

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.n2.2024>

**Periodicidad:** semestral  
**Portal de Revista:** <https://revista.acho.info>  
**Correo electrónico:** [revista@acho.com.co](mailto: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](http://www.acho.com.co)



# REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

VOLUMEN 11 - NÚMERO 2 \* JULIO - DICIEMBRE 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 2 \* JULIO - DICIEMBRE DE 2024

## Comité Editorial

### EDITOR EN JEFE

**León Darío Ortiz 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 Américas - AUNA  
Medellín, 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

Julio - Diciembre de 2024 • Volumen 11 - Número 2

## TABLA DE CONTENIDO

### EDITORIAL

- 9 A propósito de un consenso colombiano sobre enfermedad medible residual en neoplasias hematológicas**  
Karduss AJ, Echeverri C.

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 12 Características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama operable Her2\_low tratadas con quimioterapia neoadyuvante**  
Cuello-López J, Fidalgo-Zapata A, López-Agudelo L, Llinás-Quintero N.
- 22 Predicción de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama expuestas a antraciclina durante el tratamiento con trastuzumab**  
Medina Pabón A, Tatis Méndez JF, Gómez Wolff LR, Lopera Arrázola N, Llamas Jiménez, Jaramillo Gómez NI.
- 35 Ingesta diaria de líquidos y uso de hidroxiurea en pacientes con enfermedad falciforme de un centro de referencia de Cartagena de Indias, Colombia**  
Iglesias-Jiménez Ó, Sierra-Merlano RM.
- 49 Caracterización de una serie de casos de pacientes con diagnóstico de Osler Weber Rendu**  
Orjuela-Quiroga JA, Moreno-Soto KJ, Montoya JM, Aristizábal D, Orrego-Soto GE, Gómez R.

### CASOS CLÍNICOS

- 60 De una sospecha de neoplasia al diagnóstico de una enfermedad por almacenamiento lisosomal: enfermedad de Gaucher, un reporte de caso**  
Hurtado Ascanio LC, Pérez Henao P, Quintero Vega GE.
- 68 Aplasia pura de células rojas posterior a trasplante de células madre hematopoyéticas manejado con timoglobulina de conejo. Revisión de la literatura y reporte de caso**  
Castellanos Olarte WA, Betancur Henao C, Guevara Flórez LL, Cobaleda Cano S.
- 77 Desafíos y aprendizaje: primera experiencia de fotoféresis en un niño con enfermedad de injerto contra receptor**  
Calderón Gasca A, Bula Anichiarico DA, Chaparro Alzogaray M, Estupiñán Peñaloza M.
- 84 Quilotórax bilateral de alto flujo y ascitis quilosa como manifestación inicial de linfoma no Hodgkin tipo folicular**  
Córdoba Pulido N, Rodríguez Prieto LK.
- 93 Tratamiento multimodal de carcinoma adrenocortical metastásico: caso clínico y propuesta de estrategia integral en Colombia**  
Pérez Lugo LM, Osorio Franco AE.



# Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - Diciembre de 2024 • Volumen 11 - Número 2

## TABLA DE CONTENIDO

- 103 Respuesta profunda y duradera en cáncer de pulmón con mutación L718Q en EGFR, adquirida después de la terapia con osimertinib**  
Vásquez-Jiménez JM, Bejarano-Ramírez AF, Cantor EA, Pino LE.

## REVISIONES

---

- 113 Enfermedad residual medible en patologías hematológicas. Consenso de expertos, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - 2024**  
Orduz R, Rendón Henao J, Romero M, Quijano Gómez S, Caicedo Ortiz I, Moreno L, Jaramillo R, Quintero Múnera CD, Pacheco V, Vélez Colmenares EG, Naranjo A, García Vera J, Silva Pérez NM, Franco Álzate C, Lozano D, Nieto W, Moreno Aguirre A, Abello V, Omaña P, Sosa C, Gálvez K, Castro CA.

## AGRADECIMIENTOS

---

- 130 Agradecimientos a los evaluadores**



# Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - Diciembre de 2024 • Volumen 11 - Número 2

## TABLE OF CONTENTS

### EDITORIAL

---

- 9 A Purpose of a Colombian Consensus on Minimal Measurable Disease in Hematologic Neoplasms**  
Karduss AJ, Echeverri C.

### ORIGINALS

---

- 12 Clinicopathological characteristics of patients with operable Her2<sub>low</sub> breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy**  
Cuello-López J, Fidalgo-Zapata A, López-Agudelo L, Llinás-Quintero N.
- 22 Prediction of cardiotoxicity in breast cancer patients exposed to anthracyclines during trastuzumab treatment.**  
Medina Pabón A, Tatis Méndez JF, Gómez Wolff LR, Lopera Arrázola N, Llamas Jiménez, Jaramillo Gómez NI.
- 35 Daily fluid intake and use of hydroxyurea in patients with Sickle Cell Disease from a Reference Center in Cartagena de Indias, Colombia.**  
Iglesias-Jiménez Ó, Sierra-Merlano RM.
- 49 Characterization of a series of cases of patients diagnosed with Osler Weber Rendu in a care center in Cali, Colombia.**  
Orjuela-Quiroga JA, Moreno-Soto KJ, Montoya JM, Aristizábal D, Orrego-Soto GE, Gómez R.

### CASOS CLÍNICOS

---

- 60 From the suspicious of neoplasm to the diagnosis of lysosomal storage disease: Gaucher disease, case report.**  
Hurtado Ascanio LC, Pérez Henao P, Quintero Vega GE.
- 68 Pure red cell aplasia after hematopoietic stem cell transplantation managed with rabbit thymoglobulin, literature review and case report**  
Castellanos Olarte WA, Betancur Henao C, Guevara Flórez LL, Cobaleta Cano S.
- 77 Challenges and Learning: First Experience of Photopheresis in a Child with Graft-versus-Host Disease**  
Calderón Gasca A, Bula Anichiarico DA, Chaparro Alzogaray M, Estupiñán Peñaloza M.
- 84 Bilateral high-flow chylothorax and chylous ascites as the initial manifestation of follicular-type non-Hodgkin lymphoma.**  
Córdoba Pulido N, Rodríguez Prieto LK.
- 93 Multimodal Treatment of Metastatic Adrenal Cortical Carcinoma: Clinical Case and Proposed Comprehensive Strategy in Colombia**  
Pérez Lugo LM, Osorio Franco AE.



# Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - Diciembre de 2024 • Volumen 11 - Número 2

## TABLE OF CONTENTS

- 103 Durable clinical benefit from osimertinib therapy in a lung adenocarcinoma patient with L718Q mutation in EGFR**  
Vásquez-Jiménez JM, Bejarano-Ramirez AF, Cantor EA, Pino LE.

## REVISIONS

---

- 113 Measurable residual disease in hematological pathologies. Expert consensus. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) - 2024**  
Orduz R, Rendón Henao J, Romero M, Quijano Gómez S, Caicedo Ortiz I, Moreno L, Jaramillo R, Quintero Múnera CD, Pacheco V, Vélez Colmenares EG, Naranjo A, García Vera J, Silva Pérez NM, Franco Álzate C, Lozano D, Nieto W, Moreno Aguirre A, Abello V, Omaña P, Sosa C, Gálvez K, Castro CA.

## ACKNOWLEDGMENT

---

- 130 Acknowledgment to reviewers**





## A propósito de un consenso colombiano sobre enfermedad medible residual en neoplasias hematológicas

### A Purpose of a Colombian Consensus on Minimal Measurable Disease in Hematologic Neoplasms

» Amado J. Karduss U<sup>1,2</sup>

» Carolina Echeverri<sup>3,4</sup>



<sup>1</sup> Programa de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos, Instituto de Cancerología Las Américas

<sup>2</sup> Programa Hematología, Universidad de Antioquia

<sup>3</sup> Servicio Patología, Clínica Las Américas

<sup>4</sup> Servicio Patología, Hospital Pablo Tobón Uribe

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.733>

En este número de la Revista, Orduz y colaboradores presentan un consenso colombiano sobre la realización e interpretación de la medición de enfermedad medible residual (EMR) en cinco neoplasias hematológicas; utilizan una herramienta muy conocida y validada para este tipo de ejercicio, el método Delphi.<sup>1</sup> Lograron reunir un número significativo de expertos en hematopatología provenientes de distintas regiones del país y de instituciones públicas, privadas, académicas y comerciales, lo que sin duda hace válido el consenso en el aspecto técnico. Sin embargo, solo cuatro expertos clínicos opinaron sobre cinco patologías hematológicas distintas, un número considerado bajo para el método Delphi,<sup>2</sup> y podría hacer debatible la validez de las conclusiones en lo relativo al uso clínico de la EMR.

El ejercicio fue exitoso en lograr consenso en un número importante de variables técnicas, preanalíticas y analíticas, primordiales para el adecuado rendimiento diagnóstico de la

citometría de flujo en la determinación de EMR, y los autores merecen reconocimiento por esto. El proyecto incluyó, además, la caracterización de una parte importante de los servicios de citometría del país. De manera general, podemos decir que el 40 % de los centros no realiza citometría de flujo de próxima generación, un 40 % adquiere 4 millones de eventos o menos en los casos de leucemia linfoblástica aguda y 35 % adquiere menos de 5 millones en mieloma, lo que significa que la sensibilidad en la medición de la EMR no es todavía homogénea en Colombia. Esta circunstancia es importante conocerla al momento de tomar decisiones clínicas y es un área por mejorar.

Múltiples estudios han mostrado de manera repetida y consistente el valor de la EMR, realizada por citometría o por técnica molecular, en la predicción de recaídas en leucemia linfoblástica aguda, mieloides aguda y mieloma múltiple.<sup>3-6</sup> En los dos primeros casos su positividad luego de la inducción o de la consolidación,

exige cambio o intensificación de la terapia, mientras que su negatividad permite continuar el tratamiento sin cambios,<sup>7,8</sup> sin embargo, no es una herramienta perfecta. Aun con estandarización y homogenización de la técnica, el 20-30 % de los casos positivos nunca recaen, lo que se entendería como falso positivo mientras que 20-30 % con negatividad persistente lo hacen, lo que se interpretaría como falso negativo.<sup>9</sup> Esto depende de varios factores, uno de ellos es la sensibilidad y especificidad de las técnicas, aun las modernas, otros son: la presencia de células neoplásicas en compartimentos distintos a la medula ósea y sangre periférica, la heterogeneidad biológica de las leucemias agudas, con diferentes posibilidades de curación dependiendo de las características moleculares de la célula neoplásica; pero sobre todo, porque todavía no tenemos un conocimiento completo de la razón por la que en ocasiones, una poquísimas células neoplásicas, menores a 1 en 1.000.000 ocasionan una recaída, mientras que en otros 1 en 100.000 no lo hace.<sup>9</sup> Recientemente se publicó un estudio que pone de manifiesto la “imperfección” de la EMR en la predicción de la recaída en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.<sup>10</sup> En este, los pacientes con EMR negativa, definida como menos de 0.01 % células tumorales, medida por citometría de flujo al final de la inducción, fueron aleatorizados a recibir inmunoterapia más quimioterapia o solo quimioterapia. Los que no recibieron inmunoterapia tuvieron una incidencia acumulada de recaída del 36 %, a pesar de no tener células neoplásicas detectables al final de la consolidación en el nivel de detección recomendado en los consensos y pertenecer el 60 % de ellos a riesgo citogenético y molecular favorable o intermedio.

Al igual que en las leucemias agudas, en el mieloma múltiple la ausencia de células neoplásicas en medula ósea medidas con una técnica con sensibilidad de  $10^{5,6}$  se asocia a una mejor supervivencia. Sin embargo, un grupo importante de enfermos también logra supervivencias muy largas a pesar de niveles bajos persistentes de EMR y algunos pacientes de alto riesgo tienen supervivencias cortas a pesar de haber logrado EMR

negativa.<sup>6</sup> En estas enfermedades es clara la relación entre negatividad de la EMR y supervivencia, pero desafortunadamente, no disponemos todavía de evidencia derivada de ensayos clínicos que concluyan que intensificar el tratamiento en un paciente con respuesta estricta pero EMR positiva mejora su pronóstico o, de que es seguro suspender el mantenimiento en un enfermo con EMR negativa. Afortunadamente hay en marcha media docena de estudios: MASTER 2, MIDAS, AURIGA, MRD2STOP y otros, que clarificarán el uso de esta herramienta en mieloma.<sup>11</sup>

La medición de la EMR es una herramienta poderosa y muy útil en el manejo de las neoplasias hematológicas; debemos entender sus bondades, pero también sus limitaciones. Es un insumo valioso en la toma de decisiones y todos los esfuerzos en búsqueda de su estandarización y homogenización son bienvenidos, pero su interpretación debe ir siempre unida a otros factores como una adecuada caracterización del riesgo al diagnóstico, conocimiento de la historia natural de la enfermedad, intensidad del protocolo de tratamiento utilizado, detección de enfermedad en compartimentos distintos a la medula ósea y de un muy buen juicio clínico para tomar las mejores decisiones terapéuticas.

## Referencias

1. Niederberger M, Spranger J. Delphi Technique in Health Sciences: A Map. *Front. Public Health* [Internet]. 2020(8):1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00457>
2. Nasa P, Jain R, Juneja D. Delphi methodology in healthcare research: How to decide its appropriateness. *World J Methodol* [Internet]. 2021 Jul 20;11(4):116-129. Disponible en: <https://doi.org/10.5662/wjm.v11.i4.116>
3. Bruggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL. *Blood* [Internet]. 2012;120(23):4470-4481. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/>

- blood-2012-06-379040
4. Berry DA, Zhou S, Higley H. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017;3(7):e170580. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0580>
  5. Heuser M, Freeman D, Ossenkoppele G, Buccisano F, et al. Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European Leukemia Net MRD Working Party. *Blood* [Internet]. 2021;138(26):2753-2767. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2021013626>
  6. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv* [Internet]. 2020;4(23):5988-5999. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002827>
  7. Shimony S, Stahl M, Stone R. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis risk-stratification, and management. *Am J Hematol* [Internet]. 2023;98:502–526. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.26822>
  8. Gökbuğet N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Michael Döubek, et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood* [Internet]. 2024;143(19):1903-1930. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2023023568>
  9. Othus M, Gale RP, Hourigan C, Walter R; Statistics and measurable residual disease (MRD) testing: uses and abuses in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* [Internet]. (2020);55:843-850. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0729-4>
  10. Litzow M, Sun Z, Mattison R, Paietta E, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2024;391:320-333 Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312948>
  11. Meseha M, Hoffman J, Kazandjian D, Landgren O, et al. Minimal Residual Disease-Adapted Therapy in Multiple Myeloma: Current Evidence and Opinions. *Current Oncology Reports* [Internet]. 2024;26:679-690. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11912-024-01537-2>

## Características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama operable HER2\_low tratadas con quimioterapia neoadyuvante

Clinicopathological characteristics of patients with operable Her2\_low breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy

» Javier Mauricio Cuello-López<sup>1</sup>



» Ana María Fidalgo-Zapata<sup>2</sup>



» Laura Daniela López-Agudelo<sup>3</sup>



» Néstor Eduardo Llinás-Quintero<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Fundación Colombiana de Cancerología-Clinica Vida, Medellín, Colombia

<sup>2</sup> Clínica de Occidente, Cali, Colombia

<sup>3</sup> Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, Colombia

Recibido el 2 de agosto de 2023; aceptado el 26 de noviembre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.665>

### Resumen

**Objetivos:** evaluar las características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama operable HER2\_low tratadas con quimioterapia neoadyuvante e identificar variables clínico-patológicas relacionadas con la supervivencia. **Métodos:** estudio observacional, retrospectivo en pacientes con cáncer de mama operable HER2 negativo (HER2\_low y HER2\_zero) tratadas con quimioterapia neoadyuvante en Clínica Vida (Medellín) entre los años 2013-2016. Se describen características clínicas y patológicas, tasas de respuesta y se estimó la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global entre los subgrupos HER2\_low y HER2\_zero. **Resultados:** se incluyeron 185 pacientes con cáncer de mama operable HER2\_negativos tratadas con quimioterapia neoadyuvante; 80 pacientes (43.2 %) fueron subtipos HER2\_low, de estas, el 72 % eran subtipos luminales/HER2\_low. No existieron diferencias significativas entre estadio T, estadio N, grado histológico, estado de los receptores hormonales entre los grupos HER2\_zero vs. HER2\_low. La tasa de respuesta patológica completa fue similar entre los subgrupos HER2\_low vs. HER2\_zero. Con una mediana de seguimiento de 79.6 meses, la DFS y OS es similar entre los subgrupos de población HER2 negativa. Las pacientes HER2\_low sin expresión del receptor de progesterona y la enfermedad ypN+, se asociaron

\* **Autor para correspondencia:** Javier Cuello, Grupo de Oncología Clínica Fundación Colombiana de Cancerología- Clínica Vida, Medellín.

**Correo electrónico:** jamacl@hotmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.665>

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/>

con mayores tasas de mortalidad. **Conclusiones:** el cáncer de mama HER2 negativo subtipo HER2\_low parece tener un curso clínico similar a la población HER2 negativa (0) tratada con quimioterapia neoadyuvante. La enfermedad residual ypN+ y la expresión del receptor de progesterona tienen un valor pronóstico en el cáncer de mama HER2\_low tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

**Palabras clave:** cáncer de mama; terapia neoadyuvante; receptor HER2 de superficie celular tipo tirosina quinasa.

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the clinical pathological characteristics of patients with operable Her2\_low breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and to identify clinicopathological variables related to survival. **Methods:** Observational, retrospective study in patients with operable Her2-negative breast cancer (Her2\_low and Her2\_zero) treated with neoadjuvant chemotherapy at Clínica Vida (Medellín) between 2013-2016. Clinical and pathological characteristics, response rates are described, and disease-free survival and overall survival were estimated between the Her2\_low and Her2\_zero subgroups. **Results:** 185 Her2\_negative operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy were included. 80 patients (43.2%) were Her2\_low subtypes, of these, 72% were luminal/Her2\_low subtypes. There were no significant differences between stage T, stage N, histological grade, hormone receptor status between the Her2\_zero Vs Her2\_low groups. The pathologic complete response rate was similar between the Her2\_low Vs Her2\_zero subgroups. With a median follow-up of 79.6 months, DFS and OS are similar between subgroups of the Her2-negative population. Her2\_low patients without progesterone receptor expression and ypN+ disease were associated with higher mortality rates. **Conclusions:** Her2-negative breast cancer subtype Her2\_low appears to have a similar clinical course to the Her2-negative (0) population treated with neoadjuvant chemotherapy. Residual ypN+ disease and progesterone receptor expression have prognostic value in Her2\_low breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy.

**Keywords:** Breast neoplasm; neoadjuvant therapy; Tyrosine Kinase-type Cell Surface Receptor HER2.

## Introducción

La quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama se ha consolidado como una importante estrategia en el manejo de la enfermedad en estadios tempranos y localmente avanzados.<sup>1,2</sup> Inicialmente reservada para tumores irreseca- bles, esta modalidad ha evolucionado hasta convertirse en un componente estándar para varios subtipos biológicos, especialmente en aquellos de mayor agresividad, como el cáncer de mama triple negativo (TNBC) y el HER2 positivo.<sup>1</sup> Administrar quimioterapia antes de la cirugía no solo permite reducir el tamaño tumoral y facilitar la resección quirúrgica, sino que también brinda una oportunidad única para evaluar la sensibilidad del tumor al tratamiento,

lo cual proporciona información pronóstica y permite adaptar terapias postoperatorias según la respuesta.<sup>2</sup>

El subtipo HER2-low en cáncer de mama se refiere a aquellos tumores que muestran una baja expresión de la proteína HER2, con puntuaciones en inmunohistoquímica de 1+ o 2+ sin amplificación en FISH; estos niveles detectables de HER2 son opciones aprovechables de tratamiento sistémico.<sup>3-6</sup> El subtipo HER2-low constituye un grupo cada vez más heterogéneo con subgrupos pronósticos diversos basados en criterios clínico-patológicos tradicionales, sin embargo, el advenimiento de opciones de manejo sistémico efectivos en el escenario metastásico en población HER2-low, nos obliga a conocer aún más a fondo este grupo pobla-



cional en escenarios tempranos. La respuesta patológica completa posterior a quimioterapia neoadyuvante constituye un objetivo importante dado que se ha demostrado ser un subgrupo de supervivencia global, en especial en pacientes con variantes de alto riesgo como subtipos HER2 positivos y triple negativos.<sup>7-13</sup>

Diversos estudios han demostrado que el cáncer de mama HER2<sub>low</sub> se presenta en cerca del 45-55 % de todos los casos; en su mayoría expresan receptores hormonales y no tienen beneficio con el uso de terapia dirigida antiHER2 convencional como trastuzumab o pertuzumab.<sup>3-6,14,15</sup> Recientes avances terapéuticos basados en el uso de anticuerpos conjugados con agentes de quimioterapia (trastuzumab deruxtecan) en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2<sub>low</sub>, y con impacto en supervivencia al aprovechar la presencia de HER2 en niveles bajos, permiten la internalización del fármaco en las células tumorales liberando el agente citotóxico directamente. Este desarrollo amplía el espectro de pacientes con cáncer de mama que podrían beneficiarse de terapias dirigidas al receptor HER2 y obliga la necesidad de conocer el comportamiento clínico-patológico de este subgrupo en escenarios tempranos bajo tratamientos neoadyuvantes.<sup>3,16</sup>

## Materiales y métodos

### Pacientes y diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo en pacientes con cáncer de mama operable HER2<sub>low</sub> tratadas con quimioterapia neoadyuvante en la Fundación Colombiana de Cancerología-Clínica Vida entre los años 2013-2016. El comité de ética institucional aprobó el estudio. Los datos de las pacientes fueron recolectados de las bases de datos electrónicas.

Se incluyeron en el estudio pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante que incluían taxanos y/o antraciclina en forma secuencial

(muestreo por conveniencia). Fueron excluidas las pacientes con cáncer de mama bilateral, carcinoma inflamatorio, <3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante o con inadecuada estadificación de la enfermedad.

### Variables

El estado de los RE y RP fue evaluado por técnica de inmunohistoquímica y el estado del HER2 por técnica de inmunohistoquímica o FISH (hibridación fluorescente *in situ*), según corresponda. Fue considerado HER2<sub>low</sub> los casos con 1+ para HER2 en la inmunohistoquímica o 2+ con FISH negativo. Los casos HER2<sub>zero</sub> fueron aquellos con 0 en la inmunohistoquímica.

La respuesta patológica completa fue definida como la ausencia de enfermedad invasiva en la mama y axila (ypToypNo o ypTo/is ypNo).

El estado menopáusico fue definido con cualquiera de los siguientes criterios: edad  $\geq 60$  años, historia de ooforectomía bilateral, amenorrea  $\geq 1$  año (en la ausencia de quimioterapia, tamoxifeno o supresión ovárica) o niveles de FSH, LH o estradiol en el rango de postmenopausia.

### Análisis estadístico

El objetivo principal del estudio fue evaluar las características clínico patológicas de pacientes con cáncer de mama operable HER2<sub>low</sub> tratadas con quimioterapia neoadyuvante e identificar variables clínico-patológicas relacionadas con la supervivencia. Evaluamos la asociación entre la respuesta patológica completa y las variables clínico-patológicas usando pruebas de chi-cuadrado y el test de Fisher.

La supervivencia global (definida como el tiempo entre el inicio del tratamiento sistémico hasta muerte por cualquier causa) y la supervivencia libre de enfermedad (definida como el tiempo entre el inicio del tratamiento sistémico hasta progresión o muerte, lo que primero ocurra) fueron evaluadas en cada grupo y se realizaron curvas de supervivencia por el método de

Kaplan-Meier. La prueba de Log-rank fue usada para evaluar diferencias intergrupos. Se calculó el HR e IC95 % por medio del modelo de Cox. Se realizó un modelo de regresión de Cox para identificar las variables clínico-patológicas rela-

cionadas con la supervivencia. Solo las variables significativas ( $p < 0.05$ ) en el modelo univariado fueron tenidas en cuenta para el análisis multivariado.

**Tabla 1.**

Características clínico-patológicas

Características	HER2_zero (n=105, 56.8 %)	HER2_low (n=80, 43.2 %)	Valor-p
Edad (mediana en años)	49.3 (47.1- 51.5)	53.5 (51.2- 55.9)	0.01
Estado menopáusico, n (%)			
Premenopausia	66 (62.9)	45 (56.3)	0.363
Menopausia	39 (37.1)	35 (43.7)	
Grado histológico, n (%)			
Grado 1	8 (7.6)	8 (10)	0.274
Grado 2	40 (38.1)	40 (50)	
Grado 3	46 (43.8)	27 (33.8)	
Desconocido	11 (10.5)	5 (6.2)	
Estadio T, n (%)			
T1	2 (1.9)	3 (3.8)	0.776
T2	40 (38.1)	34 (42.5)	
T3	26 (24.8)	18 (22.5)	
T4	37 (35.2)	25 (31.2)	
Estadio N, n (%)			
No	20 (19.1)	22 (27.5)	0.174
N1-3	85 (80.9)	58 (72.5)	
Receptores de Estrógeno, n (%)			
RE positivo	64 (60.9)	58 (72.5)	0.101
RE negativo	41 (39.1)	22 (27.5)	
Receptores de Progesterona, n (%)			
RP positivo	52 (49.5)	50 (62.5)	0.079
RP negativo	53 (50.5)	30 (37.5)	
Ki67 (mediana, IQR)	0.41 (0.35-0.47)	0.33 (0.28-0.39)	0.05
Tipo de cirugía, n (%)			
BCT	47 (44.8)	36 (45)	0.974
Mastectomía	58 (55.2)	44 (55)	

Nota: RE= receptor estrogénico, RP= receptor de progesterona, IQR= rango Inter-cuartil, BCT= cirugía conservadora de la mama.

## Resultados

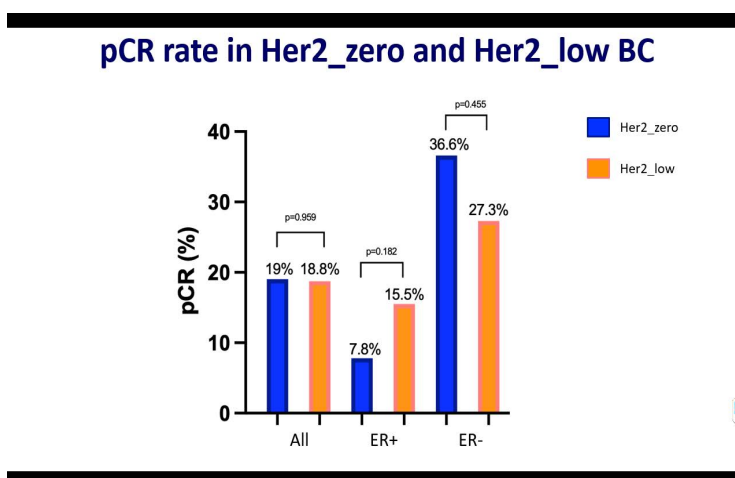
Se incluyeron 185 pacientes con cáncer de mama operable HER2\_negativos tratadas con quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y/o taxanos; 80 pacientes (43.2 %) fueron subtipos HER2\_low, de estas, el 72 % eran subtipos luminales/HER2\_low. Las pacientes HER2\_zero fueron más jóvenes (49.3 vs. 53.5 años,  $p= 0.01$ ). No existieron diferencias

significativas entre estadio T, estadio N, grado histológico, estado de los receptores hormonales entre los grupos HER2\_zero vs. HER2\_low (Tabla 1).

La tasa de respuesta patológica completa fue similar entre los subgrupos HER2\_low vs. HER2\_zero, incluso cuando se estratifica por estado de receptores hormonales (Figura 1).

**Figura 1.**

Tasa de respuesta patológica completa (pCR) entre subtipos HER2\_low vs. HER2\_zero. ER: receptor estrogénico.



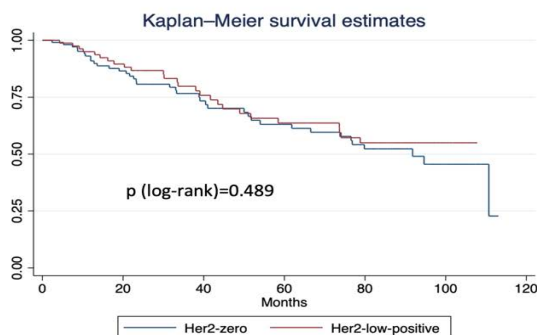
Con una mediana de seguimiento de 79.6 meses, se demostró que la DFS y OS es similar entre los subgrupos de población HER2 negativa (HER2 zero vs. HER2\_low). Figura 2. La respuesta patológica completa constituye un factor de

buen pronóstico en términos de supervivencia global en la población HER2 negativa (HER2\_zero y HER2\_low: HR 0.38 (IC 95 %, 0.15-0.9);  $p$  (log-rank)= 0.023) Figura 2.

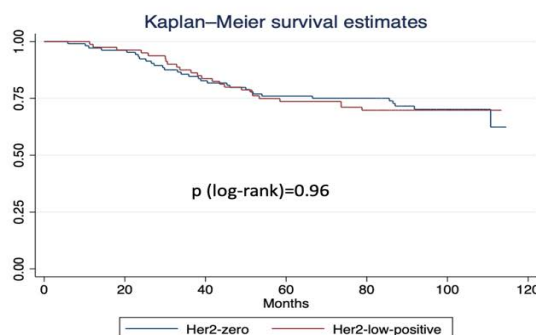
**Figura 2.**

Curvas de supervivencia. A. Supervivencia libre de enfermedad (DFS). B. Supervivencia global (OS).

### DFS



### OS





En el modelo de regresión de Cox se pudo determinar que las pacientes HER2\_low sin expresión del receptor de progesterona y la enfermedad

ypN+ se asociaron con mayores tasas de mortalidad, hallazgo no evidente en la población HER2\_zero (Tabla 2).

**Tabla 2.**

Modelo de regresión de Cox que evalúa los factores relacionados con la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama HER2\_low y HER2\_zero.

Variables	OS Her2_low				OS Her2_zero			
	Análisis univariado		Análisis multivariado		Análisis univariado		Análisis multivariado	
	HR (95 CI)	p	HR (95 CI)	p	HR (95 CI)	p	HR (95 CI)	p
<b>Edad</b>	1.03 (0.99-1.07)	0.109			1.01 (0.98-1.04)	0.371		
Estado Menopausia		0.075				0.178		
Premenopausia	Ref.				Ref.			
<b>Menopausia</b>	2.07 (0.921-4.67)				1.62 (0.8-3.3)			
<b>Grado</b>		0.027		0.477		0.57		
1-2	Ref.		Ref.		Ref.			
3	2.48 (1.11-5.56)		1.51 (0.48-4.8)		1.24 (0.58-2.63)			
<b>LVI</b>	1.49 (0.57-3.87)	0.408			3.1 (1.12-8.58)	0.029	1.47 (0.94-2.32)	0.093
<b>Estado T</b>		0.03		0.313		0.052		
T1-T2	Ref.		Ref.		Ref.			
T3-T4	2.44 (1.01-5.89)		1.67 (0.61-4.52)		2.22 (0.99-4.96)			
<b>Estado N</b>		0.03		0.062		0.192		
No	Ref.		Ref.		Ref.			
N+	3.07 (0.91-10.3)		4.73 (0.92-24.2)		2.21 (0.67-7.29)			
<b>Expresión ER</b>		0.155				0.049		0.071
Positivo	Ref.				Ref.		Ref.	
Negativo	1.85 (0.81-4.24)				2.03 (1.0-4.11)		1.91 (0.94-3.89)	
<b>Expresión RP</b>		0.007		<0.005		0.079		
Positivo	Ref.		Ref.		Ref.			
Negativo	3.02 (1.34-6.81)		15.6 (3.62-67.2)		1.91 (0.93-3.94)			
<b>Ki67</b>	1.82 (0.4-8.23)	0.444			3.0 (0.82-10.9)	0.097		
<b>pCR</b>	0.169 (0.02-1.25)	0.082			0.83 (0.32-2.17)	0.711		
<b>ypT</b>		0.003		0.179		0.06		

Variables	OS Her2_low				OS Her2_zero			
	Análisis univariado		Análisis multivariado		Análisis univariado		Análisis multi- variado	
	HR (95 CI)	p	HR (95 CI)	p	HR (95 CI)	p	HR (95 CI)	p
ypT1-2	Ref.		Ref.		Ref.			
ypT3-4	4.41 (1.63-11.91)		2.17 (0.7-6.7)		2.52 (0.96-6.58)			
ypN		0.006		0.029		0.077		
ypNo	Ref.		Ref.		Ref.			
ypN+	3.45 (1.43-8.34)		3.36 (1.12-10)		1.94 (0.93-4.05)			
IMC	1.01 (0.93-1.1)	0.73			1.0 (0.94-1.07)	0.921		

Nota: LVI= invasión linfovascular, ER= receptor estrogénico, RP= receptor de progesterona, BCT= terapia conservadora de la mama, pCR= respuesta patológica completa, IMC= índice de masa corporal.

## Discusión

Las pacientes con cáncer de mama HER2\_low tienen un curso clínico y respuesta a la quimioterapia neoadyuvante similares a la población HER2\_zero, lo cual sugiere que no es un subtipo biológico especial. Zhou y colaboradores evaluaron una cohorte retrospectiva tratada con quimioterapia neoadyuvante y demostraron que no hubo diferencias en la tasa de respuesta patológica completa entre la población HER2\_low vs. HER2\_zero, incluso al estratificar por estado de receptores hormonales,<sup>17</sup> hallazgos que van en dirección a nuestros resultados (pCR: HER2\_low 18.8 % vs. HER2\_zero: 19 %). Adicionalmente, Zhou reportó que las pacientes HER2\_low presentaron una supervivencia global más larga que las pacientes HER2\_zero, sin embargo, puede estar relacionado con el hecho que las pacientes HER2\_low presentaron una mayor expresión de receptores hormonales, bajo grado tumoral y un bajo índice Ki67, comparadas con la población HER2\_zero.<sup>17</sup> En nuestra cohorte, las características patológicas fueron similares entre las cohortes HER2\_low y HER2\_zero, lo cual explica la ausencia de diferencias en supervivencias y sensibilidad a la quimioterapia neoadyuvante, apoyando que

la enfermedad HER2\_low no es una entidad biológica diferente. Estos resultados también van en la misma dirección a los reportados por otros autores como De Moura y colaboradores, quienes en una amplia cohorte retrospectiva y en una mediana de seguimiento de 59 meses, demostraron que las pacientes con enfermedad HER2\_low no presentan una sensibilidad a la quimioterapia neoadyuvante ni un valor pronóstico diferente a las pacientes HER2\_zero, por lo cual no deberían ser considerados como subtipos biológicos diferentes.<sup>18</sup>

No obstante, Denkert y colaboradores, realizaron un análisis conjunto de poblaciones de cuatro estudios prospectivos en neoadyuvancia (GeparSepto, GeparOcto, GeparX y Gain-2), demostrando que las pacientes HER2\_low presentaron una menor tasa de respuesta patológica completa que las pacientes HER2\_zero (29.2 % vs. 39 %, p<0.005).<sup>19</sup> Estos hallazgos pueden ser parcialmente explicados por esquemas de tratamiento sistémico diferentes entre los estudios, pero adicionalmente, las pacientes HER2\_low se asociaron con mayor expresión de receptores hormonales y subtipos de bajo grado.<sup>19</sup>

Schettini y colaboradores, evaluaron por plataformas genómicas (PAM50) 3.689 pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, evidenciando que las pacientes HER2\_low tienen mayor proporción de receptores hormonales positivos (65.4 %) y, dentro de este mismo subtipo, los genes luminales fueron mayormente expresados en los subtipos HER2\_low que en triple negativo, sugiriendo que el comportamiento genómico en la población luminal/HER2\_low está condicionado más que por los genes luminales por los genes relacionados con el HER2.<sup>20</sup> Esto explica parcialmente el comportamiento clínico de la población luminal/HER2\_low como una enfermedad similar a los subtipos luminal/HER2\_zero en términos de tasa de respuesta y supervivencia, y que la expresión HER2\_low no condiciona un grupo biológico independiente.

