information and Childhood Cancer. *Colomb Med* [Internet]. 2016;47(2):74-9. Disponible en: <http://doi.org/10.25100/cm.v47i2.2374>
69. Bravo LE, García LS, Collazos P, Carrascal E, Ramírez O, Collazos T, et al. Reliable information for cancer control in Cali, Colombia. *Colomb Med* [Internet]. 2018;49(1):23-34. Disponible en: <http://doi.org/10.25100/cm>

- v49i1.3689
70. Godoy-Casasbuenas N, Ramírez Ó, De Vries E. Beyond the cure: the need to implement a long-term follow-up system for childhood cancer survivors in Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología* [Internet]. 2022;26(1):22-30. Disponible en: <https://doi.org/10.35509/01239015.750>
 71. Ramirez O, Aristizabal P, Zaidi A, Ribeiro RC, Bravo LE, Group on behalf of VW. Implementing a Childhood Cancer Outcomes Surveillance System Within a Population-Based Cancer Registry. *J Glob Oncol* [Internet]. 2018;4(4). Disponible en: <http://doi.org/10.1200/JGO.17.00193>
 72. Hernandez JA, Ramirez PX, Valbuena-Garcia AM, Acuña Merchan L, et al. National Cancer Information System Within the Framework of Health Insurance in Colombia: A Real-World Data Approach to Evaluate Access to Cancer Care. *JCO Global Oncol* [Internet]. 2021;7:1329-40. Disponible en: <http://doi.org/10.1200/GO.21.00155>
 73. Gil F, De Vries E, Wiesner C. Importancia del acceso de los registros de cáncer de base poblacional a las estadísticas vitales: barreras identificadas en Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología* [Internet]. 2019;23(2):56-61. Disponible en: <https://doi.org/10.35509/01239015.60>
 74. Ramírez O. Actualización de resultados cohorte 2017-2021. A nombre del grupo de Trabajo VIGICANCER. [Internet] 2022. Disponible en: <https://pohema.org/wp-content/uploads/2022/06/RESULTADOS-VIGICANCER-ACHOP-Montería-2022.pdf>
 75. Bravo LE, García LS, Collazos P, Aristizabal P, Ramirez Ó. Descriptive epidemiology of childhood cancer in Cali, Colombia 1977-2011. *Colomb Med* [Internet]. 2013;44(3):155-64. Disponible en: <https://doi.org/10.25100/cm.v44i3.1243>
 76. Ramirez O, Aristizabal P, Zaidi A, Gagnepain-Lacheteau A, Ribeiro RC, Bravo LE. Childhood cancer survival disparities in a universalized health system in Cali, Colombia. *Pediatric Hematology Oncology Journal* [Internet]. 2018;3(4):79-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phoj.2019.01.001>
 77. Fondo Colombiano para la Enfermedades de Alto Costo Cuenta de Alto Costo (CAC). Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2020 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/wp-content/uploads/2022/01/libro%20cancer%20infantil%202020.pdf>
 78. Cotes-Millán J. Reglamentación de la Ley 1388 de 2010 “por el derecho a la vida de los niños con cáncer en Colombia”: Avances y desafíos. *Revista Monitor Estratégico Superintendencia Nacional de Salud* [Internet]. 2013;(4):69-77. Disponible en: <https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Comunicaciones/MonitorEstrategico/Monitor-Estrategico004-2013.pdf>
 79. Murcia E, Aguilera J, Wiesner C, Pardo C. Oncology services in Colombia. *Colomb Med* [Internet]. 2018;49(1):89-96. Disponible en: <http://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3620>
 80. Cotes-Millán J, Wiesner-Ceballos C, Sierra J. La Mortalidad por Leucemias Pediátricas en Colombia Un indicador de la calidad de la atención en salud. Vol. 5, Hechos y Acciones. Bogotá: Boletín Instituto Nacional de Cancerología; 2013. p. 1-8.



Prevalencia del marcador serológico virus linfotrópico humano células T I-II en donantes de sangre en Latinoamérica

Prevalence of serological marker human T-cell lymphotropic virus I-II in blood donors in Latin America

» Silvia Alejandra Siachoque Fonseca¹



» Dayana Sofía Torres Martínez¹



» Mónica Alexandra Lozada Moreno¹



¹ Universidad de Boyacá. Tunja, Colombia.

Recibido el 20 de junio de 2023; aceptado el 06 de marzo de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.527>

Resumen

El virus linfotrópico humano de células T (HTLV) es un retrovirus perteneciente al género Deltaretrovirus que tiene la particularidad de dirigirse fácilmente a los linfocitos T CD4. En países de Sudamérica como Perú, Chile, Brasil y Colombia, especialmente en personas con ascendencia africana e indígena, se presentan las mayores prevalencias. En la región pacífica colombiana se alcanza una prevalencia de 7.52 %. La transmisión de este virus puede tener un impacto significativo en la salud pública y en la calidad de vida de los pacientes que desarrollan enfermedades crónicas asociadas al HTLV dado que actualmente no existen tratamientos curativos para esta infección. Objetivo: determinar cuál es la prevalencia del marcador serológico HTLV en donantes de sangre a nivel de Latinoamérica. Métodos: se realizó una revisión de la literatura; para ello se emplearon las bases de datos Scielo, Pubmed, Scopus, NCBI, y Google Scholar. Como estrategia de búsqueda se utilizaron palabras claves validadas por DeCS/MeSH en combinación con los conectores booleanos “AND” y “OR”. Se tuvieron en cuenta artículos en los idiomas inglés y español, publicados con un intervalo de siete años (2016-2023) y centrados en Latinoamérica. De un total de 848 artículos, se identificaron 30 relevantes para la elaboración del manuscrito. Resultados: las prevalencias encontradas fueron las siguientes: en Perú oscilaron entre 0.37 % y 1.5 %; en Colombia entre 0.06 % y 0.29 %; en Brasil entre 0.09 % y 0.2 %; en Paraguay entre 0.10 % y 0.37 %; en Honduras fue del 0.20 %; en Guatemala del 0.15 %; en República Dominicana del 0.26 %; y en Argentina del 0.032 %. **Conclusión:** según los datos recopilados en los artículos revisados, la prevalencia de HTLV I-II en Latinoamérica oscila entre el 0.06 % y el 1.5 % durante los años evaluados.

* Autor para correspondencia: Sofía Torres. Bacteriología y laboratorista clínico. Docente de la Universidad de Boyacá.

Correo electrónico: daysortorres@uniboyaca.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.527>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Palabras clave: seroprevalencia; infecciones por HTLV-I; infecciones por HTLV-II; transfusión sanguínea; donantes de sangre; Latinoamérica.

Abstract

Human T-cell lymphotropic virus (HTLV) is a retrovirus belonging to the Deltaretrovirus genus that has the particularity of easily targeting CD4 T lymphocytes. In South American countries such as Peru, Chile, Brazil (especially in people of African and indigenous descent), and Colombia, the Pacific region has the highest prevalence, reaching 7.52%. The transmission of this virus may have a significant impact on the country's public health system and on the quality of life of the patients who develop chronic diseases associated with HTLV, as there are currently no curative treatments for this infection. Objective: To determine the prevalence of the HTLV serological marker in blood donors in Latin America. Method: A review of the literature was conducted, using the Scielo, Pubmed, Scopus, NCBI, and Google Scholar databases. As a search strategy, keywords validated by DeCS/MeSH were used in combination with the "AND" and "OR" Boolean connectors. Articles in English and Spanish languages, published within an interval of seven years (2016-2023) and focused on Latin America, were taken into account. From a total of 848 articles, 30 were identified as relevant for the preparation of the manuscript. Results: The prevalences found were as follows: in Peru, they ranged between 0.37% and 1.5%; in Colombia, between 0.06% and 0.29%; in Brazil, between 0.09% and 0.2%; in Paraguay, between 0.10% and 0.37%; in Honduras, it was 0.20%; in Guatemala, 0.15%; in the Dominican Republic, 0.26%; and in Argentina, 0.032%. **Conclusion:** According to the data collected in the reviewed articles, the prevalence of HTLV I-II in Latin America ranges from 0.06% to 1.5% during the evaluated years.

Keywords: Seroprevalence; HTLV-I infections; HTLV-II infections; blood transfusion; blood donors; Latin America.

Introducción

El virus linfotrópico humano de células T (HTLV) es un retrovirus perteneciente al género Deltaretrovirus, y familia Retroviridae.¹ Este dispone de una estructura redondeada, envuelta por una bicapa proteolipídica que contiene glicoproteínas virales de transmembrana como gp21 en la superficie del virión y es partícipe en el proceso de fusión, y proteínas de superficie como gp46, que tienen la capacidad de sintetizar anticuerpos neutralizantes en el hospedador infectado recae en glicoproteínas codificadas por el gen env. Cuenta con una cápside de forma icosaédrica; la nucleocápside tiene un tamaño de 100 nm de diámetro y contiene proteínas como p19, p24 y p15, las cuales encierran el componente enzimático (integrasas, transcriptasa inversa y proteasas) del virus.²

Su genoma está conformado por dos cadenas simples de ARN una con una polaridad positiva, con una gran cantidad de nucleótidos y genes como gag que codifica para diversas proteínas de la nucleocápside (p15, p19 y p25). El gen pro codifica para la enzima proteasa viral y el gen pol codifica para las enzimas integrasa, proteasa y transcriptasa reversa, los cuales tienen como función agrupar diversas proteínas esenciales para el funcionamiento viral.³

Se han descrito cuatro subtipos de este virus, pero solo los tipos 1 y 2 se han asociado a desenlaces en la salud de las personas, siendo estos los más importantes, pues están relacionados con el desarrollo de diversas enfermedades.⁴ El HTLV-I se caracteriza por atacar principalmente a los linfocitos T CD4, pero también puede afectar a otras células como los

linfocitos CD8+, células B, células dendríticas, monocitos y células endoteliales. Además, tiene la capacidad de unirse y fusionarse con las células diana. Este virus genera diversas patologías, entre las que se incluyen la leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA), que está asociada a la paraparesia espástica tropical (MAH/PET), así como la mielopatía asociada al HTLV.⁵

En cuanto a la infección por HTLV-2, no se ha establecido ninguna relación directa con patologías específicas. Sin embargo, se considera un factor de riesgo para ciertos tipos de leucemia, mielopatías y eritrodermatitis, como la uveítis y la dermatitis infecciosa que son comunes en niños y adolescentes en la región del Caribe. Además, las alteraciones inflamatorias inducidas por este virus pueden contribuir al desarrollo de trastornos neurológicos periféricos.⁶

Respecto a la sintomatología, se sabe que aproximadamente el 90 % de los portadores de HTLV permanecen asintomáticos durante toda su vida, mientras que solo el 10 % restante desarrolla enfermedades relacionadas. Estas pueden incluir leucemia/linfoma T del adulto en sus diferentes fases (aguda, crónica, latente y linfomatosa), con la presencia de signos del tracto piramidal inferior y síntomas neuromusculares compatibles con la paraparesia espástica tropical (MAH), que puede manifestarse tempranamente en niños. Otros síntomas pueden incluir dermatitis infecciosa y desnutrición crónica, acompañados de debilidad, rigidez y espasmos musculares en las piernas.⁷

Es importante destacar que el virus afecta principalmente a grupos de poblaciones vulnerables, como personas con escasos recursos económicos, trabajadores sexuales, homosexuales, consumidores de drogas inyectables, poblaciones indígenas y grupos de población cerrados que no tienen flujo

migratorio significativo. Esto tiene implicaciones epidemiológicas importantes.⁸

Asimismo, el virus HTLV-I se transmite a través del contacto con fluidos biológicos de personas infectadas, por los se han identificado tres formas principales de transmisión: vertical (que ocurre de madre a hijo antes, durante y después del parto), sexual (por medio de la actividad sexual vaginal, anal u oral) y parenteral (contacto con la sangre o sus componentes)⁹. La transmisión de este virus por contacto con sangre contaminada, bien sea a través de transfusiones de hemoderivados, así como el uso de agujas compartidas y la realización de tatuajes sin las medidas de bioseguridad, son otras de las causas por las que se puede dar la transmisión. Se destaca que la transfusión de hemoderivados de una persona con infección por HTLV-I, conlleva un alto riesgo de transmisión (hasta el 60 %), así como el trasplante de órganos sólidos.⁴

El estudio de este marcador serológico radica en que aproximadamente 20 millones de personas en el mundo se encuentran infectadas con el HTLV de tipos I y II, con tasas de seroprevalencia que varían dependiendo del lugar. Las áreas más endémicas en Sudamérica son: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Guayana Francesa (región de ultramar de Francia), Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela.¹⁰ Por consiguiente, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) menciona que realizar un asesoramiento a las personas con infección por el HTLV-I es fundamental, debido a que la tasa de transmisión de este virus a través de productos sanguíneos con componentes celulares se sitúa entre el 28 % y el 63 %, que es una prevalencia alta. Por lo tanto se recomienda aumentar la conciencia pública (activismo por parte de la sociedad civil e implementación de informes en los distintos medios de comunicación) y de esta forma ofrecer la posibilidad de prevenir la transmisión.⁸

De acuerdo a los estudios realizados en Latinoamérica, se identificó un porcentaje de infección por el virus T-linfotrópico humano en donantes de sangre en un hospital nacional de Lima, Perú, mediante el inmunoensayo ARCHITECT cuantitativo para inmunoglobulina G. La seroprevalencia para el HTLV 1-2 fue del 1.1 %. Los autores señalan que estos hallazgos justifican la necesidad de continuar con la vigilancia en todos los bancos de sangre del país, asegurando así un suministro de sangre seguro y fortaleciendo el sistema de salud.¹¹ Sin embargo, es importante destacar que otro estudio realizado en el mismo país obtuvo un valor de 17.6 % de seroprevalencia. Es relevante señalar que esta evaluación se realizó en poblaciones diferentes.¹²

Comparado con Brasil, un estudio llevado a cabo por el Centro de Hemoterapia y Hematología del Estado de Pará (HEMOPA) demostró que la seroprevalencia para HTLV fue del 0.2 % entre los posibles donantes de sangre del estado de Pará. Sin embargo, la prevalencia de este virus en los donantes varía considerablemente entre los distintos estados brasileños, y existe una falta de desarrollo de estudios epidemiológicos sistemáticos al respecto.¹³ Por otro lado, en República Dominicana se llevó a cabo un estudio que analizó 352.960 unidades donadas de sangre, revelando una prevalencia de HTLV-I y II del 0.26 %. Esta cifra se considera baja y constante en comparación con los informes de otras enfermedades de transmisión sanguínea durante el mismo período. No obstante, se destaca la necesidad de mejorar continuamente el proceso de selección de donantes, ya que existe la posibilidad de encontrar una mayor prevalencia en poblaciones con alto riesgo.¹⁴

En Ecuador se realizó un estudio para evaluar la prevalencia de diversos marcadores serológicos, entre los cuales se incluyó el HTLV I, el cual se encontró en un 0.25 %. Es

importante destacar que este marcador no es considerado obligatorio en dicho país.¹⁴ En el caso de Colombia, los estudios de prevalencia del HTLV durante los años 2015 y 2020 confirmaron 1.398 infecciones en donantes de sangre en Bogotá, Valle del Cauca, Santander y Antioquia, contribuyendo el 55 % de los donantes infectados. La transmisión de este virus puede tener un impacto considerable en la salud pública del país, dado que sus implicaciones se reflejan en varios aspectos que afectan negativamente la sociedad y la salud. Entre ellos se incluyen: la falta de acceso a la educación y a las oportunidades laborales, la pobreza, las alteraciones en la salud mental y las falencias en los cuidados paliativos. Además, se resalta el número de años de calidad de vida perdidos en aquellos pacientes que desarrollan enfermedades crónicas asociadas al HTLV, ya que actualmente no existen tratamientos curativos para este virus.¹⁵

En consecuencia, es importante adoptar y seguir estrategias críticas para garantizar la seguridad de la sangre y productos sanguíneos. Una de las estrategias consiste en realizar un tamizaje para las infecciones transmisibles por transfusión (ITT) más comunes y riesgosas que pueden estar presentes en las unidades de sangre donada, y detectar de forma oportuna la presencia de bacterias, virus y otros patógenos e incluso evitar su transmisión a los pacientes receptores.¹⁶

Del mismo modo, el HTLV-I tiene efectos negativos que provocan desenlaces clínicos relacionados con coinfecciones frecuentes en la región. Estas incluyen la tuberculosis, la estrongiloidiasis, las infecciones de transmisión sexual y las micosis. Es posible que los aspectos genéticos, ambientales y socioculturales influyan en la agrupación de casos de infección o en los resultados de la enfermedad en la región.⁸

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, el presente estudio tiene como finalidad determinar cuál es la prevalencia del marcador serológico HTLV en donantes de sangre en Latinoamérica.