Rey y colaboradores, evaluaron las características clínico-patológicas y supervivencia de 516 pacientes con cáncer de mama HER2-low, HER2 negativo (0) y HER2 positivo en Colombia y compararon los perfiles de expresión génica (amplicones de HER2: ERBB2, GRB7 y MIEN1).<sup>21</sup> En este estudio, los tumores HER2-low se asociaron con mayor expresión de mRNA para el gen ERBB2 y mejor supervivencia global comparados con los subtipos HER2 negativos (HER2-low: 57.2 meses vs. HER2 negativo: 52.8 meses,  $p=0.025$ ), pero en el modelo ajustado por estado de los receptores hormonales (receptores estrogénicos) y estadio clínico, no se encontraron diferencias significativas entre estos grupos (HR= 0.57, IC 95 %, 0.30–1.09,  $p=0.092$ ).<sup>21</sup>

La expresión de los receptores de progesterona en la enfermedad luminal se ha asociado de forma independiente al pronóstico, presentándose con mayor frecuencia en las variables luminales A, con un mejor pronóstico global.<sup>22</sup> Sin embargo, la ausencia de expresión refleja una vía de señalización del receptor de estrógeno alterada (incremento en alteraciones en número de copias del ADN y sobreactivación de

la vía PI3K) y se asocia con menor sensibilidad al uso de tamoxifeno.<sup>23,24</sup> No es claro aún el papel que puede tener la ausencia de expresión del receptor de progesterona y la expresión HER2\_low, pero con base en nuestros resultados, apoya aún más el pronóstico como enfermedad luminal en estos casos de enfermedad luminal/HER2\_low.

El advenimiento de los anticuerpos conjugados de última generación como trastuzumab-derux-tecan en el escenario de enfermedad HER2\_low avanzada, ha abierto una ventana de oportunidades de tratamiento en esta población heterogénea.<sup>16</sup> Esto amplía la oportunidad de explorar estos esquemas de manejo en el escenario temprano de la enfermedad, los cuales a la fecha se mantienen en curso.

## Conclusiones

El cáncer de mama HER2 negativo subtipo HER2\_low parece tener un curso clínico similar a la población HER2 negativa (0) tratada con quimioterapia neoadyuvante. La enfermedad residual ypN+ y la expresión del receptor de progesterona tienen un valor pronóstico en el cáncer de mama HER2\_low tratadas con quimioterapia neoadyuvante.

## Conflictos de interés

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

## Colaboraciones

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

## Biografía de autores

Javier Cuello-López. Oncólogo clínico. Grupo de Oncología Clínica, Fundación Colombiana de Cancerología-Clínica Vida, Medellín, Colombia.

Ana Fidalgo-Zapata. Mastóloga. Mastología, Clínica de Occidente, Cali, Colombia.

Laura López-Agudelo. Anestesióloga. Anestesiología, Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín, Colombia.

Néstor Llinás-Quintero. Oncólogo clínico. Grupo de Oncología Clínica, Fundación Colombiana de Cancerología-Clínica Vida, Medellín, Colombia.

## Referencias

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2018;19(1):27-39. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5).
2. Tinterri C, Fernandes B, Zambelli A, Sagona A, Barbieri E, Di Maria Grimaldi S, et al. The Impact of Different Patterns of Residual Disease on Long-Term Oncological Outcomes in Breast Cancer Patients Treated with Neo-Adjuvant Chemotherapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024;16(2). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers16020376>.
3. Nicolo E, Tarantino P, Curigliano G. Biology and Treatment of HER2-Low Breast Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2023;37(1):117-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.08.013>.
4. Tarantino P, Curigliano G, Tolaney SM. Navigating the HER2-Low Paradigm in Breast Oncology: New Standards, Future Horizons. *Cancer Discov* [Internet]. 2022;12(9):2026-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0703>.
5. Tarantino P, Gandini S, Nicolo E, Trillo P, Giugliano F, Zagami P, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022;163:35-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.022>.
6. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2020;38(17):1951-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488>.
7. Bartsch R. ESMO 2020: highlights in breast cancer. *Memo* [Internet]. 2021:1-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12254-021-00713-5>.
8. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2020;18(4):452-78. Disponible en: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0016>.
9. Loi S. The ESMO clinical practise guidelines for early breast cancer: diagnosis, treatment and follow-up: on the winding road to personalized medicine. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO* [Internet]. 2019;30(8):1183-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz201>.
10. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(22):2147-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>.
11. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;380(7):617-28. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>.
12. Cortazar P, Geyer CE, Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Annals of surgical oncology* [Internet]. 2015;22(5):1441-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4404-8>.

13. de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, de Craen AJ, Putter H, van de Velde CJ, et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *British journal of cancer* [Internet]. 2016;114(4):395-400. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.466>.
14. Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Greil R. HER2 Directed Antibody-Drug-Conjugates beyond T-DM1 in Breast Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(5). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20051115>.
15. Tarantino P, Niman SM, Erick TK, Priedigkeit N, Harrison BT, Giordano A, et al. HER2-low inflammatory breast cancer: Clinicopathologic features and prognostic implications. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022;174:277-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.001>.
16. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;387(1):9-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>.
17. Zhou S, Liu T, Kuang X, Zhen T, Shi H, Lin Y, et al. Comparison of clinicopathological characteristics and response to neoadjuvant chemotherapy between HER2-low and HER2-zero breast cancer. *Breast* [Internet]. 2022;67:1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.12.006>.
18. de Moura Leite L, Cesca MG, Tavares MC, Santana DM, Saldanha EF, Guimaraes PT, et al. HER2-low status and response to neoadjuvant chemotherapy in HER2 negative early breast cancer. *Breast cancer research and treatment* [Internet]. 2021;190(1):155-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06365-7>.
19. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer JU, Just M, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2021;22(8):1151-61. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00301-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00301-6).
20. Schettini F, Chic N, Braso-Maristany F, Pare L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer* [Internet]. 2021;7(1):1. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2>.
21. Rey-Vargas L, Bejarano-Rivera LM, Ballen DF, Serrano-Gomez SJ. Characterization of HER2-Low Breast Tumors among a Cohort of Colombian Women. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2024;16(18). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers16183141>.
22. Li Z, Wei H, Li S, Wu P, Mao X. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2022;16:305-14. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S336643>.
23. Cui X, Schiff R, Arpino G, Osborne CK, Lee AV. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2005;23(30):7721-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.004>.
24. Arpino G, Weiss H, Lee AV, Schiff R, De Placido S, Osborne CK, et al. Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2005;97(17):1254-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji249>.



## Prediction of cardiotoxicity in breast cancer patients exposed to anthracyclines during trastuzumab treatment.

Predicción de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama expuestas a antraciclina durante el tratamiento con trastuzumab.

» Ángel Medina Pabón<sup>1</sup>



» José Fidel Tatis Méndez<sup>1</sup>



» Luis Rodolfo Gómez Wolff<sup>2</sup>



» Nicolás Lopera Arrázola<sup>3</sup>



» Alexis del Carmen Llamas Jiménez<sup>4</sup>



» Nicolás Ignacio Jaramillo Gómez<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Fundación Auna Ideas, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Instituto de Cancerología las Américas, Grupo Auna, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Universidad CES, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Clínica Las Américas, Grupo Auna, Departamento y Coordinación de Cardiología, Medellín, Colombia

Recibido el 30 de abril de 2024; aceptado el 06 de noviembre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.703>

### Abstract

Trastuzumab (TRZ) improves survival in women with HER-2-positive breast cancer but is associated with significant cardiotoxicity, especially when administered after anthracyclines (AC) and cyclophosphamide. **Methods:** We conducted an ambispective cohort study from an oncology center to evaluate the cardiac safety of trastuzumab combined with anthracyclines in women with stage I-III HER-2-positive breast cancer who received a regimen based on AC (doxorubicin and cyclophosphamide) followed by trastuzumab between January 2017 and December 2022. Cardiovascular risk factors such as left ventricular ejection fraction (LVEF), global longitudinal strain (GLS), and treatment discontinuation were collected. Cardiac events (CE) were defined according to the new European Society of Cardiology (ESC) 2022 criteria (including reduction in LVEF and GLS). In addition, Cox regression was used to predict associations with cardiotoxic development. **Results:** Of 205 women, median were 52 years old (IQR 42-59). Eighty-four presented with TRZ-induced cardiotoxicity, with a median treatment duration of 9 months (IQR 8-11) (LVEF reduction  $\geq 10\%$ ) and 7 months (IQR 6-8) (GLS reduction  $\geq 15\%$ ), respectively. Age older than 65 years (HR:1.67; 95% CI 0.98-2.8; P=0.05), history of coronary artery disease (HR:4.67; 95% CI 1.4-14; P=0.012), and adjuvant radiotherapy to the

\* **Autor para correspondencia:** Ángel Medina. Médico Epidemiólogo, Máster en Economía de la Salud. Fundación Auna Ideas.

**Correo electrónico:** michael.medpa@gmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.703>

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/>

left breast (HR:1.34; 95% CI 0.8-2.2 P=0.242) were associated with the development of early cardiotoxicity. **Conclusions:** The incidence of cardiotoxicity in breast cancer patients treated with AC associated with TRZ is high given the new ESC criteria with the performance of GLS as a diagnostic test. These findings suggest more intensive cardiac monitoring in patients with risk factors over 65 years of age with previous coronary artery disease, and exposed to radiotherapy in the left breast.

**Keywords:** cardiotoxicity; global longitudinal strain; stroke volume; anthracyclines; trastuzumab.

## Resumen

El trastuzumab (TRZ) mejora la supervivencia en mujeres con cáncer de mama HER-2-positivo, pero se asocia a una cardiotoxicidad significativa, especialmente cuando se administra después de antraciclinas (AC) y ciclofosfamida. **Método:** Realizamos un estudio de cohortes ambispectivo desde un centro oncológico para evaluar la seguridad cardíaca de trastuzumab combinado con antraciclinas en mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo en estadio I-III que recibieron un régimen basado en AC (doxorrubicina y ciclofosfamida) seguido de trastuzumab entre enero de 2017 y diciembre de 2022. Se recopilieron factores de riesgo cardiovascular como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la tensión longitudinal global (GLS) y la interrupción del tratamiento. Los eventos cardíacos (EC) se definieron según los nuevos criterios de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) 2022 (incluida la reducción de la FEVI y la TFL). Además, se utilizó la regresión de Cox para predecir las asociaciones con el desarrollo de cardiotoxicidad. **Resultados:** De 205 mujeres, la mediana fue 52 años (IQR 42-59). Ochenta y cuatro presentaron cardiotoxicidad inducida por TRZ, con una mediana de duración del tratamiento de 9 meses (IQR 8-11) (reducción de LVEF  $\geq 10\%$ ) y 7 meses (IQR 6-8) (reducción de GLS  $\geq 15\%$ ), respectivamente. La edad superior a 65 años (HR:1,67; IC 95% 0,98-2,8; P=0,05), los antecedentes de enfermedad coronaria (HR:4,67; IC 95% 1,4-14; P=0,012) y la radioterapia adyuvante en la mama izquierda (HR:1,34; IC 95% 0,8-2,2 P=0,242) se asociaron con el desarrollo de cardiotoxicidad precoz. **Conclusiones:** La incidencia de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama tratadas con AC asociada a TRZ es elevada debido a los nuevos criterios ESC y a la realización de GLS como prueba diagnóstica. Estos hallazgos sugieren una monitorización cardíaca más intensiva en pacientes con factores de riesgo mayores de 65 años con enfermedad coronaria previa y expuestas a radioterapia en la mama izquierda.

**Palabras clave:** cardiotoxicidad; tensión longitudinal global; volumen de ictus; antraciclinas; trastuzumab.

## Introduction

Breast cancer is a common neoplasm that causes high levels of morbidity and mortality. Recent GLOBOCAN 2020 data produced by IARC (International Agency for Research on Cancer) in 185 countries reported 2.3 million new cases of breast cancer and a mortality rate of 6.9%. In addition, systemic therapy will depend on the molecular subtype, the three main ones being: first, the presence of estrogen or progesterone hormone receptor (70% of patients); second,

the presence of human epidermal growth factor 2 (ERBB2; formerly HER2; 15-20%), and third, triple negative (tumors lacking the three standard molecular markers; 15%). Similarly, the primary oncologic treatment for patients with ERBB2-positive tumors is an antibody directed against ERBB2 (trastuzumab) combined with chemotherapy (taxanes and/or anthracyclines)<sup>2</sup>.

Anthracyclines (AC) and humanized anti-HER-2 monoclonal antibodies such as trastuzumab (TRZ) are highly effective chemotherapeutic agents, but their use exposes survivors to the

risk of cardiotoxicity. Many studies have shown that multiple factors are involved in the acute cardiotoxicity induced by these drugs, including oxidative stress and cell death<sup>3</sup>. However, the most common manifestation of chemotherapy-induced cardiotoxicity is heart failure, which in some cases can be advanced and with high mortality, as occurs with the use of AC<sup>4</sup>. Studies have reported a mortality rate that is 3.5 times higher than that caused by idiopathic cardiomyopathies<sup>5</sup>.

Nevertheless, the incidence of cardiotoxicity (CT) with this sequential treatment (AC and TRZ) is high: between 20% and 30% of patients develop asymptomatic left ventricular (LV) dysfunction and between 3% and 5% develop symptomatic heart failure<sup>6,8</sup>. Furthermore, the myocardial damage caused is reversible, allowing recovery of function and resumption of oncological treatment if indicated<sup>9</sup>.

Early ultrasound detection using Global Longitudinal Strain (GLS) and Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) has been shown to influence the cardiologic prognosis of these patients through timely cardioprotective treatment of subclinical cardiotoxicity, allowing the oncologist to avoid drug withdrawal of chemotherapy<sup>8</sup>. Indeed, it is essential to know the factors associated with cardiotoxicity or cardiac event (CE) for greater follow-up and echocardiographic monitoring, especially in those patients at high risk.

In this study, the incidence of early symptomatic and asymptomatic cardiotoxicity due to trastuzumab with prior use of anthracyclines was determined in a reference oncology institution. Furthermore, the efficiency and cut-off points of echocardiographic diagnostic parameters (LVEF and GLS) to detect LV dysfunction were evaluated. Finally, factors associated with early cardiotoxicity during the first year of TRZ exposure were identified.

## Materials and methods

All patients diagnosed with stage I-III HER-2-positive breast cancer, previously treated with AC and followed by one year of TRZ exposure during the period from January 2017 to December 2022, were retrospectively reviewed. These patients were monitored by serial transthoracic echocardiograms requested by the Las Americas Cancer Institute and performed by the Cardiology Unit of the Las Americas Clinic. Patients treated with AC had a mean duration of  $1.5 \pm 0.5$  months. Subsequently, TRZ was initiated a median of 21 days (20 to 23 days) after completion of AC treatment and administered for 12 months (11 to 13 months). All patients underwent at least five echocardiograms: T-1 before treatment with AC, T0 shortly after completion of AC and before initiation of TRZ, T1 at three months (4-6 months) after initiation of TRZ, T2 at six months (6-8 months), T3 at nine months (9-10 months), and T4 at 12 months (12-13 months).

Data were collected directly from the electronic medical record by study co-investigators trained by the principal investigator, an oncologist, and a cardiologist, who clarified any concerns to avoid information bias. A standardized electronic form followed the protocol approved by the institution's ethics committee with minute number 175, October 11, 2021.

Echocardiographic acquisition was performed in the Americas Clinic Database in the Cardiology Department using transthoracic echocardiographic with commercially available equipment (iE33, Philips Medical Systems, Andover). Readers were blinded to the subjects' echocardiographic examination time points, medical history, and treatments. Only left ventricular ejection fraction (LVEF) and global longitudinal strain (GLS) were recorded.

According to the consensus of the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging (ASE/EACVI)<sup>12,13</sup>, asymptomatic cardiotoxicity is defined as a  $\geq 10\%$  reduction in LVEF% to  $< 50\%$



without signs or symptoms. Heart failure or symptomatic cardiotoxicity is defined as any  $\geq 5\%$  reduction in LVEF% to  $< 50\%$  with signs or symptoms of heart failure. The abnormal LVEF for our institution is  $< 55\%$  by expert consensus.

However, in the most recent guidelines on cardio-oncology from the European Society of Cardiology<sup>14</sup>, symptomatic cardiotoxicity was defined as a reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF) associated with symptoms (dyspnea, ankle edema, or fatigue) or signs (elevated jugular venous pressure, pulmonary crackles, or peripheral edema) of heart failure, which was divided into four levels of management: Mild; symptoms that do not require intensive therapy. Moderate; requires intensive outpatient heart failure therapy. Severe: Requires hospitalization. Very severe: Requires inotropic support and intensive care unit management. Patients who presented cardiotoxicity with CA followed by TRZ received cardioprotective treatment (ACE inhibitors and beta-blockers).

Asymptomatic cardiotoxicity (no signs or symptoms of heart failure) is also divided into three categories: Mild, when there is a reduction in GLS  $>15\%$  and new LVEF  $\geq 50\%$ <sup>10,11</sup>, or/and further elevation of cardiac biomarkers. Moderate, when the new LVEF is between 40-49% with a reduction of  $\geq 10\%$  of the initial LVEF, or when the LVEF reduction is  $<10\%$  and presents with a decrease in GLS  $>15\%$  or new elevation of cardiac biomarkers. Severe, when the new LVEF is  $<40\%$ .

Continuous variables with normal distribution were presented as mean  $\pm$  SD, those with non-normal distribution were summarized as median (interquartile range (25 to 75)), and categorical variables were presented as percentages. Differences in continuous data between patients with and without cardiotoxicity were compared using Student's t-test, t-test, or Wilcoxon rank for nonparametric variables. Categorical variables were compared using the chi-squared test. One-way ANOVA

analysis for repeated measures was used to compare significant differences in continuous longitudinal echocardiographic parameters. To correlate continuous variables, differences and final values of LVEF and GLS with CS, scatter plots and ROC curves were used to correlate both diagnostic tests.

In addition, survival analysis for CT was performed using the Kaplan-Meier curve for patients with risk factors. The differences between the survival curves were considered statistically significant by the Long Rank test, with a p-value of less than 0.05. The dependent variables were the time and occurrence of CT observed during the first 12 months of TRZ treatment, for which associations were sought with Cox proportional hazards analysis. Analysis was performed using univariable and multivariable Cox regression models. Factors associated with CT were identified using variables with HR greater than one in the multivariate and p-values less than 0.05. Analyses were performed using the Jamovi Project 2022 statistical package, version 2.3.

## Results

Patient characteristics and follow-up: Two hundred and five patients with newly diagnosed breast cancer treated with AC followed by TRZ and serial echocardiograms were followed for 12 months (11 to 13 months). Baseline clinical characteristics are summarized in Table 1. According to the American Society of Echocardiographic, forty-six patients (22%) developed CT (cardiotoxicity) with a median time of 9 months (8 to 11 months). Meanwhile, for the new European Society of Cardiology cardiotoxicity criteria, which include GLS changes, eighty-five patients (41%) developed CT at a median time of 7 months (6 to 8 months) after the start of TRZ chemotherapy. Of these, 46% were asymptomatic and 54% had symptoms of mild heart failure. Similarly, 72% were on cardioprotective management (ACEI and beta-blocker).

**Table 1.**

General characteristics of the population with and without the event.

Variable	without Cardiotoxicity n= 121	Cardiotoxicity n = 84	P
Age (years) * II	51.3 (49-54)	52.4 (49-55)	0.54
BMI(kg/m <sup>2</sup> ) † §	27 (24-30)	26 (23-29)	0.67
BSA (m <sup>2</sup> ) † §	1.7 (1.6-1.8)	1.65 (1.6-1.8)	0.16
LVEF initial † II	60 (60-62)	62 (60-65)	0.001
GLS initial † II	-20.1 (-19; -22)	-21.6 (-20; -23)	0.002
LVEF final † II	60 (60-64)	55 (53-60)	0.001
GLS final † II	-20 (-19; -22)	-18 (-16; -19)	0.001
DIF LVEF † II	0 (0; 5)	-10 (-8; -15)	0.001
DIF GLS † II	0 (-5; 5)	-17 (-15; -22)	0.001
SAH ‡	41 (64)	23 (36)	0.32
Type II DM ‡	18 (72)	7 (28)	0.15
Dyslipidemia ‡	31 (59)	22 (41)	0.93
Obesity (BMI >30) ‡	33 (67)	16 (33)	0.17
Smoking ‡	18 (56)	14 (44)	0.73
Alcohol drinker	7 (58)	5 (42)	0.96
PSHD ‡	8 (44)	10 (56)	0.18
Previous arrhythmias ‡	4 (50)	4 (50)	0.59
PCHD ‡	1 (25)	3 (75)	0.16
COPD ‡	4 (67)	2 (33)	0.69
CKD ‡	0 (0)	1 (100)	0.22
Right breast CA ‡	64 (63)	38 (37)	0.28
Left breast CA ‡	57 (55)	46 (45)	0.28
Stage I	18 (47)	20 (53)	0.28
Stage II	61 (62)	37 (38)	0.28
Stage III	41 (59)	28 (41)	0.28
Radiotherapy BL	103 (50)	46 (45)	0.28
Radiotherapy + T Boost BL	22 (48)	24 (52)	0.08
Total anthracycline dose (mg/m <sup>2</sup> ) † §	400 (382-440)	400 (376-432)	0.76
Total trastuzumab dose (mg/m <sup>2</sup> ) * II	7238 (6960-7516)	6722 (6342-7101)	0.98
Cardiotoxic asymptomatic moderate		4 (5)	
Cardiotoxic asymptomatic mild		35 (41)	
Cardiotoxic symptomatic mild		46 (54)	
Received cardioprotection		61 (72)	

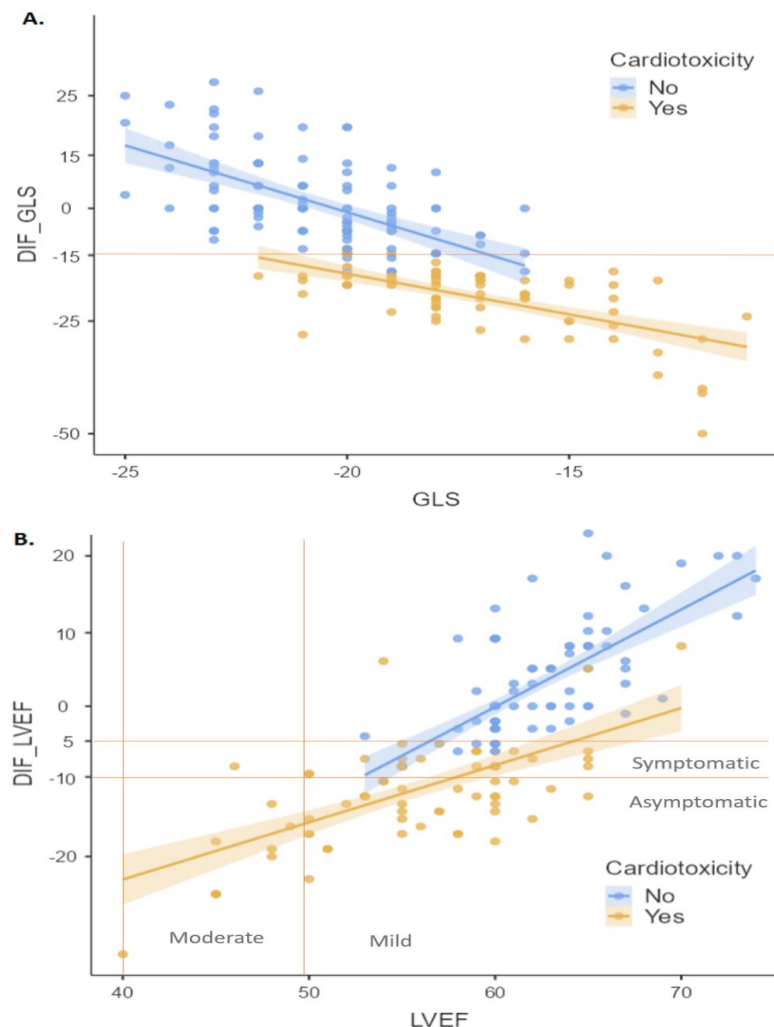
\* Mean (confidence interval 95%); † Median (25th - 75th Percentile); ‡ N (%); BSA: Body Surface Area; BMI: Body Mass Index; HR: Heart Rate; EF: Ejection Fraction; GLS: Global Longitudinal Strain SAH: Systemic Arterial Hypertension; DM: Diabetes Mellitus; PSHD Previous structural heart disease; PCHD: Previous coronary heart disease; CA: Cancer; Chemo: Chemotherapy; bpm: beats per minute. Categorical variables were compared using the chi-square test ‡, p-value ≤ 0.05. Continuous variables were compared using Mann Whitney U test § or Student t test II, p-value ≤ 0.05.

According to echocardiographic parameters during follow-up, 75 patients had a difference of 15% or more from baseline LVEF compared to the control group, while 10 patients had a difference of 10%-14% from baseline LVEF with changes >5% in LVEF and symptoms such as dyspnea or fatigue. In addition, 46 patients had changes >10% and 36 patients had changes between 5% and 10% of LVEF, respectively. Eleven patients had changes in LVEF >10% after AC management without affecting the final EC results (HR: 0.8 95% CI:0.4-1.6 p:0.52).

The correlation of the values between the difference of GLS and LVEF with the final values of GLS and LVEF had an inversely proportional relationship; the greater the negative difference, the lower the absolute value of GLS or LVEF. The distribution and the difference between the groups with and without CT are shown in Figure 1. The lowest point of change in LVEF was 40%, while GLS decreased to -12%; this change was observed five months after the start of TRZ - none of the echocardiographic parameters returned to their pre-chemotherapy values.

**Figure 1.**

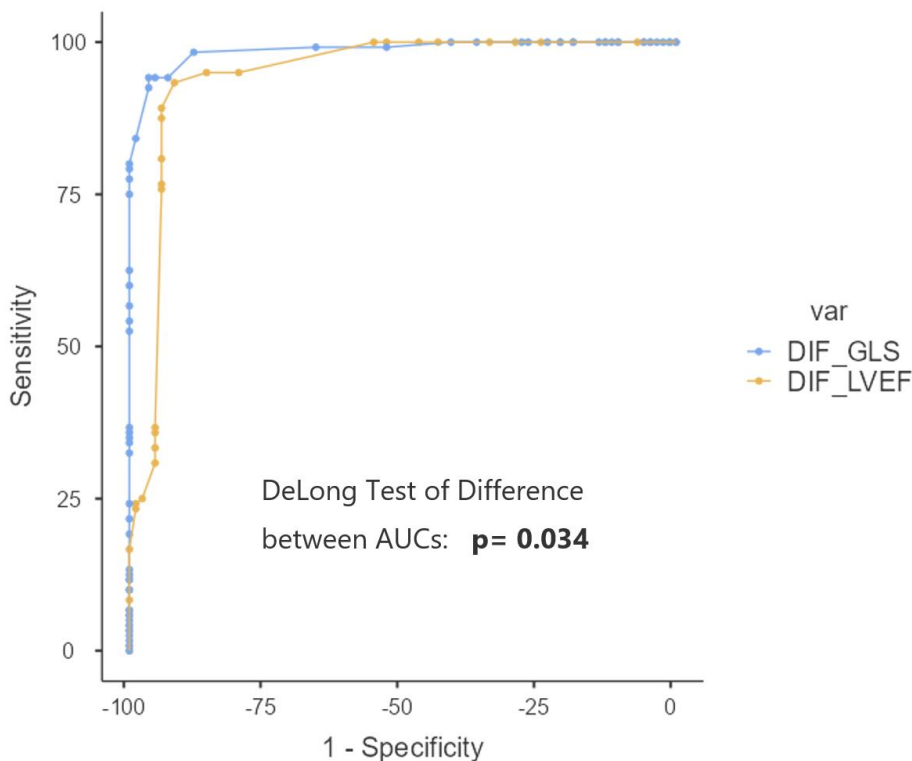
Illustrating the difference between the groups with and without cardiotoxicity. **A.** percentage reduction in left ventricular global longitudinal strain (GLS) variation with standard error. **B.** percentage reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF) variation with standard error. Symptomatic (patients with any of the following symptoms such as dyspnea, chest pain, fatigue).



When comparing the efficiency of diagnostic tests in predicting cardiotoxicity or CT, a larger area under the curve was observed for GLS (AUC: 0.987) at a cut-off of >15%; it had a sensi-

tivity of 99% and a specificity of 66%. While LVEF (AUC: 0.945) with a cut-off point >10% showed a sensitivity of 100% and a specificity of 47%, being highly sensitive and not very specific, Figure 2.

**Figure 2.**  
ROC Curve: Combined between LVEF AND GLS



Furthermore, the probability of not having the disease when the diagnostic test result is negative or negative predictive value (NPV) improves with the cut-off points established for diagnosis (reduction >15% GLS and >10% LVEF). In comparison, the probability of having the disease if the diagnostic test result is positive or positive predictive value (PPV) improves with lower cut-off points (reduction >13% GLS and

>5% LVEF) associated with clinical symptoms of heart failure. Similarly, the Youden index (as a cutoff point determining the highest sensitivity and specificity together) was high in those with a higher PPV, with similar test performance for GLS and LVEF. However, the performance for GLS was higher in detecting those who were truly healthy or had a higher NPV. Table 2.

**Table 2.**

Comparison of validity, reliability and security between LVEF and GLS.

	Cut point	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden's index	AUC	Metric Score
DIF LVEF	-5	93	92	94	91	0.85	0.945	1.85
	-7	95	80	87	92	0.75	0.945	1.75
	-10	100	47	73	100	0.47	0.945	1.47
DIF GLS	-15	99	66	80	98	0.65	0.987	1.65
	-14	98	88	92	97	0.87	0.987	1.87
	-13	94	93	95	92	0.87	0.987	1.87

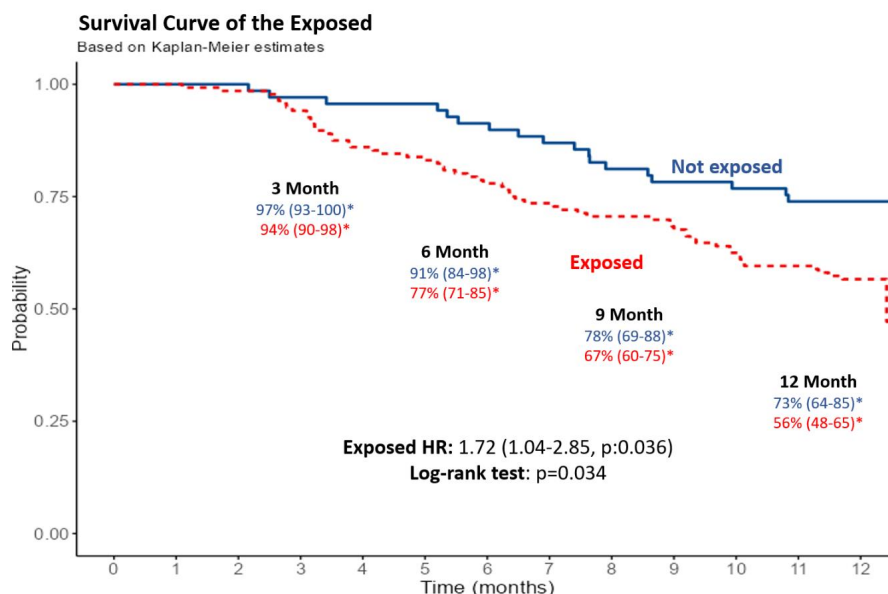
On the other hand, when performing the univariate analysis in the Cox regression, the variables over 65 years of age, radiation to the left breast plus boost therapy or boost therapy, history of arrhythmia, structural heart disease, smoking, alcoholism, dyslipidemia, behaved as risk factors without having statistical significance; except with previous coronary disease, finding a strong significant association HR: 3.3 (1.03-10.5; p:0.044). (See supplementary material).

factors were 1.7 times more likely to present with CT in the first year than those without such exposure. This was a statistically significant difference for a log-rank test p:0.034. It was also evident that approximately 23% of those exposed had CT at six months, while this increased to 44% at one year, a much lower figure in those not exposed, 9% and 27% respectively. Total events GLS: 85, of which 20 were for the non-exposed for the exposed and 65 for the exposed. \* 95% confidence interval. GLS: Global Longitudinal Strain. Figure 3.

Therefore, the Kaplan-Meier curve showed that patients exposed to one or more of the above

**Figure 3.**

Survival between groups exposed and not exposed to one or more of the risk factors for developing cardiotoxicity.



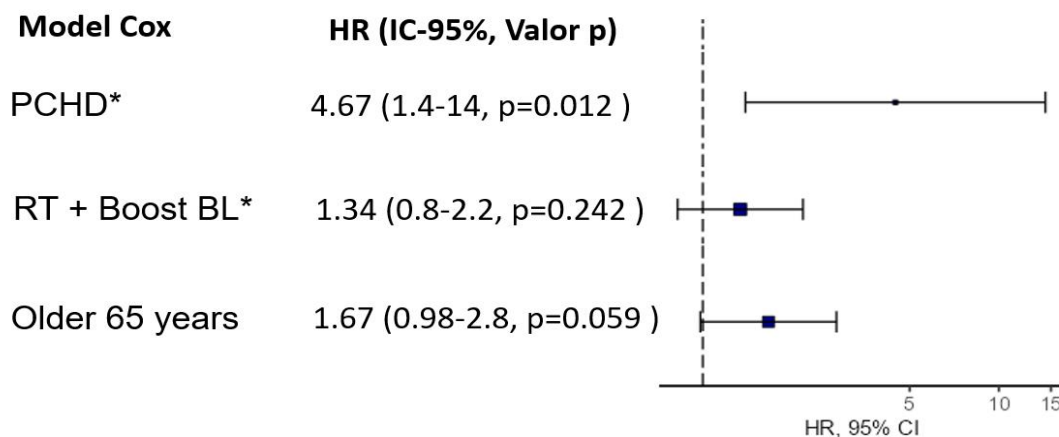
Note: Groups not exposed (n=69) and exposed (n=136).

Finally, when multivariate Cox regression was performed, a history of coronary artery disease increased the HR to 4.67 times when associated with women over 65 years of age (HR:1.67)

and radiotherapy plus booster therapy to the left breast (HR:1.34). Statistically significant for coronary artery disease. Figure 4.

**Figure 4.**

Predictive variables of cardiotoxicity with Cox regression model.



Note: \*PCHD: Previous coronary heart disease; RT + T Boost BL: Radiotherapy and therapy boost left breast.

## Discussion

The present study analyzed the echocardiographic changes (LVEF and GLS) to determine the incidence of cardiotoxicity in women with breast cancer treated with AC followed by TRZ and found a higher incidence (41%) using the current criteria of the Cardio-Oncology Task Force of the European Society of Cardiology (ESC). Meanwhile, according to the American Echocardiographic Society criteria, the incidence was 22%. This is similar to other studies where the incidence increases with prior use of anthracycline and cyclophosphamide, which can be as high as 20-30%<sup>6,9</sup>. Likewise, the median occurrence of CT was analyzed, finding that the GLS is the echocardiographic parameter first changed before the LVEF is changed, seven months and nine months, respectively.

In addition, when evaluating the efficiency of both tests, in the ROC curve, a statistically significant difference was found in the area under the curve (AUC), which was 0.98 with an

optimal cut-off point for GLS ( $\geq -14\%$ ), revealing a superior performance due to its high sensitivity: 98% and specificity: 88%. Meanwhile, for LVEF, AUC: 0.94 with a cut-off of ( $\geq -10$ ), a highly sensitive (100%) and not very specific (47%) test was found. Similarly, a cohort study in Egypt in 2019 found an AUC: 0.98 with an optimal cut-off point for GLS ( $-18\%$ ) with a sensitivity of 92.5% and specificity of 83%, with 30% trastuzumab-induced cardiotoxicity between 6-9 months diagnosed with a reduction in LVEF  $\geq 10\%$ <sup>15</sup>.

The risk factors first analyzed in the Cox regression and grouped as exposure variables (history of coronary artery disease, structural heart disease, arrhythmia, smoking, age >65 years, and radiotherapy to the left breast) had a 1.7-fold risk of developing an event during the first year with TRZ; these factors are also described in the 2022 ESC guidelines and other similar studies<sup>14,18</sup>.

In addition, other risk factors such as dyslip-



idemia, smoking, alcohol, and previous structural heart disease had an HR greater than 1, as described in several studies<sup>19</sup>. In the multivariate analysis with Cox regression, we found that the risk of cardiotoxicity increased sevenfold in women older than 65 years, with a history of coronary artery disease and exposed to radiotherapy to the left breast plus booster therapy to the tumor bed, becoming a significant predictive factor for the clinician in the follow-up and monitoring of these patients exposed to AC followed by TRZ, especially in those with a low LVEF<sup>19, 21</sup>. It is important to emphasize that patients with significantly altered values of both parameters (GLS and LVEF) were not able to return to the initial values<sup>8</sup>.

Overall, 72% of patients were receiving cardioprotective treatment. However, there is conflicting evidence that ACEIs/ARBs and beta-blockers provide substantial cardioprotection against decline in LVEF. One issue that limits the direct comparison of these studies is the differences in the definition of primary and secondary outcomes and the method of measurement. Other studies have used only echocardiography and have not relied on central laboratory assessments. This effect was modest, probably due to the unselected patient populations and the treatment of low-risk individuals<sup>20</sup>.

On the other hand, this study has certain limitations. It is a study from a leading oncology center with a secondary source of clinical history in collaboration with oncologists and cardiologists, which may not reflect all oncology centers performing this treatment in the population with HER2-positive breast cancer. All patients were previously treated with four cycles of anthracyclines, and the follow-up was one year from the start of TRZ, so that conclusions can only be drawn for this population. In addition, we did not obtain data on troponin levels as a biomarker of heart disease in this study.

## Conclusions

This study is one of the first to propose, based on COX models, the prediction of early cardiotoxicity in patients with HER-2 positive breast cancer in stages I-III, operated on with AC followed by TRZ, monitored with parameters echocardiographic tests (GLS and LVEF) for one year, in a reference oncology center in Colombia. Characteristically, patients over 65 years of age with previous coronary artery disease, exposed to radiotherapy in the left breast, have a higher risk of early cardiotoxicity than those who did not have these factors.

These models must be validated in the different institutions of the country, which would achieve valid national registries; in addition, we could advance aid and corrective measures to current health policies, strengthening the joint work between oncologists and cardiologists for early detection and the prevention of long-term catastrophic events.

## Thanks

To the patients who agreed to participate in the study, our most fraternal gratitude to Las Americas Cancer Institute and Las Americas Clinic cardiology group for supporting this initiative.

## 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

No funding or contributions were received to carry out this study.

## Conflict of interests

Authors declare no conflict of interest in carrying out this study.

## Author's Bio

Ángel Medina. Médico Epidemiólogo, Máster en Economía de la Salud Universidad CES, Medellín, Colombia.

José Fidel Tatis. Profesional en gerencia en sistemas de información en salud, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Rodolfo Gómez. Médico y Cirujano. Especialización en Oncología Clínica.

Nicolás Lopera. Médico y Cirujano

Alexis Llamas. Médico y Cirujano. Especialización en Cardiología.

Nicolás Jaramillo. Médico y Cirujano. Especialización en Cardiología.

## References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* [internet] 2021; 71(3):209-249. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* [internet] 2019 22; 321(3):288-300. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama>
3. Kong CY, Guo Z, Song P, Zhang X, Yuan YP, Teng T, Yan L, Tang QZ. Underlying the Mechanisms of Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity: Oxidative Stress and Cell Death. *Int J Biol Sci.* [internet] 2022;18(2):760-770. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijbs.65258>
4. Keshavarzian E, Sadighpour T, Mortazavizadeh SM, Soltani M, Motevalipoor AF, et al. Prophylactic Agents for Preventing Cardiotoxicity Induced Following Anticancer Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *RevRecent Clin Trials.* [internet] 2023; 18(2):112-122. Available from: <https://doi.org/10.2174/15744887118666230118102252>
5. Ruiz-Mori E, Ayala-Bustamante L, Burgos-Bustamante J, et al. Cardiotoxicidad por quimioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2012-2016. *HorizMéd Lima.* [internet] 2017; 17(3):24-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2017.v17n3.05>
6. Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Res Treat.* [internet] 2019; 177(2):237-250. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05303-y> PMID: 31165940; PMCID: PMC6661020.
7. Tarantini L, Cioffi G, Gori S, Tuccia F, Boccardi L, Bovelli D, Lestuzzi C, Maurea N, Oliva S, Russo G, Faggiano P; Italian Cardio-Oncologic Network. Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. *J Card Fail.* [internet] 2012; 18(2):113-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.10.015>. PMID: 22300778
8. Fei HW, Ali MT, Tan TC, Cheng KH, Salama L, Hua L, Zeng X, Halpern EF, Taghian A, MacDonald SM, Scherrer-Crosbie M. Left Ventricular Global Longitudinal Strain in HER-2 + Breast Cancer Patients Treated with Anthracyclines and Trastuzumab Who Develop Cardiotoxicity Is Associated with Subsequent Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiographic.* [internet] 2016; 33(4):519-26. Available from: <https://doi.org/10.1111/echo.13168> Epub 2016 Mar 16. PMID: 26992012
9. Lax J, Piñeiro D. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Versión resumida. *Rev Argent Cardiol.* [internet] 2013; 81(6):530-6. Available from:



- <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v8i1.i6.3537>
10. Iana JC, Galderisi M, Barac A, et al: Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* [internet] 2014;27:911–939. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012> PMID: 25172399
  11. Sengupta PP, Northfelt DW, Gentile F, Zamorano JL, Khandheria BK. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. *Mayo Clin Proc.* [internet] 2008; 83(2):197-203. Available from: <https://doi.org/10.4065/83.2.197> PMID: 18241629.
  12. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* [internet] 2019;4(10):1007-1018. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2952> PMID: 31433450; PMCID: PMC6705141.
  13. Arciniegas Calle MC, Sandhu NP, Xia H, Cha SS, Pellikka PA, Ye Z, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiographic predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC Cancer.* [internet] 2018;18(1):1037. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4935-z> PMID: 30359235; PMCID: PMC6203211.
  14. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal,* [internet] 2022; 43(41): 4229–4361. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
  15. El-Sherbeny WS, Sabry NM, Sharbay RM. Prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *J Echocardiogr.* [internet] 2019; 17(2):76-83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12574-018-0394-4> Epub 2018 Aug 11. PMID: 30099714.
  16. Abouegylah M, Braunstein LZ, Alm El-Din MA, et al. Evaluation of radiation-induced cardiac toxicity in breast cancer patients treated with trastuzumab-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* [internet] 2019; 174:179–185. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5053-y> PMID: 30478787. PMCID: PMC8590794.
  17. Cao L, Hu WG, Kirova YM, et al. Potential impact of cardiac dose-volume on acute cardiac toxicity following concurrent trastuzumab and radiotherapy. *Cancer Radiother.* [internet] 2014; 18:119–124. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.01.001> PMID: 24642505.
  18. Bergom C, Bradley JA, Ng AK, Samson P, Robinson C, Lopez-Mattei J, Mitchell JD. Past, Present, and Future of Radiation-Induced Cardiotoxicity: Refinements in Targeting, Surveillance, and Risk Stratification. *JACC CardioOncol.* [internet] 2021 21;3(3):343-359. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2021.06.007> PMID: 34604796; PMCID: PMC8463722.
  19. Jawa Z, Perez RM, Garlie L, Singh M, Qamar R, Khandheria BK, Jahangir A, Shi Y. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* [internet] 2016 Nov;95(44):e5195. Available from: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005195> PMID: 27858859; PMCID: PMC5591107.
  20. Padeigimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med.* [internet] 2020 Jan;30(1):22-28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.006> PMID: 30745071; PMCID: PMC7287268.

21. Koulaouzidis G, Yung AE, Yung DE, Skonieczna-Żydecka K, Marlicz W, Koulaouzidis A, Charisopoulou D. Conventional cardiac risk factors associated with trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *CurrProblCancer*. [internet] 2021 Oct;45(5):100723. Available from: <https://doi:10.1016/j.currproblcancer.2021.100723> PMID: 33726923.

### Supplementary Material.

Variables associated with cardiotoxicity in the univariate analysis.

Variables	HR	(IC-95%)	p
Olderage 65 years	1.3	(0.75-2.2)	0.356
Radiotherapy BL	1.1	(0.73-1.75)	0.595
Radiotherapy + T Boost BL	1.3	(0.82-2.16)	0.244
PSHD*	1.9	(0.96-.3.64)	0.064
PCHD*	3.3	(1.03-10.5)	0.044
Cardiacarrhythmia	1.5	(0.56-4.2)	0.406
Smoking	1.3	(0.72-2.3)	0.387
Dyslipidemia	1.1	(0.7-1.87)	0.591
Alcohol drinker	1.2	(0.47-2.9)	0.736

Note: \*PSHD Previous structural heart disease; PCHD: Previous coronary heart disease. Radiotherapy + T Boost BL: Radiotherapy and Therapy Boost Left breast.

## Ingesta diaria de líquidos y uso de hidroxiurea en pacientes con enfermedad falciforme de un centro de referencia de Cartagena de Indias, Colombia

Daily fluid intake and use of hydroxyurea in patients with Sickle Cell Disease from a Reference Center in Cartagena de Indias, Colombia.

» Óscar Giovanni Iglesias Jiménez<sup>1</sup>

» Rita Magola Sierra Merlano<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia

Recibido el 6 de marzo de 2024; aceptado el 15 de octubre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.689>

### Resumen

En la enfermedad falciforme (EF) la ingesta de líquidos es determinante porque la deshidratación incrementa la polimerización de la HbS y la aparición de crisis vasooclusivas (CVO). El uso de hidroxiurea (HU) en EF ha demostrado aumento en la supervivencia y reducción de complicaciones. **Objetivos:** comparar la ingesta diaria de líquidos y el uso de HU de manera independiente en una población con EF con las recomendaciones científicas, determinar cumplimiento terapéutico y diferencia entre sexos. **Métodos:** estudio transversal y analítico. **Resultados:** los hombres tuvieron ingesta de líquidos mayor con diferencia cerca de 0.5 L comparado con las mujeres,  $p=0.003$ . El 16 % de la muestra ingirió más de 3 litros al día. El 78.5 % de la muestra tenía indicada la HU y la usaban 42.2 % de las mujeres y 25.8 % hombres,  $p=0.09$ . El promedio de ingesta de líquidos fue de 1.92 L/día, más bajo en 1.5 litros que la recomendación de ingesta para la EF,  $p<0.05$ . El promedio de dosis de 14.86 mg/kg/día de los 35 pacientes con HU no mostró diferencia estadística en comparación con la dosis estándar de inicio recomendada,  $p=0.88$ . **Conclusiones:** la ingesta de líquidos diaria fue subóptima y constituyó el 54.8 % de los requerimientos recomendados. Se determinó que hubo subutilización de HU debido a falta de indicación. La baja ingesta de líquidos o el uso de HU no tuvieron asociación con factores como edad, género, escolaridad y zona de vivienda. Las diferencias de sexo muestran una mayor frecuencia de síndrome torácico agudo (STA) y uso de HU en la población femenina con EF, hallazgos opuestos a lo documentado en otras cohortes.

**Palabras clave:** enfermedad falciforme; deshidratación; hidroxiurea; uso terapéutico; sexo.

\* **Autor para correspondencia:** Oscar Iglesias. Médico especialista en Medicina Interna, Universidad de Cartagena.

**Correo electrónico:** [oiglesiasj@unicartagena.edu.co](mailto:oiglesiasj@unicartagena.edu.co)

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.689>

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

In sickle cell disease (SCD), fluid intake is decisive because dehydration increases the polymerization of HbS and the appearance of vaso-occlusive crisis (VOC). The use of hydroxyurea (HU) in SCD has shown an increase in survival and reduction of complications. **Objectives:** Compare the daily fluid intake and the use of HU independently in a population with FD with scientific recommendations, determine therapeutic compliance and difference between sexes. **Methods:** Cross-sectional and analytical study. **Results:** Men had higher fluid intake by a difference of about 0.5 L compared to women,  $p= 0.003$ . 16% of the sample ingested more than 3 liters per day. 78.5% of the sample had HU indicated and 42.2% of women and 25.8% of men used it,  $p= 0.09$ . The average fluid intake was 1.92 L/day, 1.5 liters lower than the intake recommendation for PE,  $p<0.05$ . The average dose of 14.86 mg/kg/day of the 35 patients with HU showed no statistical difference compared to the standard recommended starting dose,  $p= 0.88$ . **Conclusions:** Daily fluid intake was sub-optimal and constituted 54.8% of the recommended requirements. It was determined that there was underuse of HU due to lack of indication. Low fluid intake or the use of HU had no association with factors such as age, gender, education, and living area. Sex differences show a higher frequency of acute chest syndrome (ACS) and HU use in the female population with SCD, findings opposite to what has been documented in other cohorts.

**Keywords:** Sickle cell disease; dehydration; hydroxyurea; therapeutic use; sex.

## Introducción

La enfermedad falciforme (EF) agrupa desórdenes hereditarios caracterizados por la polimerización de la hemoglobina S (HbS) durante la desoxigenación y el transporte de oxígeno ineficiente de los tejidos afectados.<sup>1</sup> Algunos pacientes con EF presentan genotipos de alto riesgo con anemia falciforme (ACF): homocigotos para hemoglobina S y dobles heterocigotos que combinan la HbS con un subtipo severo de  $\beta$ -talasemia: HbS/ $\beta^0$ . Estos casos presentan anemia hemolítica y crisis de vasooclusión (CVO), dolor, daño orgánico y mortalidad prematura.<sup>2</sup> La variante hemoglobinopatía SC (HbSC) y el subtipo de  $\beta$ -talasemia: HbS/ $\beta^+$  tienen EF leve con menos complicaciones.<sup>3</sup> En la EF, la deshidratación ya sea por disminución de la ingesta o aumento de pérdidas (actividad física intensa, pérdidas insensibles, poliuria, altas temperaturas o baja humedad atmosférica) reduce el volumen plasmático, eleva la viscosidad sanguínea y la polimerización de la HbS con el aumento de las CVO.<sup>4,5</sup> En la EF la muerte súbita se asocia al ejercicio intenso diez a treinta veces más que

en la población general, relacionándose con el grado de deshidratación.<sup>6</sup> La recomendación de los Estándares de Cuidado Clínico del Reino Unido (ECCRU) de líquidos en adultos con EF, es de tres a cuatro litros por día<sup>7</sup> y 1 a 1.5 veces más en CVO.<sup>8</sup>

La diversidad en la expresión clínica de la EF no sólo se explica por la numerosa cantidad de genotipos y haplotipos que la subyacen, puesto que individuos con mutaciones genéticas similares exhiben diferentes grados de severidad,<sup>9</sup> y factores ambientales, diferencias sociales y económicas pueden influenciar las variaciones. En la EF las diferencias de sexo están menos estudiadas. Los estudios muestran que los hombres tienen complicaciones más graves y menor supervivencia; Platt y colaboradores encontraron un promedio de muerte a la edad de 42 años en hombres comparada con 48 años en mujeres.<sup>10</sup> En series más recientes la esperanza de vida es de 80 años en mujeres asociada al apoyo familiar, atención médica y estilo de vida saludable.<sup>11</sup> Este comportamiento es por lo general inverso al de los hombres que consultan tardíamente.<sup>12</sup>

La hidroxíurea (HU) se usa hace 40 años en la inducción farmacológica de hemoglobina fetal (HbF) e inhibición de la polimerización intracelular de HbS.<sup>13</sup> Hay evidencia de la eficacia y seguridad de la HU en EF con reducción de complicaciones como: CVO, dolor y síndrome torácico agudo (STA).<sup>14</sup> La HU fue aprobada por la Federación de Drogas Americana (FDA por sus siglas en inglés) en 1998 para el tratamiento de adultos con ACF con crisis moderadas a severas<sup>15</sup> y en 2007 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), para el uso en niños y adultos con síndromes falciformes.<sup>16</sup> El uso de la HU en EF mostró aumento en la supervivencia y disminución en las hospitalizaciones y transfusiones.<sup>17</sup>

La HU en EF mostró seguridad en dosis máxima tolerada (MDT) hasta 25-30 mg/kg/día en los estudios REACH (2018) y NOHARM MTD (2020), con disminución significativa de mortalidad en África Subsahariana, al compararse con la dosis de 15-20 mg/kg/día.<sup>18,19</sup> La HU en EF fue costo-efectiva en países de altos y bajos recursos,<sup>20</sup> informando baja utilización y adherencia al tratamiento, posiblemente multicausal por falta de conocimiento de los beneficios por prescriptores y pacientes.<sup>21</sup> El Panel de Expertos del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones, y la Sangre (NHLBI, sigla en inglés) del 2014 recomendó el uso de HU en adultos con EF y CVO, anemia sintomática, STA o accidente cerebrovascular (ACV). Al igual que en la ACF, en los genotipos de menor riesgo como la HbSC, con evidencia baja, la indicación es a criterio médico de compromiso en la calidad de vida.<sup>22</sup>

El objetivo de este estudio de vida real es comparar en una población con EF de un centro hospitalario del Caribe colombiano, dos recomendaciones basadas en la evidencia de manera independiente: ingesta diaria de líquidos y uso de HU, evaluando diferencias en sexos y el cumplimiento y factores sociodemográficos asociados.

## Materiales y métodos

Estudio unicéntrico, transversal de 107 participantes, 62 hombres y 45 mujeres mayores de 18 años con diagnóstico EF por clínica y electroforesis de hemoglobina, atendidos en un centro hospitalario de Cartagena, Colombia, entre enero de 2016 a enero de 2022. Por búsqueda de diagnóstico de la EF identificado por los códigos en el archivo de la institución, se seleccionaron las historias clínicas, seguido del diligenciamiento del formato de recolección con información sociodemográfica y clínica de interés para la investigación: fecha y lugar de nacimiento, sexo y subtipo de EF. A partir de estos datos, se incluyeron los participantes con indicación de HU y se excluyeron los subtipos de EF sin indicación para este tratamiento.

Posteriormente, se realizó una entrevista telefónica o presencial para cuantificar el número total de vasos o platos con fluidos ingeridos en 24 horas (un día) que incluyó: agua, jugos de fruta, café, leche, té, sopas, y otros líquidos. El volumen de un vaso se consideró en 240 mililitros (ml) y el plato hondo en 440 ml. El volumen diario de líquidos ingerido se estimó en litros y corresponde al 80 % de la ingesta de agua total. En esta investigación no se evaluó el 20 % del agua que proviene de la ingesta de sólidos.<sup>23</sup> La dosis de HU formulada se expresó en gramos totales y en mg/kg/día. Adicionalmente, se interrogó al paciente y familiares convivientes (padres, hermanos) sobre las medidas antropométricas, frecuencia de complicaciones agudas y el requerimiento transfusional anual.

Las indicaciones de HU en el tratamiento de la EF que se usaron como referencia para evaluar la adecuada prescripción fueron las del Panel de Expertos de la NHLBI, y la Sociedad Americana de Hematología (ASH, siglas en inglés) de 2014.<sup>15,22</sup> En adultos con ACF y más de tres CVO de dolor moderado a severo en doce meses, se recomienda HU (1A). En adultos con



ACF e historia de STA o anemia sintomática, se recomienda HU (1B). En pacientes con EF, historia de ACV y contraindicación para transfusión crónica se sugiere uso de HU (2B). En adultos con HbS/B+ con tres o más CVO moderadas a severas de dolor en doce meses, se sugiere el uso de HU (2C). En pacientes con HbSC, para la SAH existe evidencia insuficiente para recomendar el uso de HU, mientras la NHBLI considera su uso según criterio médico y dependerá del deterioro de la calidad de vida o la incapacidad para la actividad física por las CVO de dolor.

El promedio de agua total ingerido y la dosis de HU tomada por cada paciente con EF, se comparó con el promedio calculado para el intervalo de volumen de líquidos total ingerido recomendado en los Estándares de Cuidado Clínico del Reino Unido (ECCRU) en la población adulta con EF (3.5 L), y de dosis mínima de inicio (15 mg/kg/día) propuesto por la SAH para un adulto de la misma edad y constitución, por la diferencia de medias se comprobó el cumplimiento terapéutico. La adherencia a HU se evaluó en los participantes con indicación y los subtipos de EF sin indicación fueron excluidos.

### Análisis Estadístico

Utilizando el programa IBM® SPSS® <sup>21</sup>, se estimaron frecuencias relativas y absolutas para cada variable categórica. Se evaluó el comportamiento de los datos luego de aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar el supuesto de normalidad. En el caso de las variables cuantitativas con distribución normal se estimó media y desviación estándar (DE), y mediana y rango intercuartílico (RIC) cuando no se cumplió el supuesto. Para el análisis bivariado, se estimaron las diferencias entre las variables del estudio. Dependiendo de su naturaleza, los cálculos para las variables cuantitativas se realizaron con la prueba t de

Student o U-Mann-Whitney, si cumplían con el supuesto de normalidad o no, respectivamente. En las variables categóricas, se estimaron las diferencias de medias utilizando la prueba de Chi cuadrado. Los resultados se expresaron en OR con un intervalo de confianza al 95 % y un valor p significativo por debajo de 0.05.

### Consideración ética

Previo inclusión en el estudio y recolección de la información se obtuvo autorización del Comité de Investigaciones de la institución, con el compromiso de los autores de considerar la normativa del control ético para la investigación biomédica con seres humanos expresados como Pautas Éticas del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas-UNESCO (CIOMS) 2016 y amparado en motivaciones e interés puro de la especialidad médica y científica.

Este estudio fue avalado por el comité de bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena y, para efectos del reglamento científico de la investigación en salud colombiano (Ley 29 de 1990 y Resolución 008430 de 1993), se clasifica como sin riesgo, pues la revisión de historia clínica y entrevista fueron las fuentes de información utilizadas y no se realizó ninguna intervención sobre las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los participantes.

## Resultados

En el periodo de estudio se registraron 107 participantes con diagnóstico de EF. Las características generales de la muestra se presentan en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 28 años (RIC: 23-35). El promedio del peso fue de 59.6 kg (DE: 9.99), con una diferencia de 1.4 kg entre hombres y mujeres,  $p=0.052$ . El IMC estuvo en el intervalo de normalidad en 68.2 %, con diferencia estadística entre sexos,  $p=$

0.047 y la media de ambos grupos correspondió al intervalo de normalidad de la clasificación de la OMS.<sup>24</sup> El 87.1 % era del departamento de Bolívar y 9.7 % migrantes de Venezuela. El 81.3 % procedió de zona urbanas. El 38 % tenía escolaridad superior a bachillerato. El subtipo de EF más común en hombres y mujeres fue el homocigoto (67.7 % y 71.1 %, respectivamente), seguido por la hemoglobinopatía SC (11.2 %) y las formas dobles heterocigotas de la  $\beta$ -talasemia con subtipo leve “s $\beta$ +\betao” (4.7%). La asociación de la HbS con la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal se reportó en el 2.8 % de los pacientes con EF (Tabla 1).

Los hombres tuvieron ingesta de líquidos mayor con diferencia cerca de 0.5 L comparado con las mujeres,  $p= 0.003$ . El 16 % de la muestra ingirió más de 3 litros al día. La HU la usaban 42.2 % de las mujeres y 25.8 % hombres,  $p= 0.09$ . Las principales complicaciones informadas fueron el STA en 65.9 % de las mujeres y 37.1 % de los hombres,  $p= 0.006$ , el priapismo (25.8 %), la necrosis ósea avascular (24.5 %), el ACV (12.3 %), y las úlceras en miembros inferiores (5.6 %). El 12.1 % de los pacientes tuvo una tasa de transfusión anual mayor a cinco unidades de glóbulos rojos empacados por año y el 48.1 % tuvo un promedio de crisis entre tres a cinco episodios anuales (Tabla 1).

**Tabla 1.**  
Características basales de la muestra de estudio

Características	Hombres (n=62)	Mujeres (n=45)	P	Total (n=107)
Edad, años				
Me (RIC)	27 (22-33)	30 (25-40.5)	0.052	28 (23-35)
Peso, Kg				
Me (DE)	60.2 (9.6)	58.8 (10.47)	0.478	59.6 (9.99)
IMC				
Me (DE)	22.6 (4)	21.1 (2.57)	0.026	21.7 (3.35)
Clasificación de IMC, n (%)				
Delgadez extrema	1 (2.2)	2 (3.2)		3 (5.4)
Delgadez aceptable	5 (11.1)	7 (11.3)		12 (11.2)
Peso normal	26 (57.8)	47 (75.8)	0.104	73 (68.2)
Sobrepeso	11 (24.4)	6 (9.7)		17 (15.9)
Obesidad grado 1	2 (4.4)	0 (0)		2 (1.9)
Lugar de Nacimiento, n (%)				
Cartagena, Bolívar	37 (61.7)	25 (55.6)		63 (60)
Otros municipios de Bolívar	15 (22.2)	13 (28.8)		28 (27.1)
La Guajira	2 (3.2)	1 (2.2)		2 (1.9)
Sucre	2 (3.2)	0 (0)	0.504	2 (1.9)
Córdoba	1 (1.6)	0 (0)		1 (1)
Antioquia	1 (1.6)	0 (0)		1 (1)
Venezuela	4 (6.5)	6 (13.3)		10 (9.7)
Zona de residencia, n (%)				
Urbana	53 (85.5)	34 (75.6)		87 (81.3)

Rural	9 (14.5)	11 (24.4)	0.217	20 (18.7)
Escolaridad, n (%)				
Nula	1 (1.6)	1 (2.2)		2 (1.9)
Primaria incompleta	0 (0)	1 (2.2)		1 (0.9)
Primaria	3 (6.7)	3 (6.7)		7 (6.5)
Bachillerato incompleto	13 (21)	8 (17.8)	0.845	22 (20.4)
Bachiller	22 (35.5)	13 (28.9)		35 (32.4)
Técnico	14 (22.6)	14 (31.1)		28 (25.9)
Profesional	8 (12.9)	5 (11.1)		13 (12)
Subtipo, n (%)				
HbSS	42 (67.7)	32 (71.1)		74 (69.2)
HbSC	8 (12.9)	4 (8.9)		12 (11.2)
HbS/Sβ°	2 (3.2)	3 (6.7)	0.906	5 (4.7)
HbS/Sβ+	6 (9.7)	3 (6.7)		9 (8.4)
HbS/PHHF	2 (3.2)	1 (2.2)		3 (2.8)
HbAS	2 (3.2)	2 (4.4)		4 (3.7)
Ingesta de líquidos/día (n=106)				
L/día, Media (DE)	2.13 (0.82)	1.65 (0.78)	0.003	1.92 (0.83)
< 3 L/día n (%)	48 (78.7)	41 (91.1)		89 (84)
> 3 L/día n (%)	13 (21.3)	4 (8.9)	0.110	17 (16)
Uso de HU n (%)				
Si	16 (25.8)	19 (42.2)		35 (32.7)
No	46 (74.2)	26 (57.8)	0.096	62 (67.3)
Dosis formulada en mg/kg/día, Me (DE)				
< 15 mg/kg/día	15.72 (6.6)	14.14 (4)	0.395	14.86 (5.3)
15-20 mg/kg/día	7 (43.8)	8 (42.1)		15 (42.9)
>20 mg/kg/día	6 (9.7)	9 (20)	0.736	15 (42.9)
>20 mg/kg/día	3 (4.8)	2 (4.4)		5 (14.3)
Uso de ácido fólico, n (%)				
Si	49 (79)	42 (93)		91 (85)
No	13 (21)	3 (6.7)	0.054	16 (15)
Complicaciones previas, n (%) (n=106)				
ACV				
Si	7 (11.3)	6 (13.6)		13 (12.3)
No	55 (88.7)	38 (86.4)	0.769	93 (87.7)
STA, n (%)				
Si	23 (37.1)	29 (65.9)		52 (49.1)
No	39 (62.9)	15 (34.1)	0.006	54 (50.9)
Necrosis avascular ósea, n (%)				
Si	15 (24.2)	11 (25)		26 (24.5)
No	47 (75.8)	33 (75)		80 (75.5)



Priapismo n (%) (n=62)				
Si	16 (25.8)	-		16 (25.8)
No	46 (74.2)	-	N/A	46 (74.2)
Úlceras en miembros inferiores, n (%)				
Si	3 (4.8)	3 (6.7)		6 (5.6)
No	59 (95.2)	42 (93.3)	0.694	101 (94.4)
Promedio de crisis persona/año				
Me (RIC)	3 (1-5)	2.45 (1-4.49)	0.379	2.5(1-5)
0-3, n (%)	39 (62.9)	26 (59.1)		31 (29.2)
>3-5, n (%)	9 (14.5)	8 (18.2)	0.871	51 (48.1)
>5, n (%)	14 (22.6)	10 (22.7)		24 (22.6)
Transfusión sanguínea, persona/año				
Me (RIC)	0 . 2 5	1.47 (0.02-3.7)	0.134	0.57(0.04-2)
< 5 UGRE-año, n (%)	57 (91.9)	36 (81.8)		93 (86.9)
> 5 UGRE-año, n (%)	5 (8.1)	8 (18.2)	0.141	13 (12.1)

Nota: Me= media, DE= desviación estándar, RIC= rango intercuartílico, ACV= accidente cerebrovascular, EF= enfermedad falciforme, HbSS= subtipo homocigoto de la anemia falciforme, HbSC= hemoglobinopatía SC, HbS $\beta$ o= subtipo severo de la  $\beta$ -talasemia, HbS $\beta$ + subtipo leve de la  $\beta$ -talasemia, HU: hidroxiurea, IMC= índice de masa corporal. PHHF= persistencia hereditaria de hemoglobina Fetal, STA= síndrome torácico agudo, UGRE= unidades de glóbulos rojos empacados.

El 73.8 % tuvo genotipos de alto riesgo e indicación absoluta de HU; el 4.5 % en bajo riesgo presentó alguna indicación de uso, es decir, el 78.5 % de la muestra tenía indicada la

HU. Adicionalmente, un caso con HbSC, y otro con rasgo falciforme (HbAS) estaban recibiendo HU sin indicación (Tabla 2).

**Tabla 2.**

Distribución de la muestra de pacientes con EF e indicación de HU según las recomendaciones de la SAH y el NHBLI (2014)

Características	Si n (%)	No (n / %)	Total
Pacientes con EF e Indicación de HU por fenotipo de alto riesgo (HbSS/HbS $\beta$ o)	79 (73.8)	28 (33.2)	107
Pacientes con EF e indicación por frecuencia de crisis o evento de alto riesgo en fenotipo de bajo riesgo (HbS $\beta$ + / HbSC)	5 (4.5)	102 (91)	107
Total de pacientes con EF e indicación de HU	84 (78.5)	23 (21.5)	107
Pacientes con EF y uso actual de HU	35 (41.6)	49 (58.3)	84
Pacientes en uso de HU sin indicación (HbSC/HbAS)	2 (1.8)		107

Nota: HU= hidroxiurea, HbAS= rasgo falciforme, HbSC= hemoglobinopatía SC, HbSS= subtipo homo-cigoto de la anemia falciforme, HbS $\beta$ o= subtipo severo de la  $\beta$ -talasemia, HbS $\beta$ + = subtipo leve de la  $\beta$ -talasemia.

El promedio de ingesta de líquidos fue de 1.92 L/día, más bajo en 1.5 litros que la recomendación de los ECCRU,  $p < 0.05$ . La diferencia persiste al hacer el análisis por sexo, mayor en las mujeres  $\bar{x}$ : 1.67 (IC95 % -2.05-(-1.59),  $p < 0.05$ ) (Tabla 3).

Al comparar el promedio de dosis en los 35 pacientes en tratamiento con HU, con la dosis estándar de inicio no hubo diferencia estadística en la dosis calculada en mg/kg, ni en el total de gramos tomado diariamente. Las mujeres en

**Tabla 3.**

Análisis bivariado del volumen de agua ingerido por hombres y mujeres comparado con el volumen recomendado

Características	Ingesta total de líquidos en pacientes con EF Me (DE)	Estándar de ingesta total de líquidos	Diferencia de medias	IC 95 %	p
Ingesta total de fluidos (L/día)	1.92 (0.83)	3.5	-1.57	-1.53-(-1.41)	<0.05
Sexo					
Hombres	2.13 (0.82)	3.5	-1.36	-1.57-(-1.15)	<0.05
Mujeres	1.67 (0.77)	3.5	-1.82	-2.05-(-1.59)	<0.05

Nota: Me= media, DE= desviación estándar, IC= intervalo de confianza.

**Tabla 4.**

Análisis bivariado del volumen de agua ingerido comparado con el volumen recomendado

Características	No alcanzaron la ingesta total de líquidos diaria recomendada	Alcanzaron la ingesta total de líquidos diaria recomendada	OR	IC 95 %	p
Edad					
<30 años	55 (61.8 %)	12 (70.6 %)	0.67	0.218-2	0.59
>30 años	34 (38.2 %)	5 (29.4 %)			
Sexo, n (%)			2.7	0.84-9.17	0.11
Hombre	48 (53.9 %)	13 (76.5 %)			
Mujer	41 (46.1 %)	4 (23.5 %)			
Escolaridad, n (%)			0.4	0.04-3.3	0.68
Básica y media	77 (86.5 %)	16 (94.1 %)			
Superior	12 (13.5 %)	1 (5.9 %)			
Vivienda, n (%)			2.2	0.68-7.33	0.18
Rural	14 (15.7 %)	5 (29.4 %)			
Urbana	75 (84.3 %)	12 (70.6 %)			

Nota: OR= razón de probabilidad, IC= intervalo de confianza.

promedio fueron numéricamente inferiores en comparación con la dosis mínima estándar de inicio en 0.85 mg/kg, sin significancia estadística,  $p= 0.367$  (Tabla 5).

Al comparar los pacientes subdosificados con los que se alcanzó la dosis estándar mínima recomendada por la SAH, se encontró que factores como la edad, el género, la escolaridad o la zona de vivienda no tuvieron influencia sobre una mejor dosificación de la HU (Tabla 6).

**Tabla 5.**

Análisis bivariado de la dosis de HU recibida por hombres y mujeres comparada con el mínimo de dosis estándar de inicio

Características	Pacientes con EF tratados con HU Me (DE)	Dosis estándar (Me)	Diferencia de medias	IC 95 %	p
Dosis HU formulada (mg/kg/día)	14.86 (5.36)	15	-0.13	-1.94-1.6	0.88
Dosis de HU en gramos/día	0.89	0.90	-0.01	-0.12-0.09	0.81
Sexo					
Hombres	15.72	15	0.72	-2.6-4.1	0.667
Mujeres	14.14	15	-0.85	-2.74-1	0.367

Nota: HU= hidroxiurea, Me= media, IC: intervalo de confianza.