Materiales y métodos

El presente estudio, es una revisión narrativa de la literatura de artículos científicos sobre la prevalencia del marcador serológico HTLV en donantes de sangre en Latinoamérica. Se emplearon las bases de datos Scielo, Pubmed, Scopus, NCBI (National Center for Biotechnology Information) y el buscador Google Scholar. En cuanto a las estrategias de búsqueda se emplearon las palabras seroprevalencia, virus linfotrópico T humano, transfusión sanguínea, donantes de sangre y Latinoamérica, validadas por los descriptores en ciencias de la salud (DeCS/MeSH). Se utilizaron diferentes combinaciones con los conectores booleanos AND, OR, NOT, como: “Seroprevalence” AND “Human T-lymphotropic virus 1” OR “Human T-lymphotropic virus 2” AND “Blood Donors” AND “Blood Transfusion” AND “Latin America”.

El número total de artículos identificados utilizando los algoritmos mencionados previamente fue de 848. Se aplicaron criterios de inclusión que abarcaban el año de búsqueda, comprendido entre 2016 y marzo de 2023, así como publicaciones en inglés y español que mencionaran el marcador de interés. Posteriormente, se procedió a la revisión de los títulos y resúmenes de todos los artículos

y, tras una lectura completa, se excluyeron 818 de ellos. Esta exclusión se basó en el hecho de que no abordaban la prevalencia del marcador serológico de interés, tenían análisis de prevalencias en poblaciones diferentes a los donantes de sangre, no permitían la visualización completa o gratuita del artículo, se desarrollaban en regiones distintas a Latinoamérica, estaban repetidos en las distintas bases de datos, o tenían un enfoque en pruebas confirmatorias para el virus. Finalmente, se seleccionaron 30 artículos que cumplieran con los criterios establecidos.

Resultados

Se tuvo en cuenta un total de 30 artículos los cuales hablan del comportamiento del virus HTLV I-II en donantes de sangre en países de Latinoamérica. Este presente tanto en el sudoeste de Japón como en países de América del Sur como Colombia, Perú, Bolivia, Chile y Brasil. El HTLV-II, es más prevalente en indígenas americanos que viven en la zona alta de los Andes (1 a 58 %), mientras que el HTLV-I es más prevalente en las zonas bajas (1 a 7 %),¹ con un gran predominio en Brasil. Los datos de prevalencia de infección por HTLV tipo 1 y 2 están asociados a donantes de sangre en la región Latinoamericana y el Caribe.¹⁷ En la Tabla 1 se pueden apreciar las distintas prevalencias e información del total de artículos que se tuvieron en cuenta para la realización de este trabajo.

Tabla 1.

Seroprevalencia reportada de HTLV I y II en el total de artículos revisados

No	Año	Autor	Prevalencia	País	Origen de datos	Técnica empleada
1	2019	Cardona-Arias JA et al. ¹⁷	0.176 %	Colombia	Donantes del banco de sangre de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Antioquia de la ciudad de Medellín	Todas las muestras positivas fueron confirmadas mediante Western Blot
2	2018	Camargo De la Hoz L et al. ¹⁸	0.21 %	Colombia	Banco de sangre categoría "A" perteneciente a una institución de salud de la ciudad de Barranquilla	Tamizaje IQM y prueba confirmatoria Inmunoblot HTLV
3	2018	Ruiz Mendoza L et al. ¹⁹	0.08 %	Colombia	Banco de sangre de Montería, Córdoba	Bioelisa HTLV
4	2019	Tucto López Olga ²⁰	1.21 %	Latinoamérica	No reporta	No reporta
5	2020	Rodríguez Leiva RR, Ríos González CM ²¹	0.10 %	Paraguay	Donantes de un Hospital de Referencia Nacional de Paraguay	Técnica de Enzimo inmuno ensayo (ELISA)
6	2019	Lara Pessoni L et al. ²²	0.09 %	Brasil	Banco de sangre público del estado de Goiás (Hemocentro de Goiás — HEMOGO)	Anticuerpo anti-HTLV-I-II (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - Abbott)
7	2022	Miranda Carolina et al. ²³	No reporta	Brasil	Cuatro centros de sangre brasileños	ELISA
8	2021	León Huaman Ricardo Jesús ²⁴	0.24 %-2.0 %	Perú	Manuscritos publicados e indexados en bases de datos oficiales desde abril del 2000 hasta diciembre del año 2020	No reporta
9	2018	Hernández Arriaga G et al. ²⁵	0.20 %	Honduras	Cruz Roja Hondureña	Inmunoensayos de micropartículas quimioluminiscentes (CIMA)
10	2023	Cardona Arias JA et al. ²⁶	0.15-0.26 %	Colombia	Banco de sangre de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Antioquia	Quimioluminiscencia para detectar anticuerpos contra HTLV I-II
11	2020	Eusebio-Ponce E et al. ²⁷	0.26 %	República Dominicana	Directorio Nacional de Bancos de Sangre (Ministerio de Salud Pública) de Santo Domingo, República Dominicana	No reporta
12	2021	INS- Coordinación Red Nacional Bancos de Sangre y Servicios de Transfusión ²⁸	—	Colombia	Instituto Nacional de Salud (INS)	Quimioluminiscencia y ELISA

13	2018	Muñoz Manuela et al. ¹	0.06 %	Colombia	Banco de Sangre del Hospital Pablo Tobón Uribe	La prueba de tamización ELISA y en la prueba confirmatoria Inmunoblot
14	2019	Muchica Farfan DE ²⁹	1.5 %	Perú	Campañas de donación de sangre realizadas por dos hospitales de Lima Metropolitana	No reporta
15	2017	Choque Ramos OR ³⁰	1 %	Perú	Banco de sangre del Hospital María Auxiliadora	No reporta
16	2016	Real Delor R et al. ⁷	0.37 %	Paraguay	Banco de Sangre del Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay).	ELISA y confirmación por Western Blot o Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
17	2021	Morales J, Fuentes Rivera J et al. ¹¹	1.1 %	Perú	Banco de sangre del Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima-Perú	No reporta
18	2019	Ferreira Rebouças KAA et al. ³¹	0.14 %	Brasil	Servicio de Hemoterapia del Suroeste (SHS)	ELISA, quimioluminiscencia
19	2016	Bermúdez Foreiro MI et al. ³²	0.3 %	Colombia	Red Nacional de Bancos de Sangre y Servicios de Transfusión del Instituto Nacional de Salud	Inmunoblot
20	2022	Benavides Godínez CA. ³³	0.37 %	Perú	Banco de Sangre del Hospital Hipólito Unanue de Tacna	No reporta
21	2017	Palma P et al. ³⁴	0.15 %	Guatemala	Banco de sangre	Inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA)
22	2021	Eusebio Ponce Emiliana Asunción ⁵	0.26 %	Latinoamérica	No reporta	No reporta
23	2016	Macía C et al. ³⁵	0.24 %	Colombia	Banco de Sangre de la Fundación Valle del Lili	Inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA)
24	2020	Vargas Angulo Jarley Vanessa ³⁶	0.29 %	Colombia	No reporta	No reporta
25	2016	Medina Alfonso MI et al. ³⁷	0.23 %	Colombia	Hemocentro del Centro Oriente Colombiano, Fundación Hematológica Colombia y Cruz Roja Colombiana.	Técnica quimioluminiscencia y pruebas confirmatorias la técnica de Inmunoblot
26	2023	Ortiz Cedeño WE et al. ¹⁶	0.013 % y 1.1 %	Latinoamérica	No reporta	No reporta
27	2019	Borda MA et al. ³⁸	0.032 %	Argentina	Servicio de Hemoterapia del Instituto de Cardiología de Corrientes Juana F. Cabral	ELISA

28	2022	Alcântara Maneschy C et al. ¹³	0.2 %	Brasil	Centro de Hemoterapia y Hematología del Estado de Pará (HEMOPA)	ELISA y en 2014 adoptó el Inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA)
29	2022	Machado Rodríguez D et al. ¹⁴	0.25 %	Ecuador	Registros de donantes de sangre	Quimioluminiscencia
30	2021	More Yupanqui MD et al. ³⁹	0.66 %	Perú	Base de datos digital del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, ubicado en la provincia del Callao en Perú	No reporta

En primer lugar, el estudio que reportó una seroprevalencia alta para HTLV fue el realizado por Muchica,²⁹ el cual menciona una prevalencia del 1.5 % en donantes de sangre universitarios en los años 2014-2016 en dos hospitales de Lima, Perú. La autora señala que esta prevalencia es baja en comparación con otros marcadores evaluados, pero destaca que es la más alta encontrada en el estudio. Además, resalta que el diagnóstico tardío de la enfermedad se debe a la escasa manifestación de síntomas clínicos, lo que favorece su progresión silenciosa hasta etapas avanzadas. Por lo tanto, subraya la importancia de la vigilancia epidemiológica en este tema.²⁹ Con relación a este país, Tucto²⁰ menciona en un estudio de seroprevalencia de marcadores infecciosos que causan pérdidas de hemodonaciones en el Servicio de Banco de Sangre, que la prevalencia para HTLV fue del 1.21 %. Sin embargo, afirma que estas cifras son coherentes con los reportes de la OPS sobre HTLV (0.98 %), un porcentaje establecido para donantes peruanos, y que concuerdan entre sí.²⁰

En un estudio realizado en donantes de sangre en Brasil durante los años 2010 a 2016, se encontró una seroprevalencia del 0.09 % para HTLV. Se menciona que esta prevalencia se sitúa dentro del rango de tasas de infecciones transmisibles por transfusiones (ITT) en este país, que oscilan entre el 0.01 % y el 0.14 %. Sin embargo, se sugiere el desarrollo de estrategias

de reclutamiento para garantizar la seguridad de las transfusiones relacionadas con las ITT.²² En comparación, el estudio de Rebouças et al.³¹ realizado en el suroeste de Bahía, Brasil, reportó una seroprevalencia del 0.14 %, la cual se encuentra en el límite de las tasas de infección por este marcador. Además, los autores sugieren el desarrollo de políticas de sensibilización que podrían contribuir a la reducción de la prevalencia de marcadores y, por ende, aumentar la seguridad de las transfusiones de sangre.³¹

Por otra parte, en un estudio realizado en donantes de un hospital de referencia nacional en Paraguay se obtuvo una prevalencia del 0.10 % para HTLV, lo que lo posiciona con la menor prevalencia en comparación con otros marcadores.²¹ En Honduras la prevalencia fue del 0.20 %, cifra más alta que la mencionada anteriormente. Esta diferencia se atribuye al hecho de que los años considerados en cada estudio fueron distintos, lo que resultó en una mayor cantidad de participantes en el estudio hondureño. Los autores indican que HTLV ocupó el cuarto lugar entre las infecciones con mayor prevalencia en este estudio, lo que señala la necesidad de realizar campañas de promoción y prevención específicas para estas poblaciones.²⁵

En cuanto a un estudio realizado en Guatemala que comprobó una prevalencia del 0.15 % para HTLV I/II en 650 donantes que acuden a un

Banco de Sangre, se comentó que los resultados obtenidos son similares a los valores informados por la OPS, teniendo en cuenta el proceso de detección de este virus en otros países.³⁴ En la provincia de Corrientes, en el noreste de Argentina, se evaluaron 9.422 donantes de sangre, encontrando una prevalencia final del 0.032 %. Los autores consideran que este valor es bajo en términos de infección, y destacan la importancia de tener en cuenta la circulación del virus en personas sin antecedentes de riesgo parenteral. Por lo tanto, enfatizan en la necesidad de implementar medidas de vigilancia eficaces para reducir la transmisión sexual y vertical de este virus en la población.³⁸

En donantes de sangre de Santo Domingo, República Dominicana, durante los años 2012-2017, se reportó una prevalencia del 0.26 %, un porcentaje mayor en comparación con los estudios anteriores. Sin embargo, se menciona que esta prevalencia ha sido relativamente baja y estable durante el período estudiado.²⁷

Por otro lado, el artículo que reportó una menor prevalencia fue el realizado por Muñoz et al.¹ En este estudio sobre la seroprevalencia de donantes del banco de sangre del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín entre 2014 y 2015, se encontró una seroprevalencia global del 0.06 %. Además, se señalaron diferencias con respecto a lo reportado en el departamento de Antioquia, donde la prevalencia estimada para HTLV-I fue del 0.5 %. A pesar de que esta prevalencia es baja, los autores destacan la importancia de utilizar pruebas de tamizaje y confirmación para este tipo de virus, como se estipula actualmente en Colombia. Asimismo, resaltan la importancia de brindar asesoría debido al alto número de falsos positivos que pueden presentarse.¹

De igual manera, Cardona et al.¹⁷ llevaron a cabo un estudio en el cual la población consistía en donantes del banco de sangre de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Antioquia

en la ciudad de Medellín, durante los años 2014-2018. Se observó una seroprevalencia de HTLV I/II del 0.176 %, la cual, en comparación con los estudios mencionados anteriormente, es considerablemente menor. Sin embargo, ambas cifras se sitúan por debajo del promedio departamental del 0.30 %.¹⁷

Otros estudios realizados en diferentes lugares como Barranquilla, con una seroprevalencia del 0.21 %, y en Córdoba del 0.08 %, muestran positividad para cada uno de los marcadores infecciosos con porcentajes inferiores o similares a los datos arrojados en otros estudios o reportes a nivel nacional y departamental, lo que evidencia una gestión adecuada de los bancos de sangre estudiados.^{18,19}

Así pues, la prevalencia reportada en donantes de sangre en Colombia durante el período 2001-2014 cuenta con una tasa acumulada de unidades reactivas del 0.3 %, mientras que en Cali fue del 0.24 % y en Boyacá del 0.23 %. Todos estos porcentajes se encuentran dentro del promedio reportado por otros estudios llevados a cabo en bancos de sangre del país, donde la seroprevalencia del virus en donantes puede oscilar entre el 0.1% y el 2.6%.¹⁵ Al comparar estos valores, se destaca que la mayor prevalencia se reporta en la ciudad de Cali. Por esta razón, los autores mencionan que se trata de un valor de prevalencia significativo y, por lo tanto, recomiendan reforzar y llevar a cabo estrategias para disminuir su transmisión en las poblaciones en riesgo.³⁵

En cuanto a la prevalencia a nivel global, se estima que entre 4 y 10 millones de personas están infectadas con el virus de la leucemia de células T humanas tipo 1 (HTLV-I). De esta población, aproximadamente el 5 % desarrolla la leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL), mientras que otro 5 % adquiere la mielopatía asociada al HTLV-I/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). En Europa, la prevalencia del

HTLV-I en la población general es inferior al 1 %, mientras que el HTLV-II alcanza hasta el 15 % entre los consumidores de drogas intravenosas. Por otro lado, en China, la prevalencia de la infección por HTLV-I en los donantes de sangre es baja. En contraste, en Japón, al menos 4000 adolescentes y adultos se infectan con el HTLV-I cada año, posiblemente debido a la transmisión horizontal.¹¹

Comparando esto con la prevalencia encontrada en donantes de sangre de Paraguay durante los años 2012-2015, que fue del 0.37 %, podemos observar que allí no se han reportado estudios con prevalencias altas. Asimismo, este resultado es menor que lo encontrado en otros países de América del Sur; por ejemplo, en Perú corresponde al 1-5 %, en Argentina al 0.6-1 %, ²³ y en Colombia, sin embargo, la prevalencia es aún menor, aproximadamente del 0.07 % en donantes de sangre.⁷

Discusión

De acuerdo con la revisión realizada, diversos estudios demuestran que entre cinco y diez millones de personas están infectadas con HTLV-1 en todo el mundo. Se han identificado regiones endémicas de infección en el suroeste de Japón, África subsahariana, América del Sur, el Caribe y regiones de Medio Oriente y Australo-Melanesia, donde la seroprevalencia en áreas endémicas se estima en un rango del 1 al 2 %.⁴⁰ Estos resultados se reflejan en el presente trabajo y se evidencia que, en los países de Latinoamérica estudiados, la prevalencia oscila entre el 0.06 y el 1.5 %.

Esta variación puede atribuirse a la diversidad de las poblaciones objeto de estudio y a las diferencias en las pruebas empleadas para el diagnóstico.⁴¹ Es importante tener en cuenta que estas cifras probablemente se subestimen debido a la falta de datos para grandes áreas,

la creciente tasa de migración humana y la diseminación silenciosa por transmisión sexual en algunas regiones endémicas. En cuanto a las pruebas empleadas, es necesario realizar la verificación de la sensibilidad y especificidad diagnóstica, lo que permite evaluar la capacidad del reactivo para detectar tanto muestras verdaderamente positivas como negativas.⁴²

De los 30 artículos considerados, diez realizaron el procedimiento de confirmación mediante la técnica ELISA, mientras que nueve utilizaron quimioluminiscencia. Sin embargo, el resto de los artículos emplearon técnicas como Inmunoblot o Western blot, y solo uno de ellos utilizó la técnica PCR. Además, solo cinco de los artículos revisados utilizaron pruebas confirmatorias.⁴³

La importancia de realizar este tipo de pruebas radica en la detección temprana del HTLV en donantes que probablemente se encuentren en el período de ventana serológica, con el fin de disminuir la propagación y brindarles atención médica temprana. Es crucial fortalecer la promoción de donaciones voluntarias para reducir la reactividad y, por ende, minimizar el descarte de unidades sanguíneas. Este procedimiento no solo optimiza la disponibilidad de recursos, sino que también contribuye a la reducción de costos en el presupuesto hospitalario.⁴⁴

Finalmente, es de gran importancia seguir investigando la prevalencia de este marcador en donantes de sangre para determinar si con el paso de los años aumenta o disminuye su prevalencia, y así desarrollar acciones de prevención. Una de las fortalezas destacables de esta revisión narrativa de la literatura radica en la obtención de una amplia gama de estudios realizados en Latinoamérica, que ofrecen una diversidad de resultados con relación a la prevalencia del marcador. Sin embargo, las debilidades identificadas incluyen la ausencia de estudios recientes y la falta de investigación en algunos países, lo que dificulta la evaluación precisa del porcenta-

je de seroprevalencia de este marcador y limita nuestra comprensión actual de su situación.

Conclusiones

Los datos revelados en esta investigación subrayan la importancia de evaluar la prevalencia de marcadores serológicos, especialmente HTLV, en los bancos de sangre de Latinoamérica, siendo crucial implementar su vigilancia efectiva y realizar pruebas de tamizaje para garantizar la seguridad sanguínea en los homocentros, proporcionando confiabilidad tanto al donante como al receptor.

Según los artículos revisados, la prevalencia de HTLV I-II en Latinoamérica oscila entre 0.06 % y 1.5 %. Los países con mayor prevalencia son Perú (1.5 %), seguido por Paraguay (0.37 %), Colombia (0.29 %), República Dominicana (0.26 %), Ecuador (0.25 %), Honduras (0.20 %), Guatemala (0.15 %), Brasil (0.14 %) y Argentina (0.032 %). Aunque estos valores están en línea con la prevalencia de 0.001-2.4 % informada por la OPS para la región de las Américas en donantes de sangre, es esencial continuar controlando este marcador en cada país.

Finalmente, esta investigación aporta información sobre las tasas de prevalencia encontradas en donantes de sangre y los hallazgos clave de cada estudio, además de la importancia en cuanto a la vigilancia epidemiológica y las estrategias para garantizar la seguridad de las transfusiones sanguíneas. Este tipo de información es valiosa para profesionales de la salud, investigadores y responsables de políticas públicas en el campo de la salud pública y la medicina transfusional. Ayuda a comprender la distribución geográfica y las tendencias de la infección por HTLV, así como a identificar áreas donde se necesitan intervenciones preventivas y de control.

Conflictos de interés

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Colaboraciones

Todas las autoras contribuyeron en el diseño del estudio, el análisis de los datos y la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Silvia Alejandra Siachoque, estudiante de Bacteriología y laboratorio clínico, Universidad de Boyacá.

Dayana Sofia Torres, Bacterióloga y laboratorista clínica, Docente Universidad de Boyacá.

Mónica Alexandra Lozada, Bacterióloga y Laboratorista clínica Docente Universidad de Boyacá.

Referencias

- Muñoz M, Carvalho S, Donado JH, Barco GE, Jaramillo S. SHTLV-I/II seroprevalence in blood donors of Hospital Pablo Tobón Uribe Blood Bank during the period 2014-2015. *Biomédica* [Internet]. 2018 Mar 15;38(1):37. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3417>
- Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infectious Diseases*. [Internet]. 2007;7(4):266–81. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70081-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70081-6)
- Fuzii HT, Da Silva Dias GA, De Barros RJS, Falcão LFM, Quaresma JAS. Immunopathogenesis of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Life Sci*.

- [Internet]. 2014;104(1-2):9-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.03.025>
4. Ministerio de Salud y Protección Social. HTLV [Internet]. [citado el 9 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/HTLV.aspx>
 5. Eusebio Ponce EA. Virus Linfotrópico de Células T Humano tipo 1 (HTLV-1) como Agente Etiológico de la Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto (LLTA): epidemiología, Transmisión y Prevención en América Latina. 2021;1. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/71588/1/T43135.pdf>
 6. Mosquera C, Aspiazu E, De Waard JH, Garcia-Bereguain MA. Infección por virus HTLV-1/2 confirmada por serología y detección de provirus en pacientes ecuatorianos de paraparesis espástica tropical. *Infectio* [Internet]. 2020;24(2):57. Disponible en: <https://doi.org/10.22354/in.v24i2.832>
 7. Delor RR, Moral DA, Pérez DL. Prevalencia de virus linfotrópico humano en donantes de sangre del Hospital Nacional, Paraguay. *Rev Med La Paz* ISSN 1726-8958 [Internet]. 2016;22(1):5-12. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582016000100002
 8. Organización Panamericana de la Salud. Foro internacional de políticas de salud para la eliminación del HTLV: Promoción de políticas de salud sobre el HTLV en todo el mundo. OPS-OMS [Internet]. 2021; Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56299/OPSCDEHT220008_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 9. Chile ministerio de salud gobierno de. Protocolo de atención de pacientes con HTLV-I. 2018. [Internet]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/10/PROCOLO-HTLV-definitiva-2da-versión.pdf>
 10. Rivera C, López D, Zamora T, Dueñas R, Mora D. Infección por el virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1) y paraparesia espástica. *Avances y diagnóstico* 35 años después de su descubrimiento. *Iatreia*. [Internet]. 2017;30(2):146-59. Disponible en: <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v30n2a04>
 11. Morales, Juan; Fuentes-Rivera, José; Delgado-Silva CA. Infección por virus T-linfotrópico humano en donantes de sangre en un hospital nacional de Lima. *Peruvian Journal of Health Care and Global Health* [Internet]. 2021;5(1):21-30. Disponible en: <https://revista.uch.edu.pe/index.php/hgh/article/view/75>
 12. Elvira JFL. Evolución del marcador viral HTLV I /II en donantes de sangre del hospital regional de ica 2010-2017. Universidad Nacional San Luis Gonzaga. [Internet]. 2016;1-23. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.13028/3230>
 13. Maneschy C de A, Barile KA do S, Castro JAA de, Palmeira MK, Castro RBH de, Amaral CE de M. Seroprevalence of the Human T Lymphotropic Virus (HTLV 1 and HTLV 2) in Blood Donor Candidates in the State of Pará, Northern Brazil. *Research, Society and Development* [Internet]. 2022;11(4):e1111427082. Disponible en: <https://doi.org/10.33448/rsdv11i4.27082>
 14. Machado-Rodríguez D, Chiriboga-Ponce RF. Seroprevalencia de infecciones hemotransmisibles en donantes de sangre. *Medicina y Laboratorio* [Internet]. 2022;26(4):353-64. Disponible en: <https://doi.org/10.36384/01232576.605>
 15. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamiento de atención clínica integral de la infección por Virus Linfotrópico de células T humanas (HTLV 1 / 2) y sus enfermedades asociadas. Colombia Versión 01 para revisión. [Internet]. 2022; Versión 01:81. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/lineamiento-atencion-clinica-htvl1-2-enfermedades-asociadas.pdf>
 16. Ortiz WE. Transmisión de virus linfotrópico humano 1 y 2 en pacientes receptores de hemocomponentes transmission of human

- lymphotropic virus 1 and 2 in patients recipients of blood components-Resumen. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIA* [Internet]. 2023;5:183–201. Disponible en: <https://editorialalema.org/index.php/pentacencias/article/view/530/714>
17. Cardona-Arias JA, Vélez-Quintero C, Calle-González OV, Florez-Duque J, Zapata JC. Seroprevalence of human T-lymphotropic virus HTLV and its associated factors in donors of a blood bank of Medellín-Colombia, 2014-2018. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(8):1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221060>
 18. Hoz LCD la, Consuegra C, Coronado A, Tenorio E, E. JB. Perfil de los donantes de un banco de sangre de la ciudad de Barranquilla-Colombia, años 2014 y 2015. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Ter* [Internet]. 2018;37(3):218–26. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/559/55963208009/html/>
 19. Ruiz Mendoza L, Villegas Gracia R, Cardona Arias J. Prevalencia de agentes transmisibles por transfusión y factores asociados en un banco de sangre de Córdoba-Colombia 2014-2016. *Revista UDCA Actualidad & Divulgación Científica* [Internet]. 2018;21(2):297–308. Disponible en <https://doi.org/10.31910/rudca.v21.n2.2018.969>:
 20. Olga TL. Prevalencia de marcadores infecciosos en donantes de sangre. *Rev Méd Panace* [Internet]. 2019;8(2):78–81. Disponible en: <https://doi.org/10.35563/rmp.v8i2.6%0A>
 21. Rodríguez Leiva RR, Ríos González CM. Seroprevalencia de marcadores para infecciones transmisibles por transfusión en donantes de un hospital de referencia nacional de Paraguay, 2016. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud* [Internet]. 2020;18(1):61-8. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v18n1/1812-9528-iics-18-01-61.pdf>
 22. Personi LL, Aquino EC de, Alcântara KC de. Prevalence and trends in transfusion-transmissible infections among blood donors in Brazil from 2010 to 2016. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2019;41(4):310–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.03.009>
 23. Miranda C, Utsch-Gonçalves D, Piassi FCC, Loureiro P, Gomes I, Ribeiro MA, et al. Prevalence and Risk Factors for Human T-Cell Lymphotropic Virus (HTLV) in Blood Donors in Brazil—A 10-Year Study (2007–2016). *Front Med* [Internet]. 2022;9(March):1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.844265>
 24. Huaman RJL. Universidad Nacional Mayor de San Marcos Facultad de Medicina Escuela Profesional de Tecnología Médica Seroprevalencia de marcadores serológicos en donantes de sangre en Perú (2000-2020): una revisión sistemática. Tesis para optar el título profesional. 2021. 73 [Internet]. 2021. 73 p. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/18063/Leon_hr.pdf?sequence=3&isAllowed=y
 25. Hernández-Arriaga G, Ruglas K, Alas-Pineda C, Chinchilla-López C, Arriaga-Mendoza G, Bejarano-Cáceres S, et al. Prevalence of infectious diseases and its associated factors among the blood donors of the honduran red cross – northern region between 2014 and 2016. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(11):1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207338>
 26. Cardona-Arias JA, Higueta-Gutiérrez LF. Impact of COVID-19 Pandemic on Seroprevalence of HIV, HBV, HCV and HTLV I-II in a Blood Bank in Medellín, Colombia, 2019–2022. *Trop Med Infect Dis* [Internet]. 2023;8(2). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8020118>
 27. Eusebio-Ponce E, Candel FJ, Paulino-Ramírez R, Serrano-García I, Anguita E. Seroprevalence and trends of htlv-1/2 among blood donors of Santo Domingo, Dominican Republic, 2012-2017. *Revista Española de Quimioterapia* [Internet]. 2021;34(1):44–50.

- Disponibile en: <http://www.doi.org/10.37201/req/117.2020>
28. Forero MIB, Otálora MAG. Informe Anual de la Red Nacional Bancos de Sangre Colombia 2021. Instituto Nacional de Salud [Internet]. 2022;1–82. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/informe-anual-bancos-de-sangre-2021.pdf>
 29. Farfan DEM. Investigación facultad de tecnología médica. Tesis-Universidad Nacional Federico Villarreal [Internet]. 2019; Disponible en: http://repositorio.unfv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13084/3791/UNFV_MUCHICA_FARFAN_DORA_ESTEFANY_TITULO_LICENCIADO_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 30. Choque Ramos O. Seroprevalencia de marcadores infecciosos hemotransmisibles y factores de riesgo asociados en postulantes a donación en el banco de sangre del Hospital María Auxiliadora marzo 2015 – marzo 2016. 2017;9–29 Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/7086/Choque_ro.pdf?sequence=3
 31. Rebouças KAAF, Narici FM, Santos Junior MN, Neres NS de M, Oliveira MV, Souza CL. Seroprevalence of transfusion-transmissible infectious diseases at a hemotherapy service located in southwest Bahia, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2019;41(4):324–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.03.007>
 32. Bermúdez-Forero MI, Berrío-Pérez M, Herrera-Hernández AM, Rodríguez-Rodríguez MJ, García-Blanco S, Orjuela-Falla G, et al. Prevalencia de la infección con el virus linfotrópico de células T humanas de tipo 1 y 2 en donantes de sangre en Colombia, 2001-2014: Implicaciones sobre la seguridad de la transfusión. *Biomedica* [Internet]. 2016;36:194–200. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36io.2943>
 33. Godinez CAB. Universidad Privada de Tacna. Artículo de Financial Distress [Internet]. 2019;159. Disponible en: <http://www.upt.edu.pe/upt/web/home/contenido/100000000/65519409>
 34. Palma P, Barrientos JM, Castellanos P. Prevalencia del virus linfotrópico de células T humanas (HTLV) I/II en donantes de sangre. *Ciencia, Tecnología y Salud* [Internet]. 2017;4:15–20. Disponible en: <https://doi.org/10.36829/63CTS.v4i1.216>
 35. Macía C, Vargas S, Mora AM, Sarmiento AM, Pacheco R, Rosso F. Seroprevalencia del virus linfotrópico humano de tipos I y II en donantes del Banco de Sangre de la Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia, 2008-2014. *Biomedica* [Internet]. 2016;36:108–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36io.2942>
 36. Vargas Angulo JV. Revisión sistemática de estudios epidemiológicos del virus linfotrópico de células T humano I/II en Colombia (1980-2018). 2020;21(1):1–9. Disponible en: https://repositorio.unicolmayor.edu.co/bitstream/handle/unicolmayor/101/Informe_final.pdf?sequence=12&isAllowed=y
 37. Medina Alfonso MI, Forero Pulido SM. Seroprevalencia de HTLV1/2 en donantes de sangre, Boyacá - Colombia, 2011-2013. *Univ Salud* [Internet]. 2016;18(2):209–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22267/rus.161802.31>
 38. Borda MA, Svibel GR, Biglione MM, Berini CA. Detection of Human T lymphotropic virus 1 (HTLV-1) Cosmopolitan subtype Transcontinental subgroup (Aa) and HTLV-2 subtype b in blood donors of Corrientes. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2019;51(4):307–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2018.10.004>
 39. More-Yupanqui MD, Canelo-Marruffo P, Miranda-Watanabe M, León-Herrera A, Díaz-Romano G, Sulca-Huamaní O, et al. Prevalence of infection markers and associated factors in donors of a peruvian blood bank. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet].