**Tabla 6.**

Análisis bivariado de las variables sociodemográficas sobre la dosis de HU

Caraterísticas	Subdosificados	Dosis estándar mínima de HU	OR	IC 95 %	p
Edad					
<30 años	12 (80 %)	17 (85 %)	0.7	0.121-4.1	1
>30 años	3 (20 %)	3 (15 %)			
Sexo, n (%)			0.9	0.24-3.58	1
Hombre	7 (46.7 %)	9 (45 %)			
Mujer	8 (53.3 %)	11 (55 %)			
Escolaridad, n (%)			6	0.6-56	0.199
Básica y media	14 (93.3 %)	14 (70 %)			
Superior	1 (6.7 %)	6 (30 %)			
Vivienda, n (%)			2.7	0.47-16.34	0.419
Rural	2 (13.3 %)	6 (30 %)			
Urbana	13 (86.7 %)	14 (70 %)			

## Discusión

En este estudio unicéntrico de 107 pacientes con EF en un centro hospitalario de referencia del Caribe colombiano, la ingesta de líquidos diaria fue adecuada en 21.3 % de hombres y 8.9 % de mujeres. En la revisión bibliográfica no encontramos publicaciones en Colombia o Latinoamérica que hubieran estudiado la ingesta de líquidos en población con EF. La indicación de HU fue informada por 78.5 % de los participantes y formulada en 41.6 %; hubo inferioridad frente a lo reportado por Madkhali y colaboradores, quienes encontraron un estatus de 57.6 % de uso de HU en una muestra de 217 participantes con EF en Arabia Saudita.<sup>25</sup>

El volumen promedio de ingesta total de líquidos calculado fue de 1.92 L/día, inferior al promedio de 2.39 L/día obtenido por Hatch et al. (1965)<sup>26</sup> y es el 54.8 % de la recomendación diaria de ingesta adecuada de 3.5 L propuesta para la EF, siendo significativamente inferior con  $p < 0.005$ .<sup>27</sup> Como lo anotamos arriba, las manifestaciones de un balance hídrico negativo son mal toleradas en la EF, llevan a pérdida de peso y deshidratación, y es frecuente encontrar en una CVO que en su mayoría revierten con la hidratación parenteral vigorosa.<sup>28</sup>

La reducción de la mortalidad con el uso de la HU incrementó la supervivencia en EF. En el LaSHS, un estudio prospectivo que comparó 131 casos de EF en adultos tratados con HU con 199 con tratamiento convencional, se comprobó que la administración de HU por 17 años redujo las complicaciones agudas y crónicas. A pesar de que el grupo con HU tenía subtipos más graves de la enfermedad, mayor número de CVO por año y un fenotipo hemolítico severo, alcanzó supervivencia del 86 % comparado con un 65 % del tratamiento convencional ( $p = 0.001$ ). El subtipo HbSS del grupo con HU tuvo supervivencia del 100 % comparado con 10 % del grupo con tratamiento convencional. En el LaSHS los efectos tóxicos de la HU fueron predecibles, leves y de fácil manejo.<sup>29</sup> En este estudio el 78.5

% tuvo al menos una indicación recibir HU y sólo en el 41.6 % se usó, y 2.8 % tomaron HU sin indicación de acuerdo con las recomendaciones de referencia.

Los resultados permiten establecer que en el 85.8 % de los participantes con HU la dosis fue de 15 a 20 mg/kg/día, cinco (14.2 %) escalaron a 20 mg/kg/día, y uno alcanzó 30 mg/kg/día. El  $\bar{x}$  global de dosis de HU en nuestra población fue 14.86 mg/kg/día, sin una diferencia significativa con la dosis inicial estándar recomendada, superior a 13.49 mg/kg/día informado por Adewoyin en Uganda,<sup>30</sup> e inferior al  $\bar{x}$ :16.3 mg/kg/día al año de seguimiento en 930 adultos con EF en ESCORT-HU.<sup>31</sup>

En el análisis bivariado la edad, el sexo, el IMC, la escolaridad y la zona de vivienda no se asociaron con la ingesta de líquidos o el uso de HU, similar a lo documentado por Fowler y colaboradores.<sup>27</sup>

Al hacer el análisis por diferencias de sexo, en este estudio no hubo diferencia estadística en la frecuencia de CVO de dolor entre hombres y mujeres. El hallazgo de STA mayor en las mujeres es excepcional (65.9 % vs. 37.1 %,  $p = 0.006$ ); en la mayoría de investigaciones sugieren más complicaciones en los hombres explicadas por mayor trauma y la actividad física.<sup>32</sup> Nuestro hallazgo es congruente con la mayor frecuencia de uso de HU en mujeres (42.2 % vs. 25.8 %,  $p = 0.09$ ) y difiere a lo informado por Masese et al. con mayoría de hombres (55.4 % vs. 44.6 %,  $p < 0.0001$ ).<sup>33</sup>

El promedio de ingesta de líquidos fue mayor en hombres (2.13 L vs. 1.62 L,  $p = 0.003$ ), similar al cálculo inferido de la cohorte de Hatch (2,61 DE: 0.47 vs. 2.14 DE: 0.47)<sup>26</sup> y es debido a la diferencia constitucional entre géneros tenida en cuenta en las recomendaciones de ingesta adecuada del Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM, siglas en inglés) y de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, siglas en inglés) para población sana, con una diferencia

de 0.5 a 1 litro entre hombres y mujeres.<sup>23</sup> Pero no en la recomendación del ECCRU que sugiere la ingesta superior a los 3 litros de agua de manera global en la población con EF. Es así como, al comparar la ingesta de líquidos para cada género con el estándar, el déficit se presentó en ambos grupos, y fue mayor para las mujeres (diferencia de  $\bar{x}$ : -1.82 L,  $p < 0.05$ ) estimándose un cumplimiento del 47.7 % de la ingesta adecuada para este sexo. En la evaluación del riesgo, el predominio numérico reportado para el género masculino mostró una mayor oportunidad de lograr una ingesta adecuada que no alcanzó el significado estadístico OR: 2.7 (IC95 % 0.84-9.17,  $p = 0.1$ ).

Una dosis inferior a 15 mg/kg/día se registró en el 43.8 % de los hombres, y 42 % de las mujeres,  $p = 0.736$ . Al comparar el promedio de dosis, la diferencia fue mayor para las mujeres (14.14 mg/kg/día) sin alcanzar significado estadístico (diferencia de  $\bar{x}$ : -0.85 mg/kg,  $p = 0.365$ ). Esta inferioridad numérica podría deberse a la variabilidad ponderal en el tiempo o a las limitadas formas de presentación del medicamento en nuestro medio, que dificultan la administración de dosis exactas; sin embargo, debido a la naturaleza transversal de este estudio no es posible tener certeza sobre esta inferencia.

Aunque la eficacia clínica de estas recomendaciones de tratamiento ha sido demostrada, la pobre adherencia y la falta de protocolos de manejo sigue siendo un común denominador en muchas publicaciones de países tercermundistas.<sup>34</sup> Según Acuña et al., en Colombia el poco conocimiento epidemiológico que existe de la EF es el principal obstáculo para la atención oportuna y la intervención efectiva de los afectados. En nuestro país tampoco se cuenta con acciones gubernamentales definidas para la educación y control de esta patología. La atención de la EF en Colombia es considerada dispersa, se realiza principalmente por médicos generales, en ocasiones con escasa adherencia a recomendaciones científicas y no cuenta con un seguimiento apropiado para los pacientes.<sup>35</sup> La

mejor estrategia será la educación de médicos y pacientes con EF en la adopción de estilos de vida, el uso temprano de HU, el escalonamiento de dosis y el seguimiento oportuno.

## Conclusiones

En esta población de pacientes con EF se encontró que la ingesta de líquidos fue subóptima, representando solo el 54.8 % de los requerimientos recomendados. Se determinó que hubo subutilización de HU debido a falta de indicación. La baja ingesta de líquidos o el uso de HU no tuvieron asociación con factores como edad, género, escolaridad y zona de vivienda. La dosis promedio de HU obtenida en los resultados fue ligeramente inferior a la dosis estándar de inicio recomendada, sin diferencia estadística y el escalonamiento a dosis superiores ocurrió en menos del 15 % de los medicados. Las diferencias de sexo muestran una mayor frecuencia de STA y uso de HU en la población femenina con EF, siendo hallazgos opuestos a lo documentado en otras publicaciones.

Los médicos deben ser entrenados en la implementación de estrategias que aseguren la indicación y escalonamiento oportunos de la HU, y deberán garantizar la instrucción de sus pacientes con EF en seguir recomendaciones básicas como una adecuada ingesta de líquidos diaria para la prevención de CVO.

## Limitaciones

Una limitante es que el uso de la evaluación de 24 horas para promediar la ingesta de agua podría ser impreciso para representar la ingesta de agua actual, porque deja de lado cantidades de comidas y bebidas específicas que también pueden aportar un volumen significativo. Otra limitación es ser unicéntrico, lo que limita la generalización de los resultados, aunque esta muestra permitió presentar las diferencias entre grupos y sexos.



## Conflictos de Interés

Los autores del artículo declaran no tener ningún conflicto de interés comercial o personal dentro del marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito y su publicación.

## Colaboraciones

Ambos autores contribuyeron en la adquisición de información, el diseño del artículo y el análisis de los resultados de este estudio.

## Biografía de autores

Óscar Giovanni Iglesias, Médico, Especialista en Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena.

Rita Magola Sierra, Médica, Especialista en Medicina Interna y Reumatología, PhD Ciencias de la Educación, Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina.

## Referencias

1. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sick cell disease. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10091):311–23. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30193-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30193-9)
2. Darbari DS, Sheehan VA, Ballas SK. The vaso-occlusive pain crisis in sick cell disease: Definition, pathophysiology, and management. *Eur J Haematol* [Internet]. 2020 Sep 1;105(3):237–46. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ejh.13430>
3. Ballas S, Kesen M, Goldberg M, Luty G, Dampier C, Osunkwo I, et al. Beyond the Definitions of the Phenotypic Complications of Sick Cell Disease: An Update on Management. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2013 Feb 14;2013:861251. Disponible en: <https://doi.org/10.1100/2012/949535>
4. Sanjay Tewari, Valentine Brousse, Frédéric B. Piel, Stephan Menzel, David C. Rees. Environmental determinants of severity in sickle cell disease. *Haematologica* [Internet]. 2015 Sep 1;100(9 SE-Review Articles):1108–16. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.120030>
5. Nath KA, Hebbel RP. Sick cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2015;11(3):161–71. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.8>
6. Mitchell BL. Sick Cell Trait and Sudden Death. *Sport Med - Open* [Internet]. 2018;4(1):19. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40798-018-0131-6>
7. Sick Cell Society. Sick Cell Society Standards for the Clinical Care of Adults with Sick Cell Disease in the UK [Internet]. 2nd ed. Howard, Jo; Kofie, Anie; Atkin K, editor; 2018, 310 p. Disponible en: <https://www.sicklecellsociety.org/wp-content/>
8. Okomo U, Meremikwu M. Fluid replacement therapy for acute episodes of pain in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Jun 14;6:CD005406. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005406.pub5>
9. da Guarda CC, Yahouédéhou SCMA, Santiago RP, Neres JS dos S, Fernandes CF de L, Aleluia MM, et al. Sick cell disease: A distinction of two most frequent genotypes (HbSS and HbSC). *PLoS One* [Internet]. 2020 Jan 29;15(1):e0228399. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228399>
10. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality In Sick Cell Disease: Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Jun 9;330(23):1639–44. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199406093302303>
11. Ballas SK, Pulte ED, Lobo C, Riddick-Burden G. Case series of octogenarians with sickle cell disease. *Blood* [Internet]. 2016 Nov 10;128(19):2367–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-715946>

12. Vlassoff C. Gender Differences in Determinants and Consequences of Health and Illness. *J Health Popul Nutr* [Internet]. 2007 Apr 1;25:47-61. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/23499451>
13. Platt OS, Orkin SH, Dover G, Beardsley GP, Miller B, Nathan DG. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. *J Clin Invest* [Internet]. 1984;74(2):652-656. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/PMC370519>
14. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert S V., et al. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* [Internet]. 1995;332(20):1317-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199505183322001>
15. Wong TE, Brandow AM, Lim W, Lottenberg R. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. *Blood* [Internet]. 2014 Dec 18;124(26):3850-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-435768>
16. Medicines Agency E. Committee for Orphan Medicinal Products Public Summary of Positive Opinion for Orphan Designation of Hydroxyurea for the treatment of Sickle Cell Syndrome [Internet]. Vol. 000. London; 2008. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>
17. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert S V., et al. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 May 18;332(20):1317-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199505183322001>
18. Tshilolo L, Tomlinson G, Williams TN, Santos B, Olupot-Olupot P, Lane A, et al. Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Dec 1;380(2):121-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813598>
19. John CC, Opoka RO, Latham TS, Hume HA, Nabaggala C, Kasirye P, et al. Hydroxyurea Dose Escalation for Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 24;382(26):2524-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000146>
20. Teigen D, Opoka RO, Kasirye P, Nabaggala C, Hume HA, Blomberg B, et al. Cost-Effectiveness of Hydroxyurea for Sickle Cell Anemia in a Low-Income African Setting: A Model-Based Evaluation of Two Dosing Regimens. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2023;41(12):1603-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40273-023-01294-3>
21. Treadwell MJ, Du L, Bhasin N, Marsh AM, Wun T, Bender MA, et al. Barriers to hydroxyurea use from the perspectives of providers, individuals with sickle cell disease, and families: Report from a U.S. regional collaborative. *Front Genet* [Internet]. 2022;13. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.921432>
22. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of Sickle Cell Disease: Summary of the 2014 Evidence-Based Report by Expert Panel Members. *JAMA* [Internet]. 2014 Sep 10;312(10):1033-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.10517>
23. Salas-Salvado J et al. Importancia del consumo de agua en la salud y la prevención de la enfermedad: situación actual. *Nutr Hosp* [Internet]. 2020;37:1072-86. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112020000700026&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112020000700026&nrm=iso)
24. Jan A, Weir C. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. *StatPearls Publ* [Internet]. 2021 Nov 10;Treasure I:1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070>
25. Madkhali MA, Abusageah F, Hakami F, Zogel B, Hakami KM, Alfaifi S, et al. Adherence to Hydroxyurea and Patients' Perceptions of Sickle Cell Disease and Hydroxyurea: A Cross-Sectional Study. *Medicina*. 2024 Jan 10;60(1):124. doi: 10.3390/medicina60010124.
26. Hatch FE, Diggs LW. Fluid Balance in Sickle-Cell Disease. *Arch Intern Med* [Internet]. 1965 Jul 1;116(1):10-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archint.116.1.10>

- org/10.1001/archinte.1965.03870010012003
27. Fowler KT, Williams R, Mitchell CO, Levy MC, Pope LF, Smeltzer MP, et al. Dietary Water and Sodium Intake of Children and Adolescents With Sickle Cell Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2010;32(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MPH.ob013e3181df615f>
  28. Hatch FE, Culbertson JW, Diggs LW. Nature of the Renal Concentrating Defect in Sickle Cell Disease. *J Clin Invest*. 1967;46(3):336-45.
  29. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood* [Internet]. 2010 Mar 25;115(12):2354-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-221333>
  30. Oghuvwu OS, Adewoyin AS. Hydroxyurea Therapy in Adult Nigerian Sickle Cell Disease: A Monocentric Pilot Survey on Pattern of Use, Clinical Effects and Patient's Compliance. In: C45 Dyspnea: Takes your breath away [Internet]. American Thoracic Society International Conference Abstracts. American Thoracic Society. 2016:A5159-A5159. Disponible en: [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1\\_MeetingAbstracts.A5159](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A5159)
  31. de Montalembert M, Voskaridou E, Oevermann L, Cannas G, Habibi A, Loko G, et al. Real-Life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: Results from the prospective ESCORT-HU cohort study. *Am J Hematol* [Internet]. 2021 Oct 1;96(10):1223-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.26286>
  32. Ugwu A. Gender differences in the complications of sickle cell anemia. *Int J Med Heal Dev* [Internet]. 2022 Jan 1;27:38. Disponible en: [https://doi.org/10.4103/ijmh.IJMH\\_13\\_21](https://doi.org/10.4103/ijmh.IJMH_13_21)
  33. Masese R V, Bulgin D, Knisely MR, Preiss L, Stevenson E, Hankins JS, et al. Sex-based differences in the manifestations and complications of sickle cell disease: Report from the Sickle Cell Disease Implementation Consortium. *PLoS One* [Internet]. 2021 Oct 29;16(10):e0258638. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258638>
  34. Agrawal R, Patel R, Shah V, Nainiwal L, Trivedi B. Hydroxyurea in Sickle Cell Disease: Drug Review. *Indian J Hematol Blood Transfus* [Internet]. 2014 Jun 1;30. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12288-013-0261-4>
  35. Acuña C, Cuero K, Espitia K, Rojas R, Torres R. Anemia drepanocítica y situación en Colombia: Revisión. *Biociencias (UNAD)* [Internet]. 2018 Mar 14;1(3 SE-Artículos). Disponible en: <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/Biociencias/article/view/2242>

## Caracterización de una serie de casos de pacientes con diagnóstico de Osler Weber Rendu en un centro de atención en Cali, Colombia

Characterization of a series of cases of patients diagnosed with Osler Weber Rendu in a care center in Cali, Colombia.

- » Jhoan Emmanuel Orjuela Quiroga<sup>1</sup>
- » Karen Juliana Moreno Soto<sup>3</sup>
- » Juan Manuel Montoya<sup>1</sup>
- » David Aristizábal<sup>1</sup>
- » Gloria Elena Orrego Soto<sup>1</sup>
- » Rigoberto Gómez<sup>3</sup>



<sup>1</sup> Grupo Interinstitucional de Medicina Interna-GIMI, Universidad Libre, Cali, Colombia.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

<sup>3</sup> Hematooncólogos SA.

Recibido el 30 de noviembre de 2023; aceptado el 5 de noviembre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.675>

### Resumen

La telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Osler-Weber-Rendu es una enfermedad hereditaria rara causada por displasia vascular multisistémica. Se caracteriza por angiodisplasias viscerales o mucocutáneas en el sistema cardiovascular, piel, pulmones, tracto gastrointestinal y cerebro. La detección inicial se basa en los criterios de Curazao. El tratamiento se basa en el soporte según la manifestación en curso. **Métodos:** con el objetivo de caracterizar una serie de casos de pacientes con diagnóstico de Osler-Weber-Rendu en un centro médico de referencia de la ciudad de Cali, Colombia, se realizó una búsqueda activa de pacientes con dicho diagnóstico, entre enero de 2010 hasta enero de 2023 en el sistema electrónico de historia clínica de la consulta de hematología, y se aplicó estadística descriptiva para la interpretación de los resultados. **Resultados:** se identificaron trece pacientes con diagnóstico de Osler-Weber-Rendu, la mayoría tenían compromiso en piel y tracto gastrointestinal; el tratamiento en general fue de soporte y de corrección de la anemia ferropénica. **Conclusiones:** son pocos los datos epidemiológicos nacionales que se tienen respecto a esta entidad. Una mejor caracterización de la población en cuestión puede instar a la toma sistemática de decisiones y la creación de protocolos y consensos locales para el manejo oportuno. Los hallazgos en esta serie de casos son similares a los reportados en la población mundial.

\* **Autor para correspondencia:** Emmanuel Orjuela, Residente de Medicina Interna.

**Correo electrónico:** [orjuelae@gmail.com](mailto:orjuelae@gmail.com)

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.675>

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 clave:** telangiectasia hemorrágica hereditaria; enfermedad de Osler-Weber-Rendu; enfermedad de Weber-Osler; endogлина; receptores de activinas tipo I.

## Abstract

Hereditary hemorrhagic telangiectasia or Osler-Weber-Rendu syndrome is a hereditary disease rarely caused by multisystem vascular dysplasia. It is characterized by visceral or mucocutaneous angiodysplasias in the cardiovascular system, skin, lungs, gastrointestinal tract, and brain. Initial detection is based on the Curaçao criteria. Treatment is based on support according to the ongoing manifestation. **Methods:** in order to characterize a case series of 13 patients diagnosed with Osler Weber Rendu in a reference medical center in the city of Cali, Colombia an active search was carried out patients diagnosed with Osler Weber Rendu between January 2010 and January 2023 in the electronic clinical history system of the Hematology clinic for and descriptive statistics were applied for the results analysis. **Results:** 13 patients with a diagnosis of Osler Weber Rendu were identified, most of them had involvement of the skin and gastrointestinal tract, the treatment was support and correction of iron deficiency anemia. **Conclusions:** There are few national epidemiological data regarding this entity. A better characterization of the population in question can encourage systematic decision-making and the creation of protocols and local consensus for timely management. The findings in this case series are similar to those reported in the world population.

**Keywords:** hereditary hemorrhagic telangiectasia, Osler-Weber-Rendu disease, Weber-Osler disease, endoglin, activin receptors type I

## Introducción

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) o síndrome de Osler-Weber-Rendu (OWR) es una enfermedad hereditaria rara causada por displasia vascular multisistémica.<sup>1</sup> Su epónimo subyace en referencia a los médicos Sir William Osler (considerado padre de la medicina moderna), Frederick Parkes Weber (dermatólogo) y Henri Jules Louis Marie Rendu, quienes describieron la condición de manera independiente entre finales del siglo XIX y principios del XX.<sup>2</sup> Es de resaltar que esta entidad ya había sido descrita mucho antes por el patólogo británico Henry Gawen Sutton en 1864.<sup>1</sup> La prevalencia mundial de la THH es 1.5 a 2 personas por cada 10.000 personas, siendo mayor en poblaciones afrocaribeñas de Curazao y Bonaire.<sup>3-6</sup>

Se ha descrito alta prevalencia en las Antillas

Holandesas, la isla de Fionia, Dinamarca; la región francesa de Ain, Vermont (EE. UU.); Newcastle, Reino Unido y Las Palmas de Gran Canaria en España.<sup>1</sup> En Colombia no hay datos epidemiológicos de dicho síndrome y los números se remontan a reportes de casos como el de Sandoval et al.<sup>7</sup> y series de casos como el de Mosquera et al.<sup>8</sup> en un hospital universitario de Medellín.

En el 90 % de los casos el sustrato fisiopatológico subyace en una mutación heterocigota con patrón de herencia autosómica dominante en el gen de la endogлина (ENG, cromosoma 9q13.3-13.4), o el receptor de kinasa 1 similar a la activina (ALK1 o ACVRL1, cromosoma 12q13), causantes de la THH tipo 1 y la THH tipo 2, respectivamente.<sup>1,6</sup> Su penetrancia y expresividad son



variables;<sup>9</sup> se ha encontrado una mutación en el gen ENG en el 39-59 % de los casos de THH, en el ACVRL1 en el 25-57 % de los casos, MADH4 en el 1-2 % de los casos y GDF en menos del 1 % de los casos.<sup>1</sup> Dicha mutación conlleva a múltiples malformaciones arteriovenosas (MAV) y epistaxis recurrente por alteraciones en la angiogénesis.<sup>2,5,10,11</sup>

Las manifestaciones típicas de esta condición son las angiodisplasias viscerales o mucocutáneas en sistema cardiovascular, piel, pulmón, tracto gastrointestinal y cerebro.<sup>4</sup> La detección inicial se basa en los criterios de Curazao.<sup>8</sup> El tratamiento se basa en el soporte según la manifestación en curso.<sup>4,12</sup>

En el presente trabajo se documenta la caracterización de una serie de casos de trece pacientes con diagnóstico de Osler-Weber-Rendu en un centro médico de referencia de la ciudad de Cali, Colombia.

## Materiales y métodos

Para el presente estudio descriptivo de serie de casos se realizó una búsqueda activa de pacientes con diagnóstico de Osler-Weber-Rendu entre enero de 2010 hasta enero de 2023, en el sistema electrónico de historia clínica de la consulta de hematología de una institución en Cali, Colombia. Se incluyeron pacientes mayores de 17 años que como diagnóstico principal o secundario contaran con el código CIE-10 I78.0: telangiectasia hemorrágica hereditaria. Se encontró un total de trece pacientes, los cuales fueron sometidos a caracterización

según los datos reportados en la historia clínica. Dicha caracterización se centró en los aspectos demográficos, comorbilidades, aspectos clínicos y terapéuticos de interés para los autores. Se utilizó estadística descriptiva para la interpretación de los datos. Las variables cualitativas se analizaron mediante frecuencias y proporciones; las variables cuantitativas fueron medidas mediante frecuencias, promedios y rangos.

Se obtuvo permiso del Comité de Ética institucional y se siguieron las directrices propuestas en la Declaración de Helsinki para el ingreso y sustracción de los datos, así como su respectiva interpretación. No se requirió autorización escrita de cada uno de los pacientes incluidos, ya que en los datos publicados no se revelaron datos personales ni fotografías que permitan reconocer al individuo. De acuerdo con la Resolución Nacional 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de la República de Colombia,<sup>13</sup> el estudio se clasifica en la categoría de “investigación sin riesgo”, ya que al tratarse de una investigación de fuente secundaria, no se evidencia ningún riesgo. Esta recolección no interviene en el curso de la enfermedad del paciente, en el tratamiento indicado y no pretende experimentar en humanos o en animales.

## Resultados

Posterior a la búsqueda en los registros de historia clínica, se incluyeron trece pacientes para el análisis descriptivo de la información, la cual se recolectó en una base de datos (Tabla 1) que registró la información sociodemográfica, clínica, paraclínica y de manejo.

**Tabla 1.** Base de datos de los pacientes con diagnóstico de Osler-Weber-Rendu

Edad	Sexo	Origen	Antecedente familiar	Síntomas cardinales	Cuento PLT	Nivel Mínimo Hb	Compro-miso orgánico	Otras patologías	Transfusión Hemod-erivados	Estigmas		Terapia Médica	Ferropenia	Dificultades
										Periféricos o Mucocutáneos	TGI en órgano			
63	F	Palмира	No	Epistaxis, Astenia, Adinamia, Melenas.	53.000	7.0 mg/dL	Estomago, Duodeno	Cáncer de Colon, Fibrilación Auricular, ACV Lacunar, Helicobacter Pylori, Lipoma Intestinal, Nódulo Follicular Tiroideo	SI	Extremidades superiores, Lengua, Mucosa nasal izquierda	Melenas	Hierro Carboximaltosa	SI	1) Fibrilación auricular con daño cardíaco estructural con contraindicación de anticoagulación manejada con ablación del nodo, implante de marcapasos y antiarrítmico. 2) Presentó trombocitopenia resuelta tras erradicación de Helicobacter Pylori
51	F	Calí	4 Hermanos	Epistaxis, Choque hemorrágico	334.000	1.8 mg/dL	No	No	SI	Extremidades superiores (Pulpejos)	No	Bevacizuma Hierro Carboximaltosa	SI	EPS no entrega Bevacizumab
35	F	Calí	No	Epistaxis, Hemorragia vitrea, Astenia, Adinamia	-	-	Colon	Porfiria Eritropoietica, Epilepsia	SI	Mucosa nasal	Hemicol-ectomia	Histerectomia, Hemiclectomia	SI	No
76	F	Calí	No	Epistaxis	290.000	13.9 mg/dL	No	Hipotiroidismo	No	Mucosa Nasal, Lengua, Manos	No	Cauterización Nasal, Hierro Oral.	SI	No
43	F	Calí	Padre, Tía	Epistaxis	-	-	No	Cáncer de Mama	No	Mucosa Nasal.	No	Cauterización Nasal, Hierro Oral.	SI	No
62	F	Calí	No	Epistaxis, Astenia, Adinamia	-	6.0 mg/dL	No	Enfermedad Coronaria	SI	Mucosa Nasal.	No	Bevacizumab, Hierro Carboximaltosa	SI	Soplo sistólico en estudio
66	F	Calí	No	Epistaxis	-	-	No	Cáncer de Mama	No	Mucosa Nasal, Mucosa oral, Nasal externo, Lesiones en extremidades superiores	No	No	No	No
52	F	No	No	Epistaxis, Astenia, Adinamia	408.000	9.2 mg/dL	-	-	No	Mucosa Nasal, Manos	No	No	No	No

Nota: PLT= plaquetas; Hb= hemoglobina; ACV= accidente cerebrovascular.

La Tabla 2 resume la descripción de las variables más importantes a discutir a consideración de los autores. El 100 % de los pacientes reunía criterios diagnósticos de Curazao, por lo cual ninguno contaba con documentación genética. Doce pacientes (92.3 %) eran mujeres. La edad media de los individuos era de 55 años. Seis pacientes (46.1 %) cumplían con el criterio de antecedentes familiares, mientras que el 53.8 % no. Dentro de los hallazgos de sangrado la epistaxis se presentó en el 100 % de los casos, mientras que el sangrado gastrointestinal fue la siguiente manifestación más común (15.3 %). En cuanto a la localización de las telangiectasias, la mucosa nasal era el sitio más afectado, presentándose en el 100 % de los pacientes. El compromiso orgánico en su mayoría se observó en el estómago (15.3 %) y en menor medida en

duodeno, colon, hígado, útero y cerebro (7.7 %, respectivamente). En esta serie de casos no se documentó la fecha de afectación pulmonar. Cuatro de los pacientes (30.7 %) requirieron aporte transfusional en algún momento de su enfermedad. En cuanto a los valores de hemoglobina, la media fue de 8.44 g/dl y para las plaquetas fue de 272.000. En cinco de los pacientes no se contaba con conteo plaquetario y en tres con conteo de hemoglobina, dado que durante el seguimiento los pacientes habían acudido una única vez a la consulta y ya contaban con el diagnóstico previo. Ocho de los pacientes estaban en tratamiento con hierro parenteral (61.5 %), tres en manejo con bevacizumab (23 %), dos en manejo con hierro oral (15.3 %), dos requirieron en algún momento cauterización nasal (15.3 %) y uno se encontraba en manejo con ácido tranexámico (7.7 %).

**Tabla 2.**

Características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio y terapéuticas

Variables	n (%)
Edad promedio (años)	55
<b>Género</b>	
Masculino	1 (7.7 %)
Femenino	12 (92.3 %)
<b>Antecedentes familiares (primer grado)</b>	
Si	6 (46.1 %)
No	7 (53.8 %)
<b>Hallazgos clínicos</b>	
Epistaxis	13 (100 %)
Sangrado digestivo	2 (15.3 %)
Hemorragia vítrea	1 (7.7 %)
Choque hemorrágico	1 (7.7 %)
<b>Localización telangiectasias/compromiso orgánico</b>	
Mucosa nasal	13 (100 %)
Mucosa oral	5 (38.4 %)
Piel	5 (38.4 %)
Estómago	2 (15.3 %)
Duodeno	1 (7.7 %)
Colon	1 (7.7 %)
Hígado	1 (7.7 %)

Útero	1 (7.7 %)
Cerebro	1 (7.7 %)
<b>Requerimiento transfusional</b>	
Si	4 (30.7 %)
No	9 (69.2 %)
<b>Laboratorios</b>	
Hemoglobina (media)	8.44 g/dl
Plaquetas (media)	272000 c/mm <sup>3</sup>
<b>Tratamiento</b>	
Hierro oral	2 (15.3 %)
Hierro parenteral	8 (61.5 %)
Bevacizumab	3 (23 %)
Ácido tranexámico	1 (7.7 %)
Cauterización nasal	2 (15.3 %)
Medidas quirúrgicas	1 (7.7 %)

## Discusión

Para el diagnóstico de esta entidad fue preciso basarse en los criterios de Curazao:<sup>4,14-16</sup> a) epistaxis recurrente espontánea, b) telangiectasia mucocutánea, c) MAV en órganos viscerales (gastrointestinal, pulmonar, hepática, cerebral, medular) y, d) familiares de primer grado con condición similar. El diagnóstico es definitivo si tres o más criterios están presentes y es posible si se reúnen dos criterios.<sup>2</sup> Tal como ocurrió en esta serie de casos, todos los pacientes reunieron criterios diagnósticos y ninguno requirió de la documentación genética del síndrome, pues dicha documentación aumenta los costos al sistema de salud y no genera cambios en la conducta médica.

La epistaxis, además de ser el síntoma más frecuente,<sup>17</sup> con mayor probabilidad se produce en un 80 % de los casos en el plexo de Kiesselbach.<sup>9</sup> Existen escalas para estimar la gravedad de la epistaxis, entre ellas la más usada es la HHT-ESS (score de severidad de la THH).<sup>17</sup> Todos los pacientes de esta serie de casos presentaron

epistaxis, siendo compatible con los datos mundiales.

A causa de las manifestaciones de sangrado, la anemia por déficit de hierro se presenta frecuentemente y los trastornos de la función plaquetaria suelen presentarse en el 25 % de los pacientes.<sup>9,14,18</sup> En dado caso está indicado el uso de hierro para el manejo de la anemia ferropénica.<sup>1,12,14</sup>

A propósito de las telangiectasias mucocutáneas,<sup>19</sup> se presentan en el 75 % de los casos<sup>17</sup> y se deben reunir al menos tres lesiones para contar como criterio clínico diagnóstico.<sup>7</sup> Se localizan con más frecuencia en labios, palma de manos, pabellones auriculares, lecho ungueal, cavidad oral y cara;<sup>17,20</sup> se resalta que los pacientes de la serie en estudio en su mayoría tenían compromiso de la mucosa nasal.

Como parte de la afectación orgánica<sup>1,6,20</sup> de esta entidad se destaca: la afectación pulmonar (20-25 %) causante de hipoxemia e hipertensión pulmonar; la afectación gastrointestinal

(13-33 %) causante de hemorragia digestiva con telangiectasias de predominio en estómago y duodeno;<sup>8</sup> la afectación hepática (84 %) causante de MAV,<sup>5</sup> telangiectasias o shunt en este órgano; la afectación del sistema nervioso central (10-20 %) causante de múltiples manifestaciones como cefalea, epilepsia, accidentes cerebrovasculares y hemorragias subaracnoideas, y la afectación óptica<sup>10</sup> y dental.<sup>17,21,22</sup> Resulta interesante resaltar que a pesar de su prevalencia, no se obtuvieron casos en el registro con compromiso pulmonar.

Para el tratamiento local de la epistaxis se ha propuesto la cauterización química, eléctrica, el taponamiento anterior, el taponamiento anteroposterior, la cirugía por diatermia, la cirugía del septum nasal, la embolización por angiografía, los agentes hemostáticos locales, la laserterapia, la radioterapia y las sustancias esclerosantes.<sup>9</sup> Dentro del manejo sistémico se ha encontrado que el uso de ácido tranexámico disminuye la tasa de sangrado,<sup>17</sup> so pena de las complicaciones trombóticas que su uso crónico puede traer. Otros antifibrinolíticos propuestos son el ácido épsilon-aminocaproico.<sup>23</sup> Ambos aumentan los niveles de endoglina e inducen la transcripción de ENG y ALK1.<sup>17</sup> Entre los pacientes que requirieron manejo con cauterización, uno tuvo manejo crónico con ácido tranexámico y el resto se encontraba en manejo conservador.