- 2021;38(4):627-33. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.9286>
40. Martínez MP, Al-Saleem J, Green PL. Comparative virology of HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology* [Internet]. 2019 Aug 7;16(1):21. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0483-0>. PMID: 31391116; PMCID: PMC6686503.
41. Cortés-Rivera G. Impacto de la calidad analítica para la serología infecciosa [Impact of the analytical quality for the infectious serology]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2023 Jan 1;61(Suppl 1):S65-S71. Spanish. PMID: 36378156; PMCID: PMC10396046.
42. Gomes Y, Caterino-de-Araujo A, Campos K, Gonçalves MG, Leite AC, Lima MA, Araújo A, Silva MT, Espíndola O. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assay for Rapid and Accurate Confirmatory Diagnosis of HTLV-1/2 Infection. *Viruses* [Internet]. 2020 Sep 4;12(9):981. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v12090981>. PMID: 32899621; PMCID: PMC7552020.
43. Franco GM, da Rocha AS, Cox LJ, Daian E Silva DSO, da Silveira E Santos DM, Martins ML, Romanelli LC, Ishak R, Vallinoto ACR, Bomfim MRQ, Caterino-de-Araujo A, Coelho-Dos-Reis JGA, da Fonseca FG, Barbosa-Stancioni EF. Multi-Epitope Protein as a Tool of Serological Diagnostic Development for HTLV-1 and HTLV-2 Infections. *Front Public Health* [Internet]. 2022 May 23;10:884701. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.884701>. PMID: 35677763; PMCID: PMC9168532.
44. Rosadas C, Taylor GP. Mother-to-Child HTLV-1 Transmission: Unmet Research Needs. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 May 8;10:999. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00999>. PMID: 31134031; PMCID: PMC6517543.

Estrategias de tratamiento en anemia gestacional por déficit de hierro: revisión narrativa de la literatura

Treatment strategies in gestational anemia due to iron deficiency: narrative review of the literature

» Franklin José Espitia De La Hoz.¹
» Lilian Orozco Santiago²



¹ Hathor, Clínica Sexológica. Armenia. Quindío, Colombia

² Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS. Bogotá, Colombia

Recibido el 22 de noviembre de 2023; aceptado el 07 de marzo de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.678>

Resumen

La anemia en el embarazo es una condición médica común, fácil de manejar por los profesionales de la salud de cualquier nivel de atención. Objetivo: presentar opciones terapéuticas para la anemia gestacional e identificar las formas de prevenirla. Métodos: se hizo una revisión narrativa de la literatura en diferentes bases de datos electrónicas (MEDLINE vía PubMed, SCOPUS, ISI Web of Science y Cochrane CENTRAL, entre otras), por medio de términos de búsqueda libres y estandarizados; entre 1990 y 2023. Se incluyeron ensayos clínicos, estudios observacionales, casos y controles, revisiones sistemáticas y metanálisis. Resultados: se eligieron para esta revisión 103 publicaciones. Las intervenciones dietéticas recomendadas para prevenir la anemia gestacional deben incluir una mayor ingesta de hierro y vitamina C. El uso de suplementos de hierro se asoció con mejores niveles séricos de hierro. La biodisponibilidad del hierro oral es baja; muchas veces es ineficaz para prevenir y tratar el déficit de hierro, además, con frecuencia provoca efectos gastrointestinales. Las formulaciones de hierro intravenoso administradas en una serie de dosis única o múltiple son una opción disponible. **Conclusiones:** la terapéutica de la anemia gestacional debe alinearse con su causa; esta debe apuntar a reponer los déficits de hierro mediante la administración oral y/o intravenosa. El patrón dietético y el uso de suplementos de hierro se identificaron como factores preventivos. La suplementación prenatal de hierro ha de individualizarse teniendo en cuenta las reservas maternas de hierro, así como otras condiciones biológicas.

Palabras clave: Anemia; embarazo; terapéutica; hierro; prevención primaria.

* **Autor para correspondencia:** Franklin José Espitia De La Hoz. Director Científico: Hathor, Clínica Sexológica.
Correo electrónico: espitiafranklin71@gmail.com **Correspondencia:** Carrera 12 N° 0 - 75, Consultorio 517, Clínica del Café (Armenia, Quindío, Colombia).
<https://doi.org/10.51643/22562915.678>
Asociación 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

Anemia in pregnancy is a common medical condition; easy to handle by health professionals of any level of care. Objective: present therapeutic options for gestational anemia and identify ways to prevent it. Methods: a narrative review of the literature was carried out in different electronic databases (MEDLINE via PubMed, SCOPUS, ISI Web of Science and Cochrane CENTRAL, among others), using free and standardized search terms; between 1990 and 2023. Clinical trials, observational studies, cases and controls, systematic reviews and meta-analysis were included. Results: 103 publications were chosen for this review. Recommended dietary interventions to prevent gestational anemia should include increased intake of iron and vitamin C. Use of iron supplements was associated with improved serum iron levels. The bioavailability of oral iron is low; many times, it is ineffective in preventing and treating iron deficiency; In addition, it frequently causes gastrointestinal effects. Intravenous iron formulations administered in a single or multiple dose series are an available option. **Conclusions:** The treatment of gestational anemia must be aligned with its exact cause; This should aim to replace iron deficiencies through oral and/or intravenous administration. Dietary pattern and use of iron supplements were identified as preventive factors. Prenatal iron supplementation must be individualized taking into account maternal iron stores, as well as other biological conditions.

Keywords: Anemia; pregnancy; therapeutics; iron; primary prevention.

Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la anemia gestacional se define como un nivel de hemoglobina (Hb) <11.0 g/dL; la cual a su vez se clasifica en: anemia leve (Hb: 10.0 a 10.9 g/dL), anemia moderada (7.0 a 9.9 g/dL) y anemia severa (<7.0 g/dL); aunque según el trimestre se aplica la siguiente definición: (<11 g/dL en el primer trimestre, <10.5 g/dL en el segundo trimestre, <11 g/dL en el tercer trimestre).^{1,3} Por otra parte, la anemia en el embarazo es considerada por la OMS como un importante problema de salud mundial, puesto que existe una prevalencia mundial de hasta el 42 %.²

La anemia gestacional es un factor de riesgo independiente de resultados adversos para el binomio madre e hijo, como son: mayor riesgo de preeclampsia/eclampsia, transfusión sanguínea, retraso del desarrollo, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino, trabajo

de parto pretérmino, prematuridad, cesárea, hemorragia posparto, histerectomía, depresión posparto, anemia neonatal y/o enfermedades infecciosas.^{3,5}

La prevalencia de la anemia gestacional oscila en alrededor de 32 millones (38 %) de mujeres en todo el mundo, de las cuales, el 46.3 % (9.2 millones) se encuentran en África⁶ y especialmente en los países en desarrollo, en donde el 56 % de las gestantes se ven afectadas.^{6,7}

Al tener en consideración las graves consecuencias para la salud (puesto que afecta la salud física, el desarrollo cognitivo, la productividad y refleja un estado económico rezagado),^{7,8} la OMS ha indicado que entre las Metas Globales de Nutrición a alcanzarse para el año 2025, se encuentra una reducción del 50 % en la frecuencia de anemia en mujeres en edad reproductiva.⁹

Dependiendo de la etiología, la anemia se clasifica en microcítica hipoproliferativa (por deficiencia de hierro), normocítica hipoproliferativa (por enfermedades crónicas y procesos inflamatorios), macrocítica hipoproliferativa (por deficiencia de folato y vitamina B12) y hemolítica (por hemoglobinopatías o enzimopatías).¹⁰ Es necesario aclarar que la anemia ges-

tacional es principalmente causada por déficit de hierro (anemia ferropénica),¹¹ seguida por la deficiencia de vitamina B12 o por deficiencia de folato, entre otras menos frecuentes.³ En la Tabla 1 se describen los criterios diagnósticos de la anemia ferropénica.

Tabla 1.

Criterios diagnósticos de la anemia ferropénica

Marcadores séricos	Diagnóstico de anemia por déficit de hierro
Hemoglobina	<13 gramos/dL (hombres) <12 gramos/dL (mujeres) <11 gramos/dL (embarazo)
Ferritina	<30 µg/L
Transferrina	>360 µg/dL
Capacidad total de unión de hierro	>450 µg/dL
Hierro (sideremia)	<100 µg/dL
Saturación de transferrina	<20 %
Volumen corpuscular medio (VCM)	<80 fL

Fuente: adaptado de Kumar et al.¹¹

Las necesidades nutricionales aumentan durante el embarazo, además de ser una condición exigente de un mayor requerimiento de hierro relacionada con las demandas de hierro por parte de la gestante (las pérdidas basales de hierro de la materna durante los nueve meses del embarazo se han estimado en aproximadamente 230 mg).¹² El desarrollo de la placenta y el feto requiere cerca de 360 mg;^{12,13} (Tabla 2) no obstante, fisiológicamente durante la gestación sucede una disminución en la concentración de la hemoglobina (Hb), siendo más evidente a

partir del segundo trimestre, ya que a medida que avanza el embarazo, aumenta la masa de glóbulos rojos maternos y se acelera el crecimiento fetal y placentario, resultando en un incremento de los requerimientos fisiológicos de hierro de 3.0 - 7.5 mg/día en el tercer trimestre.¹⁴ Esto ocurre como consecuencia de un proceso de hemodilución sanguínea por expansión vascular, hecho que favorece el flujo arterial útero-placentario, de tal manera que se hace necesario un gramo adicional de hierro durante el embarazo.^{3,14}

Tabla 2.

Balance del hierro durante el embarazo

Destino de hierro	Cantidad promedio (mg)
Feto	270
Placenta	90
Pérdidas basales maternas	230
Expansión de la masa de glóbulos rojos en la gestante	450
Necesidades totales de hierro durante el embarazo	1040
Contracción de la masa de glóbulos rojos después del parto (450 mg) menos la sangre perdida en el parto (150 mg)	- 300
Pérdida neta de hierro de la gestante	740

Fuente: adaptado de Fisher et al.¹³

Respecto al aumento de las necesidades de hierro durante el embarazo,¹⁵ una nutrición adecuada, incluida la suplencia de hierro, juegan un papel crucial en la determinación del estado nutricional a largo plazo de la madre y el feto.¹⁶ En este sentido, la OMS recomienda la suplementación diaria de 30 a 60 mg/día de hierro elemental y ácido fólico (la ingesta recomendada es hasta 600 µg/día, siendo 1.000 µg/día el límite superior tolerable) para reducir la carga de la anemia gestacional como problema de salud pública.⁶

La administración de suplementos de hierro por vía oral es el tratamiento de primera línea de la anemia por deficiencia de hierro en el embarazo,¹⁷ resultando crucial para evitar la morbilidad perinatal relacionada.¹⁸

El hierro oral más prescrito durante el embarazo se compone principalmente de sales ferrosas.^{19,20} En cuanto a los preparados endovenosos, la sacarosa de hierro fue aprobada en los EE. UU. y Europa para el tratamiento de la deficiencia de hierro.²¹ La carboximaltosa férrica (FCM, por sus siglas en inglés, ferric carboxymaltose) es un nuevo hierro intravenoso (IV) que se puede usar para corregir la deficiencia de hierro cuando las preparaciones orales son ineficaces, están contraindicadas o si existe una necesidad

clínica de administrar hierro para corregir la deficiencia de hierro rápidamente.²²

Al considerar el impacto negativo de la anemia gestacional, se debe resaltar que es necesaria su evaluación oportuna, con el propósito de brindar intervenciones eficaces a toda la población por parte de profesionales de la salud, tanto para su prevención como para el tratamiento. Por eso, el objetivo de la presente revisión narrativa consistió en presentar las estrategias actuales con la mayor cantidad de opciones terapéuticas para el tratamiento de la anemia gestacional por ferropenia e identificar las formas de prevenirla.

Materiales y métodos

La pregunta final de investigación de esta revisión sistemática es la siguiente: en las mujeres gestantes con anemia, ¿Cuáles son las opciones terapéuticas, así como la eficacia y seguridad al escoger la terapia? La pregunta fue refinada a través de una consulta a tres expertos del país (Tabla 3).

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: tipo de estudio, tipo de población y tipo de intervención.

Tipo de estudio: ensayos clínicos, estudios de

cohorte, estudios de casos y controles, estudios observacionales publicados en español o inglés, que tuvieran disponible el texto completo para su total evaluación al incluirlos en la revisión. En el caso de que no estuviera disponible el texto completo (póster o abstract), no se respondiera la pregunta de investigación, se tratara de solo protocolos o que no se desarrollaran en centros de alta complejidad, dichos estudios no fueron incluidos en la revisión.

Tipo de población: estudios donde se incluyeron mujeres gestantes adultas con anemia, definida como valores de hemoglobina (Hb) menores de 11 g/dL, según la OMS.¹

Tipo de intervención: la tecnología de interés fue anemia gestacional y los comparadores fueron suplementos de hierro (carboximaltosa férrica, sulfato ferroso, fumarato ferroso, ferrocianato (ferricitrato de colina), sacarato de óxido férrico, hierro proteínsuccinilato, ferrimanol ovoalbúmina, gluconato ferroso, lactato ferroso, succinato ferroso y hierro polimaltosa).

En la efectividad se consideraron como desenlaces primarios el aumento de la hemoglobina (0.2 g/dL/día o 2.0 g/dL dentro de las tres semanas de tratamiento), y como resultados secundarios un nivel de ferritina de aproximadamente 50 µg/L y una saturación de transferrina

de al menos 30 %.^{17,23} En la seguridad se consideraron como primarios la proporción de efectos adversos gastrointestinales (estreñimiento, epigastralgia y náuseas y la falta de cumplimiento del tratamiento, y como secundarios, flatulencia, diarrea, heces oscuras y vómito.

Estrategia de búsqueda

Se hizo una búsqueda exhaustiva de la literatura científica a través de las siguientes bases de datos: Ebsco, EMBASE (Elsevier), Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley, Data-base of Abstracts of Reviews of Effects (DARE (plataforma Wiley, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (plataforma Ovid), Lilacs (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx, MEDES, Medline vía Pub-Med, OVID, Scopus, WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y ClinicalTrials.gov.

Los términos clave utilizados en la búsqueda se definieron mediante la pregunta PICOT (P-Patient/paciente; I-Intervention/intervención; C-Comparison/comparación; O-Outcome/desenlace o resultado; T-Time/tiempo (Tabla 3).²⁴ En el primer paso se incluyeron los términos para definir la población y, luego, los términos de búsqueda para las tecnologías de interés.

Tabla 3.

Pregunta de evaluación en la estructura PICOT

P	Mujeres adultas en embarazo
I	Suplementos de hierro
C	Carboximaltosa férrica, sulfato ferroso, fumarato ferroso, ferrocilinato (ferricitrato de colina), sacarato de óxido férrico, hierro proteínsuccinilato, ferrimanitol ovoalbúmina, gluconato ferroso, lactato ferroso, succinato ferroso y hierro polimaltosa
	Efectividad
	Primarios
	Aumento de la hemoglobina (0.2 g/dL/día o 2.0 g/dL dentro de las tres semanas de tratamiento)
	Secundarios
	Nivel de ferritina $\geq 50 \mu\text{g/L}$
	Saturación de transferrina $\geq 30 \%$
	Seguridad
O	Primarios
	Efectos adversos gastrointestinales (estreñimiento, epigastralgia y náuseas)
	Falta de cumplimiento del tratamiento
	Secundarios
	Flatulencia
	Diarrea
	Heces oscuras
	Vómito
T	Según lo reportado en los estudios

Los criterios para definir la población a manera de texto libre y vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) fueron: “Anemia”, “Pregnancy”, “Iron-Deficiency” [Mesh] y “Therapeutics”. Los términos para las tecnologías de salud de interés que fueron asociados a través del operador booleano odds ratio (OR) fueron: “Ferrous Sulfate”, “Ferric Oxide, Saccharated”, “Fumarates”, “Iron-Dextran Complex”, y “Iron Salts”. Al final, el grupo de términos de búsqueda que definían la población se unió con los términos de las tecnologías de salud de interés mediante el operador booleano “AND”. La búsqueda se limitó a artículos y revisiones bibliográficas publicadas a partir del 1º de enero de 1990 hasta el 31 de enero del año 2023, en inglés y español.

Los términos de pesquisa utilizados se ajustaron conforme a la plataforma de búsqueda de cada base de datos electrónica. Se usaron filtros relacionados con la disponibilidad de texto (resumen), fecha de publicación, tipo de estudio e idioma, con base en lo descrito previamente. De igual forma, se hizo una búsqueda manual en “bola de nieve” a partir de la lista de referencias de cada artículo seleccionado por los revisores, en busca de otras publicaciones que cumplieran con los criterios de selección previamente planteados.

Tamizado de referencias y selección de estudios

Antes del inicio del proceso se socializaron los criterios de selección de los artículos y se

aclararon dudas con relación a la forma de selección. El tamizaje de las referencias fue hecho por tres investigadores externos a la investigación (LOS, RGE y VZO) de forma independiente, sin conocer los resultados de los otros dos revisores. Más adelante, se compararon los artículos seleccionados por cada uno de los revisores, las dudas relacionadas con la selección de los artículos fueron resueltas por medio de consenso entre los tres revisores, evaluando nuevamente título y resumen y, en caso de requerir más información, se obtuvo el texto completo para finalmente tomar la decisión de incluir o no los artículos. En caso de discrepancia, se recurrió a un cuarto investigador (FJE).

Aspectos éticos: al tratarse de una revisión de la literatura científica se considera como una investigación sin riesgo, de acuerdo con el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993.²⁵

Resultados

La búsqueda en las bases de datos arrojó un total de 7489 referencias, luego de suprimir los duplicados se obtuvo un total de 3487 artículos, de los cuales se seleccionaron 103 que cumplieran con los criterios de inclusión según título y abstract para ser evaluados en texto completo. En la Figura 1 se muestra el flujograma PRISMA de tamizado de referencias.

Figura 1.

Diagrama PRISMA que resume el proceso de selección de las publicaciones

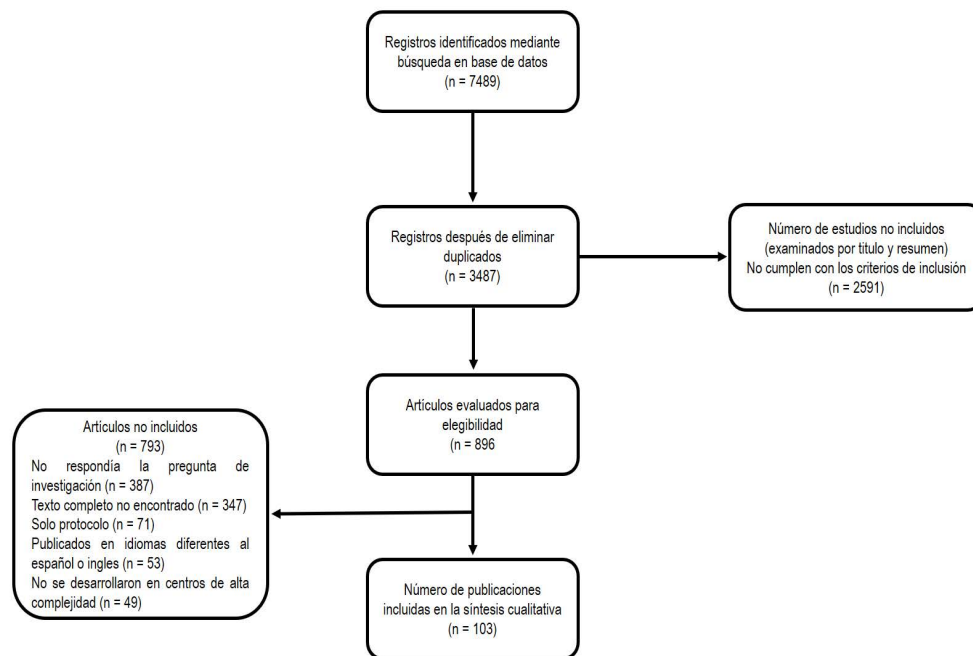


Figura 1.

Opciones terapéuticas

El tratamiento de la anemia gestacional se basa en la gravedad de la anemia y el estado de salud de la gestante.¹⁷ El hierro oral es una forma efectiva, barata y segura de cubrir la deficiencia

de hierro;³ por regla general, se recomienda en casos de anemia leve o moderada.¹⁷

Las sales de hierro (ascorbato, aspartato, citrato, cloruro, fumarato, gluconato, lactato, oxalato, succinato, sulfato, glicina-sulfato, etc.)

se utilizan en administración oral como una opción efectiva para tratar o prevenir la anemia ferropénica durante el embarazo.⁵ Sin embargo, se asocian con frecuencia con intolerancia, trastornos digestivos (dolor tipo cólico, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea y/o estreñimiento), que ocurren en aproximadamente el 50 % de los pacientes que reciben preparaciones orales de hierro, lo cual afecta negativamente tanto el cumplimiento como el resultado del tratamiento.^{26,27}

El hierro oral más prescrito se compone principalmente de sales ferrosas^{28,29} (Tabla 4), siendo el sulfato ferroso el compuesto más utilizado en los programas de suplementación de hierro,

debido a su eficiencia, disponibilidad y bajo costo.³ Los compuestos orales de hierro ferroso contienen de 40 a 100 mg de hierro elemental, mientras que la dosis habitual recomendada de sulfato de hierro oral, para el tratamiento de la deficiencia de hierro, es de al menos 80 mg diarios de hierro elemental, lo que equivale a 250 mg en tabletas orales de sulfato ferroso.²⁷⁻³⁰

En áreas de alta prevalencia de anemia gestacional, se recomienda la suplementación de rutina de hierro oral diario (30 a 60 mg de hierro elemental) y ácido fólico (400 µg) como parte de la atención prenatal para reducir el riesgo de anemia materna.³⁰

Tabla 4.
Hierro oral para el tratamiento de la anemia

Sales de hierro	Dosis por comprimido	Hierro elemental (mg/comprimido)
Bisglicinato de hierro	27 miligramos	27 miligramos
Complejo de hierro polisacárido	350 miligramos	150 miligramos
Fumarato ferroso	300 miligramos	100 miligramos
Gluconato ferroso	300 miligramos	35 miligramos
Hierro polimaltosado	100 miligramos	100 miligramos
Sulfato ferroso	300 miligramos	60 miligramos
Ferredetato ferroso	190 mg/5 ml	27.5 mg/5 ml
Ferrimanitol ovoalbúmina	300 mg	40 miligramos
Polipéptido de hierro hemo	398 miligramos	11 miligramos

En la actualidad se aconseja tratar la anemia ferropénica (leve a moderada: Hb >7 y <11.0 g/dL) al inicio del embarazo (primer y segundo trimestre) con hierro ferroso oral (80 a 100 mg/día de hierro elemental) y ácido fólico (400 µg/día).^{27,30} Se requiere repetir los niveles de hemoglobina dos semanas después de iniciar el tratamiento, con el fin de evaluar el cumplimiento, la administración correcta y la respuesta al

tratamiento.³⁰ Una vez que la concentración de Hb esté en el rango normal, se ha de continuar con la suplementación de hierro durante al menos tres meses para reponer las reservas de hierro.^{3,17,27,30} No se recomienda administrar dosis más altas, ya que se satura la absorción y aumentan los efectos secundarios, dado que es inversamente proporcional a la dosis administrada (cuanto mayor es la dosis, menor es la

absorción), pues existe una relación estadísticamente negativa entre el grado de ferropenia y la cantidad de hierro absorbido (cuanto mayor es la ferropenia, mejor es la absorción).³

Con relación a la eficiencia de la absorción del hierro, las sales ferrosas (II) muestran solo diferencias marginales entre sí, mientras que las sales férricas (III) se absorben mucho menos.³¹ Por su parte, los productos con recubrimiento entérico o de liberación sostenida no se absorben tan bien como se desea, ya que el inicio de la acción es distal al duodeno.^{3,30}

Los suplementos orales de hierro deben ingerirse con el estómago vacío si lo toleran (una hora antes de las comidas) o en su defecto dos horas después, con una fuente de vitamina C (250 a 500 mg) ya que la absorción de hierro requiere un medio ácido.²⁹ No se deben tomar otros medicamentos (antiácidos, calcio, levotiroxina, inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores de histamina al mismo tiempo), pues su absorción puede verse disminuida, lo que minimiza el beneficio recibido del tratamiento oral con hierro.^{29,32}

A continuación del tratamiento con hierro oral (durante dos semanas), la respuesta terapéutica debe comprobarse por medio de la evaluación de la hemoglobina (Hb). Si la Hb aumenta ≥ 10 g/dL el tratamiento oral debe continuarse durante el período restante de gestación, hasta seis semanas después del parto, con controles de hemoglobina y ferritina plasmática. Una vez la hemoglobina haya alcanzado un nivel >10.5 g/dL, la dosis de hierro puede reducirse de 100 mg a 60-80 mg/día de hierro elemental como tratamiento de mantenimiento.^{3,17}

Una respuesta deficiente en el incremento de la hemoglobina durante el periodo de tratamiento podría ser consecuencia del incumplimiento, a efectos secundarios, alteración en la absorción gastrointestinal del hierro (a causa de

alclorhidria o enfermedad inflamatoria intestinal o hemorragia continua no reconocida con pérdidas de hierro).^{30,32}

Aun cuando la terapia con hierro oral es el tratamiento más recetado para la anemia por deficiencia de hierro, existen múltiples problemas que pueden impedir que los suplementos de hierro oral la controlen con éxito. De hecho, son muchas las pacientes que no responden de forma adecuada a la terapia oral debido a las dificultades asociadas con la ingestión de las tabletas y a sus efectos adversos.^{19,20} Por otro lado, la presencia de enfermedades intestinales (enfermedad celíaca, gastritis atrófica, infección por *Helicobacter pylori*, cirugía bariátrica, etc.) puede afectar la absorción de hierro y, por lo tanto, minimizar el beneficio recibido de la terapia oral.^{28,29,33}

Una vez sabiendo que los principales desafíos de la terapia oral para afrontar la anemia gestacional por déficit de hierro están relacionados con la absorción (varía entre 10 y 50 %), efectos adversos (hasta un 56 %), tolerabilidad (dosis mayores a 100 mg/día se asocian con mayores efectos adversos), cumplimiento (la adherencia promedio suele ser <50 %) y la interrupción del tratamiento (hasta un 20 %), por lo tanto, es crucial determinar la forma y la dosis de hierro más adecuadas, así como la duración del tratamiento, para reponer con éxito las reservas.^{20,29,34} En consecuencia, ante el presente escenario, el hierro parenteral se considera como una opción atractiva; la presentación intravenosa (IV) facilita administrar rápidamente altas dosis de hierro en un solo tratamiento.^{35,36}

Si bien las preparaciones orales de hierro se pueden usar durante todo el embarazo, la terapia con hierro IV se recomienda durante el segundo y tercer trimestre;^{3,23} no obstante, existen algunos casos en los que es más ventajoso inclinarse por una preparación de hierro IV (Tabla 5).¹⁷ De hecho, la terapia con hierro IV debe ser

la primera opción de tratamiento en presencia de anemia severa y factores de riesgo, así como en situaciones de emergencia, puesto que a la hora de resolver la anemia, esta terapia es más rápida y efectiva para alcanzar la hemoglobina

objetivo, con pocos efectos adversos.³⁷⁻³⁹ En ausencia de respuesta al tratamiento se debe consultar a hematología, al igual si la paciente presenta una hemoglobinopatía (talasemia o enfermedad de células falciformes).³

Tabla 5.

Condiciones durante el embarazo que requieren terapia con hierro intravenoso

Paciente insatisfecha con la terapia oral
Intolerancia al tratamiento oral (efectos gastrointestinales)
Situaciones que ameritan resolver la anemia de forma urgente
Anemia por deficiencia de hierro de moderada a severa (Hb \leq 9 g/dL)
Presencia de factores de riesgo (trastornos de la coagulación, placenta previa)
Anemia por deficiencia de hierro que ocurre dentro de las cuatro a seis semanas de la fecha del parto
Inadecuada respuesta al tratamiento con hierro oral (aumento de la Hb $<$ 10 g/dL a las dos semanas de iniciado el tratamiento o $<$ 2.0 g/dL a las cuatro semanas)

Fuente: adaptado de Api et al.¹⁷

En el pasado el uso de hierro intravenoso se asoció con efectos adversos indeseables, a veces graves; por consiguiente, su uso era limitado o restringido.^{40,41} Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado nuevos complejos de hierro (tipo II y III) no sólo mejor tolerados, sino que se pueden utilizar para reponer rápidamente las reservas de hierro con baja probabilidad de efectos adversos, y en caso de presentarse estos suelen ser leves y autolimitados.^{40,42} Con el uso de infusiones de hierro, alrededor del 2 % de las pacientes experimenta reacciones alérgicas graves y cerca del 0.6 % se consideran reacciones anafilácticas.⁴³ La mayoría de estas reacciones ocurren inmediatamente durante la infusión de la dosis de prueba (más frecuentes

con el hierro dextrano).^{41,43}

La terapia de hierro IV no está asociada con los problemas de la terapia oral, convirtiéndose en una opción más eficiente. Si bien las preparaciones IV son más costosas que las preparaciones orales, el costo total del tratamiento oral se vuelve equivalente al tratamiento IV porque se necesitan administraciones repetidas y por más tiempo.^{36,40} Adicionalmente, en la administración oral es la paciente quien tiene la iniciativa, lo cual dificulta el seguimiento de cuántas dosis ha recibido.^{36,44,45}

En la Tabla 6 se detallan las preparaciones parenterales de hierro que se han utilizado en el tratamiento de la anemia gestacional.