Dentro de su fisiopatología, el uso de bevacizumab ha sido una medida eficaz en el bloqueo del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en aras de modular la angiogénesis.<sup>2,24</sup> Se ha usado con mayor frecuencia en la afectación hepática y gastrointestinal, dado que reduce el sangrado aunque no se ha encontrado efecto a nivel pulmonar, cerebral y nasal.<sup>17,22</sup> Se documentó el uso de anti-VEGF en tres pacientes que no respondieron al manejo con antifibrinolíticos; hasta la realización del estudio ninguno presentó manifestaciones de sangrado gastrointestinal o tenía compromiso hepático.

Otros fármacos potenciales con menor grado de evidencia son los inmunosupresores sirolimus y tacrolimus, los betabloqueadores como el propranolol y el timolol tópico por su acción anti-VEGF; el tratamiento hormonal combinado con estrógenos y progestágenos en mujeres que durante su ciclo menstrual están predisuestas al sangrado ya que promueven la epitelización nasal; el danazol en población masculina y los modulares selectivos de los receptores de estrógenos como el raloxifeno.<sup>17</sup>

En el manejo de la afectación gastrointestinal los procedimientos endoscópicos terapéuticos y la angioembolización están indicados en caso de sangrado incontrolable.<sup>9,15</sup> El tratamiento farmacológico suele ser el mismo que en la epistaxis; se ha descrito el uso de betabloqueadores para disminuir la hipertensión portal, los análogos de la somatostatina, el interferón alfa y la lenalidomida.<sup>17</sup> En esta serie de casos un paciente (7.7 %) requirió hemicolecotomía, dada la documentación del compromiso en colon que no respondió al manejo farmacológico y que causó sangrado incoercible, según se dilucidó en la historia clínica.

En el manejo de la afectación hepática se ha descrito el bevacizumab y el trasplante hepático<sup>7</sup> en quienes se ha documentado cirrosis de Osler.<sup>24</sup> En la afectación pulmonar está recomendada la embolización de las MAV accesibles.<sup>1</sup> En la afectación del sistema nervioso central el manejo suele ser conservador, aunque se han descrito casos de radiocirugía, cirugía convencional y embolización.<sup>17</sup>

Esta serie de casos tiene varias limitaciones, entre ellas: los datos fueron sacados de la historia clínica y no de una base de datos formal, lo cual dificulta la interpretación de los datos sobre el tiempo y sobre cuáles eran los parámetros iniciales tanto clínicos como de laboratorio. No se logró recolectar datos formales de hemoglobina o plaquetas en algunos pacientes, dado que durante el seguimiento los pacientes habían acudido una única vez a la consulta y ya



contaban con el diagnóstico previo. La pérdida del seguimiento de estos pacientes en el tiempo, dificulta la interpretación de los datos más allá de lo transversal y descriptivo.

Entre las ventajas de este estudio se destaca que no se encontraron datos al respecto para Cali, Colombia, por lo cual consideramos que esta serie de casos aporta datos de relevancia para la situación actual de la THH local y nacional. Además, el tener trece pacientes en un solo centro, aunque haya sido de manera transversal, es una cifra considerable dada la baja prevalencia de la enfermedad y la escasez de datos locales y nacionales. Por ello, todo intento de caracterización en esta entidad resulta siendo el antepié para futuras investigaciones, que permitan la creación de bases de datos dirigidas al seguimiento y la caracterización de esta población.

## Conclusiones

Poco es lo que se conoce sobre el comportamiento epidemiológico de la THH en Colombia. Como se describió, el diagnóstico clínico a través de los criterios de Curazao es suficiente para tomar medidas en el manejo. No existe una piedra angular en el tratamiento; sin embargo, el control del sangrado, el manejo de la anemia, el uso de antiangiogénico y el manejo quirúrgico bien sea abierto, endoscópico o angiográfico dependiendo del sitio, suelen tener buenos resultados. Una mejor caracterización de la población en cuestión puede instar a la toma sistemática de decisiones y la creación de protocolos y consensos locales para el manejo oportuno de esta entidad, por lo cual consideramos pertinente la recopilación y el estudio de esta población de pacientes en la ciudad. Los hallazgos en esta serie de casos son similares a los reportados en la población mundial.

## Agradecimientos

Especial agradecimiento a la IPS Hematooncólogos SA, por instar a la investigación clínica y facilitar las herramientas para dichos fines.

## Aspectos éticos

Basados en la Declaración de Helsinki, la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, y siguiendo las recomendaciones del Committee on Publication Ethics (COPE) se cumplieron los estándares pautados por el Comité de Ética de la institución Hematooncólogos SA, quienes avalaron el trabajo en cuestión.

## Fuente de financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para la realización del presente trabajo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés, más allá del académico.

## Colaboraciones

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

## Biografía de autores

Jhoan Emmanuel Orjuela. Residente de Medicina Interna, Universidad Libre Cali, Grupo Interinstitucional de Medicina Interna-GIMI.

Karen Juliana Moreno. Residente de Medicina

Interna, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle.

Juan Manuel Montoya. Residente de Medicina Interna, Universidad Libre Cali, Grupo Interinstitucional de Medicina Interna-GIMI.

David Aristizábal. Residente de Medicina Interna, Universidad Libre Cali, Grupo Interinstitucional de Medicina Interna-GIMI.

Gloria Elena Orrego. Residente de Medicina Interna, Universidad Libre Cali, Grupo Interinstitucional de Medicina Interna -GIMI.

Rigoberto Gómez. Hematólogo y Oncólogo, Hematooncólogos SA.

## Referencias

- Viteri-Noël A, González-García A, Patier JL, Fabregate M, Bara-Ledesma N, López-Rodríguez M, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Genetics, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med* [Internet]. 5 de septiembre de 2022 [citado 28 de octubre de 2024];11(17):5245. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/17/5245>
- Mani BI, Rubel AR, Chauhdary WA, Bashir A, Soe ZN, Javed N, et al. Osler-Weber-Rendu syndrome. *QJM Int J Med* [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 28 de octubre de 2024];113(8):586-7. Disponible en: <https://academic.oup.com/qjmed/article/113/8/586/5805397>
- Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* [Internet]. 1 de febrero de 2011 [citado 28 de octubre de 2024];48(2):73-87. Disponible en: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.2009.069013>
- Macías Horowich CP, Osorio Valero M, Lemus M. Síndrome de Osler Weber Rendu. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *An Radiol* [Internet]. diciembre de 2010;9(4):217-22. Disponible en: <https://www.analesderadiologiamexico.com/temp/2010/Radiologia%204%20.pdf>
- Lantz KE, Armstrong SQ, Butt F, Wang ML, Hardman R, Czum JM. Arteriovenous Malformations in the Setting of Osler-Weber-Rendu: What the Radiologist Needs to Know. *Curr Probl Diagn Radiol* [Internet]. Mayo de 2022 [citado 29 de octubre de 2024];51(3):375-91. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0363018821000463>
- Te Veldhuis EC, Te Veldhuis AH, Van Dijk FS, Kwee ML, Van Hagen JM, Baart JA, et al. Rendu-Osler-Weber disease: update of medical and dental considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* [Internet]. Febrero de 2008 [citado 29 de octubre de 2024];105(2):e38-41. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1079210407006798>
- Sandoval Martínez DK, García Ayala E, Ramírez Figueroa S, Torres Rodríguez KJ, Velandia Avendaño MC, Villamizar Castro JF, et al. Síndrome de Rendu Osler Weber en una adolescente en Colombia: reporte de un caso de autopsia. *Biosalud* [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 28 de octubre de 2024];17(1):83-9. Disponible en: <https://revistasoj.s.ucaldas.edu.co/index.php/biosalud/article/view/2254>
- Mosquera-Klinger GA, Gálvez-Cardenas K, Valencia AM. Diagnóstico y tratamiento de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (Síndrome de Rendu-Osler-Weber) en un hospital universitario en Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2 de julio de 2019 [citado 28 de octubre de 2024];34(2):152-8. Disponible en: <https://www.revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/280>
- Alcalá-Villalón T, Castillo-González D, Agramonte-Llanes O. Enfermedad de Rendú-Osler-Weber: a propósito de 5 casos con epístaxis recurrente. *Rev Cubana Hematol*

- Inmunol Hemoter [Internet]. Septiembre de 2012;28(3):289-98. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892012000300011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000300011)
10. Abdolrahimzadeh S, Formisano M, Marani C, Rahimi S. An update on the ophthalmic features in hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Int Ophthalmol* [Internet]. Junio de 2022 [citado 29 de octubre de 2024];42(6):1987-95. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10792-021-02197-y>
  11. Orizaga-y-Quiroga TL, Villarreal-Martínez A, Jaramillo-Moreno G, Ocampo-Candiani J. Síndrome de Osler-Weber-Rendu y su relación con la dermatología. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [Internet]. Septiembre de 2019 [citado 29 de octubre de 2024];110(7):526-32. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000173101930095X>
  12. Oviedo J, Barrison A, Farraye FA. Osler-Weber-Rendu syndrome. *Gastrointest Endosc* [Internet]. junio de 2002 [citado 29 de octubre de 2024];55(7):910. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510702052495>
  13. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993 [Internet]. 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>
  14. Abangah G, Rashidbeygi M. Osler-Weber-Rendu syndrome. *BMJ Case Rep* [Internet]. 9 de octubre de 2013 [citado 29 de octubre de 2024];bcr2013201034. Disponible en: <https://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2013-201034>
  15. Butt MU, Yoo E, Khan U. Osler-Weber-Rendu syndrome. *QJM* [Internet]. septiembre de 2016 [citado 29 de octubre de 2024];109(9):615-6. Disponible en: <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcw094>
  16. Cohn JE, Scharf J. Telangiectasias in Osler-Weber-Rendu Syndrome. *Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. Julio de 2017 [citado 29 de octubre de 2024];157(1):162-3. Disponible en: <https://aao-hnsfjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0194599817702876>
  17. Robaina Cabrera DM, Verde González MAP, Tarazona Chocano B, Amado Fernández C, Zarrabeitia Puente R. Telangiectasia hemorrágica hereditaria: enfermedad de Rendu-Osler-Weber. *FMC - Form Médica Contin. En Aten Primaria* [Internet]. Octubre de 2016 [citado 28 de octubre de 2024];23(8):446-58. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134207216302614>
  18. Kobayashi T, Ishiyama S, Ono Y. Osler-Weber-Rendu Disease: Unexpected Cause of Anemia. *Intern Med* [Internet]. 15 de marzo de 2023 [citado 29 de octubre de 2024];62(6):955-6. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/62/6/62\\_0135-22/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/62/6/62_0135-22/_article)
  19. Benítez-Rivero S, Camacho Romero J, Eiroa D. Síndrome de Rendu-Osler-Weber. *Med Clínica* [Internet]. Junio de 2019 [citado 29 de octubre de 2024];152(11):e65. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775318305311>
  20. Watad A, Belsky V, MaACR YS, Mha HA. Osler-Weber-Rendu Syndrome. *Mayo* de 2015;17:328.
  21. Palencia R. Not safer and not cheaper? *Canadian Medical Association Journal*. 175;5:1243.
  22. Da Silva Santos PS, Fernandes KS, Magalhães MH. Osler-Weber-Rendu syndrome-dental implications. *J Can Dent Assoc*. 2009 Sep;75(7):527-30. PMID: 19744364. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19744364/>
  23. Macri A, Wilson AM, Shafaat O, Sharma S. National Library of Medicine. 2024. Osler-Weber-Rendu Disease. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482361/?report=classic>

24. Tortora A, Riccioni ME, Gaetani E, Ojetti V, Holleran G, Gasbarrini A. Rendu-Osler-Weber disease: a gastroenterologist's perspective. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. Diciembre de 2019 [citado 29 de octubre de 2024];14(1):130. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1107-4>

## De una sospecha de neoplasia al diagnóstico de una enfermedad por almacenamiento lisosomal: enfermedad de Gaucher, un reporte de caso

From the suspicious of neoplasm to the diagnosis of lysosomal storage disease: Gaucher disease, case report.

» Laura Camila Hurtado Ascanio



» Paula Pérez Henao



» Guillermo Enrique Quintero Vega



<sup>1</sup> Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

Recibido el 7 de febrero de 2024; aceptado el 2 de septiembre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.672>

### Resumen

La enfermedad de Gaucher es la enfermedad por almacenamiento lisosomal más frecuente; es causada por la función defectuosa de la enzima glucosilceramidasa que genera la acumulación de su sustrato, la glucosilceramida. Dado que los signos y síntomas son muy variables y dependen del órgano afectado por el depósito de la glucosilceramida, es relevante conocer los aspectos clave de esta patología para poder dar un diagnóstico acertado y así, un tratamiento oportuno. **Caso clínico:** Paciente femenina de 50 años con historia de hepatoesplenomegalia, trombocitopenia y dolor óseo. Ante sospecha de una neoplasia se realiza una tomografía con emisión de positrones con focos de hipermetabolismo y citolíticos en médula ósea axial y apendicular, y una biopsia de médula ósea con compromiso del 90 % por histiocitos y evidencia de disminución de actividad de la glucosilceramidasa. **Conclusiones:** ante signos y síntomas como la esplenomegalia, trombocitopenia y/o dolor óseo, se debe despertar la sospecha clínica que conlleve al tamizaje de la enfermedad de Gaucher, que al ser una enfermedad rara solo si se piensa en ella se podrá hacer un diagnóstico oportuno, y con ello iniciar el tratamiento adecuado que ayude a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** enfermedad de Gaucher; trombocitopenia; esplenomegalia; enfermedades por almacenamiento lisosomal; glucosilceramidasa; glucosilceramida.

\* **Autor para correspondencia:** Laura Camila Hurtado. Fundación Santa Fe de Bogotá.

**Correo electrónico:** [lc.hurtado@uniandes.edu.co](mailto:lc.hurtado@uniandes.edu.co)

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.672>

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

Gaucher disease is the most common Lysosomal Storage Disease, it is caused by the defective function of the Glucosylceramidase enzyme that generates the accumulation of its substrate, glucosylceramide. Given that the signs and symptoms are very variable and depend on the organ affected by glucosylceramide deposition, it is relevant to know the key aspects of this pathology to be able to give an accurate diagnosis and thus timely treatment. **Clinical case:** A 50-year-old female patient presents with a history of hepatosplenomegaly, thrombocytopenia, and bone pain. At first, a neoplasia was suspected, and a positron emission tomography was performed with foci of hypermetabolism and cytolytics in the axial and appendicular bone marrow, a bone marrow biopsy shows 90% involvement by histiocytes and evidence of decreased activity of Glucosylceramidase. **Conclusions:** Suspicion should be raised and screening for Gaucher Disease must be done, in case of signs and symptoms such as splenomegaly, thrombocytopenia and/or bone pain. Taking in to account this is a rare disease, the only way of making a diagnosis is thinking about it, and thus initiate the appropriate treatment that helps improve the quality of life of patients.

**Keywords:** Gaucher disease; thrombocytopenia; splenomegaly; Lysosomal Storage Diseases; glucosylceramidase; glucosylceramide.

## Introducción

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad autosómica recesiva que tiene una incidencia en la población general de aproximadamente 0.4 a 5.8 por 100.000 habitantes.<sup>1</sup> Esta enfermedad se produce por mutaciones en el gen GBA 1 que codifica a la enzima glucosilceramida, generando un error en el funcionamiento de la misma, con la subsecuente acumulación de su sustrato (glucosilceramida) en los lisosomas de los macrófagos, predominantemente en el tejido óseo, la médula ósea, hígado y bazo.<sup>2,3</sup> Los síntomas y signos de la enfermedad de Gaucher son secundarios a la acumulación de los sustratos lipídicos que afectan los procesos celulares normales que, a su vez, generan respuestas inflamatorias e inmunológicas secundarias.<sup>3</sup> Según las manifestaciones clínicas, edad de aparición y afectación a diferentes órganos, la enfermedad de Gaucher se puede clasificar en tres tipos: tipo 1 no neuropático, tipo 2 neuropático agudo y tipo 3 neuropático crónico.<sup>4</sup> Las manifestaciones clínicas son variables; signos como hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia deben despertar

su sospecha.<sup>1-3</sup> El diagnóstico se establece con el análisis de la actividad enzimática de la glucosilceramidasa. Los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 suelen tener un 10-15 % de actividad residual, sin embargo, esta suele ser menor en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 y 3.<sup>5</sup> El tratamiento se basa en terapia de reemplazo enzimático con las moléculas disponibles actualmente como la imiglucerasa, velaglucerasa o taliglucerasa.<sup>5</sup> Estas enzimas producidas por tecnología genética son capturadas por los macrófagos e internalizadas en los lisosomas.<sup>5</sup> También se cuenta con la opción de utilizar inhibidores de la biosíntesis del sustrato acumulado (glucosilceramida) y, entre estos, se destaca el miglustat o eliglustat.<sup>6</sup>

Dado que es una enfermedad rara, es pocas veces sospechada, retrasando así su diagnóstico y el inicio oportuno del tratamiento. El objetivo de este artículo es presentar el caso clínico de una paciente diagnosticada con enfermedad de Gaucher, se hablará sobre la presentación clínica, fisiopatología, clasificación, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

## Caso clínico

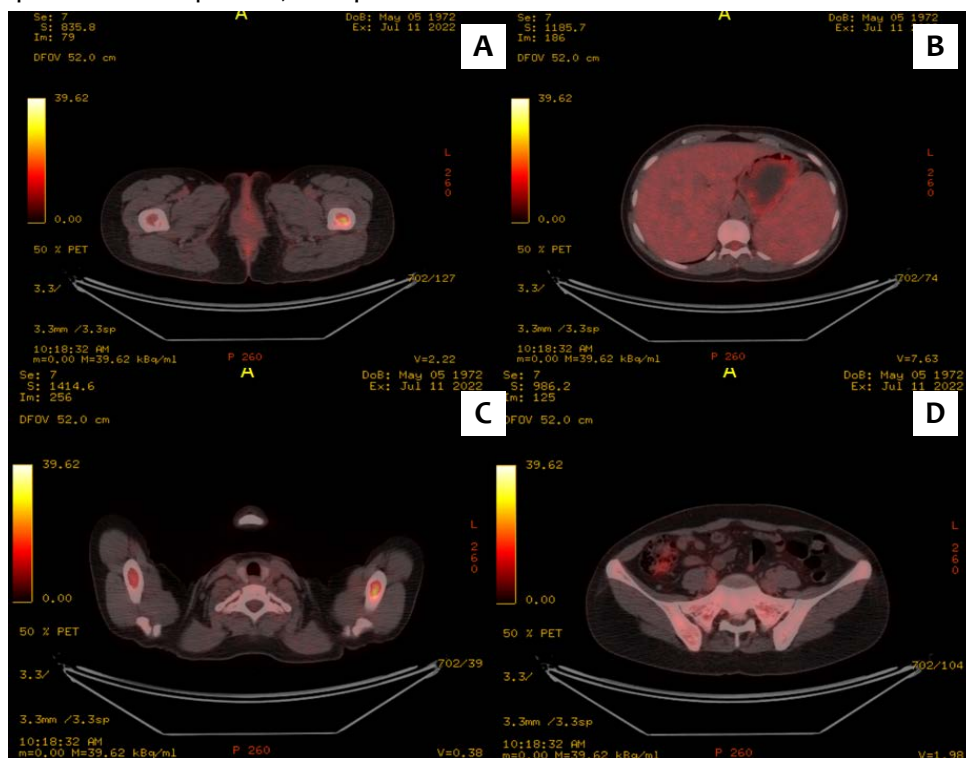
Paciente femenina de 50 años con antecedente de historia de sangrado uterino disfuncional por miomatosis uterina, con anemia asociada que se resolvió posterior a hysterectomía. Es remitida a hematología ante sospecha de neoplasia hematológica por historia de dos años de hepatoesplenomegalia (doppler portal con diámetro de bazo de 150 mm e hígado de 166 mm) y trombocitopenia (plaquetas en 93.500); con dolor óseo de predominio en miembros inferiores, sin clínica de sangrado, sin síntomas B, ni otros síntomas. Reporte de paraclínicos: endoscopia con gastritis corporal crónica y varices esofágicas incipientes; tomografía con emisión de positrones con hipermetabolismo de médula ósea axial y apendicular con trabeculación anormal y focos de incrementos citolítico dominante, hallazgos sugestivos de patología infiltrativa (Figura 1). Adicionalmente se acompaña de esplenomegalia moderada (175

mm) y hepatomegalia leve (191 mm), sin focos hiperglicolíticos en estos órganos. Se realiza tamizaje para enfermedad de Gaucher con actividad enzimática de la glucosilceramidasa de 16 % cuando se compara con actividad control normal. Se solicita biopsia de médula ósea con reporte de compromiso del 90 % por histiocitos de aspecto espumoso en patrón difuso y prueba confirmatoria de actividad de la glucosilceramidasa con hallazgos compatibles con diagnóstico de enfermedad de Gaucher. Se decide iniciar manejo con imiglucerasa quincenal.

Como se verá más adelante, en este caso los estudios moleculares y genéticos ayudaron a caracterizar mejor el diagnóstico y establecer el pronóstico; sin embargo, actualmente en Colombia el acceso a estos estudios especializados es limitado, por lo que es importante concientizar sobre esta enfermedad, con el fin de que en un futuro sea posible contar con mejores técnicas diagnósticas.

**Figura 1.**

Imágenes de tomografía por emisión de positrones con 18-deoxyflour glucosa: A. Hipermetabolismo a nivel femoral bilateral de predominio izquierdo, B. Hepatoesplenomegalia, C. Hipermetabolismo a nivel humeral bilateral de predominio izquierdo, D. Hipermetabolismo a nivel sacroileal bilateral.



## Discusión

Las enfermedades por almacenamiento lisosomal conforman un grupo variado, son de carácter hereditario y causadas por alteraciones en las enzimas encargadas de degradar macromoléculas, como las glicoproteínas y lípidos, generando la acumulación progresiva de material no digerido dentro de los lisosomas, dando lugar a una disfunción celular en múltiples órganos, incluidos el cerebro, los músculos, los huesos, la piel, el corazón y el bazo, entre otros.<sup>6,7</sup> Esta acumulación lleva a la alteración de la función celular, lo cual se refleja en la clínica como la visceromegalia, alteraciones del tejido conectivo, compromiso neurológico e incluso alteraciones oculares.<sup>6</sup> Las enfermedades por almacenamiento lisosomal se clasifican según el tipo de material almacenado, siendo de tres tipos: el primero de esfingolípidos, el segundo por mucopolisacáridos y, el tercero, por glicoproteínas.<sup>6</sup>

La enfermedad de Gaucher es la más común de las enfermedades por almacenamiento lisosomal. Tiene una frecuencia de 1:40000 a 1:100000 nacidos vivos; sin embargo, en ciertas etnias como los judíos ashquenazi, puede alcanzar frecuencias entre 1:1200 a 1:2000 nacidos vivos.<sup>8</sup> Fue descrita por primera vez en 1882 por Phillippe Gaucher, quien realizó un aspirado de bazo a un paciente con esplenomegalia encontrando infiltrados por células de gran tamaño, que de forma inicial lo hicieron pensar en una neoplasia primaria del bazo.<sup>8</sup> En 1924, Epstein fue quien identificó la presencia de depósitos de glucosilceramida, llegando a la conclusión de que esto era el producto de una alteración del metabolismo causada por deficiencia de la enzima glucosilceramidasa.<sup>8</sup>

Se trata de una enfermedad hereditaria de tipo autosómico recesivo, caracterizada por la deficiencia de actividad de la glucosilceramidasa que degrada la glucosilceramida a glucosa y ceramida.<sup>9,10</sup> Al disminuir su actividad se

acumula el glucocerebrósido en los lisosomas, y esto lleva a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.<sup>5</sup> El gen GBA está ubicado en el cromosoma 1q21 y es el encargado de codificar para la glucosilceramidasa.<sup>8,10</sup> Se ha visto que en un 80 % de los casos las mutaciones están dadas por sustituciones de un solo nucleótido, y el 20 % es causado por alelos desconocidos.<sup>8</sup> En casos aún más raros la GD puede estar causada por mutaciones en el activador de la glucosilceramidasa, con lo que consecuentemente también se disminuye la activación de la misma.<sup>9</sup> También se debe conocer que existe una variante de GD causada por deficiencia de la proteína activadora de la glucosilceramidasa conocida como saposina C, codificada por el gen PSAP en el cromosoma 10q22.1, que ayuda en la reacción de degradación de la glucosilceramida.<sup>10,11</sup>

## Fisiopatología

El metabolismo deficiente de la glucosilceramida genera aumento en el tamaño de los macrófagos por la acumulación de la misma dentro de ellos y esto, a su vez, lleva a la visceromegalia.<sup>6</sup> También hay un aumento en la actividad de los macrófagos que se evidencia con niveles elevados de la quimiocina CCL18, la enzima convertidora de angiotensina y de catepsina S, que juegan un papel como indicadores de activación macrofágica.<sup>6</sup> Los esfingolípidos se han relacionado con la inducción de procesos apoptóticos e inflamatorios, y en los estudios de patología de pacientes con GD se pueden encontrar conteos elevados de factor de necrosis tumoral alfa.<sup>6</sup> Adicionalmente, se ha descrito otra vía para explicar los mecanismos de actividad proinflamatoria y es por la activación secundaria al plegamiento anormal de proteínas en el retículo endoplásmico, lo que lleva a una respuesta proapoptótica e inflamatoria secundaria.<sup>6</sup>

## Clasificación

La clasificación de la enfermedad está dada por la edad de presentación y el déficit neurológico secundario que pueda ocasionar.<sup>6</sup> El tipo 1 es el más común de todos (94 %), está relacionado con mutaciones n370s y puede aparecer en la infancia o en la adolescencia; en la clínica hay esplenomegalia y compromiso de la médula ósea y no hay afectación del sistema nervioso.<sup>6</sup> Como complicaciones adicionales puede haber fibrosis hepática, hipertensión pulmonar y una mayor incidencia en aparición de linfomas.<sup>4</sup> El tipo 2 no tiene diferenciación en cuanto a grupos étnicos, su mayor afectación ocurre en población infantil, con una media de supervivencia de nueve meses, debuta con esplenomegalia y compromiso neurológico, no tiene compromiso óseo y se relaciona con ictiosis congénita.<sup>8</sup> El tipo 3 puede ocurrir en la infancia o en la adolescencia, los pacientes suelen fallecer en la adultez temprana, tienen esplenomegalia, compromiso óseo, y afectación neurológica.<sup>8</sup> Este último tipo se ha relacionado con calcificaciones valvulares cardíacas, y si bien no tiene predilección étnica, se ha visto mayor incidencia en poblaciones de Suecia; se relaciona con mutaciones L444P.<sup>8</sup>

## Diagnóstico

La sospecha de enfermedad de Gaucher suele empezar tras el hallazgo de visceromegalia y pancitopenia.<sup>6,7</sup> El diagnóstico definitivo ocurre en el laboratorio donde se realizan estudios bioquímicos de la enzima glucosilceramidasa, mediante técnicas de espectrofotometría de masas.<sup>10</sup> Su estudio se puede llevar a cabo en fibroblastos o en leucocitos cultivados en los cuales se hace el diagnóstico; también es posible identificar su actividad en muestra de sangre seca en papel, siendo este el método usado como tamizaje, gracias a que permite el estudio de varias muestras por la facilidad en la conservación de las mismas.<sup>10</sup> Así mismo, es posible su identificación en el periodo prenatal mediante estudio de las vellosidades coriónicas

o en líquido amniótico.<sup>4,12</sup> En la medida de lo posible se deben identificar las mutaciones relacionadas, para así poder identificar a los portadores en un núcleo familiar.<sup>10</sup>

Para confirmarlo, en la actualidad hay pruebas de análisis de DNA que permiten identificar a los portadores y a los afectados.<sup>8</sup> Sin embargo, la prueba de oro es la detección de una actividad enzimática deficiente, siendo lo recomendable obtener ambos resultados.<sup>8</sup> El hallazgo de unos niveles reducidos de la actividad de glucosilceramidasa en leucocitos periféricos confirma el diagnóstico.<sup>6,8</sup> La actividad enzimática es mayor en los monocitos, disminuye en los linfocitos, y los niveles más bajos están en los neutrófilos.<sup>8</sup> Otra forma de hacer el diagnóstico puede ser con la medición de la actividad enzimática en cultivo de fibroblastos de piel, así como de otras células nucleadas.<sup>8</sup>

Si la sospecha clínica se mantiene pese a obtener una actividad de la glucosilceramidasa normal, se deberá sospechar una enfermedad de Gaucher causada por deficiencia de la saposina C.<sup>10</sup> Caso en el cual se deben ampliar estudios como la detección de la acumulación de glucocerebrósido a nivel celular, el uso de biomarcadores como la quitotriosidasa, o bien sea con estudios moleculares del gen PSAP.<sup>10</sup>

Los enfoques de pruebas moleculares pueden incluir pruebas de un solo gen o el uso de un panel de múltiples genes.<sup>14</sup> Los estudios de un solo gen buscan detectar variantes en sitios de empalme y pequeñas delecciones/inserciones intragénicas, sin embargo, es posible que no se detectan delecciones/duplicaciones de un solo exón, de múltiples exones o de todo el gen.<sup>14</sup> Por otro lado, como se mencionó previamente, se puede utilizar un panel multigénico que incluya GBA1 y otros genes de interés para identificar la causa genética de la afección con lo que se tiene una mayor proporción de detección de variantes patógenas.<sup>14</sup>



El análisis de mutaciones confirma el diagnóstico y puede dar información del pronóstico.<sup>15</sup> La actividad residual de la enzima depende del tipo de mutación dada en el gen para la glucosilceramidasa, siendo las más comunes N370S y L444p ubicadas en el cromosoma 1q21.<sup>6</sup> La presencia de la mutación N370S permite que exista actividad residual de la enzima, que puede bastar para permitir el catabolismo de la glucosilceramida a nivel neuronal, evitando que haya afectación neurológica.<sup>6</sup> La mutación L444p que al estar en estado heterocigoto lleva a la aparición de clínica neurológica, es evidente hasta en un 70 % de los casos.<sup>6</sup> Los estudios genéticos suelen tener mayor utilidad para la adecuada clasificación como, por ejemplo, la afectación del alelo N370S que se ve casi exclusivamente en población caucásica,<sup>6</sup> se relaciona con GD tipo 1, y los alelos con la sustitución L444p se relacionan con mayor riesgo de enfermedad como compromiso neurológico.<sup>8</sup>

Se han descrito biomarcadores para la GD. El más empleado ha sido la quitotriosidasa en plasma, que actualmente suele ser empleada para el seguimiento de los pacientes bajo terapia de reemplazo hormonal.<sup>10</sup> Se han descrito niveles elevados de ferritina, llevando a mayor prevalencia de hiperferritinemia en la GD tipo 1, indicando una mayor severidad de la enfermedad, y suele mejorar con las terapias de reemplazo enzimático.<sup>10</sup> Los pacientes con GD tienen niveles elevados de la enzima convertidora de angiotensina.<sup>10</sup> Un cuarto biomarcador es la tinción de fosfatasa ácida resistente al tartrato en monocitos de sangre periférica.<sup>10</sup> Por otro lado, desde el año 2013 se ha identificado la acumulación de la forma desacetilada de la glucosilceramida (Lyso-Gb1) en tejido cerebral, esplénico y hepático, incluso con mayor sensibilidad que la qui-totriosidasa.<sup>13</sup> En la práctica clínica se detecta en sangre periférica por técnica de espectrofotometría de masas.<sup>13</sup> Se ha visto que la acumulación de Lyso Gb1 en el hueso tiene relación con desarrollo de osteoporosis severa por inhibición de la

proteína c quinasa en los osteoblastos, llevando a disminución en la formación ósea.<sup>13</sup> Por último, se ha visto que en estos pacientes hay valores disminuidos de colesterol de alta densidad que suelen aumentar cuando se inicia el tratamiento.<sup>10</sup>

## Tratamiento

Existen dos tipos de tratamientos específicos para la enfermedad de Gaucher: la terapia de reemplazo hormonal y la terapia de reducción de sustrato.<sup>8</sup>

El tratamiento de reemplazo hormonal está indicado en pacientes en edad pediátrica sintomáticos, es decir, con desnutrición, retraso en el crecimiento o alteración en el desarrollo psicomotor.<sup>8</sup> El segundo criterio de tratamiento es en pacientes con enfermedad severa, definida como aquellos con trombocitopenia inferior a 60.000, un hígado que sea 2.5 veces su tamaño normal, o bien un bazo que exceda 15 veces su tamaño normal, o que exista evidencia radiológica de compromiso esquelético.<sup>8</sup> Este tratamiento se realiza con imiglucerasa, velaglucerasa alfa o taliglucerasa alfa, producto de tecnología de ADN recombinante; la dosis de inicio es de 30-60 u/kg para administración intravenosa en dos horas para repetir cada dos semanas.<sup>4</sup> El efecto adverso más frecuente es una reacción por hipersensibilidad mediada.<sup>8</sup>

La segunda alternativa es la terapia de reducción de sustrato. Se lleva a cabo con miglustat que es un inhibidor de la sintasa de glucocerebrósido que reduce la biosíntesis del mismo.<sup>8</sup> Es usado en pacientes que no desean o que por su alto costo no pueden acceder a terapias de reemplazo hormonal.<sup>8</sup> Actualmente por la FDA está aprobado el N-Butyl-I-deoxynojirimycin que ha mostrado resultados en la reducción de hepatoesplenomegalia, así como una mejoría en conteos plaquetarios.<sup>8</sup> Eliglustat fue aprobado por primera vez en el 2014 como terapia de primera línea para adultos con enfermedad



de Gaucher tipo 1 (GD1) con fenotipos de metabolizador CYP2D6 extenso, intermedio o lento (90 % de los pacientes) y actualmente está aprobado en más 55 países.<sup>12</sup>

## Conclusiones

La enfermedad de Gaucher es de carácter autosómico recesivo con una baja incidencia; en muchos casos poco conocida, lo cual retrasa su diagnóstico por falta de sospecha. Es importante conocer los tres tipos de enfermedad de Gaucher, el grupo etario de aparición y las manifestaciones clínicas, con el fin de poder ordenar las pruebas disponibles para su diagnóstico en el momento en el que se sospeche. Una vez el diagnóstico esté confirmado, se debe escoger la mejor alternativa terapéutica teniendo en cuenta el entorno socioeconómico del paciente, lo cual podría influir en la adherencia a la misma.

## Conflictos de Interés

Los autores del artículo declaran no tener relaciones de interés comercial o personal dentro del marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

## Colaboraciones

Todos los autores contribuyeron en la adquisición, el diseño del artículo y el análisis de los resultados de esta serie de casos.

## Biografía de autores

Laura Camila Hurtado, Profesional en Fundación Santa Fe de Bogotá.

Paula Pérez Henao, Profesional en Fundación Santa Fe de Bogotá.

Guillermo Enrique Quintero Vega, Especialista en Fundación Santa Fe de Bogotá.