Tabla 6.
Preparaciones parenterales de hierro utilizadas en el tratamiento de la anemia gestacional

Carboximatosa férrica
Gluconato ferroso
Hierro dextrano de alto peso molecular
Hierro dextrano de bajo peso molecular
Hierro sacarosa
Isomaltosido de hierro
Polimaltosa de hierro
Sorbitol de hierro

A fecha de la presente revisión, existe un número limitado de estudios sobre el uso de las diferentes preparaciones parenterales de hierro durante el embarazo y el puerperio, además de que algunas están contraindicadas durante el primer trimestre o su administración se limita a la vía IM.¹⁷

El uso de hierro sacarosa durante el embarazo, ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés) a partir del segundo trimestre (categoría B). Los estudios sobre su eficacia y seguridad informan que es bien tolerado; con excepción de la urticaria no se observaron reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia, angioedema) y ningún evento fatal.^{46,47} Por otro lado, disminuye la necesidad de eritropoyetina, pero aumentan los valores de Hb, hierro sérico, saturación de transferrina, ferritina sérica y volumen corpuscular medio (VCM).⁴⁶

En teoría, el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro debería ser sencillo, como lo es reemplazar el hierro perdido. Sin embargo, a pesar de la amplia disponibilidad de preparados de hierro y de que existen muchas formas de hierro orales y parenterales ampliamente probadas, así como nuevas emergentes, la anemia

gestacional sigue siendo un verdadero problema. Por encima de todo esto, la terapia IV proporciona un valor más alto de ferritina sérica y la anemia se puede controlar de manera más rápida y efectiva.⁴⁸

En Colombia se cuenta con dos presentaciones parenterales para uso IV: hierro-sacarosa (20 mg/mL) y carboximaltosa férrica (50 mg/mL). El hierro sacarosa viene en ampolla de 100 mg/5 mL; se administra únicamente por vía IV como inyección lenta o en infusión. Durante la inyección, se debe administrar una ampolla en el transcurso ≥ 5 minutos y la dosis por minuto no debe exceder los 20 mg. La dosis máxima que se puede administrar como inyección IV única es de 200 mg. En adultos se debe administrar primero una dosis de prueba de 20 mg/1 mL, si no se observa un evento adverso en los próximos 15 minutos, se administra la dosis restante en el tiempo adecuado. La infusión IV es el método preferido de administración, lo cual reduce el riesgo de hipotensión e inyección paravenosa. Para infusión IV, una ampolla (100 mg/5 mL) se diluye con un máximo de 100 mL de suero fisiológico (solución estéril de cloruro de sodio al 0.9 %). El tiempo de administración debe ser de al menos 15 minutos para 100 mg, 30 minutos para 200 mg, y no se debe exceder

una dosis total de 200 mg/día (Tabla 7). No se recomiendan dosis superiores a 200 mg/día en el embarazo ni en el puerperio, debido a que no hay suficientes datos de seguridad.⁴⁹⁻⁵¹

La carboximaltosa férrica IV en el tratamiento de la anemia gestacional; ha sido aprobado por la FDA a partir del segundo trimestre (categoría C). Es tan eficaz como el sulfato ferroso oral, con la ventaja del período de tratamiento más corto y una dosis total de hierro más baja (media de 1.3 gramos de hierro IV versus 16.8 gramos de hierro oral); además el incremento en los niveles de ferritina sérica es significativamente mayor, lo cual indica una reposición satisfactoria de las reservas de hierro y la accesibilidad para la eritropoyesis.^{52,53}

Entre las ventajas de la carboximaltosa férrica IV, se encuentra que esta se asocia con una tasa más alta de tolerabilidad, una tasa más alta de cumplimiento por parte de las pacientes y el

logro del valor objetivo en dosis más bajas, siendo tan segura como la sacarosa de hierro, pero más efectiva.⁵⁴ Por otra parte, con la carboximaltosa férrica se puede administrar una dosis alta de hierro en una sola aplicación (en poco tiempo);⁵⁵ por lo tanto, pueden evitarse los problemas asociados con el cumplimiento de las pacientes y el costo adicional de las administraciones repetidas. Adicionalmente, la carboximaltosa férrica tiene una alta estabilidad molecular sin haberse observado liberación de hierro lábil o necrosis hepática en asociación con su uso.⁵⁶ En los últimos años los datos y la experiencia con carboximaltosa férrica (embarazo, puerperio, período neonatal) están aumentando gradualmente.¹⁷

Las necesidades individuales de hierro para su reposición con carboximaltosa férrica y hierro sacarosa se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) de la paciente (Tabla 7).

Tabla 7.

Administración de carboximaltosa férrica y hierro sacarosa según peso corporal del paciente

Administración de carboximaltosa férrica			
Hb g/dL	Peso corporal del paciente		
	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	≥ 70 kg
<10	30 mg/kg	1.500 mg	2.000 mg
>10	15 mg/kg	1.000 mg	1.500 mg
La dosis total no debe exceder los 500 mg en pacientes que pesan <35 kg. La dosis diaria máxima es de 1.000 mg/20 mL (debido a que el intervalo de dosis mínima es de 7 días, esto también corresponde a la dosis semanal máxima).			
Administración de hierro sacarosa			
Hb g/dL	Peso corporal del paciente		
	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	≥ 70 kg
<10	37.5 mL	50.0-72.5 mL	75.0 mL
>10	32.5 mL	45.0-60.0 mL	62.5 mL
La administración únicamente es por vía IV; puede hacerse a través de inyección IV lenta, perfusión intravenosa por goteo o directamente en la línea venosa del dializador.			

En la Tabla 8 se detalla la pauta de dilución de la carboximaltosa férrica y el hierro sacarosa para perfusión intravenosa.

Tabla 8.

Pauta de dilución de la carboximaltosa férrica y hierro sacarosa para perfusión intravenosa

Pauta de dilución de la carboximaltosa férrica para perfusión intravenosa			
Volumen necesario de carboximaltosa férrica	Dosis equivalente de hierro	Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio (0.9 %)	Tiempo mínimo de administración
2 a 4 mL	100 a 200 mg	50 mL	No existe tiempo mínimo prescrito
> 4 a 10 mL	> 200 a 500 mg	100 mL	6 minutos
> 10 a 20 mL	> 500 a 1.000 mg	250 mL	15 minutos
Pauta de dilución de hierro sacarosa para perfusión intravenosa			
Dosis en mL de hierro sacarosa	Dosis en mg de hierro sacarosa	Volumen máximo de la dilución de la solución estéril de NaCl al 0.9 %	Tiempo mínimo de administración
2.5 mL	50 mg	50 mL	8 minutos
5 mL	100 mg	100 mL	15 minutos
10 mL	200 mg	200 mL	30 minutos

El hierro sacarosa debe administrarse en dosis repetitivas de un máximo de 200 mg de hierro por dosis disuelta en un mínimo de 100 ml de solución salina isotónica e infundida durante al menos 30 minutos. Se deben administrar dosis separadas con un intervalo de ~ 3 días, resultando este como el principal inconveniente, ante la necesidad de infusiones múltiples, que no solo pueden ser menos aceptadas por las pacientes, sino que también dificultan la atención en los servicios de atención médica sobrecargados.

En conjunto, las nuevas preparaciones de hierro intravenoso representan una revolución médica en la reposición de hierro, resultando no solo eficaz, rápida y segura en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro,⁵⁷⁻⁶⁰ sino cómoda y de total cumplimiento por parte de las pacientes.

Con relación a las medidas de seguridad, la infusión de hierro debe administrarse de forma ambulatoria en un entorno donde se disponga de equipos para la reanimación cardiopulmo-

nar; por otra parte, la perfusión debe administrarse en venas periféricas y teniendo cuidado de evitar la flebitis química en el lugar de la perfusión. A su vez, en presencia de una anemia severa resistente al hierro oral, el tratamiento con hierro intravenoso se puede combinar con la administración de eritropoyetina humana recombinante (25-50 UI/kg vía subcutánea) para estimular aún más la eritropoyesis.⁶¹

Ante una anemia severa por déficit de hierro en el primer trimestre, se requiere una interven-

ción inmediata. En este escenario una combinación de altas dosis orales y dosis bajas de hierro intravenoso podría ser la opción de elección, de lo contrario, se debe considerar la transfusión de sangre.^{62,63} Ante una anemia severa por déficit de hierro en el segundo y tercer trimestre, el hierro intravenoso debe ser el tratamiento preferido.⁶³ Es necesario entender que en el tercer trimestre hay poco tiempo para que la terapia oral sea efectiva, resultando imperativo aliviar la anemia y reponer las reservas de hierro antes del parto (para prevenir la anemia periparto y evitar transfusiones de sangre).^{64,65} Esto es especialmente importante en mujeres que por razones religiosas o de otro tipo se oponen a las transfusiones de sangre.^{66,67}

El hierro intravenoso se considera seguro en el segundo y tercer trimestre^{62,63} con una limitada experiencia en el primer trimestre con respecto a los posibles efectos teratogénicos y/o tóxicos para el feto. En consecuencia, si el tratamiento parenteral con hierro es obligatorio en el primer trimestre, la elección es entre el hierro intravenoso y las transfusiones de sangre; este último método conlleva los riesgos bien conocidos (“la mejor transfusión es la que no se hace”). En resumen, el tratamiento con hierro IV debe considerarse: a) como segunda opción si el hierro oral no aumenta la hemoglobina en dos semanas; b) como primera opción en anemia severa por déficit de hierro, es decir, hemoglobina de <7.0 g/dL en cualquier trimestre y, c) como primera opción en anemia por déficit de hierro en el tercer trimestre.⁶⁴⁻⁶⁶

Formas de prevenir la anemia gestacional

En las gestantes las exigencias de hierro absorbido aumentan de 0.8 mg/día (en el primer trimestre) a 7.5 mg/día en el tercer trimestre, siendo el requerimiento promedio en todo el embarazo de ~ 4.4 mg/día. Así, se ha estimado que las necesidades totales promedio de hierro,

en el embarazo normal sean de ~ 1.240 mg.^{14,68} Tal como ha sido anotado previamente, la OMS también recomienda que todas las gestantes reciban suplementos de hierro (60 mg diarios) combinados con 400 µg de ácido fólico hasta las 14 semanas, para prevenir los defectos del tubo neural.¹

Asesoramiento dietético

La anemia gestacional, además de la suplementación con hierro, se puede evitar mediante la implementación de estrategias de prevención como: eliminación de parásitos, ingesta de alimentos ricos en hierro, control y prevención de infecciones parasitarias (uso de mosquiteros e insecticidas), acceso a agua limpia, asesoramiento nutricional (no tomar café, té o leche con las comidas) y tratamiento de las causas y complicaciones subyacentes de la anemia.⁶⁹⁻⁷¹ La adherencia a las estrategias de prevención, juega un importante papel en la prevención y el tratamiento de la anemia entre las gestantes, cuyo requerimiento de hierro aumenta debido a las demandas fisiológicas.^{14,72}

Es esencial mantener un estado óptimo de vitaminas y minerales durante el embarazo, para evitar las deficiencias vitamínicas. Es de relevancia proporcionar las mejores condiciones nutricionales para las gestantes y el feto; por eso, con la intención de asegurar un suministro adecuado de vitaminas y minerales, se ha recomendado que las mujeres en gestación tomen diariamente y durante todo el embarazo, suplementos multivitamínicos y minerales (400 µg de ácido fólico, 1-2 µg de vitamina B12 y diversas vitaminas A, B, C, D y E).⁷³ Lo anterior, ya que la administración prenatal de suplementos de hierro y ácido fólico, mejoran el estado hematológico durante el embarazo, mostrando una importante mejoría en la concentración de hemoglobina.^{14,73-75}

En las gestantes la ingesta diaria de hierro en

los alimentos es de 10.5 mg.⁷⁴ Alrededor del 15 % del hierro de la dieta se absorbe, y si los requerimientos fisiológicos de hierro son tres veces mayores en el embarazo que en la mujer que menstrúa, con una demanda creciente a medida que avanza el embarazo, la ingesta diaria recomendada de hierro para la segunda mitad del embarazo es de 30 mg.⁷⁵ En otro orden de ideas, la absorción de hierro aumenta tres veces en el tercer trimestre, con requerimientos de hierro que se incrementan de 1-2 mg a 6 mg por día.¹⁴

En otro contexto, la cantidad de absorción de hierro depende de la cantidad de hierro en la dieta, su biodisponibilidad y requisitos fisiológicos,³ siendo las principales fuentes de hierro hemo dietético la hemoglobina y la mioglobina de las carnes rojas, el pescado y las aves de corral; sin embargo, el hierro hemo se absorbe de dos a tres veces más fácil que el hierro no hemo.⁷⁶ La carne también contiene compuestos orgánicos que promueven la absorción de hierro de otras fuentes de hierro no hemo menos biodisponibles.^{76,77} No obstante, aproximadamente el 95 % de la ingesta de hierro en la dieta proviene de fuentes de hierro no hemo.⁷⁸ La vitamina C (ácido ascórbico) mejora significativamente la absorción de hierro de los alimentos no hemo (el tamaño de este efecto aumenta con la cantidad de vitamina C en la comida).⁷⁹ La germinación y fermentación de cereales y legumbres mejoran la biodisponibilidad del hierro no hemo al reducir el contenido de fitato (inhibe la absorción de hierro). Por su parte, los taninos en el té y el café inhiben la absorción de hierro cuando se consumen con una comida o poco después.⁸⁰

Las mejores fuentes de hierro incluyen: espinacas, legumbres (judías, lentejas, garbanzos, guisantes y semillas de soya), arroz integral, avena, berros, brócoli, col rizada, alcachofas, espirulina, perejil, tofu, semillas de calabaza, almendras, avellanas, quinua, nueces, uvas y ciruelas pasas, mango, coco maduro crudo, pan

de cebada, yema de huevo, cereales fortificados con hierro. También incluyen las carnes de órganos (hígado, riñones, cerebro y corazón), carnes rojas y magras (especialmente carne de res), mariscos (almejas, ostras, langostinos y moluscos), carne de aves (pavo, codorniz, perdiz, pato), morcilla, chocolate negro, sardinas, atún, chorizo, salchichón, salami, mortadela, etc.³ Por eso se promueve el consumo de dichos alimentos durante la gestación.

Discusión

La OMS considera la anemia como un problema de salud pública debido a su elevada prevalencia.⁸¹ Se estima que contribuye a más de 115.000 (20 %) de todas las muertes maternas, siendo también responsable de 591.000 muertes prenatales en todo el mundo por año.⁸² A su vez, la OMS ha reconocido la anemia por deficiencia de hierro como la deficiencia nutricional más común en el mundo, la cual afecta al 30 % de la población con anemia.⁸³

En condiciones favorables, como máximo, se absorbe el 30 % del hierro de la dieta, lo que corresponde a 3 mg de hierro por día de una ingesta de hierro en la dieta de 9 mg/día, es decir, considerablemente menos que las necesidades diarias de hierro durante el embarazo. De esta forma, se estima que la cantidad diaria recomendada de hierro debe ser de ~ 27 mg/día con una biodisponibilidad de al menos el 25 % para satisfacer las necesidades durante el embarazo (<http://www.ific.org>). Sin embargo, para obtener una ingesta de hierro de esta magnitud, las mujeres deben hacer cambios poco realistas en su dieta, de esta manera queda claro que el hierro en la dieta no puede satisfacer los requisitos de hierro durante el embarazo en la mayoría de las mujeres, lo cual obliga a la suplencia.