## Referencias

1. Nguyen Y, Stirnemann J, Belmatoug N. La maladie de Gaucher: quand y penser? *Rev Med Interne* [Internet]. 2019;40(5):313-22. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2018.11.012>
2. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: A comprehensive review. *Crit Rev Oncog* [Internet]. 2013;18(3):163-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1615/critrevoncog.2013006060>
3. Roh J, Subramanian S, Weinreb NJ, Kartha RV. Gaucher disease – more than just a rare lipid storage disease. *J Mol Med* [Internet]. 2022;100(4):499-518. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00109-021-02174-z>
4. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatric endocrinology reviews. Pediatr Endocrinol Rev* [Internet]. 2014;12(01):72-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4520262/>
5. Mignot C, Gelot A, De Villemeur TB. Gaucher disease. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. 2013;113:1709-1715. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00040-X>
6. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, Berger MG. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int. J. Mol. Sci* [Internet]. 2017;18(2):441. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3390/ijms18020441>
7. Kong W, Lu C, Ding Y, Meng Y. Update of treatment for Gaucher disease. *European Journal of Pharmacology* [Internet]. 2022;926:175023. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175023>
8. Gort L, Coll MJ. Diagnóstico, biomarcadores

- y alteraciones bioquímicas de la enfermedad de Gaucher. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2011 Sep;137 Suppl 1:12-6. Disponible en: [https://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(11\)70011-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(11)70011-2). PMID: 22230120.
9. Dandana A, Ben Khelifa S, Chahed H, Miled A, Ferchichi S. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiology* [Internet]. 2016;83(1):13-23. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1159/000440865>. PMID: 26588331
  10. Stone WL, Basit H, Master SR. Gaucher Disease. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448080/>
  11. Puentes-Tellez M A, Lerma-Barbosa PA, Garzón-Jaramillo RG, Suarez DA, Espejo-Mojica AJ, Guevara JM,... Alméciga-Díaz CJ. A perspective on research, diagnosis, and management of lysosomal storage disorders in Colombia. *Heliyon* [Internet]. 2020 Mar 28;6(3):e03635. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03635>
  11. Özdemir GN, Gündüz E. Gaucher Disease for Hematologists. *Turk J Haematol* [Internet]. 2022 Jun 1;39(2):136-139. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0683>. PMID: 35439918; PMCID: PMC9160697.
  12. Giuffrida G, Markovic U, Condorelli A. et al. Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a reliable biomarker in Gaucher disease: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2023;18:27 Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02623-7>
  13. Pastores GM, Hughes DA, Gaucher Disease. En Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, et al., editors. *PubMed*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301446/>
  14. Nagral A. Gaucher Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* [Internet]. 2014 Mar;4(1):37-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017182/pdf/main.pdf>

## Aplasia pura de células rojas posterior a trasplante de células madre hematopoyéticas manejado con timoglobulina de conejo. Revisión de la literatura y reporte de caso

Pure red cell aplasia after hematopoietic stem cell transplantation managed with rabbit thymoglobulin, literature review and case report

» Willian Almir Castellanos Olarte<sup>1</sup>

» Cristian Betancur Henao<sup>2</sup>

» Lissette Lorena Guevara Flórez<sup>3</sup>

» Santiago Cobaleda Cano<sup>4</sup>



<sup>1</sup> Hospital Manuel Uribe Ángel, Envigado, Colombia

<sup>2</sup> Universidad Cooperativa de Colombia, Sede Medellín. Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Clínica Antioquia. Antioquia, Colombia.

<sup>4</sup> Clínica SOMER. Rionegro, Colombia.

Recibido el 27 de febrero de 2024; aceptado el 2 de septiembre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.687>

### Resumen

La aplasia pura de células rojas (PRCA por sus siglas en inglés) en el contexto del trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, es una complicación inusual que se puede presentar debido a la incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO, entre el donante y el receptor del trasplante. Se caracteriza por una insuficiencia en la función medular como resultado de un profundo déficit de células madre y progenitores hematopoyéticos eritroides. Se han descrito diferentes terapias para su manejo, sin que exista un tratamiento de elección, sumado al hecho de que en nuestro medio muchas ellas no cuentan con indicación para este diagnóstico. **Caso clínico:** presentamos el caso de un paciente llevado a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado que desarrolló PRCA secundaria a incompatibilidad ABO menor, el cual fue tratado exitosamente con un ciclo de timoglobulina de conejo, obteniendo una excelente respuesta clínica. **Conclusión:** el manejo con timoglobulina de conejo es una alternativa efectiva, segura y disponible en Colombia.

**Palabras clave:** aplasia pura de células rojas; trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH); timoglobulina de conejo; incompatibilidad ABO.

\* **Autor para correspondencia:** Willian Castellanos. Hematólogo, Hospital Manuel Uribe Ángel, Envigado.

**Correo electrónico:** wacocast@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.687>

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

Pure red cell aplasia (PRCA) in the context of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an unusual complication that can occur due to ABO blood group incompatibility between the transplant donor and recipient. It is characterized by an insufficiency in marrow function as a result of a profound deficiency of erythroid hematopoietic stem cells and progenitors. Different therapies have been described for its management, without there being a treatment of choice, added to the fact that in our environment many of them do not have an indication for this diagnosis. **Clinical case:** We present the case of a patient undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an identical related donor who developed PRCA secondary to minor ABO incompatibility, which was successfully treated with a cycle of rabbit Thymoglobulin, obtaining an excellent clinical response. **Conclusion:** Management with rabbit Thymoglobulin is an effective, safe and available alternative in Colombia

**Keywords:** Red-Cell Aplasia Pure; hematopoietic stem cell transplantation; rabbit thymoglobulin; ABO incompatibility.

## Introducción

La aplasia pura de células rojas (PRCA) es una complicación que puede ocurrir debido a la incompatibilidad ABO entre donante y receptor, posterior a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.<sup>1</sup> La incompatibilidad ABO entre donante y receptor es un hecho frecuente en el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas,

reportada entre el 30 % y el 50 % de los casos.<sup>2</sup> Esta difiere en severidad de acuerdo al escenario; se habla de incompatibilidad mayor cuando el receptor tiene anticuerpos contra los hematíes del donante (por ejemplo, receptor o y donante A), menor cuando sucede de forma inversa (receptor A y donante o) o bidireccional, cuando ambos tienen anticuerpos contra los hematíes del otro (receptor B y donante A).<sup>3</sup> Ver Tabla 1.

**Tabla 1.**

Incompatibilidad ABO. Isohemaglutininas en el receptor o el donante pueden causar incompatibilidad mayor o menor en el TPH. Modificado de Shokrgozar y Tamaddon (2018)<sup>3</sup>

Incompatibilidad	Grupo Sanguíneo	
	Donante	Receptor
Mayor	A, B o AB	O
Menor	O	A, B o AB
Bidireccional	A	B
	B	A

Se sabe que las células hematopoyéticas primitivas no expresan antígenos de serie eritroide; además, la herencia de dichos antígenos es independiente a los antígenos del sistema de histocompatibilidad mayor (HLA), por lo que es posible tener un donante HLA idéntico con diferente grupo sanguíneo al del receptor.<sup>4</sup> Fisiopatológicamente es probable que la PRCA sea un fenómeno inmunomediado dado por la persistencia en el receptor de isoaglutininas dirigidas contra determinantes antigénicos eritrocitarios del donante.<sup>5</sup> Se reportan datos contradictorios en cuanto a desenlaces postrasplante asociados a la incompatibilidad ABO como: tiempo para el injerto, supervivencia o enfermedad de injerto contra receptor.<sup>6,7</sup> Sin embargo, una de las complicaciones más temidas en este contexto es el mayor riesgo de desarrollar aplasia pura de células rojas.<sup>8</sup>

La PRCA se diagnostica por la presencia de anemia, reticulocitopenia y requerimiento de soporte transfusional que persisten más allá de 30 a 90 días posterior al trasplante, y como hallazgo característico la ausencia o casi ausencia de eritroblastos (<1% de las células nucleadas) en médula ósea, que por lo demás es normocelular. Se han descrito terapias que van desde la disminución de la inmunosupresión, plasmaféresis, dosis altas de eritropoyetina, timoglobulina, rituximab, esteroides, infusión de linfocitos del donante, entre otros; aunque es de anotar que no hay una terapia estándar establecida.<sup>9</sup> Reportamos el caso de un paciente con PRCA postrasplante alogénico idéntico, con incompatibilidad ABO menor que respondió al manejo con timoglobulina de conejo.

## Presentación del Caso

Paciente 18 años con leucemia mieloide aguda, la cual debutó con crecimiento ganglionar generalizado e hiperleucocitosis. Logró remisión hematológica completa luego de

quimioterapia de inducción con protocolo 7+3 con idarrubicina y citarabina y se consolidó con cuatro ciclos con dosis altas de citarabina, alcanzando enfermedad mínima residual negativa, confirmada previo al trasplante.

Se consideró paciente con leucemia con alto riesgo de recaída por la hiperleucocitosis al diagnóstico, por lo que se decidió profundizar la respuesta mediante trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. El paciente fue valorado por el grupo de trasplante de progenitores hematopoyéticos, y se identificó un donante con compatibilidad completa (12/12 haplotipos).

Se documentó disparidad de grupos sanguíneos entre donante y receptor, A+ y o+ respectivamente, además de positividad para IgG citomegalovirus (CMV), IgG virus varicela zoster, IgG capsulares para virus de Epstein Barr e IgG de toxoplasma.

El paciente ingresó a la unidad de trasplante, recibió un protocolo de acondicionamiento medular mieloablativo con fludarabina (160 mg/m<sup>2</sup>) y busulfán (12.8 mg/Kg). Se administró profilaxis antimicrobianas con aciclovir, trimetoprim sulfametoxazol, ciprofloxacina, fluconazol hasta día 0 y luego voriconazol hasta injerto mieloide. Recibió profilaxis de enfermedad injerto contra huésped con: metotrexato días 1, 3 y 6, y ciclosporina.

Presentó como complicaciones durante el trasplante: neutropenia febril sin aislamiento microbiológico, mucositis en cavidad oral y en laringe OMS II, que requirió infusión de ketamina e hidromorfona para control del dolor. Se interrogó posible síndrome de oclusión sinusoidal (por elevación de bilirrubinas, elevación de transaminasas dos veces el valor normal, aumento de siete kilogramos de peso en una semana y oliguria), que respondió de forma adecuada a tratamiento diurético.



Se logró injerto mieloide y plaquetario al día +12 postinfusión y fue dado de alta el día +18, con resolución completa de la mucositis. Se continuó manejo ambulatorio con valganciclovir como profilaxis para infección por CMV.

Durante el seguimiento, dos meses después del TPH se documentó pancitopenia dada por una hemoglobina de 7.6 g/dl, plaquetas de 58.000/mm<sup>3</sup> y recuento de neutrófilos de 700/mm<sup>3</sup>. Se consideró en primera instancia efecto mielosupresor de valganciclovir por lo que se decide suspender. La presencia de LDH en rango de normalidad y ESP sin formas inmaduras, hizo menos probable anemia microangiopática o recaída de leucemia mieloide aguda. Luego de dicha medida, se apreció recuperación de recuentos plaquetario y de neutrófilos, sin embargo, persistió con anemia normocítica-normocrómica grave con requerimientos transfusionales semanales. Como causas probables se planteó anemia hemolítica postrasplante, efecto mielosupresor de ciclosporina e infección por parvovirus B-19. Se solicitaron los respectivos estudios y se inició manejo con eritropoyetina tres veces por semana, así como suplencia con ácido fólico.

Cuatro meses posteriores al trasplante fue hospitalizado debido a sepsis con foco gastrointestinal, la cual evolucionó de forma favorable con tratamiento antibiótico. El paciente persistió con anemia grave con requerimiento de soporte transfusional. Al descartarse componente hemolítico y negatividad de serología para parvovirus, se consideró la posibilidad de anemia secundaria a tratamiento con ciclosporina, por lo que antes de ser dado de alta se suspendió dicho inmunosupresor y se inició profilaxis de enfermedad injerto contra huésped con micofenolato mofetilo.

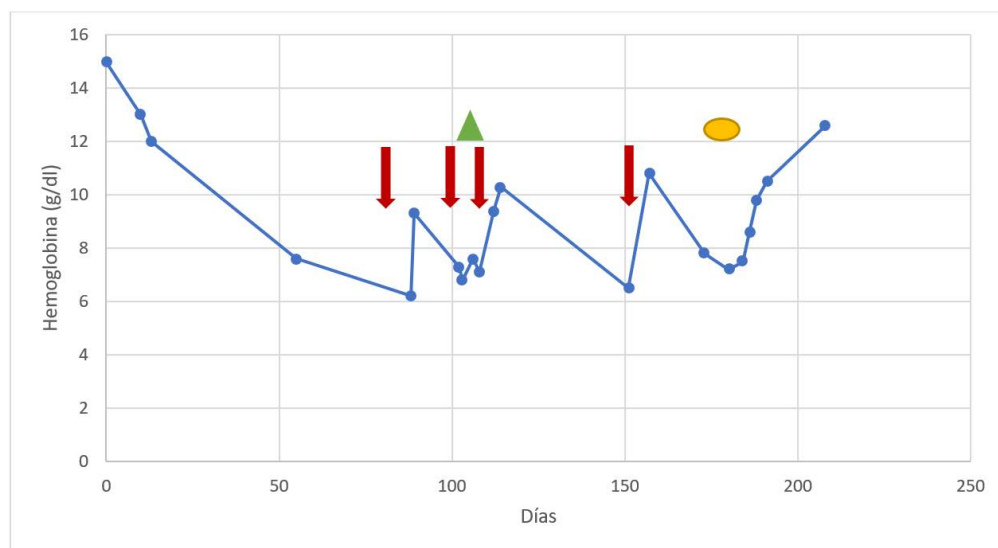
Reingresó en el mes cinco postrasplante por síndrome anémico grave sin compromiso en hemograma de otra línea celular, a pesar de cambio de inmunosupresor y de continuar el soporte con eritropoyetina y ácido fólico. Los reportes de las cargas virales de parvovirus B-19 y CMV fueron negativos. Se tomaron estudios de médula ósea en el que se describió ausencia de malignidad hematológica y reportó disminución severa de precursores CD34 que se diferenciarán a línea eritroide, con lo que se confirmó el diagnóstico de aplasia pura de células rojas, probablemente secundaria a incompatibilidad ABO.

Se discutió el caso en Staff de hematología y se decidió brindar tratamiento con timoglobulina de conejo, dada la alta tasa de respuesta, así como los riesgos de falla con otras terapias disponibles (esteroides, reinfusión de precursores del donante).

El día +180 postinfusión de precursores hematopoyéticos se inició protocolo de timoglobulina de conejo a dosis de 3.75 mg/kg/día por cinco días, asociado a ciclosporina y metilprednisolona, de acuerdo con el protocolo español de aplasia medular,<sup>10</sup> el cual toleró sin presentar efectos adversos derivados de esta terapia. En cuanto al comportamiento de línea eritroide se documentó recuperación paulatina desde día seis de tratamiento. En la Figura 1 se grafica el comportamiento del nivel de hemoglobina durante el postrasplante. En seguimientos ambulatorios en diez meses, se comprobó que el paciente no había presentado recaída de malignidad hematológica, tenía hemoglobina en rango de normalidad, no había necesitado soporte transfusional y se venía realizando desmonte progresivo de ciclosporina.

**Figura 1.**

Nivel de hemoglobina en el postrasplante (Flechas rojas: transfusión de GRE; triángulo verde: inicio eritropoyetina y micofenolato; círculo amarillo: inicio timoglobulina, ciclosporina y metilprednisolona)



## Discusión

Nuestro paciente tenía un grupo sanguíneo A Rh positivo, y el donante un grupo sanguíneo O Rh positivo, que se considera una incompatibilidad menor, con un riesgo esperado de PRCA menor, sin embargo, por haber sido un trasplante de donante alogénico idéntico y el uso de busulfán y fludarabina otorga mayor riesgo de PRCA.<sup>11</sup> Se realizaron estudios que descartaron un cuadro de anemia hemolítica autoinmune o mediada por aloanticuerpos, esta última más frecuente en el contexto de pacientes trasplantados por enfermedades hematológicas. También se evaluó la posibilidad de microangiopatía trombótica dentro del panel de diagnósticos diferenciales de pacientes postrasplantados. Se descartó la presencia de infección por parvovirus B19, que también puede favorecer el desarrollo de esta aplasia. El protocolo de acondicionamiento que recibió el paciente fue mieloablativo, y se ha reportado con más frecuencia asociada la aplasia pura de células rojas con protocolos de intensidad reducida.<sup>12</sup>

En la serie de casos más grande publicada por Hirokawa et al.,<sup>13</sup> donde se siguió a 46 pacientes,

se documentó que la mediana de tiempo para alcanzar un conteo reticulocitario  $>1\%$  fue de 229 días (67-515 días), después del TPH en 24 pacientes que no recibieron tratamiento, mientras que en 22 casos que recibieron manejo, la mediana de tiempo para alcanzar la remisión fue de 149 días (73-422). Lo llamativo fue que en el grupo tratado hubo más muertes que en el no tratado, siendo la principal causa los procesos infecciosos.

No existen esquemas estándar de tratamiento, ni intervenciones de primera línea, ya que no contamos con ensayos clínicos aleatorizados ni estudios comparativos por la baja frecuencia de esta complicación, lo que lleva a desconocer si existe superioridad entre una intervención u otra. Aparecen en la literatura reportes y series de casos, en los que se ha utilizado la combinación de estimulantes eritroides como eritropoyetina con esteroides, uso de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en dosis altas, infusión de linfocitos del donante, rituximab, inmunoadsorción de las isoaglutininas del receptor e inmunosupresión con micofenolato mofetilo, la mayoría con resultados dispares.<sup>14</sup> En publicaciones como

la de Benjami et al.,<sup>15</sup> se ha usado de manera satisfactoria plasmaféresis con reemplazo del plasma del paciente por plasma del grupo sanguíneo del donante, al parecer, siendo más efectiva cuando existen títulos elevados de aglutininas dirigidas contra el grupo sanguíneo del donante.<sup>16,17</sup> En varias series de casos se ha demostrado también la utilidad del uso de rituximab en combinación con otras estrategias como recambio plasmático y bortezomib<sup>18</sup> y otros en los que el rituximab se ha utilizado en monoterapia con muy buenos resultados.<sup>19</sup> Más recientemente se han reportado casos exitosos con el uso del agonista de trombopoyetina eltrombopag<sup>20</sup> y con el anticuerpo monoclonal antiCD38 daratumumab.<sup>21,22</sup>

En nuestro caso se optó por el uso de timoglobulina, teniendo en cuenta reportes en la literatura de su uso exitoso y por las limitaciones que se tenían para el uso de otros medicamentos en nuestro sistema de salud. Entonces, el uso de timoglobulina, aparece como una opción terapéutica, pero utilizada con menor frecuencia que otras terapias. La primera descripción y uso reportado se tiene de 1993 con el caso publicado por Bierman et al.,<sup>23</sup> en el cual a una paciente de 28 años con condiciones similares a las descritas en nuestro caso se le administró timoglobulina y se logró una respuesta rápida y sostenida. En otros escenarios, esta terapia fue administrada como estrategia de rescate, como lo realizó Roychowdhury et al.,<sup>24</sup> en donde tras el fallo terapéutico con IVIG se dio terapia combinada con timoglobulina + dosis altas de esteroides + ciclosporina A. Gómez-Arteaga et al.,<sup>25</sup> reportaron en un estudio retrospectivo realizado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, pacientes con citopenias postrasplante tratados con timoglobulina equina, identificando nueve pacientes de los cuales a tres se les hizo diagnóstico de PRCA y en los que se logró independencia transfusional permanente en 2/3. Finalmente, en Latinoamérica se encuentran trabajos como

el de Bullorsky et al., en los que el uso de dosis escaladas por encima de los 100 mg/kg llevaron a una respuesta clínica y paraclínica adecuada.<sup>26</sup>

## Conclusiones

La PRCA secundaria a incompatibilidad ABO posterior a trasplante alogénico, es una complicación infrecuente pero compleja, de la cual aún existen amplias brechas en el conocimiento, acerca de qué pacientes y cómo deberían tratarse. Se presentó el caso de un paciente joven que recibió manejo con timoglobulina de conejo, cuyo uso es extremadamente limitado, según lo que se logró extraer de la literatura, pero con resultados satisfactorios en todos los casos, presentándose así como una alternativa efectiva, segura y disponible en nuestro país. Este es, a entendimiento de los autores, el primer caso tratado satisfactoriamente con este medicamento en Colombia.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Colaboraciones

Willian Castellanos contribuyó en la concepción del artículo, la adquisición, análisis de los datos y la escritura del manuscrito.

Cristian Betancur y Lissette Guevara contribuyeron en la escritura del manuscrito.

Santiago Cobaleda contribuyó con la adquisición, análisis de los datos y la escritura del manuscrito.

## Biografía de autores

Willian Castellanos, Especialista en Hematología.

Cristian Betancur, Residente de Medicina Interna.

Lisette Guevara, Especialista en Pediatría.

Santiago Cobaleda, Médico Internista.

## Referencias

- Gmür JP, Burger J, Schaffner A, Neftel K, Oelz O, et al. Pure red cell aplasia of long duration complicating major ABO-incompatible bone marrow transplantation. *Blood* [Internet]. 1990 Jan 1;75(1):290-5. PMID: 2294993. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.V75.1.290.290>
- Rowley SD, Donato ML, Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2011 Sep;46(9):1167-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.135>
- Shokrgozar N, Tamaddon G. ABO Blood Grouping Mismatch in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Clinical Guides. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* [Internet]. 2018 Oct 1;12(4):322-328. Disponible en: PMID: 30774834; PMCID: PMC6375375.
- Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN. Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2013 Aug;19(8):1152-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.03.018>. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23571461.
- Griffith LM, McCoy JP Jr, Bolan CD, Stroncek DF, Pickett AC, et al. Persistence of recipient plasma cells and anti-donor iso-haemagglutinins in patients with delayed donor erythropoiesis after major ABO incompatible non-myeloablative haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* [Internet]. 2005 Mar;128(5):668-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05364.x>. PMID: 15725089.
- Kimura F, Sato K, Kobayashi S, Ikeda T, Sao H, et al; Japan Marrow Donor Program. Impact of ABO-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program. *Haematologica* [Internet]. 2008 Nov;93(11):1686-93. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.12933>. Epub 2008 Oct 2. PMID: 18835834.
- Damodar S, Shanley R, MacMillan M, Ustun C, Weisdorf D. Donor-to-Recipient ABO Mismatch Does Not Impact Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Regardless of Graft Source. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2017 May;23(5):795-804. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.02.009>. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28232088; PMCID: PMC5744261.
- Blin N, Traineau R, Houssin S, Peffault de Latour R, Petropoulou A, et al. Impact of donor-recipient major ABO mismatch on allogeneic transplantation outcome according to stem cell source. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2010 Sep;16(9):1315-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.03.021>. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20353831.
- Marco-Ayala J, Gómez-Seguí I, Sanz G, Solves P. Pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation: to treat or not to treat, that is the question. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2021 Apr;56(4):769-778. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01124-6>. Epub 2020 Nov 14. PMID: 33188257.
- Guía Diagnóstico y tratamiento de las Insuficiencias medulares SEHH. Disponible en: [https://geth.es/images/file/GUIA\\_GETH\\_DIAG\\_TTO\\_IM\\_OCT2019.pdf](https://geth.es/images/file/GUIA_GETH_DIAG_TTO_IM_OCT2019.pdf) (Accessed: 19th September 2023)
- Zhu P, Wu Y, Cui D, Shi J, Yu J, et al. Prevalence



- of Pure Red Cell Aplasia Following Major ABO-Incompatible Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Feb 11;13:829670. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.829670>. PMID: 35222414; PMCID: PMC8873189.
12. Aung FM, Lichtiger B, Bassett R, Liu P, Alousi A, et al. Incidence and natural history of pure red cell aplasia in major ABO-mismatched haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 Mar;160(6):798-805. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.12210>. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23330820; PMCID: PMC4078723.
  13. Hirokawa M, Fukuda T, Ohashi K, Hidaka M, Ichinohe T, et al; PRCA Collaborative Study Group. Efficacy and long-term outcome of treatment for pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation from major ABO-incompatible donors. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2013 Jul;19(7):1026-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.04.004>. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23583828.
  14. Longval T, Galimard JE, Leprêtre AC, Suarez F, Amiranoff D, et al. Treatment for pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation: a multicentre study. *Br J Haematol* [Internet]. 2021 May;193(4):814-826. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.17463>. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33844842.
  15. Benjamin RJ, Connors JM, McGurk S, Churchill WH, Antin JH. Prolonged erythroid aplasia after major ABO-mismatched transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 1998;4(3):151-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/bbmt.1998.v4.pm9923413>. PMID: 9923413.
  16. Or R, Naparstek E, Mani N, Slavin S. Treatment of pure red-cell aplasia following major ABO-mismatched T-cell-depleted bone marrow transplantation. Two case reports with successful response to plasmapheresis. *Transpl Int* [Internet]. 1991 Jun;4(2):99-102. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF00336406>. PMID: 1910437.
  17. Sackett K, Cohn CS, Fahey-Ahrndt K, Smith AR, Johnson AD. Successful treatment of pure red cell aplasia because of ABO major mismatched stem cell transplant. *J Clin Apher* [Internet]. 2018 Feb;33(1):108-112. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jca.21553>. Epub 2017 May 24. PMID: 28543448.
  18. Poon LM, Koh LP. Successful treatment of isohemagglutinin-mediated pure red cell aplasia after ABO-mismatched allogeneic hematopoietic cell transplant using bortezomib. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2012 Jun;47(6):870-1. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.176>. Epub 2011 Aug 29. PMID: 21874058.
  19. Helbig G, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M, Wojnar J, Markiewicz M, et al. Successful treatment of pure red cell aplasia with repeated, low doses of rituximab in two patients after ABO-incompatible allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia. *Haematologica* [Internet]. 2005 Nov;90 Suppl:ECR33. PMID: 16266924.
  20. Busca A, Dellacasa C, Giaccone L, Manetta S, Biale L, et al. Eltrombopag for the Treatment of Refractory Pure RBC Aplasia after Major ABO Incompatible Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2018 Aug;24(8):1765-1770. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.04.022>.
  21. Chapuy CI, Kaufman RM, Alyea EP, Connors JM. Daratumumab for delayed red-cell engraftment after allogeneic transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379:1846-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807438>.
  22. Wu C, Manchen P, Edelman A, Husnain M, Katsanis E, et al. Refractory Pure Red Blood Cell Aplasia Secondary to Major ABO-Incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation Successfully Treated With Daratumumab. *J Hematol* [Internet]. 2023 Dec;12(6):277-282. Disponible en: <https://doi.org/10.14740/jh1195>.



23. Bierman PJ, Warkentin P, Hutchins MR, Klassen LW. Pure red cell aplasia following ABO mismatched marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia: response to antithymocyte globulin. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 1993 Jan;9(1-2):169-71. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/10428199309148522>. PMID: 8477196.
24. Roychowdhury DF, Linker CA. Pure red cell aplasia complicating an ABO-compatible allogeneic bone marrow transplantation, treated successfully with antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Sep;16(3):471-2. PMID: 8535322.
25. Gomez-Arteaga A, Scordo M, Tamari R, Ruiz JD, Jakubowski AA, et al. Use of antithymocyte globulin (ATG) for the treatment of pure red cell aplasia and immune-mediated cytopenias after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a case series. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2020 Dec;55(12):2326-2330. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0939-9>.
26. Bullorsky E, Shanley C, Stemmelin G, Ceresetto J, Rabinovich O. Aplasia pura de serie roja post-trasplante alogeneico de células progenitoras hematopoyéticas ABO incompatible [Pure red cell aplasia after allogeneic transplantation of ABO incompatible hematopoietic stem cells]. *Medicina* [Internet]. 2002;62(6):575-7. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802002000600008&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802002000600008&lng=es).



## Desafíos y aprendizaje: primera experiencia de fotoféresis en un niño con enfermedad de injerto contra receptor

Challenges and Learning: First Experience of Photopheresis in a Child with Graft-versus-Host Disease

- » Alejandra Calderón Gasca <sup>1</sup>
- » Doris Alexandra Bula Anichiarico <sup>2</sup>
- » Mauricio Chaparro Alzogaray <sup>3</sup>
- » Marcela Estupiñán Peñaloza <sup>3</sup>



- <sup>1</sup> Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia
- <sup>2</sup> Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia
- <sup>3</sup> Hospital de La Misericordia. Bogotá, Colombia

Recibido el 22 de abril de 2024; aceptado el 3 de octubre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.685>

### Resumen

La enfermedad de injerto contra receptor (EICR) es una complicación grave y común después de los trasplantes de células madre hematopoyéticas alogénicas (alo-TCMH), siendo responsable de aproximadamente el 25 % de las muertes postrasplante. Su incidencia, que ha aumentado en las últimas dos décadas, alcanza alrededor del 50 % en pacientes sometidos a trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos. Factores como la edad del paciente, el uso de donantes no relacionados, regímenes de intensidad reducida y fuentes específicas de células madre contribuyen a este aumento. El tratamiento inicial implica corticoesteroides e inhibidores de calcineurina, pero en casos refractarios, la fotoféresis extracorpórea (FEC) emerge como una opción. **Caso clínico:** presentamos el caso de un paciente pediátrico sometido a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante haploidéntico por una aplasia medular severa, quien posteriormente desarrolló una EICR crónica severa refractaria con compromiso hepático severo, cutáneo y pulmonar leve, a quien se le realizaron sesiones de fotoféresis extracorpórea como parte de la segunda línea de tratamiento de la EICR, con una respuesta parcial. **Conclusión:** el abordaje y tratamiento de la EICR, resulta en la imposibilidad de un único tratamiento para todos los pacientes con esta patología.

**Palabras clave:** fotoféresis extracorpórea; enfermedad de injerto contra huésped; trasplante de células madre hematopoyéticas; niños.

\* **Autor para correspondencia:** Alejandra Calderón Gasca. Especialista en Hemato Oncología Pediátrica. Fundación Santa Fe de Bogotá.

**Correo electrónico:** calderongasca@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.685>

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

Graft-versus-Host Disease (GVHD) is a serious and common complication following allogeneic hematopoietic stem cell transplants (allo-HSCT), accounting for approximately 25% of post-transplant deaths. Its incidence, which has increased over the past two decades, reaches around 50% in patients undergoing allogeneic hematopoietic progenitor cell transplants. Factors such as patient age, the use of unrelated donors, reduced-intensity regimens, and specific sources of stem cells contribute to this increase. Initial treatment involves corticosteroids and calcineurin inhibitors, but in refractory cases, extracorporeal photopheresis (ECP) emerges as an option. **Clinical case:** We present the case of a pediatric patient undergoing haploidentical allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant for severe aplastic anemia, who subsequently developed severe refractory chronic GVHD, with severe liver, skin and mild lung involvement, who underwent extracorporeal photopheresis sessions as part of the second line of GVHD treatment, with a partial response. **Conclusion:** the approach and treatment of GVHD results in the impossibility of a single treatment for all patients with this pathology.

**Keywords:** extracorporeal photopheresis; graft-versus-host disease; hematopoietic stem cell transplantation; children.

## Introducción

La enfermedad de injerto contra receptor (EICR) es una de las causas más comunes de muerte después de un alotrasplante de células madre hematopoyéticas (alo-TCMH), (aproximadamente 25 %).<sup>1</sup> Su incidencia es de aproximadamente 50 % entre todos los pacientes que reciben un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y ha incrementado en las últimas dos décadas debido al aumento de la edad del paciente, el creciente uso de donantes no relacionados y/o donantes con disparidades en el HLA, uso de regímenes de intensidad reducida (RIC) y el uso de fuentes como la sangre periférica (PBSC).<sup>2</sup> Mientras que la incidencia de EICR crónica es menor (20-40 %) en niños, su incidencia aumenta hasta 60 % conforme aumenta la edad del paciente.<sup>3</sup>

En la EICR las células inmunitarias del donante interfieren con los tejidos sanos del receptor, ya que los reconocen como extraños.<sup>4,5</sup> Existe una forma aguda que se caracteriza por inflamación y afecta principalmente a la piel, el tracto gastrointestinal y el hígado, y una forma crónica,

que puede afectar a casi cualquier órgano y se asemeja a las enfermedades autoinmunes sistémicas.<sup>4</sup> Originalmente se diferenciaban en función del tiempo antes del día 100 del TCMH alogénico (EICR aguda [EICRa]) o después (EICR crónica [EICRc]).<sup>4</sup>

En el 2005 el Consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH) propuso un marco para diagnosticar y caracterizar la complicación, basado en las manifestaciones clínicas en lugar del momento de aparición de las características clínicas con relación a la fecha del TCMH alogénico.<sup>4,6</sup> En el 2014 se incorporaron nuevas definiciones de compromiso de sistemas orgánicos, así como categorías adicionales como EICR aguda de aparición tardía (EICR aguda que ocurre después de 100 días) y síndrome de superposición, que tiene manifestaciones diagnósticas y/o distintivas de EICR crónica, junto con características típicas de la EICR aguda.<sup>4,7</sup>

A pesar de los avances en la compatibilidad del donante y receptor, la EICRc sigue siendo una complicación frecuente después del TCMH alogénico. La probabilidad de desarrollarlo

depende de la fuente del trasplante, siendo mayor si el injerto proviene de células madre de sangre periférica, especialmente si hay disparidades en el antígeno leucocitario humano (HLA).<sup>1,3</sup>

La EICRc es una causa de muerte en pacientes trasplantados por neoplasias hematológicas, representando hasta el 25% de todas las muertes no relacionadas con recaída, y afectando en los supervivientes su calidad de vida.<sup>1,8,9</sup>

La primera línea de tratamiento incluye los corticoesteroides y los inhibidores de calcineurina; sin embargo, en los pacientes con EICR refractaria, la fotoféresis extracorpórea (FEC) es una opción de tratamiento.<sup>10,11</sup>

La FEC se define como una terapia basada en leucoféresis, que consta de tres pasos principales: el primer paso es la extracción de sangre a través de una vena periférica adecuada o mediante un catéter central. Luego, el aislamiento de las células mononucleares (MNC) de otros componentes de la sangre, como los glóbulos rojos (RBC) y el plasma, mediante centrifugación. Posteriormente, se expone una mezcla de MNC y 8-metoxipsoraleno (8-MOP) a luz ultravioleta A (UVA) en una cámara de plástico distinta para realizar la fotomodificación celular y, finalmente, estas MNC se vuelven a infundir al paciente.<sup>12</sup>

Tres procesos principales ocurren durante el tratamiento con FEC: (1) apoptosis inducida por 8-MOP, la exposición a la luz UVA después del tratamiento con fotosensibilizador que puede llevar a la apoptosis en los leucocitos, (2) diferenciación de monocitos a células dendríticas (DC) y, (3) modificaciones en el perfil de citocinas y subpoblación de células T. La FEC pretende la modulación del sistema inmunológico a través de la regulación de la función de células específicas, como los linfocitos T y, además, busca el incremento de la tolerancia inmunológica.<sup>12,13</sup>

## Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente en la actualidad con doce años de edad, a quien a la edad de ocho años se le realizó un trasplante haploidéntico relacionado (padre) de progenitores hematopoyéticos de médula ósea por anemia aplásica severa adquirida, quien posteriormente desarrolló una EICR aguda severa (compromiso hepático severo, cutáneo y pulmonar leve), refractaria a esteroides y a segunda línea de tratamiento como etanercept.

Se indicó inicio de tratamiento con fototerapia extracorpórea, técnica off-line (Terumo BCT),<sup>12</sup> dado el bajo peso del paciente -esta técnica se introdujo en 2003 para tratar a paciente de bajo peso-. Se realizó cebado del circuito de la leucoféresis con glóbulos rojos irradiados y leucorreducidos -independientemente del nivel basal de hemoglobina- de acuerdo con la Sociedad Italiana de Hemaféresis y Manipulación Celular-Grupo Italiano de Trasplante de Médula Ósea.<sup>12,14</sup>

El paciente fue tratado con FEC dos veces por semana durante el primer mes, cada dos semanas durante el segundo y tercer mes, y luego mensualmente durante cinco meses, para un total de 22 sesiones, obteniendo una respuesta parcial, con mejoría de los signos clínicos de EICRa en piel y disminución de la cifra de bilirrubina total y transaminasas. Sin embargo, no se logró respuesta en la EICRa pulmonar, y nunca se logró una respuesta completa en ninguno de los órganos comprometidos.