Las gestantes con anemia por deficiencia de hierro se deben tratar con el objetivo de reponer las reservas de hierro y devolver la hemog-

lobina (Hb) a un nivel normal.⁸⁴ Es evidente que tanto la reposición con hierro como el tratamiento y prevención de la anemia gestacional han reducido la morbilidad y/o implicaciones materno-fetales asociadas tales como: amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino, bajo peso al nacer, calificación de Apgar bajo, parto pretérmino, preeclampsia, ruptura prematura de membranas, etc.^{3,5,7} La reposición de hierro se puede realizar a través de tres vías: hierro oral, parenteral y transfusión de concentrados de glóbulos rojos; cada ruta tiene sus beneficios y limitaciones.^{61,63,67}

Si bien las formulaciones orales convencionales de hierro (preparaciones ferrosas, específicamente sulfato ferroso) son recomendadas como la terapia de primera línea para la reposición de hierro, debido a que son económicas, están disponibles en múltiples preparaciones, tienen buena biodisponibilidad, además de reponer las reservas de hierro y corregir la anemia de manera efectiva.⁸⁵ También están plagadas de grandes limitaciones para su uso, siendo las más comunes la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos,⁸⁶ lo cual tiene un impacto negativo en la adherencia de las pacientes, lo que suele conducir al abandono de la terapia y, por lo tanto, a un inadecuado tratamiento.

En el embarazo la pérdida total de hierro es de aproximadamente 1.000 mg, siendo los requerimientos elevados (desde 1 mg/kg/día al comienzo a 6 mg/kg/día en el tercer trimestre). Por lo tanto, la cantidad diaria recomendada de hierro elemental es de 27 mg, en comparación con 8 mg en la población adulta no embarazada.³¹ En la dosificación adecuada de las preparaciones de hierro ferroso, se ha venido promoviendo que las dosis diarias de hierro elemental no sean superiores a 100 mg/día (27 mg en comparación con 8 mg en la población adulta no embarazada), ya que el cuerpo solo puede absorber 10 a 20 mg de hierro por día.⁸⁷ De tal manera, la dosis habitual recomendada de hie-

rro elemental es de 80 mg, que equivale a 250 mg de sulfato de hierro por vía oral.³¹

El sulfato ferroso es una de las preparaciones orales de hierro más utilizadas, gracias a que es barato y está ampliamente disponible, por eso se usa como la preparación de hierro de referencia.³³ No obstante, los datos publicados sugieren que se puede mejorar la adherencia a la terapia con el uso de fumarato ferroso o con los programas de dosificación de días alternos del sulfato ferroso, en una dosis ligeramente más alta (80 a 100 mg/día),^{8,29} siendo este último el régimen de dosificación preferido para reducir los efectos adversos y optimizar la proporción de hierro elemental absorbido.^{88,89}

Se ha demostrado que la administración diaria de dosis bajas de sales de sulfato de hierro (20 mg) resulta eficaz en la prevención de la anemia a mediano y largo plazo, pudiendo convertirse en la suplementación de elección para la prevención de la anemia. Adicionalmente, sabiendo que con independencia de la dosis, alrededor del 20 % al 75 % de las gestantes abandonan el tratamiento con hierro oral, se han planteado como una alternativa los complejos de hierro polimaltosado, ya que han demostrado mejor tolerancia gastrointestinal debido a la liberación lenta del hierro. Esto, ya que la polimaltosa actúa como una envoltura del hierro, lo cual asegura que se libere lentamente, además de ser menos tóxico (produce menos efectos secundarios) y gozar de una biodisponibilidad similar a las sales de hierro ferroso, lo cual favorece la adherencia al tratamiento.^{17,31}

Es plenamente sabido que la baja adherencia a la terapia con hierro oral se asocia a los efectos adversos, lo cual redundaría en la pérdida de la motivación para continuar con la suplementación. Sin embargo, también se debe en parte, a la inadecuada consejería y a la falla en la dispensación del hierro en el establecimiento de salud; todo ello conduce a la falta de respuesta

a la terapia con hierro oral.

En el escenario anterior, el hierro parenteral surge como una alternativa a la suplementación oral, convirtiéndose la vía intravenosa en la preferida debido a la rápida corrección de la Hb, a menos efectos adversos y un mejor perfil de seguridad, con la principal ventaja de eludir la absorción del tracto gastrointestinal. Además, evita un mayor agravamiento e inflamación de la mucosa y produce menos efectos adversos, sin la preocupación adicional de la adherencia de la paciente a la medicación.⁹⁰

La sacarosa de hierro se administra mediante una inyección lenta de 100 a 200 mg dos a tres veces por semana.⁹¹ La carboximaltosa férrica se puede administrar con seguridad en una dosis única de 1.000 mg en 15 minutos, aunque se pueden requerir dos infusiones en algunas pacientes, dependiendo de su peso y niveles de Hb, resultando superior a la sacarosa de hierro, ya que se asocia con una tasa de aumento de 2 g/dL en la concentración de Hb en comparación con el hierro sacarosa (Tablas 7 y 8).⁹²

La dosis del hierro intravenoso debe ser adecuada para obtener un nivel de hemoglobina >10.5 g/dL, resultando óptima en la mayoría de las mujeres una dosis total de 600 a 1.200 mg.⁶¹ Cuando se ha alcanzado una hemoglobina >10.5 g/dL, se puede pasar posteriormente a un tratamiento de mantenimiento con hierro ferroso oral (80 a 100 mg/día) tomado entre comidas (siempre que tengan una absorción de hierro gastrointestinal normal).^{61,67}

Los efectos adversos de la suplementación o terapia con el hierro oral son ampliamente conocidos, caracterizándose principalmente por los efectos gastrointestinales (náuseas, vómito, epigastralgia, flatulencia, diarrea, estreñimiento, sabor metálico en la boca, dolor cólico, heces oscuras, etc.), además de calambres en las piernas, hemocromatosis y toxicidad por hierro.

En el hierro intravenoso también se han detectado efectos secundarios, donde la extravasación de hierro intravenoso y las reacciones de hipersensibilidad son efectos adversos raros, así como la hipofosfatemia persistente y osteomalacia (la cual es mayor con carboximaltosa férrica).^{93,94}

Con el propósito de optimizar el tratamiento de la anemia gestacional, se ha venido aplicando la siguiente estrategia: si la paciente no responde a la administración de hierro oral, se decide por la administración de hierro IV, eligiendo preparados de hierro sucrosa, carboximaltosa férrica, hierro dextran o gluconato de hierro. La estrategia incluye la definición de valores límites de hemoglobina para pasar de hierro oral a hierro IV, lo que facilita la toma de decisiones. Esto se refleja positivamente en el tratamiento de la anemia por déficit de hierro en diferentes poblaciones, mediante la aplicación de un tratamiento de hierro intravenoso de dosis alta única con reposición subsiguiente efectiva de las reservas de hierro y, por lo tanto, mejora de los resultados subjetivos y objetivos de la anemia.

Son múltiples los autores que enfatizan la necesidad de recurrir a los suplementos orales de hierro para mujeres con reservas de hierro menores a 500 mg (correspondiente a ferritina plasmática de <70 µg/L). Se ha demostrado que un suplemento de 45 a 66 mg de hierro ferroso por día tomado entre las comidas, desde las 12 a 20 semanas de gestación hasta el parto, es adecuado para prevenir la anemia gestacional en mujeres embarazadas sanas.⁹⁵⁻⁹⁷ Sin embargo, ante los posibles efectos nocivos del hierro en el cuerpo humano,⁹⁸ se alienta el uso de dosis menores y efectivas de hierro,⁹⁹⁻¹⁰² ya que dosis más pequeñas (20 a 27 mg de hierro ferroso por día) parecen tener una influencia favorable en el estado del hierro, sin conocerse ningún beneficio en la administración de dosis mayores (es decir, 60 u 80 mg por día).⁹⁸

Debido a los posibles inconvenientes de los suplementos de hierro, la profilaxis individual basada en la evaluación del estado del hierro (ferritina plasmática) antes o al principio del embarazo, parece ser un enfoque más fisiológico que la profilaxis sistemática en todas las gestantes. De esta forma, para la profilaxis individual se ha establecido que las mujeres con ferritina plasmática $>70 \mu\text{g/L}$ no necesitan ser suplementadas; aquellas con ferritina de 30 a $70 \mu\text{g/L}$ deben tomar 30 a 40 mg de hierro elemental por día y aquellas con ferritina $<30 \mu\text{g/L}$ deben tomar 80 a 100 mg de hierro elemental por día.⁹⁸⁻¹⁰¹

Finalmente, a la hora de prevenir o tratar la anemia gestacional se recomienda encarecidamente el asesoramiento nutricional sobre el consumo de alimentos ricos en hierro y la creación de conciencia sobre los efectos de tomar café, té o leche con las comidas. En otro orden de ideas, al tener conocimiento de que las medidas dietéticas son inadecuadas para reducir la frecuencia de anemia gestacional, y que 30 a 40 mg de hierro ferroso oral por día, parecen adecuados para prevenirla, los suplementos de hierro cada día ganan más y más espacio en dosis bajas (rango de 20 a 27 mg/día) al resultar mejores que ningún suplemento.^{101,102} Esto, especialmente ante la indiscutible afirmación que la administración prenatal de suplementos de hierro y ácido fólico mejoran el estado hematológico durante el embarazo, al demostrar una relevante mejoría en la concentración de hemoglobina.^{1,103} En consecuencia, los médicos deben prescribir, no sólo la preparación de hierro oral más barata y disponible, sino que han de elegir la más segura y eficaz.

La principal fortaleza de esta revisión es el uso de una metodología de revisión sistemática para investigar y simplificar la evidencia disponible sobre una pregunta concreta. Segundo, el hecho de que la revisión considerara estudios

clínicos aleatorizados representa otra fortaleza, ya que mejoran el control de sesgos. Tercero, la vasta búsqueda de literatura, ampliada por medio de “bola de nieve”, se esmera en lograr recoger el mayor número de publicaciones relevantes. En las debilidades, la inclusión de escasa población colombiana en las publicaciones evaluadas es una virtual limitación, aunque inevitable y potencialmente con efecto marginal sobre los resultados finales.

Conclusiones

La anemia gestacional tiene una alta prevalencia y la deficiencia de hierro se observa en cerca de la mitad de los casos, siendo la anemia ferropénica la forma más frecuente de anemia en mujeres embarazadas.

La terapia de elección ha sido por muchos años el hierro oral; sin embargo, en las últimas dos décadas la atención se ha centrado en el uso alternativo de preparaciones de hierro por vía intravenosa (IV), debido a que el tratamiento con hierro oral tiene serias desventajas. No obstante, la terapéutica de la anemia gestacional debe alinearse con la causa exacta de la misma.

Los eventos adversos graves causados por las primeras preparaciones de hierro IV, han sido superados ante la seguridad de los nuevos preparados, lo cual ha resultado no solo más efectivo, sino que se asocian con buenos perfiles de cumplimiento, tolerancia y seguridad por parte de las pacientes.

Se debe considerar el hierro IV si el hierro oral no aumenta la hemoglobina dentro de las dos semanas de tratamiento, en anemia severa en cualquier trimestre (más allá de las 14 semanas de gestación) y en presencia de anemia durante el tercer trimestre, ya que la anemia grave requiere una intervención inmediata, especialmente en mujeres que por diversas razones se

oponen a las transfusiones de sangre.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer la enorme ayuda de la doctora Claudia Patricia Casas Parrojo, hematóloga de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, y a Hathor, Clínica Sexológica por facilitar el personal y los medios para desarrollar esta revisión.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Financiación

Los autores no recibieron ninguna fuente de financiación.

Colaboraciones

Franklin José Espitia De La Hoz colaboró en la concepción del estudio y su diseño, la adquisición y análisis de los resultados y la escritura del manuscrito.

Lilian Orozco Santiago colaboró en el análisis de los resultados y la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Biografía de autores

Franklin José Espitia De La Hoz, Ginecólogo y Obstetra, Universidad Militar Nueva Granada. Epidemiólogo, Fundación Universitaria del Área Andina. Sexólogo Clínico – Master en sexología: educación y asesoramiento sexual, Universidad de Alcalá de Henares. Uroginecología/Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS - Unicamp, Brasil. Director Científico: Hathor, Clínica Sexológica.

Lilian Orozco Santiago, Medicina Interna, Universidad El Bosque. Hematología/ Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Referencias

1. World Health Organization. Guideline Daily Iron and Folic Acid Supplementation in Pregnant Women. Geneva: World Health Organization; 2012.
2. World Health Organization. Focusing on Anaemia: Towards an Integrated Approach for Effective Anaemia Control. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2004.
3. Espitia F, Orozco L. Anemia en el embarazo, un problema de salud que puede prevenirse. *Revista Médicas UIS*. 2013;26(3):45-50.
4. Harrison RK, Lauhon SR, Colvin ZA, McIntosh JJ. Maternal anemia and severe maternal morbidity in a US cohort. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2021 Sep;3(5):100395. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100395>.
5. Abu-Ouf NM, Jan MM. The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. *Saudi Med J* [Internet]. 2015 Feb;36(2):146-9. Disponible en: <https://doi.org/10.15537/smj.2015.2.10289>.
6. WHO. Global prevalence of anemia in 2011. Geneva: Health organization; 2011.
7. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, Peña-Rosas JP, Bhutta ZA, Ezzati M; Nutrition Impact Model Study Group (Anaemia). Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2013 Jul;1(1):e16-25. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70001-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70001-9).
8. Liyew AM, Tesema GA, Alamneh TS, Worku MG, Teshale AB, Alem AZ, Tessema ZT,

- Yeshaw Y. Prevalence and determinants of anemia among pregnant women in East Africa; A multi-level analysis of recent Demographic and Health Surveys. *PLoS One* [Internet]. 2021 Apr 27;16(4):e0250560. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250560>.
9. World Health Organization. *Global Nutrition Targets 2025, Policy Brief Series*. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2014. WHO/NMH/NHD/14.2.
 10. Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia. 2022 Aug 8. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
 11. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol* [Internet]. 2022 Jan;9(1):e000759. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000759>.
 12. Hallberg L, Rossander-Hultén L. Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1991 Dec;54(6):1047-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.6.1047>.
 13. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Dec;106(Suppl 6):1567S-1574S. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155812>.
 14. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2000 Jul;72(1 Suppl):257S-264S. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.1.257S>.
 15. Garzon S, Cacciato PM, Certelli C, Salvaggio C, Magliarditi M, Rizzo G. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: Novel Approaches for an Old Problem. *Oman Med J* [Internet]. 2020 Sep 1;35(5):e166. Disponible en: <https://doi.org/10.5001/omj.2020.108>.
 16. Gibore NS, Ngowi AF, Munyogwa MJ, Ali MM. Dietary Habits Associated with Anemia in Pregnant Women Attending Antenatal Care Services. *Curr Dev Nutr* [Internet]. 2020 Dec 11;5(1):nzaa178. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa178>.
 17. Api O, Breyman C, Çetiner M, Demir C, Ecdet T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. *Turk J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Sep;12(3):173-181. Disponible en: <https://doi.org/10.4274/tjod.01700>.
 18. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the safety of heme iron (blood peptides) for the proposed uses as a source of iron added for nutritional purposes to foods for the general population, including food supplements. *EFSA J* 2010; 8: 1585.
 19. Kumar A, Jain S, Singh NP, Singh T. Oral versus high dose parenteral iron supplementation in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2005 Apr;89(1):7-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.01.016>.
 20. Jacobs P, Johnson G, Wood L. Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. *J Med*. 1984;15(5-6):367-77.
 21. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2016 Dec 2;2016(1):57-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.57>.
 22. Abdelazim IA, Farghali M, Amer O. Ferric polymaltose complex in treatment of iron deficiency and iron-deficiency anaemia with pregnancy. *Hematology* 2020; 11:212-218.
 23. Breyman C, Bian XM, Blanco-Capito LR, Chong C, Mahmud G, Rehman R. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. *J Perinat Med* [Internet]. 2011 Mar;39(2):113-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/jpm.2010.132>.
 24. Rios LP, Ye C, Thabane L. Association between framing of the research question using the PICOT format and reporting quali-