Tras 22 sesiones con la respuesta obtenida, se realizó trasplante hepático con donante vivo relacionado, el mismo donante de progenitores hematopoyéticos (padre del paciente), con posterior normalización de la función hepática.

Actualmente, en seguimiento con neumología por bronquiolitis obliterante. Completó inmunizaciones con vacunas vivas atenuadas. Está en seguimiento por infectología.

## Discusión

Los trasplantes pediátricos representan el 30 % o menos de todos los TCMH alogénicos en todo el mundo. A pesar del uso de donantes compatibles HLA, la EICRc todavía afecta entre el 6 y el 33 % de los pacientes pediátricos.<sup>1</sup>

Los factores de riesgo conocidos para la EICRc en pacientes adultos y pediátricos incluyen: donante no relacionado y/o no emparejado, células madre periféricas (PBSC) como fuente donante, mayor edad del donante, donante femenino en receptor masculino y el uso de irradiación corporal total.<sup>3</sup> Otros factores asociados con mayor riesgo de EICRc incluyen el uso de irradiación corporal total y diagnóstico de malignidad. Hasta ahora, el predictor más fuerte es la historia y gravedad de la EICRa.<sup>1,2,3</sup>

La elección de la profilaxis de la EICR también es un factor de riesgo relevante para el desarrollo de la EICRc, aunque los datos sobre la profilaxis ideal son limitados en pediatría. La combinación de un inhibidor de la calcineurina con un ciclo corto de metotrexato postrasplante, parece conferir una mejor protección que otras combinaciones inmunosupresoras en el TCMH repleto de células T. Sin embargo, el riesgo puede reducirse mediante la administración de globulinas antitimocitos y el uso de ciclofosfamida en dosis altas postrasplante en la profilaxis de la EICR.<sup>15,16</sup>

Desafortunadamente no hay un único agente que haya probado mejorar la supervivencia global de los pacientes que tuvieron falla al tratamiento con esteroides, siendo la supervivencia de los pacientes que responden a esteroides aproximadamente 36% vs. los no respondedores con 17 %.<sup>12</sup>

No obstante, se ha demostrado que la FEC es eficaz en el tratamiento de pacientes con EICRa tanto resistentes como dependientes de esteroides. En particular en el ámbito pediátrico, la tasa de respuesta reportada oscila entre el

50 y el 100 %, según los órganos afectados. En pacientes con EICRa resistentes a los esteroides, se logra tener un impacto en la supervivencia global a cinco años al aumentar de manera significativa en los pacientes respondedores a un 69 % en comparación con un 12 % para los no respondedores.<sup>12,13</sup>

La FEC es otra opción terapéutica que se ha utilizado para la EICRc, aunque es de anotar que la respuesta no es homogénea y, tanto variables clínicas como de laboratorio, han sido analizadas como predictores de la respuesta. En términos de variables clínicas, el factor más consistente que se correlaciona con la respuesta es el grado de EICR al inicio de la FEC, aunque este es un indicador pronóstico más que un predictor específico de la respuesta a la FEC. El inicio temprano de la FEC se ha asociado con mejores respuestas en la EICRa, mientras que en la EICR crónica un recuento bajo de plaquetas se ha asociado con una probabilidad más baja de respuesta.<sup>10,12</sup>

Según los órganos afectados, la EICR cutánea aguda tiene una mejor respuesta que la EICR del tracto gastrointestinal o del hígado. Además, las respuestas en la EICR mucocutánea crónica suele ser satisfactorias, mientras que la enfermedad pulmonar tiene un mal pronóstico y rara vez responde a la FEC. Los parámetros biológicos relacionados con una mejor respuesta a la FEC en la EICR incluyen la presencia de poblaciones clonales amplificadas de células T, una proporción más baja de células B inmaduras (CD19+ CD21-), y niveles altos del factor activador de células B, así como cantidades mayores de células dendríticas circulantes, células asesinas naturales CD56 brillantes y células T CD3+.<sup>13-15</sup>

Se necesita una evaluación prospectiva de estos y otros factores para identificar a los pacientes que se beneficiarán más del tratamiento con FEC.<sup>13</sup> En un estudio reportado por Kozlov y colaboradores en el 2021,<sup>17</sup> se presentaron los datos retrospectivos sobre la fotoféresis extracorpórea en 42 pacientes pediátricos con



EICRc refractaria a esteroides, la mayoría tenían leucemia aguda (n= 32, 76%). Todos los pacientes recibieron FEC como segunda (n= 18, 43 %) o tercera (n= 24, 57 %) línea de tratamiento. El régimen inicial de FEC consistió en un esquema bimestral durante dos días consecutivos con la posibilidad de reducción adicional según la respuesta. Cualquier tratamiento concurrente administrado antes de la FEC podría continuar si se consideraba necesario. Se registró una respuesta completa a la FEC en siete (17 %) pacientes y una respuesta parcial en 24 (57 %). La respuesta general según la afectación de los órganos fue la siguiente: piel (n= 24, 75 %), membranas mucosas (n= 16, 73 %), hígado (n= 8, 80 %), tracto gastrointestinal (n= 4, 80 %), pulmones (n= 2, 22 %) y articulaciones (n= 2, 67 %). La supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre de fallos a cinco años fueron del 57 %, 56 % y 30 %, respectivamente. Para el estudio de Kozlov et al., la mortalidad no relacionada con la recaída a los cinco años fue del 14 %.<sup>13,17</sup>

La FEC es un tratamiento muy bien tolerado y seguro para la EICRc en pacientes en edad pediátrica, con una significativa tasa de respuesta clínica (principalmente en la piel y las mucosas), sin embargo, hay un grupo de pacientes con respuesta insuficiente. En nuestro caso, si bien tuvo respuesta parcial en piel e hígado, no logró respuesta en la EICRa pulmonar y eventualmente sin respuesta completa hepática. Por esto, en la institución donde le fue realizado el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, consideraron en junta multidisciplinaria la necesidad de realizar un trasplante hepático con donante vivo relacionado, el mismo donante de las células progenitoras hematopoyéticas, con posterior normalización completa de la función hepática, y actualmente, en seguimiento con neumología por bronquiolitis obliterante.

La fotoféresis extracorpórea ha demostrado una notable eficacia en el tratamiento de pacientes pediátricos con EICR en sus formas aguda y crónica. A pesar de la ausencia de un único protocolo de tratamiento de segunda línea, es posible que la administración temprana de esta terapia en pacientes que muestran resistencia a los esteroides pueda tener un impacto positivo en los resultados y desenlaces clínicos.

## Conclusión

La fisiopatología de la enfermedad injerto contra receptor crónica varía con respecto a la de la enfermedad injerto contra receptor aguda, y se caracteriza por el compromiso de los mecanismos de tolerancia inmune, tanto en la inmunidad adaptativa, como en la inmunidad innata.

Uno de los aspectos a destacar en la fisiopatología de la enfermedad es la variabilidad en la reconstitución inmune, la cual está relacionada con la edad y depende de la función tímica y hormonal, entre otros factores, lo que contribuye a la impredecibilidad de los efectos y complicaciones relacionadas con un trasplante de progenitores hematopoyéticos en un paciente pediátrico.

Dada la heterogeneidad en su presentación clínica, y su compleja fisiopatología, el abordaje y tratamiento de la enfermedad injerto contra receptor, resulta en la imposibilidad de un único tratamiento para todos los pacientes con esta patología.

## Conflictos de Interés

Los autores del artículo declaran no tener relaciones de interés comercial o personal dentro del marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

## Colaboraciones

Alejandra Calderón contribuyó con la concepción del estudio y todos los autores contribuyeron en la escritura del manuscrito y la revisión crítica de su contenido intelectual.

## Biografía de autores

Alejandra Calderón. Especialista en Hemato Oncología Pediátrica. Fundación Santa Fe de Bogotá.

Doris Alexandra Bula. Fellow de Hemato Oncología Pediátrica. Instituto Nacional de Cancerología.

Mauricio Chaparro. Especialista en Hemato Oncología Pediátrica y en trasplante de progenitores hematopoyéticos. Hospital de La Misericordia.

Marcela Estupiñán. Especialista en Hemato Oncología Pediátrica y en trasplante de progenitores hematopoyéticos. Hospital de La Misericordia.

## Referencias

1. Grube M, Holler E, Weber D, Holler B, Herr W, Wolff D. Risk factors and outcome of chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation-results from a single-center observational study. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2016;22(10):1781-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.06.020>
2. Arai S, Arora M, Wang T, Spellman SR, He W, Couriel DR, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: A report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015;21(2):266-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.10.021>
3. Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2010;57(1):297-322. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2009.11.003>
4. Haroun E, Agrawal K, Leibovitch J, Kassab J, Zoghbi M, Dutta D, et al. Chronic graft-versus-host disease in pediatric patients: Differences and challenges. *Blood Rev* [Internet]. 2023;60(101054):101054. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2023.101054>
5. Choi SW, Levine JE, Ferrara JLM. Pathogenesis and management of graft-versus-host disease. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2010;30(1):75-101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2009.10.001>
6. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2005;11(12):945-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.09.004>
7. Jagasia M, Greinix H, Arora M, Williams K, Wolff D, Cowen E, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. the 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015;21(3):389-401.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001>
8. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>
9. Deflipp Z, Alousi AM, Pidala JA, Carpenter PA, Onstad LE, Arai S. Non relapse mortality among patients diagnosed with chronic GVHD: an updated analysis from the chronic

- GVHD consortium *Blood Adv. Blood Adv.* 2021;5:4278-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004941>
10. Nygaard M, Wichert S, Berlin G, Toss F. Extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease: A literature review and treatment guidelines proposed by the Nordic ECP Quality Group. *Eur J Haematol* [Internet]. 2020;104(5):361-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13381>
  11. Drexler B, Buser A, Infanti L, Stehle G, Halter J, Holbro A. Extracorporeal photopheresis in graft-versus-host disease. *Transfus Med Hemother* [Internet]. 2020;47(3):214-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000508169>
  12. Calore E, Marson P, Pillon M, Tumino M, Tison T, Mainardi C, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease in childhood with extracorporeal photochemotherapy/photopheresis: The padova experience. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2015;21(11):1963-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.007>
  13. Asensi Cantó P, Sanz Caballer J, Solves Alcaína P, de la Rubia Comos J, Gómez Seguí I. Extracorporeal photopheresis in graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther* [Internet]. 2023;29(9):556-66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtct.2023.07.001>
  14. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Perotti C, Mazzoni A, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion* [Internet]. 2013;53(10):2340-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/trf.12059>
  15. Qayed M, Wang T, Hemmer M, Spellman S, Arora M, Couriel D, et al. Influence of age on acute and chronic GVHD in children undergoing HLA-identical sibling bone marrow transplantation for acute leukemia: Implications for prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2018;24(3):521-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.11.004>
  16. Chang Y-J, Wu D-P, Lai Y-R, Liu Q-F, Sun Y-Q, Hu J, et al. Antithymocyte globulin for matched sibling donor transplantation in patients with hematologic malignancies: A multicenter, open-label, randomized controlled study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38(29):3367-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00150>
  17. Kozlov A, Estrina M, Paina O, Bykova T, Osipova A, Kozhokar P, et al. Extracorporeal photopheresis in children with chronic graft-versus-host disease. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2021;14(8):808. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ph14080808>

## Quilotórax bilateral de alto flujo y ascitis quilosa como manifestación inicial de linfoma no Hodgkin tipo folicular

Bilateral high-flow chylothorax and chylous ascites as the initial manifestation of follicular-type non-Hodgkin lymphoma.

» Natalia Córdoba Pulido <sup>1</sup>



<sup>1</sup> Clínica del Occidente. Bogotá, Colombia

» Laura Katherine Rodríguez Prieto <sup>1</sup>



Recibido el 22 de abril de 2024; aceptado el 3 de octubre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.686>

### Resumen

El quilotórax y la ascitis quilosa son patologías poco frecuentes, con una alta mortalidad si no tienen tratamiento temprano; en su mayoría, se asocian con enfermedad oncológica activa. En la evidencia actual solo se encuentran algunos reportes de caso y estudios observacionales. **Caso clínico:** reportamos el caso de una mujer de 66 años que debuta con quilotórax y posible ascitis quilosa, tomografía de abdomen que evidencia masa paraaórtica y hallazgo histológico posterior a biopsia, compatible con linfoma folicular. En cuanto al quilotórax, se discute la diversidad en sus características clínicas, limitantes en el diagnóstico, posibilidades de tratamiento y mecanismos fisiopatológicos facilitadores. **Conclusión:** En el contexto de quilotórax no traumático, la sospecha clínica, el diagnóstico temprano y el manejo oportuno son indispensables dada la alta mortalidad descrita al no tratarse.

**Palabras clave:** derrame pleural; triglicéridos; quilotórax; ascitis quilosa; neoplasias hematológicas; linfoma.

### Abstract

Chylothorax and chylous ascites are rare pathologies, with a high rate of mortality if untreated promptly, mostly associated with an active oncology disease. In the current evidence, we found just a few case reports and observational studies. **Clinical case:** We report a case of a 66-year-old

\* **Autor para correspondencia:** Natalia Córdoba Médica Internista, Fellow Infectología. Servicio de Medicina Interna, Clínica del Occidente.

**Correo electrónico:** [nataliacordoba2006@gmail.com](mailto:nataliacordoba2006@gmail.com)

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.686>

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/>

woman, who presents with a chylothorax and possible chylous ascites, CT scan showed para-aortic mass and immunohistochemical analysis showed a follicular lymphoma. Regarding the chylothorax, we discuss the diversity of their clinical characteristics, limitations of the diagnosis, treatment possibilities and facilitating pathophysiological mechanisms. **Conclusion:** In the context of non-traumatic chylothorax, clinical suspicion, early diagnosis and timely management are essential given the high mortality described when left untreated.

**Keywords:** pleural effusion; triglycerides; chylothorax; chylous ascites; hematologic neoplasms; lymphoma.

## Introducción

El quilotórax es una patología poco frecuente; ha sido reportado en menos del 3 % de los casos de derrames pleurales,<sup>1</sup> con una mortalidad aproximada del 50 % si no tiene tratamiento.<sup>2</sup> El quilotórax y la ascitis quilosa, son entidades clínicas con solo unos pocos informes de casos e incluso menos estudios clínicos de gran envergadura; ambos generalmente se asocian con tumores malignos, sin embargo, es poco común encontrarlos juntos como presentación inicial de malignidad.<sup>3-12</sup>

Las neoplasias hematológicas son un grupo heterogéneo de entidades malignas, que se originan en las células de la médula ósea y el sistema linfático.<sup>13-15</sup> Entre los tipos de cáncer reportados a la Cuenta de Alto Costo en Colombia de 2020, el linfoma no Hodgkin (LNH) ocupó el sexto lugar de frecuencia; con corte a febrero de 2021 se informaron 14.735 casos.<sup>16</sup> El linfoma folicular (LF) es el segundo subtipo histológico más común entre los LNH, representando aproximadamente el 35 % de los casos en Estados Unidos,<sup>17</sup> siendo menos común en América Central y del Sur, donde representan alrededor del 20 %.<sup>18</sup>

Los pacientes con LF se presentan normalmente con linfadenopatía periférica indolora, que crece de forma lenta y progresiva. Se expone el caso de una paciente con una presentación atípica de un linfoma folicular tipo 2, ante aparición inicial de quilotórax y quilotórax,

con el propósito de dar a conocer una clínica inicial infrecuente de una patología hemato-oncológica, con una alta tasa de mortalidad si no se ofrece un tratamiento oportuno, así como brindar herramientas clave en el estudio de quilotórax.

## Caso clínico

Femenina de 66 años, ingresa por cuadro clínico de seis meses de evolución, consistente en disnea progresiva asociada a tos seca y distensión abdominal. Como único antecedente indica adenocarcinoma gástrico diagnosticado en el 2003, para el que recibió manejo con gastrectomía total, sin seguimiento posterior.

Los signos vitales de ingreso eran presión arterial 110/70 mm Hg, pulso de 89 lpm, frecuencia respiratoria de 22 rpm, afebril y oximetría de pulso en 80 % con FIO 21 %. Al examen físico se ausculta egofonía, pectoriloquia y abolición de ruidos respiratorios hacia las bases de ambos hemitórax, abdomen distendido con onda ascítica presente, sin otros hallazgos positivos.

Se evidencia derrame pleural bilateral de características libres (Figura 1A) susceptible de drenaje por toracentesis, con obtención de líquido de aspecto quiloso (Figura 1B) clasificado como exudado linfocítico, cumpliendo criterios para quilotórax. Se descarta pseudoquilotórax, empiema e infección por micobacterias (Tabla 1). Igualmente se realiza paracentesis con extracción de líquido quiloso,

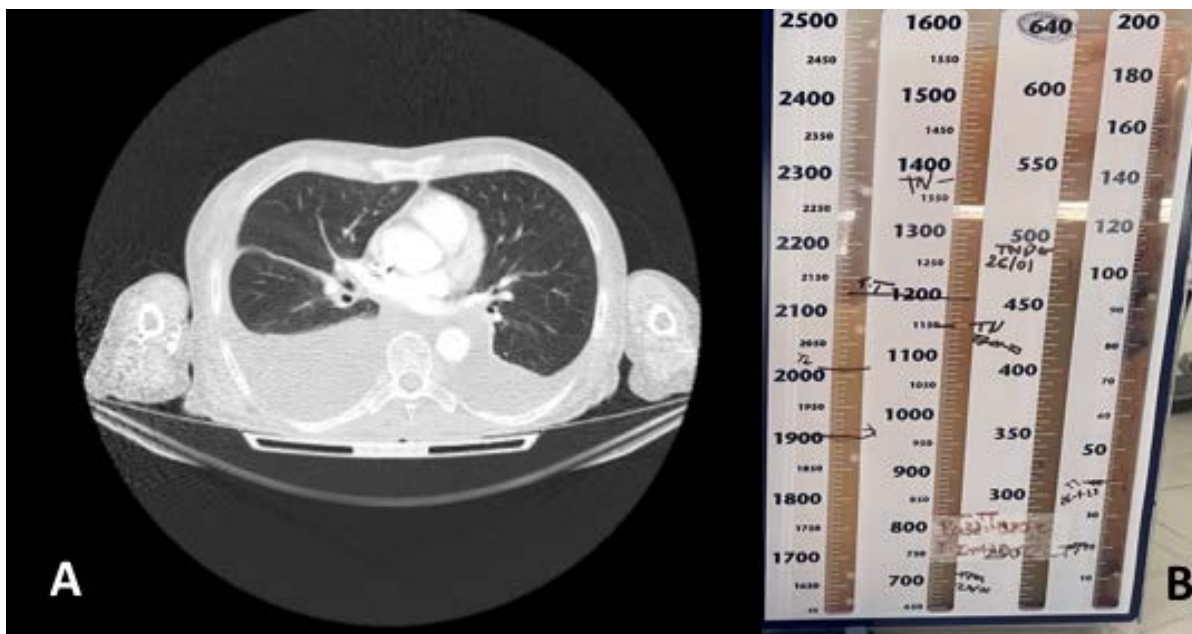


probable quiloperitoneo; sin embargo, con dificultad para el procesamiento de triglicéridos

(TG) en esta muestra. Posteriormente completa tratamiento para neutroascitis sin recidivas.

**Figura 1.**

A. Tomografía de tórax, derrame pleural bilateral. B. líquido pleural de características quilosas



**Tabla 1.**

Características del líquido pleural y peritoneal

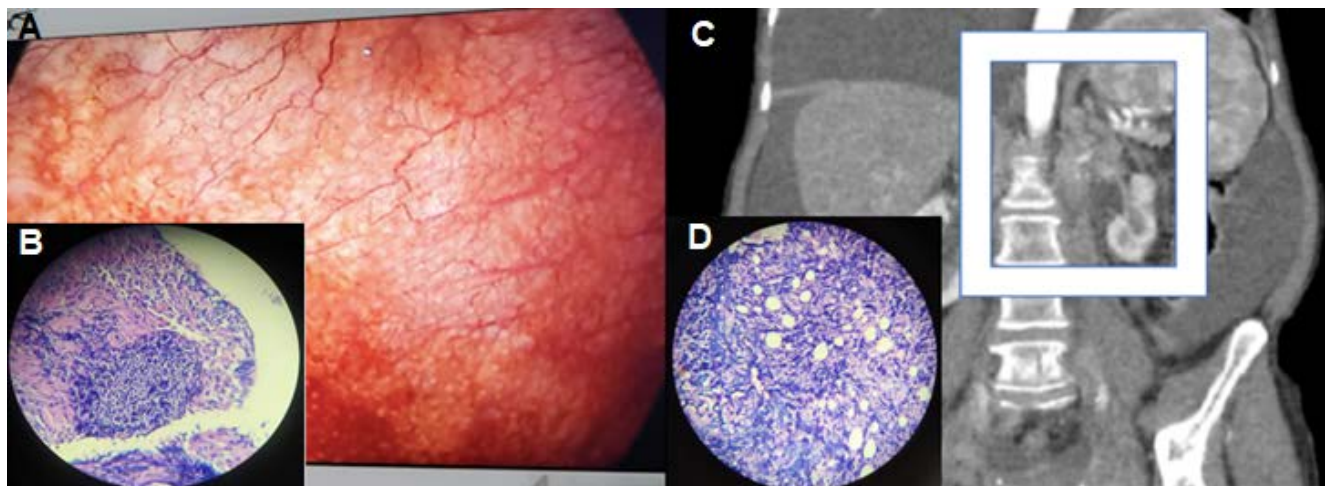
Características del líquido	Pleural	Ascítico
Glucosa	110 mg/dL	114 mg/dL
Proteínas	4.23 g/dL	5210 mg/dL
Deshidrogenasa láctica	81 u/L	-
Color-aspecto	Amarillo-turbio	Blanco-turbio
Recuento de blancos	90 mm <sup>3</sup>	460 mm <sup>3</sup>
Recuento de rojos	730 mm <sup>3</sup>	3750 mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	20%	90%
Linfocitos	80%	10%
Colesterol	94mg/dL	-
Triglicéridos	402 mg/dL	-
Cultivo de gérmenes comunes	Negativo 60 horas	Negativo 60 horas
Coloración gram	Sin gérmenes sensibles en la muestra	-
Adenosin deaminasa	8.1 u/L (>30 u/L)	16.4 (>36 u/L)
PCR mycobacterium tuberculosis	No detectable en la muestra	

Se llevó a cabo toracoscopia (Figura 2A) con toma de biopsia, que reporta proliferación linfoide atípica e inmunohistoquímica compatible con linfoma folicular tipo II (Figura 2B). Se realizó posterior toracostomía con drenaje que sobrepasó la capacidad del sistema, clasificándose como quilotórax de alto flujo (excreción de 2000 cc en 24 horas) por lo que se retira, y descartando etiología infecciosa se indica pleurodesis química, la cual

no fue exitosa secundaria a la gran producción de quilo. Estudios tomográficos de extensión evidencian masa retroperitoneal de localización paraaórtica (Figura 2C); se procesa biopsia de esta y ganglio mesentérico adyacente, con inmunohistoquímica de mismas características a las de la muestra pleural (Figura 2D). La paciente es remitida para continuar manejo integral por hematología.

### Figura 2.

A. Pleura parietal bajo toracoscopia. B. Corte histológico de pleura izquierda 40x, C. Tomografía contrastada abdominal corte coronal: masa paraaórtica izquierda rodea arterias renales y contacta mesentérica superior e inferior, líquido ascítico abundante, D. Corte histológico ganglio mesentérico



## Discusión

La manifestación inicial de las enfermedades linfoproliferativas depende tanto del tipo de linfoma, como del sitio anatómico comprometido. Sin embargo, en general se caracteriza por la aparición de síntomas constitucionales y adenomegalias. En una minoría, los pacientes desarrollan masas extranodales y efusiones pleurales o peritoneales quilosas,<sup>19</sup> tal es el caso de esta paciente, en la que se identifica una presentación inicial inusual de una patología frecuente.

El quilotórax es una patología poco frecuente, responsable de menos del 3 % de todas las efusiones pleurales, sin embargo, cuenta una

alta tasa de morbilidad y mortalidad,<sup>1-2</sup> por lo que su sospecha, con consecuente estudio y manejo temprano, es prioritaria.

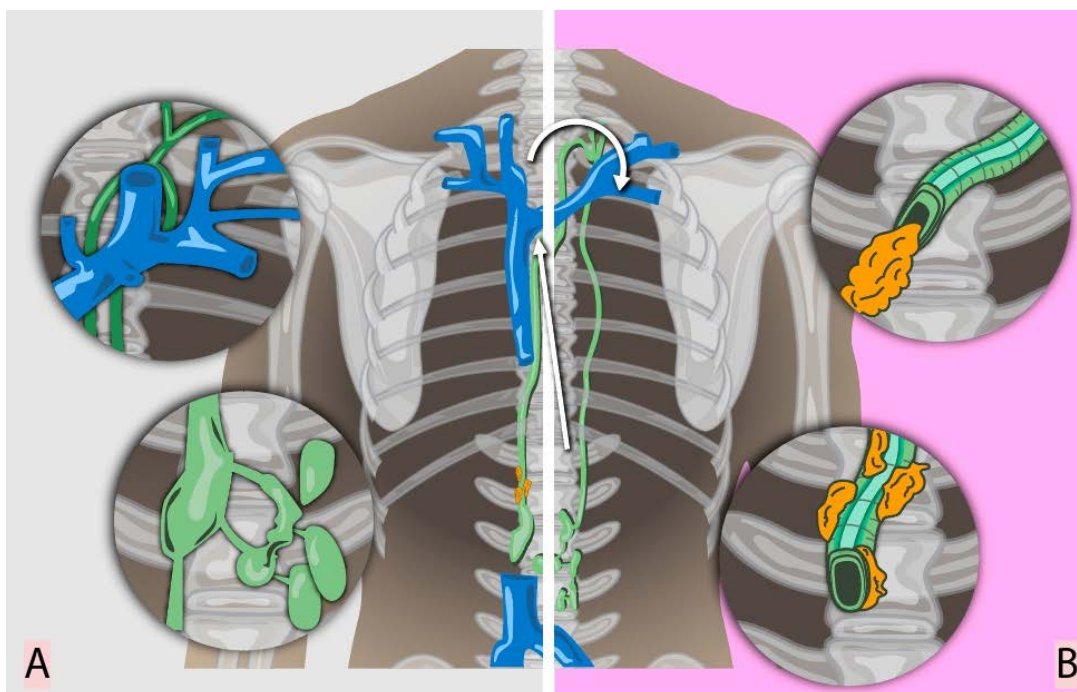
En situaciones normales, el conducto torácico conduce la linfa desde el intestino hacia torrente sanguíneo, iniciando en la cisterna de quilo hasta la unión entre la subclavia izquierda con la vena yugular (Figura 3A), drenando las 3/4 partes de la linfa del cuerpo que representa aproximadamente de 1500 a 2400 ml/día.<sup>20</sup> Esto explica el alto flujo que puede generar un quilotórax; cuadro evidente presentado en la paciente, en quien la gran cantidad de drenaje sobrepasó la capacidad del sistema y por riesgo a obstruir el tubo de toracostomía, se procedió a su retiro para la realización de toracentesis a necesidad.

En el quilotórax se genera una interrupción o difusión del flujo del quilo mediante diferentes mecanismos que varían según su etiología. En el caso presentado, que corresponde a una masa linfática maligna compatible con linfoma folicular tipo II, pueden existir dos mecanismos: el primero por infiltración directa, en el que se produce un incremento en la producción del

flujo linfático llevando a una ruptura o filtración del quilo hacia la cavidad pleural y, dada su localización, también a la cavidad abdominal produciendo quiloperitoneo. El segundo es el generado por efecto de la compresión extrínseca del conducto por masas (Figura 3B).<sup>21-22</sup>

**Figura 3**

A. Fisiología: circulación de quilotórax. B. Fisiopatología.



Se ha descrito clásicamente que se tiene que sospechar quilotórax en pacientes con derrame pleural de aspecto “lechoso”, como se evidenció en esta paciente. Sin embargo, en un estudio de 38 pacientes con quilotórax, el líquido pleural (LP) se describió como lechoso en el 47 %, sanguinolento en el 26 %, amarillo turbio en el 11%, verde turbio en el 3% y “otro” en el 13%,<sup>23</sup> por lo que se tiene que sospechar en pacientes con efusión pleural recurrente y factores de riesgo para su desarrollo. Además, la presentación macroscópica definida como “lechosa” se puede presentar en otras etiologías como: derrame de colesterol o pseudoquilotórax, empiema, y fuga de lípidos administrados con

nutrición parenteral total;<sup>24</sup> estos diferenciales tienen que ser descartados dependiendo de los hallazgos paraclínicos y del contexto clínico de cada paciente.

Se podría creer que el quilotórax siempre ocurre en el hemitórax izquierdo facilitado por su ubicación anatómica; sin embargo, se ha descrito en el hemitórax derecho y con presentación bilateral como forma menos común, tal como se puede observar en la paciente presentada.<sup>25</sup> En general se muestra como exudado de predominio linfocítico (80%), aunque también se puede encontrar como trasudado; la alta población de linfocitos T

podría explicar las propiedades bactericidas y la baja tasa de sobreinfección del quilo.<sup>24,26</sup>

La confirmación diagnóstica está descrita en la literatura como la presencia de quilomicrones en LP detectada por electroforesis de proteínas,<sup>27</sup> aunque no es factible realizar este estudio como prueba de primera línea para la detección de quilo, ya que es un paraclínico laborioso y costoso que no se realiza en todas las instituciones prestadoras de salud, por lo que se ha reservado solo para pacientes con alta sospecha clínica y punto de corte de TG menor a 110 mg/dl. La presencia de TG menor a 50 mg/dl excluye el diagnóstico en pacientes con una dieta normal;<sup>4,24</sup> sin embargo, partiendo de lo anteriormente descrito, nace la pregunta sobre qué método diagnóstico se puede realizar en pacientes con alta sospecha clínica, que se encuentren en esta zona gris (50-110 mg/dl) de conteo de TG en LP. Se han descritos estudios aislados sin alto poder analítico sobre la realización de muestras seriadas de TG en LP, posterior a dieta rica en grasas;<sup>28</sup> no obstante, esto no está validado en estudios de alto rigor y no está estandarizado, por lo que podría ser interesante evaluar su eficacia y eficiencia en estudios futuros.

El manejo específicamente en el contexto no traumático, dependerá de la etiología, ya que en la mayoría de los casos el tratamiento definitivo es el manejo de la patología, con una tasa de recurrencia posterior menor del 20%.<sup>29</sup> Por esto, los estudios etiológicos tienen que estar dirigidos a la búsqueda activa de lesiones tumorales, teniendo en cuenta que más del 60 % son de etiología neoplásica con el linfoma encabezando la lista y que, a pesar de las extensas investigaciones, cierto porcentaje no despreciable de pacientes se queda sin explicación de su quilotórax.<sup>4</sup>

Como limitante en este caso, identificamos que, si bien se encontró ascitis severa evidenciada en tomografía, se dificultó el procesamiento de TG en el líquido peritoneal por la mala calidad de la muestra, lo que limitó el haber corroborado el diagnóstico de quiloascitis, y con ello haber ofrecido un manejo específico, además del drenaje. Si bien macroscópicamente era de características quillosas, no se descartan tampoco otras probables etiologías de ascitis.

## Conclusión

El quilotórax y la ascitis quilosa son individualmente entidades poco frecuentes. Si bien la sospecha clínica principal se basa en encontrar exudado linfocítico, unilateral, de color “lechoso”, este reporte muestra que esta definición puede ser engañosa, por lo que se recomienda la medición de triglicéridos en todas las efusiones pleurales y peritoneales de causa no clara, descartando diferenciales infecciosos descritos. Se debe considerar el análisis de quilomicrones para resultado de TG entre el rango de 50 a 110 mg/dL o la identificación de otros métodos diagnósticos que ayuden a dilucidar la toma de decisiones de pacientes que se encuentren en este rango. En el contexto del quilotórax no traumático, la mayoría son de etiología neoplásica, por lo cual los estudios de extensión iniciales deben ser encaminados a descartar patología oncológica, ya que el tratamiento definitivo en la mayoría de los casos está dirigido al manejo de la enfermedad facilitadora, asociado a procedimientos quirúrgicos dependiendo de la severidad. En la actualidad, es una patología que, dada su baja frecuencia, los estudios desarrollados al día de hoy, en su gran mayoría son de carácter descriptivo; sin embargo, la sospecha clínica, el diagnóstico temprano y el manejo oportuno son indispensables dada la alta mortalidad descrita al no tratarse.



## Aspectos éticos

Este manuscrito cumple con todos los aspectos éticos según los lineamientos COPE.

## Fuente de financiación

Esta investigación no tuvo ninguna fuente de financiación.

## Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Colaboraciones

Las dos autoras contribuyeron con la concepción del estudio, el análisis de la información y la escritura del manuscrito.

## Biografía de autoras

Natalia Córdoba Pulido. Médica Internista, Fellow Infectología. Servicio de Medicina Interna, Clínica del Occidente.

Laura Katherine Rodríguez. Médica general, Médica hospitalización, Servicio de Medicina Interna, Clínica del Occidente.