- ty of randomized controlled trials. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2010 Feb 5;10:11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-10-11>.
25. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.pdf>
 26. Abdelazim IA, Abu-Faza M, Shikanova S, Zhurabekova G, Maghrabi MM. Heme-bound iron in treatment of pregnancy-associated iron deficiency anemia. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2018 Nov-Dec;7(6):1434-1438. Disponible en: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_271_18.
 27. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C; British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 Mar;156(5):588-600. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x>.
 28. Maxton DG, Thompson RP, Hider RC. Absorption of iron from ferric hydroxypyranone complexes. *Br J Nutr*. [Internet]. 1994 Feb;71(2):203-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1079/bjn19940127>.
 29. Geisser P. In vitro studies on interactions of iron salts and complexes with food-stuffs and medicaments. *Arzneimittelforschung*. 1990 Jul;40(7):754-60.
 30. Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N, Holzgreve W, Breyman C, Goffinet F, Nizard J, Christory F, Samama CM, Hardy JF. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfus Med* [Internet]. 2018 Feb;28(1):22-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tme.12443>.
 31. Khalafallah AA, Dennis AE. Iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum: pathophysiology and effect of oral versus intravenous iron therapy. *J Pregnancy* [Internet]. 2012;2012:630519. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2012/630519>.
 32. NICE (2008) Antenatal Care. Clinical Guideline CG62. National Institute for Health and Clinical Excellence, London.
 33. Sharma N. Iron absorption: IPC therapy is superior to conventional iron salts. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;515-519.
 34. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* [Internet]. 2007 Aug 11;370(9586):511-20. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61235-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61235-5).
 35. Khalafallah A, Dennis A, Bates J, Bates G, Robertson IK, Smith L, Ball MJ, Seaton D, Brain T, Rasko JE. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy. *J Intern Med* [Internet]. 2010 Sep;268(3):286-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02251.x>.
 36. Auerbach M, Ballard H, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. *Lancet* [Internet]. 2007 May 5;369(9572):1502-1504. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60689-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60689-8).
 37. Khalafallah AA, Dennis AE, Ogden K, Robertson I, Charlton RH, Bellette JM, et al. Three-year follow-up of a randomised clinical trial of intravenous versus oral iron for anaemia in pregnancy. *BMJ Open* [Internet]. 2012 Oct 18;2(5):e000998. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000998>.
 38. Melamed N, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yegorov Y. Iron supplementation in pregnancy does the preparation matter? *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2007 Dec;276(6):601-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00404-007-0388-3>.
 39. Bashiri A, Burstein E, Sheiner E, Mazor M. Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron: review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Inter-

- net]. 2003 Sep 10;110(1):2-7. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(03\)00113-1](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(03)00113-1).
40. Auerbach M, Goodnough LT, Picard D, Maniatis A. The role of intravenous iron in anemia management and transfusion avoidance. *Transfusion* [Internet]. 2008 May;48(5):988-1000. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01633.x>.
 41. Lawrence R. Development and comparison of iron dextran products. *PDA J Pharm Sci Technol*. 1998 Sep-Oct;52(5):190-7.
 42. Auerbach M, Rodgers GM. Intravenous iron. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jul 5;357(1):93-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc070203>.
 43. Hamstra RD, Block MH, Schocket AL. Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA*. 1980 May 2;243(17):1726-31.
 44. Bhandari S. Beyond efficacy and safety-the need for convenient and cost-effective iron therapy in health care. *NDT Plus* [Internet]. 2011 Jun;4(Suppl 1):i14-i19. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfro44>.
 45. Lacquaniti A, Gargano R, Campo S, Casuscelli di Tocco T, Schifilliti S, Monardo P. The Switch from Ferric Gluconate to Ferric Carboxymaltose in Hemodialysis Patients Acts on Iron Metabolism, Erythropoietin, and Costs: A Retrospective Analysis. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2023 Jun 2;59(6):1071. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina59061071>.
 46. Krafft A, Bencaiova G, Breymann C. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or non-responsive to iron sucrose alone. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2009;25(2):239-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000223441>.
 47. Breymann C: The use of iron sucrose complex for anemia in pregnancy and the postpartum period. *Semin Haematol* [Internet]. 2006; 43 (Suppl. 6): S28-S31. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.seminhema>tol.2006.08.002.
 48. Van Wyck DB, Cavallo G, Spinowitz BS, Adhikarla R, Gagnon S, Charytan C, et al. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2000 Jul;36(1):88-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.8276>.
 49. Chauhan N, Dogra P, Sharma R, Kant S, Soni M. Randomized Controlled Trial Comparing Ferrous Sulfate and Iron Sucrose in Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Cureus* [Internet]. 2023 Feb 11;15(2):e34858. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.34858>.
 50. Ge C, Reyes J, Queenan RA, Gherman RB. Rhabdomyolysis After Intravenous Iron Sucrose Infusion During Pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2023 May 4. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005157>.
 51. Santra A, Sharma KA, Singh N, Yadav K, Kant S. Role of Intravenous Iron Sucrose in Severe Anemia in Late Pregnancy: A Case Report From Rural Ballabgarh, Haryana. *Cureus* [Internet]. 2023 Feb 25;15(2):e35472. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.35472>.
 52. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Oct;199(4):435.e1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.07.046>.
 53. Breymann C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2008 Apr;101(1):67-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.10.009>.
 54. Barish CF, Koch T, Butcher A, Morris D, Bregman DB. Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose (750 mg) in the Treatment of Iron Deficiency Anemia: Two Rando-

- mized, Controlled Trials. Anemia [Internet]. 2012;2012:172104. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2012/172104>.
55. Moore RA, Gaskell H, Rose P, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord* [Internet]. 2011 Sep 24;11:4. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2326-11-4>.
 56. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert*. 2009;23:11–6.
 57. Froessler B, Schubert KO, Palm P, Church R, Aboustate N, Kelly TL, et al. Testing equivalence of two doses of intravenous iron to treat iron deficiency in pregnancy: A randomised controlled trial. *BJOG* [Internet]. 2023 Jan;130(1):15-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17288>.
 58. Busnelli A, Fabiani C, Acerboni S, Moretti Montefusco S, Di Simone N, et al. Efficacy of ferric carboxymaltose for treatment of iron deficiency anemia diagnosed in the third trimester of pregnancy: A case-control study. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2023 Apr;49(4):1161-1166. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jog.15558>.
 59. Trivedi P, Chitra S, Natarajan S, Amin V, Sud S, Vyas P, et al. Ferric Carboxymaltose in the Management of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: A Subgroup Analysis of a Multi-center Real-World Study Involving 1191 Pregnant Women. *Obstet Gynecol Int* [Internet]. 2022 Nov 28;2022:5759740. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2022/5759740>.
 60. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2008 May;103(5):1182-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01744.x>.
 61. Breyman C, Visca E, Huch R, Huch A. Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 Mar;184(4):662-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1067/mob.2001.111717>.
 62. Breyman C, Honegger C, Holzgreve W, Surbek D. Diagnostik und Therapie der Anämie in der Schwangerschaft und postpartal. *Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Expertenbrief 2007 no. 22*.
 63. Beris P, Maniatis A, on behalf of the NATA working group on intravenous iron therapy. Guidelines on intravenous iron supplementation in surgery and obstetrics/gynecology. *TATM transfus Altern Transfus Med* 9(Suppl 1):29.
 64. Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet* [Internet]. 1986 May 3;1(8488):992-5. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91269-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91269-9).
 65. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2000 Nov;96(5 Pt 1):741-8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)00982-0](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(00)00982-0).
 66. Ren A, Wang J, Ye RW, Li S, Liu JM, Li Z. Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2007 Aug;98(2):124-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.05.011>.
 67. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* [Internet]. 2008 Dec;87(12):949-59. Disponible en: ht-

- tps://doi.org/10.1007/s00277-008-0518-4.
68. Milman N. Iron and pregnancy--a delicate balance. *Ann Hematol* [Internet]. 2006 Sep;85(9):559-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-006-0108-2>.
 69. Appiah PK, Nkuah D, Bonchel DA. Knowledge of and Adherence to Anaemia Prevention Strategies among Pregnant Women Attending Antenatal Care Facilities in Jua-boso District in Western-North Region, Ghana. *J Pregnancy* [Internet]. 2020 Aug 1;2020:2139892. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/2139892>.
 70. World Health Organization. Strategies to Prevent Anemia: Recommendations from an expert group consultation, New Delhi, India, December 5-6, 2016.
 71. Morey SS. CDC issues guidelines for prevention, detection and treatment of iron deficiency. *Am Fam Physician*. 1998 Oct 15;58(6):1475-7.
 72. Beaton GH. Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets? *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2000 Jul;72(1 Suppl):265S-271S. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.1.265S>.
 73. van der Put NM, van Straaten HW, Trijbels FJ, Blom HJ. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med* (Maywood) [Internet]. 2001 Apr;226(4):243-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/153537020122600402>.
 74. Gregory JR, Foster K, Tyler H, Wiseman M. The Dietary and Nutritional Survey of British Adults. 1990. Her Majesty's Stationery Office, London.
 75. Tapiero H, Gaté L, Tew KD. Iron: deficiencies and requirements. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2001 Jul;55(6):324-32. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(01\)00067-1](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(01)00067-1).
 76. Charlebois E, Pantopoulos K. Nutritional Aspects of Iron in Health and Disease. *Nutrients* [Internet]. 2023 May 24;15(11):2441. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu15112441>.
 77. Lal A. Iron in Health and Disease: An Update. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2020 Jan;87(1):58-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03054-8>.
 78. Ryan K, Bain BJ, Worthington D, James J, Plews D, Mason A, Roper D, Rees DC, de la Salle B, Streetly A; British Committee for Standards in Haematology. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol* [Internet]. 2010 Apr;149(1):35-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08054.x>.
 79. Lynch SR. Interaction of iron with other nutrients. *Nutr Rev* [Internet]. 1997 Apr;55(4):102-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1997.tb06461.x>.
 80. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C; British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 Mar;156(5):588-600. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x>.
 81. World Health Organization (WHO) The Global Prevalence of Anaemia in 2011. WHO; Geneva, Switzerland: 2015. pp. 1-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S1368980008002401>.
 82. World Health Organization. The Global Prevalence of Anemia in 2011. World Health Organization; 2015.
 83. World Health Organisation. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System 2011. Disponible en: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
 84. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* [Internet]. 2019 Jan 3;133(1):30-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-815944>.
 85. Snook J, Bhala N, Beales ILP, Cannings D, Kightley C, Logan RP, Pritchard DM, Sidhu R, Surgenor S, Thomas W, Verma AM, Goddard

- AF. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut* [Internet]. 2021 Nov;70(11):2030-2051. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325210>.
86. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2015 Feb 20;10(2):e0117383. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117383>.
 87. Monsen ER, Hallberg L, Layrisse M, Hegsted DM, Cook JD, Mertz W, Finch CA. Estimation of available dietary iron. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1978 Jan;31(1):134-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/31.1.134>.
 88. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica* [Internet]. 2020 May;105(5):1232-1239. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.220830>.
 89. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* [Internet]. 2015 Oct 22;126(17):1981-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-642223>.
 90. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2012 Apr;6(3):267-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.09.010>.
 91. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee. Parenteral iron, 2014. Disponible en: <https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/6-alternatives-and-adjuncts-to-blood-transfusion/6-4-parenteral-iron>
 92. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 Sep;141(3):846-853.e1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.005>.
 93. Crowley CM, McMahon G, Desmond J, Imcha M. Skin staining following intravenous iron infusion. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2019 Jun 6;12(6):e229113. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-229113>.
 94. Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2013 Aug;28(8):1793-803. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1923>.
 95. Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Dan Med Bull*. 1991 Dec;38(6):471-6.
 96. Taylor DJ, Mallen C, McDougall N, Lind T. Effect of iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1982 Dec;89(12):1011-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1982.tb04656.x>.
 97. Fleming AF, Martin JD, Hahnel R, Westlake AJ. Effects of iron and folic acid antenatal supplements on maternal haematology and fetal wellbeing. *Med J Aust* [Internet]. 1974 Sep 21;2(12):429-36. Disponible en: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1974.tb70897.x>.
 98. Milman N. Iron prophylaxis in pregnancy—general or individual and in which dose? *Ann Hematol* [Internet]. 2008; 85:821–828 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-006->

- 0145-x.
99. Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P, et al. Iron prophylaxis during pregnancy. How much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2005 Mar;84(3):238-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00610.x>.
 100. Makrides M, Crowther CA, Gibson RA, Gibson RS, Skeaff CM. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2003 Jul;78(1):145-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.1.145>.
 101. Eskeland B, Malterud K, Ulvik RJ, Hunskaar S. Iron supplementation in pregnancy: is less enough? A randomized, placebo controlled trial of low dose iron supplementation with and without heme iron. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 1997 Oct;76(9):822-8. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/00016349709024359>.
 102. Thomsen JK, Prien-Larsen JC, Devantier A, Fogh-Andersen N. Low dose iron supplementation does not cover the need for iron during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 1993 Feb;72(2):93-8. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/00016349309023419>.
 103. Peña-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 Oct 7;(4):CD004736. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004736.pub3>. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004736.



<https://doi.org/10.51643/22562915.714>

Agradecimientos a los evaluadores

Volumen 11 Número 1 de 2024

El comité editorial de la *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* agradece y reconoce el tiempo y el esfuerzo dedicados por los revisores para mejorar la calidad de los trabajos publicados en este número. A menudo los autores mencionan su agradecimiento por los comentarios detallados y útiles recibidos, incluso cuando los mismos condujeron al rechazo del manuscrito.

Este es un espacio de reconocimiento a la confianza depositada en el proceso editorial y al espíritu de colaboración de los evaluadores que fortalece la comunidad científica.

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* agradece el trabajo de revisión realizado por los evaluadores para esta edición.

Valeria Martínez	Universidad Nacional de La Plata.
Lina Marcela Barrera Arenas	Escuela de Ingeniería de Antioquia.
Luciana Gissella Naso	Universidad Nacional de La Plata.
Anelys García Salgado	Facultad de ciencias médicas
Heidy Johanna Contreras M	Universidad CES
Laura Margarita Bolaño Diaz	Clínica Portoazul Auna
Luis Gabriel Parra Lara	Universidad Icesi
Carlos Jaime Yepes Sánchez	Clínica Las Americas
Daniela Patiño Hernández	Pontificia Universidad Javeriana
Humberto Martínez-Cordero	Instituto Nacional de Cancerología
Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas	Universidad Pontificia Bolivariana
Maycos Leandro Zapata Muñoz	Instituto de Cancerología Las Américas AUNA
Diego Mauricio González	Clínica Las Americas
Jesús Ardila	Clínica Imbanaco
Gissel Alejandra Burbano Andrade	Universidad Cooperativa de Colombia
Juan Manuel Herrera Parga	Hemato Oncólogos SA
Edwin Jesús Ariza Parra	Universidad de Antioquia.
Jorleth Agudelo Forero	Fundación POHEMA Vigicáncer-ACHOP
José William Martinez	Universidad Tecnológica de Pereira



ACHO

Cra. 7A N° 123-25 Oficina 3

Bogotá, D.C., Colombia

Tel.: (601) 745 0664

www.acho.com.co