## Referencias

1. Morjaria JB, Aslam I, Johnson B, Greenstone MA, Kastelik JA. Bilateral chylothorax: an unusual complication of cervical rib resection. *Therapeutic Advances In Chronic Disease* [Internet]. 23 de septiembre de 2014;6(1):29-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2040622314552072>
2. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in Lymphangiomyomatosis. *CHEST Journal* [Internet]. 1 de febrero de 2003;123(2):623-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1378/chest.123.2.623>
3. Nair SK, Petko M, Hayward MP. Aetiology and management of chylothorax in adults. *European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery* [Internet]. 19 de junio de 2007;32(2):362-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.04.024>
4. Mahajan A, Sankhyan P, Boonpheng B. Bilateral Chylothorax and Chylous Ascites: A Rare Presentation of an Uncommon Disorder. *Cureus* [Internet]. 22 de marzo de 2021;13(3): e14044. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.14044>
5. Kako S, Joshita S, Matsuo A, Kawaguchi K, Umemura T, Tanaka E. A Case of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Complicated with Bilateral Chylothorax. *Case Reports In Oncological Medicine* [Internet]. 17 de febrero de 2019;2019:1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/8357893>
6. Podder S, Mora M, Patel V, Sivamurthy S. A rare case of bilateral chylothorax: a diagnostic challenge—follicular lymphoma versus primary effusion lymphoma. *BMJ Case Reports* [Internet]. 17 de agosto de 2015;bcr2015211935. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211935>
7. Hori H, Tanaka Y, Nakayama R, Nohgawa M. CD56-positive Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma Complicated by Chylothorax. *Internal Medicine* [Internet]. 30 de agosto de 2021;61(5):729-33. Disponible en: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7783-21>
8. Armas Moredo K, Santos Herrera Y, Olivera Morán OE, García Rodríguez ME, Armas Pérez BA. Quilotórax bilateral y linfoma simultáneo en dos varones: presentación de dos casos. *Archivo Médico de Camagüey* [Internet]. 2014;18(1):110-123. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=211131570012>
9. Jiménez CE. Ascitis quilosa: Presentación de un caso y revisión de la fisiopatología. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2004;19(2):76-84. Disponible en: <https://www.revistacirugia.com>



- org/index.php/cirugia/article/view/1352/1015
10. Wijaya SY, Koesoemoprodjo W. Indonesian female with bilateral chylothorax and mediastinal non-Hodgkin lymphoma: A case report. *International Journal Of Surgery Case Reports* [Internet]. 1 de diciembre de 2022;102:107827. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.107827>
  11. Paul T, Yadav DK, Alhamar M, Dabak V. Primary Pleural Extranodal Marginal Zone Lymphoma Presenting as Bilateral Chylothorax. *Case Reports In Oncology* [Internet]. 30 de julio de 2020;13(2):929-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000508704>.
  12. Pérez R, Peláez R, Rosales P, Holguín V, Campos R. Quilotórax secundario a enfermedad de Hodgkin. *Enfermedades Emergentes*. 2010;12(3):162-166. Disponible en: <http://enfermedadesemergentes.com/articulos/a645/ee-12-3-007.pdf>
  13. Batista JL, Birmann BM, Epstein MM. *Epidemiology of Hematologic Malignancies*. En: Springer eBooks [Internet]; 2016, p. 543-69. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-35153-7\\_29](https://doi.org/10.1007/978-3-319-35153-7_29)
  14. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British Journal Of Cancer* [Internet]. 1 de noviembre de 2011;105(11):1684-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.450>
  15. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer Journal For Clinicians* [Internet]. 4 de febrero de 2021;71(3):209-49. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
  16. Cuenta de Alto Costo. Consenso basado en evidencia. Indicadores de gestión del riesgo en pacientes con linfoma No Hodgkin y linfoma Hodgkin en Colombia [En línea]; 2018, p. 1-114. Disponible en: [https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2019/10/indicadores\\_gestion\\_](https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2019/10/indicadores_gestion_del_riesgo_adultos_con_Linfoma_no_Hodgkin_y_Linfoma_Hodgkin_Colombia.pdf)
  17. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* [Internet]. 9 de septiembre de 2005;107(1):265-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508>
  18. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E, Diebold J, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* [Internet]. 20 de octubre de 2012;120(24):4795-801. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-440073>
  19. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet* [Internet]. 31 de enero de 2017;390(10091):298-310. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32407-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32407-2)
  20. Macfarlane JR, Holman CW. Chylothorax. *PubMed* [Internet]. 1 de febrero de 1972;105(2):287-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5066693>
  21. Allen CJ, DiPasco PJ, Koshenkov V, Franceschi D. Non-Hodgkin's Lymphoma as a Risk Factor for Persistent Chylothorax After Transhiatal Esophagectomy. *World Journal Of Oncology* [Internet]. 1 de enero de 2012; Disponible en: <https://doi.org/10.4021/wjon523w>
  22. Maranatha D, Bestari B. Problema Diagnostik dan Respons Kemoterapi pada Seorang Penderita Classical Limfoma Hodgkin Tipe Mixed Cellularity dengan Temporary Spontaneous Regression. *Jurnal Respirasi* [Internet]. 22 de abril de 2019;3(1):7. Disponible en: <https://doi.org/10.20473/jr.v3-i.1.2017.7-11>
  23. Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL, Dines DE, Prakash UB, Offord K. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc*. 1980 Nov;55(11):700-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7442324/>

24. Maldonado F, Hawkins FJ, Daniels CE, Doerr CH, Decker PA, Ryu JH. Pleural Fluid Characteristics of Chylothorax. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 30 de enero de 2009;84(2):129-33. Disponible en: <https://doi.org/10.4065/84.2.129>
25. Janjetovic S, Janning M, Daukeva L, Bokemeyer C, Fiedler W. Chylothorax in a Patient with Hodgkin's Lymphoma: A Case Report and Review of the Literature. *Tumori Journal* [Internet]. 1 de mayo de 2013;99(3):e96-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/030089161309900324>
26. Doerr CH, Miller DL, Ryu JH. Chylothorax. *Seminars In Respiratory And Critical Care Medicine* [Internet]. 1 de enero de 2001;22(06):617-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-2001-18797>
27. Gibbons SM, Ahmed F. Chylothorax diagnosis: can the clinical chemistry laboratory do more? *Annals Of Clinical Biochemistry International Journal Of Laboratory Medicine* [Internet]. 8 de abril de 2014;52(1):173-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0004563214530677>
28. Park JG, Aubry MC, Godfrey JA, Midthun DE. Mediastinal Lymphangioma: Mayo Clinic Experience of 25 Cases. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 1 de septiembre de 2006;81(9):1197-203. Disponible en: <https://doi.org/10.4065/81.9.1197>
29. Schild HH, Strassburg CP, Welz A, Kalff J. Treatment Options in Patients With Chylothorax. *Deutsches Ärzteblatt International* [Internet]. 29 de noviembre de 2013;110(48): 819-26. Disponible en: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0819>



## Tratamiento multimodal de carcinoma adrenocortical metastásico: caso clínico y propuesta de estrategia integral en Colombia

Multimodal Treatment of Metastatic Adrenal Cortical Carcinoma: Clinical Case and Proposed Comprehensive Strategy in Colombia

» Lucy Maritza Pérez Lugo<sup>1,2</sup>

» Álvaro Enrique Osorio Franco<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Fundación Valle de Lili. Cali, Colombia.

<sup>2</sup> Universidad ICESI. Cali, Colombia.

Recibido el 23 de abril de 2024; aceptado el 31 de octubre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.699>

### Resumen

La frecuencia de los tumores adrenales es alta, llegando a afectar entre un 3 a 10 % de la población. Por el contrario, el carcinoma adrenocortical es una enfermedad rara que tiene una incidencia estimada en 0.7 casos por millón por año. En la mayoría de los pacientes con carcinoma adrenocortical se logra demostrar sobreproducción hormonal, siendo el síndrome de Cushing el cuadro clínico más frecuentemente asociado. Existe poca evidencia acerca del tratamiento óptimo de esta entidad. **Caso clínico:** presentamos el caso de una mujer de 60 años con un síndrome de Cushing secundario a un carcinoma adrenocortical con compromiso metastásico a hígado, tratada de manera multimodal con cirugía, radioterapia y manejo sistémico con mitotane. **Conclusión:** este caso contribuye significativamente al modelo actual de atención en Colombia para este tipo de neoplasia rara, y plantea una estrategia integral de tratamiento de acuerdo con elementos pronósticos identificados en el estudio histopatológico y con los últimos avances a nivel mundial.

**Palabras clave:** carcinoma corticosuprarrenal; neoplasias de la corteza suprarrenal; síndrome de Cushing; mitotane; glándulas suprarrenales.

\* **Autor para correspondencia:** Lucy Maritza Pérez Médica Internista, Fellow de Hematología y Oncología. Fundación Valle de Lili y Universidad ICESI.

**Correo electrónico:** [lucyperezlugo@outlook.com](mailto:lucyperezlugo@outlook.com)

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.699>

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 frequency of adrenal tumors is high, affecting 3-10% of the population. In contrast, adrenocortical carcinoma is a rare disease with an estimated incidence of 0.7 cases per million per year. In most patients with adrenocortical carcinoma, hormonal overproduction can be demonstrated, with Cushing's syndrome being the most commonly associated clinical presentation. There is limited evidence regarding the optimal treatment for this condition. **Clinical case:** We present the case of a 60-year-old woman with Cushing's syndrome secondary to adrenocortical carcinoma with liver metastasis, treated with a multimodal approach including surgery, radiotherapy, and systemic management with mitotane. **Conclusion:** This case significantly contributes to the current care model in Colombia for these rare neoplasms and proposes an integrated treatment strategy based on prognostic factors identified in the histopathological study, in line with the latest global advances.

**Keywords:** adrenocortical carcinoma; adrenal gland neoplasms; cushing syndrome; mitotane; adrenal glands.

## Introducción

La frecuencia de los tumores adrenales es alta, pueden llegar a afectar entre el 3 a 10 % de la población general, siendo la mayoría lesiones benignas no funcionales. Por el contrario, el carcinoma adrenocortical (CAC) es una enfermedad rara que tiene una incidencia estimada en 0.7 casos por millón por año, con picos en la primera y quinta década de la vida y un ligero predominio en el género femenino.<sup>1,3</sup>

Se trata de una enfermedad agresiva con medianas de sobrevida que oscilan entre 7-51.2 meses<sup>4,6</sup> y una supervivencia a cinco años de <15 % en sus formas avanzadas.<sup>7</sup> Entre los factores que confieren agresividad están el grado histológico (WEISS >6) y/o el índice de proliferación (Ki67≥20 %), el estatus de resección (R0, R1 o R2), la edad del paciente y la presencia de síndrome de Cushing.<sup>8</sup>

En más de la mitad de los pacientes con carcinoma adrenocortical se logra demostrar sobreproducción hormonal, siendo el síndrome de Cushing el cuadro clínico más frecuentemente asociado, ocasionando síntomas clásicos del exceso de cortisol como plétora facial, disglucemia, miopatía y osteoporosis, entre otros.<sup>4,9</sup>

Existe poca evidencia de alta calidad respecto

al tratamiento óptimo de este tumor. El pilar fundamental del tratamiento es la resección quirúrgica.<sup>2</sup> Otras opciones como la terapia adrenolítica, en menor medida la radioterapia y la quimioterapia, se deben considerar según las características de cada paciente.<sup>10</sup>

Este reporte pretende describir el manejo clínico de un caso de carcinoma adrenocortical metastásico con síndrome de Cushing, resaltando la importancia de un enfoque multimodal que incluya cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico con mitotane; además de contribuir al entendimiento y desarrollo de estrategias de tratamiento en Colombia.

## Caso clínico

Se describe el caso de una mujer de 60 años con antecedentes de hipertensión arterial, hipotiroidismo y dislipidemia, quien consulta por cuadro clínico de un año de evolución con edema de extremidades, disnea de medianos esfuerzos, palpitaciones y cefalea. Al examen físico se destacaba: facies abotagada, obesidad centrípeta y presencia de joroba. Los estudios hormonales confirmaron hipercortisolismo con cortisol libre urinario en 24 horas 215 mcgr/dl, no dependiente de ACTH (9 mcgr/ml). La tomografía simple y contrastada de abdomen

con protocolo para glándulas adrenales documentó una masa adrenal derecha de 7.4x4.9x1.4 cm, sin dato de lavado en el informe. Se contemplaron diagnósticos diferenciales como la secreción ectópica de cortisol, formas iatrogénicas o facticias y enfermedad micronodular pigmentada adrenocortical primaria. Al encontrarse una lesión establecida se consideró un tumor adrenal unilateral funcional productor de cortisol, por lo que se llevó a resección quirúrgica abierta de la masa suprarrenal, encontrando de manera incidental una lesión amarillo parda de 6 mm en segmento VII del hígado, que también fue resecada. Los hallazgos morfológicos y de inmunohistoquímica mostraron positividad para SF-1, TP53, alfa inhibina compatibles con carcinoma cortical adrenal de 9x5.5x5 cm con Ki67: 1 % y menos de 20 mitosis en 50 campos de alto poder. La lesión hepática fue reportada como carcinoma adrenal metastásico con ki67:10 %, con margen comprometido, considerándose una enfermedad PT2 NX M1 para un estadio IV. Cirugía oncológica consideró que no era candidata a ampliación de bordes.

Fue valorada en el servicio de oncología clínica y tras descartar enfermedad a distancia con nuevas tomografías, se indicó manejo con mitotane. El servicio de oncología radioterápica consideró manejo con radioterapia de intensidad modulada (IMRT), con una dosis total de 5040 CGY en 28 sesiones sobre lecho quirúrgico a nivel suprarrenal.

Posterior a tres años de adyuvancia se documenta en imágenes de resonancia de abdomen, múltiples lesiones focales hepáticas con contenido graso, segmento IV, V, VI, VII, y VIII que oscilan entre 3.4 cm a 2.5 cm, por lo que es llevada a resección quirúrgica con confirmación histopatológica de carcinoma cortical adrenal metastásico, con bordes de resección positivos. Sin embargo, la paciente no desea manejo con terapia sistémica y se indica manejo con radiocirugía extracraneal (SBRT) sobre lesión residual en segmento VII hepático y continua

actualmente manejo con mitotane con enfermedad estable.

## Discusión

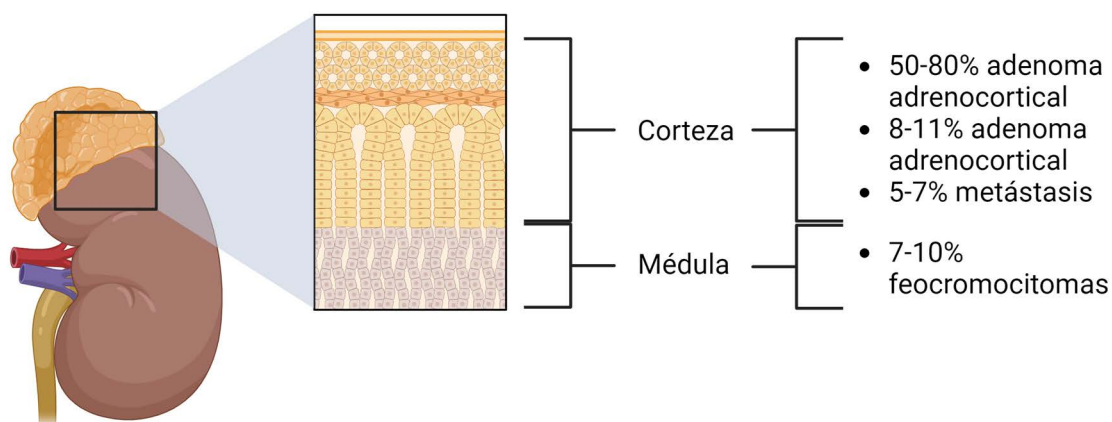
El carcinoma adrenocortical es una enfermedad poco común que representa el 0.2 % de todos los casos de cáncer. Su incidencia se estima en 0.7 casos por millón de personas por año, siendo más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación de 1:5. Además, constituye del 8 al 11 % de todos los tumores adrenales.<sup>10,11</sup> Se han identificado alteraciones genéticas presentes en este tipo de tumor, las principales son CTNNB1, ZNRF3, TP53, RB1, CDKN2A, MEN1, DAXX, TERT y MED12. De estas, las tres vías principales alteradas incluyen en un 30 % mutaciones activantes de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, 90 % sobreexpresión del factor de crecimiento parecido a la insulina 2 (IGF-2) y 30 % mutaciones inactivantes de la vía del TP53; de estas, en hasta el 90 % hay pérdida de la heterocigosidad alélica del mismo.<sup>12-15</sup> Si bien la mayoría de CAC son esporádicos, en algunos casos el diagnóstico puede hacer parte de un síndrome de cáncer hereditario como Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann y neoplasia endocrina múltiple tipo 1.<sup>12</sup>

Existen cuatro formas en las que puede debutar un CAC: como un incidentaloma adrenal en un 10-20 % de los casos, síntomas derivados del crecimiento local del tumor con 40-60 % de los casos, síntomas derivados de la hipersecreción hormonal que ocurre en un 40-70 % de los casos como en el caso descrito y menos comúnmente como un síndrome paraneoplásico (Figura 1).<sup>10</sup> La principal hormona producida es el cortisol, llegando a debutar como un síndrome de Cushing hasta en un 80 % de los casos de CAC productores. Los andrógenos son la segunda hormona más frecuentemente producida (30%), causando alopecia, hirsutismo, virilización e irregularidad menstrual en las mujeres. La secreción concurrente de andrógenos y cortisol es frecuente. Los tumores secretores de aldosterona y estradiol son menos frecuentes.<sup>4,9,16</sup>



**Figura 1.**

Distribución de las lesiones neoplásicas más prevalentes en la corteza suprarrenal; las formas más comunes corresponden a los adenomas adrenocorticales



En el abordaje inicial de un tumor adrenal se recomienda establecer un diagnóstico endocrinológico preciso y definir si existe o no hipersecreción de esteroides. La solicitud de exámenes hormonales para un paciente con sospecha de CAC involucra la medición de exceso de glucocorticoides (el test de inhibición con dexametasona es de elección, otros estudios de tamización útiles son el cortisol salival nocturno y la medición del cortisol en orina de 24 horas), además de la medición de mineralocorticoides, hormonas sexuales, precursores esteroideos y metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas o metanefrinas libres en plasma.<sup>17</sup>

Una vez confirmado el hipercortisolismo, se debe establecer si es o no dependiente de ACTH. El hipercortisolismo independiente de ACTH puede ser causado además del carcinoma adrenal, por una hiperplasia macronodular o un adenoma productor de cortisol, causas que se descartaron en la paciente descrita. Los hallazgos en la tomografía adrenal que aumentan la sospecha de CAC son la presencia de masas de gran tamaño, alta densidad (mayor de 10 unidades hounsfield), necrosis intratumoral y la forma y márgenes irregulares.<sup>18</sup>

Al momento del diagnóstico de CAC el tamaño tumoral medio es de alrededor de 11 cm y en el 24 % de los pacientes se identifica enfermedad avanzada. Los órganos más frecuentemente comprometidos son el hígado, como en el caso reportado, y el pulmón. Entre el 2 % y el 10 % de los pacientes con CAC tienen tumor contralateral.<sup>16</sup> La biopsia de tumores suprarrenales suele estar contraindicada debido al riesgo de derrame tumoral y el escaso poder diagnóstico para discriminar tumores adrenocorticales benignos de malignos. Sin embargo, esta podría incluirse en el caso de tumores sin exceso hormonal, en pacientes en los que ya se conoce una neoplasia maligna extraadrenal o en indicación de estudios moleculares.<sup>19</sup>

El sistema de estadificación propuesto por The European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) (Tablas 1 y 2) es el más aceptado, y su valor pronóstico es superior a otras clasificaciones.<sup>20,21</sup> Además del estadio tumoral, otros factores de mal pronóstico identificados son el índice mitótico alto, la invasión vascular y capsular, el compromiso de órganos adyacentes, la sobreexpresión de MDM-2 y el Ki67 elevado.<sup>22</sup>

Los pacientes con CAC tienen un curso clínico desfavorable, con tasas medianas de supervivencia a cinco años del 58-66 % para pacientes con

tumores estadio I y II, y del 0-24 % para pacientes con estadio III y IV.<sup>23-25</sup>

**Tabla 1.**

Sistema de estadificación European Network for the Study of Adrenal Tumors Classification (ENSAT)

Estadio	Definición
T1	Tumor <5 cm
T2	Tumor >5 cm
T3	Infiltración tumoral en el tejido adiposo circundante
T4	Invasión tumoral a órganos adyacentes o trombo venoso tumoral en vena cava o vena renal
No	Sin ganglios linfáticos positivos
N1	Ganglios linfáticos positivos
Mo	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia

**Tabla 2.**

El estadio TNM se evalúa preoperatoriamente (cTNM) o posoperatoriamente (pTNM) y luego se agrupa en estadios de la 8.ª edición de la UICC (equivalente al estadio ENSAT)

Estadio	T N M *
I	T1 No Mo
II	T2 No Mo
III	T1-T2 N1 Mo, T3-T4 No-N1 Mo
IV	T1-T4 No-N1 M1

Nota: \*TNM: Tumor, ganglios y metástasis.

El único tratamiento potencialmente curativo disponible es la resección quirúrgica completa, a través de cirugía abierta transperitoneal que incluya la escisión completa “en bloque” de toda la glándula y la grasa periadrenal, sin rotura del tumor. Está indicada solo para estadios I, II y III, este último siempre y cuando la resección completa pueda lograrse.<sup>26</sup> La cirugía Ro es el principal predictor de supervivencia, alcanzando medianas en quienes se logra la resección completa de 74 meses versus 12 meses en quienes la resección completa no es posible.<sup>25</sup>

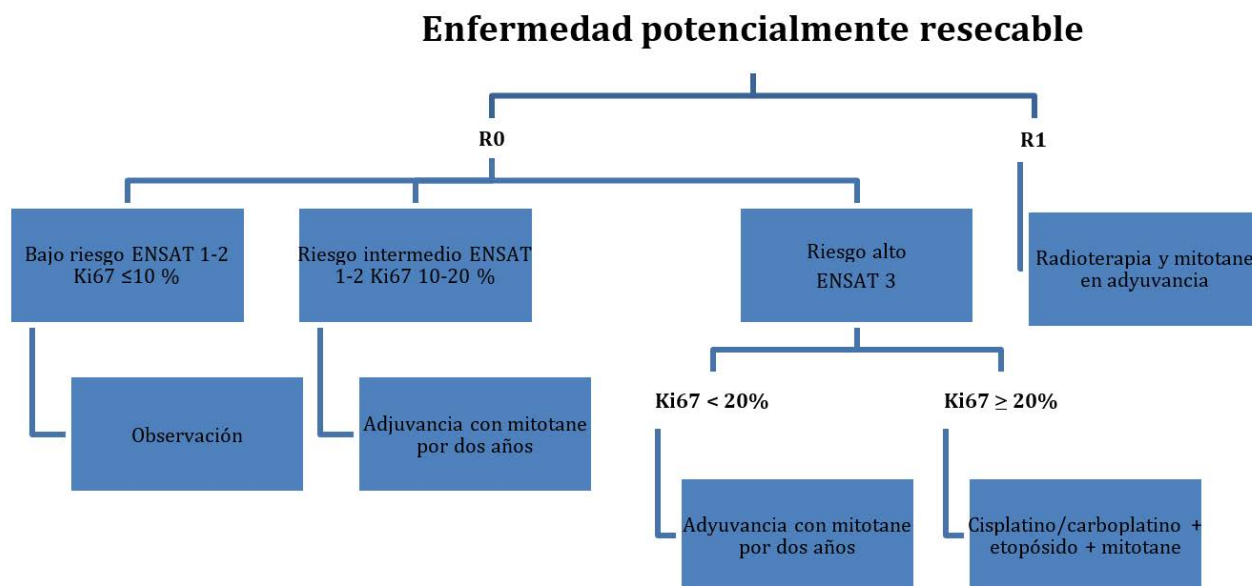
Mitotane es un medicamento adrenolítico sintetizado a partir del insecticida DDT (dicloro difenil tricloroetano), que ha sido probado como manejo adyuvante en los pacientes con CAC resecable y como manejo definitivo en el escenario irresecable, metastásico y recurrente. Su mecanismo de acción poco conocido, involucra la supresión de la transcripción génica de varias enzimas vinculadas con la esteroidogénesis.<sup>27,28</sup>

Se debe clasificar la enfermedad temprana y

resecada en bajo, intermedio y alto riesgo, de acuerdo a la clasificación ENSAT y el Ki67 (Figura 2). El estudio ADIUVO no encontró diferencias en la eficacia de la adyuvancia con mitotane versus observación en pacientes localizados de bajo grado (estadios I-III con cirugías Ro y KI

<10 %), con resultados de supervivencia libre de recurrencia a cinco años del 79 % (IC del 95 %: 67-94) en el grupo de mitotano y del 75 % (63-90) en el grupo de vigilancia (índice de riesgo 0.74 [IC del 95 %: 0.30-1.85])<sup>29</sup>.

**Figura 2.** Algoritmo de tratamiento de carcinoma adrenocortical (CAC) en la enfermedad localizada y resecable



Una revisión sistemática y metanálisis que incluyó 1249 pacientes de cinco estudios retrospectivos, concluyó que mitotane adyuvante fue asociado con una supervivencia libre de recaída prolongada (HR = 0.62; 95 %CI, 0.42-0.94; P <0.05) y una supervivencia global mayor (HR= 0.69; 95 %CI, 0.55-0.88, P <0.05).<sup>25</sup> El tiempo óptimo de duración del tratamiento adyuvante con mitotane es desconocido; se recomienda no menos de dos años.<sup>26</sup>

Un subgrupo de pacientes de muy alto riesgo se beneficia de manejo con quimioterapia y mitotane en adyuvancia, como lo demuestra el estudio de cohorte publicado por Otilia Kimpel

et al. en el cual 31 pacientes con enfermedad de muy alto riesgo (mediana de Ki-67 del 30 %) tratados con quimioterapia a base de cisplatino/carboplatino, etopósido y mitotane, presentaban mejores recurrencias libres de recaídas de 17.3 frente a 7.3 meses, en comparación con aquellos que no recibían quimioterapia adyuvante HR ajustado 0.19 (IC 95 % 0.09-0.42; P <0.001).<sup>30</sup>

Los eventos adversos asociados a mitotane más frecuentes son náuseas, vómito, elevación de transaminasas, inducción de CYP3A4 e insuficiencia suprarrenal; se recomienda desde su inicio la suplencia con corticoesteroides.<sup>31</sup>

A pesar de la poca evidencia, algunos investigadores han demostrado un papel importante de la radioterapia adyuvante en los pacientes con alto riesgo de recurrencia, principalmente en aquellos con resección incompleta o márgenes de resección inciertos, compromiso ganglionar o tumores grandes con invasión linfovascular y Ki67 > 10 %.<sup>10,32</sup>

Para el manejo sistémico de la enfermedad metastásica se ha probado el mitotane en monoterapia, con tasas de respuesta de alrededor del 30 % y la combinación con terapia citotóxica basada en etopósido, doxorubicina y cisplatino o estreptozocina, entre otros.<sup>33,34</sup>

El papel de la inmunoterapia parece ser prometedor con estudios fase 2 publicados en la actualidad con uso de pembrolizumab. Un primer ensayo incluyó 39 pacientes que alcanzaron una tasa de respuesta objetiva de 23 %, tasa de control de enfermedad de 52 % y una media de supervivencia global de 24.9 meses (IC del 95 %, 4.2 meses -NR); la expresión de PDL-1 y la inestabilidad de microsatélites no se correlacionó con las respuestas obtenidas.<sup>35</sup> Otro estudio de 14 pacientes logró una tasa de respuesta objetiva de tan solo 14 % (IC del 95 %, 12-43 %), sin embargo, todos eran negativos para la expresión del ligando PDL-1, tenían microsatélites estables y solo un 57 % presentaba alta puntuación de TILs (linfocitos infiltrantes de tumor) por inmunohistoquímica.<sup>36</sup> En un estudio basket que incluía 127 pacientes con tumores raros, 15 de ellos tenían diagnóstico de CAC alcanzando solo el 15 % de tasas de respuesta objetivas y solo el 20 % eran expresores de PDL-1.<sup>37</sup> En caso de contarse con aprobación del INVIMA esta propuesta de tratamiento podría ser una terapia prometedora para el paciente expuesto.

Actualmente hay estudios en curso que buscan probar la efectividad de inhibidores de checkpoint inmune en combinación con

otras moléculas: nivolumab e ipilimumab (NCT03333616 y NCT02834013), pembrolizumab y relacorilant (NCT04373265), camrelizumab y apatinib (NCT04318730), y pembrolizumab con lenvatinib (NCT05036434).<sup>38</sup>

## Conclusión

El carcinoma adrenocortical (CAC) es una enfermedad rara y agresiva, con una incidencia baja pero un impacto significativo en la salud de los pacientes. A pesar de que la mayoría de los tumores adrenales son benignos, el CAC requiere un enfoque diagnóstico y terapéutico meticuloso. La resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento de elección, y el uso de mitotane, aunque con evidencia limitada, ha demostrado ser un componente valioso en la terapia adyuvante y en el manejo de la enfermedad metastásica. Es esencial considerar las características individuales de cada paciente, así como su estadio y perfil hormonal, para determinar el enfoque terapéutico más adecuado.

Este caso destaca la necesidad de un manejo integral y multidisciplinario que incluya endocrinología, oncología, cirugía y radioterapia, especialmente en situaciones complejas como el síndrome de Cushing asociado. Además, la creciente evidencia sobre la inmunoterapia y la combinación de tratamientos sugiere un camino prometedor para mejorar los resultados en pacientes con CAC avanzado. Se requiere una mayor investigación y ensayos clínicos aleatorizados para establecer guías de tratamiento más robustas y específicas. La colaboración entre centros especializados en oncología y endocrinología es crucial para optimizar el manejo de esta enfermedad, garantizando que los pacientes reciban la atención más completa y efectiva posible.

## Aspectos éticos

La paciente autorizó el uso de la historia clínica para la realización de este manuscrito mediante firma del consentimiento informado institucional indicado por el Comité de Ética de la Fundación Valle del Lili. Dicho Comité aprobó el reporte de caso en cuestión.

## Fuente de financiación del estudio

No se recibió ningún soporte financiero para la realización de este manuscrito.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses económicos o intelectuales que puedan resultar en sesgos o decisiones inadecuadas sobre la investigación.

## Colaboraciones

Los dos autores contribuyeron en la concepción del estudio, el análisis de la información y la escritura del manuscrito.

## Biografía de autores

Lucy Maritza Pérez Lugo. Médica internista, Fellow de Hematología y Oncología. Fundación Valle de Lili y Universidad ICESI.

Álvaro Enrique Osorio Franco. Médico internista, Hematólogo y Oncólogo. Fundación Valle de Lili.

## Referencias

1. Kebebew E, Reiff E, Duh QY, Clark OH, McMillan A. Extent of Disease at Presentation and Outcome for Adrenocortical Carcinoma: Have We Made Progress? *World J Surg* [Internet]. 2006;30(5):1658. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0329-x>
2. Passman JE, Amjad W, Soegaard Ballester JM, Ginzberg SP, Wachtel H. Defining Optimal Management of Non-metastatic Adrenocortical Carcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2024;31(2):1097-1107. Disponible en: <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14533-w>
3. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* [Internet]. 1993;72(11):3145-3155. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19931201\)72:11<3145::aid-cn-cr2820721105>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931201)72:11<3145::aid-cn-cr2820721105>3.0.co;2-n)
4. Ayala-Ramirez M, Jasim S, Feng L, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2013;169(6):891-899. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0519>
5. Alexander K, Katherine M, Daniel C, Yu-Ning W, G UR. Effects of Increased Cross-Sectional Imaging on the Diagnosis and Prognosis of Adrenocortical Carcinoma: Analysis of the National Cancer Database. *Journal of Urology* [Internet]. 2011;186(3):805-810. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.04.072>
6. Mihai R. Diagnosis, treatment and outcome of adrenocortical cancer. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2015;102(4):291-306. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bjs.9743>
7. Libé R, Huillard O. Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, prognostic classification and treatment of localized and advanced disease. *Cancer Treat Res Commun* [Internet]. 2023;37:100759. Disponible en: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100759>
8. Libé R, Borget I, Ronchi CL, et al. Prognostic factors in stage III–IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network



- for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Annals of Oncology* [Internet]. 2015;26(10):2119-2125. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv329>
9. Ng L, Libertino J. Adrenocortical Carcinoma: Diagnosis, Evaluation and Treatment. *J Urol* [Internet]. 2003;169:5-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000030148.59051.35>
  10. Libé R, Huillard O. Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, prognostic classification and treatment of localized and advanced disease. *Cancer Treat Res Commun* [Internet]. 2023;37:100759. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100759>
  11. Schteingart DE. Adjuvant Mitotane Therapy of Adrenal Cancer-Use and Controversy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007;356(23):2415-2418. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMeo78087>
  12. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The Molecular Pathogenesis of Hereditary and Sporadic Adrenocortical and Adrenomedullary Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002;87(12):5367-5384. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021069>
  13. Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, et al. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer Cell* [Internet]. 2016;29(5):723-736. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.04.002>
  14. Juhlin CC, Goh G, Healy JM, et al. Whole-exome sequencing characterizes the landscape of somatic mutations and copy number alterations in adrenocortical carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2015;100(3):E493-E502. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/JC.2014-3282>
  15. Assié G, Letouzé E, Fassnacht M, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet* [Internet]. 2014;46(6):607-612. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ng.2953>
  16. Abiven G, Coste J, Groussin L, et al. Clinical and Biological Features in the Prognosis of Adrenocortical Cancer: Poor Outcome of Cortisol-Secreting Tumors in a Series of 202 Consecutive Patients. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006;91(7):2650-2655. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2730>
  17. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2018;179(4):G1-G46. Disponible en: <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608>
  18. McCarthy CJ, McDermott S, Blake MA. Adrenal Imaging: Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography. *Front Horm Res* [Internet]. 2016;45:55-69. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000442313>
  19. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2020;31(11):1476-1490. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2099>
  20. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2009;115(2):243-250. Disponible en: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/cncr.24030>
  21. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: A North American validation. *Eur J Cancer*. [Internet] 2010;46(4):713-719. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.12.007>
  22. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, et al. Adrenocortical Carcinoma: Clinical, Morphologic, and Molecular Characterization. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(4):941-950. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.941>

23. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz P. Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. *Cancer* [Internet]. 2001;92:1113-1121.
24. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* [Internet]. 2001;25(7):891-897. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0047-y>
25. Schulick RD, Brennan MF. Long-Term Survival After Complete Resection and Repeat Resection in Patients With Adrenocortical Carcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 1999;6(8):719-726. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10434-999-0719-7>
26. Gaujoux S, Mihai R, Carnaille B, et al. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2017;104(4):358-376. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bjs.10414>
27. Szalabska U, Szyszka P, Dworakowska D. Understanding mitotane mode of action. *J Physiol Pharmacol*. [Internet]. 2017;68:13-26.
28. Terzolo M, Zaggia B, Allasino B, De Francia S. Practical treatment using mitotane for adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2014;21(3). Disponible en: [https://journals.lww.com/co-endocrinology/fulltext/2014/06000/practical\\_treatment\\_using\\_mitotane\\_for.4.aspx](https://journals.lww.com/co-endocrinology/fulltext/2014/06000/practical_treatment_using_mitotane_for.4.aspx)
29. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, et al. Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localised adrenocortical carcinoma (ADIUVO): an international, multi-centre, open-label, randomised, phase 3 trial and observational study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2023;11(10):720-730. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00193-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00193-6)
30. Kimpel O, Bedrose S, Megerle F, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy in radically resected adrenocortical carcinoma: a cohort study. *Br J Cancer* [Internet]. 2021;125(9):1233-1238. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01513-8>
31. Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical Carcinoma. *Endocr Rev* [Internet]. 2014;35(2):282-326. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/er.2013-1029>
32. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2009;115(13):2816-2823. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.24331>
33. Paragliola RM, Corsello A, Locantore P, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Medical Approaches in Adrenocortical Carcinoma. *Biomedicines* [Internet]. 2020;8(12):1-18. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/B10MEDICINES8120551>
34. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012;366(23):2189-2197. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200966>
35. Raj N, Zheng Y, Kelly V, et al. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019;38(1):71-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01586>
36. Habra MA, Stephen B, Campbell M, et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy and safety in advanced adrenocortical carcinoma. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2019;7(1):253. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0722-x>
37. Naing A, Meric-Bernstam F, Stephen B, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in patients with advanced rare cancers. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2020;8(1):e000347. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000347>
38. Chukkalore D, MacDougall K, Master V, Bilen MA, Nazha B. Adrenocortical Carcinomas: Molecular Pathogenesis, Treatment Options, and Emerging Immunotherapy and Targeted Therapy Approaches. *Oncologist* [Internet]. February 21, 2024:oyae029. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae029>

## Durable clinical benefit from osimertinib therapy in a lung adenocarcinoma patient with L718Q mutation in EGFR

Respuesta profunda y duradera en cáncer de pulmón con mutación L718Q en EGFR, adquirida después de la terapia con osimertinib

» Juan M. Vásquez-Jiménez <sup>1,2</sup>



» Andrés Felipe Bejarano-Ramírez <sup>1</sup>



» Erick Andrés Cantor <sup>1</sup>



» Luis Eduardo Pino <sup>1</sup>



<sup>1</sup> Instituto de Cáncer Carlos Ardila Lülle, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Recibido el 23 de abril de 2024; aceptado el 04 de noviembre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.694>

### Abstract

Actionable mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene are prevalent in non-small cell lung cancer (NSCLC). The advent of targeted therapy using tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has significantly improved patient outcomes. However, the eventual development of resistance poses a substantial challenge. Molecular profiling is essential for tailoring personalized treatment strategies. **Case Description:** A 61-year-old female patient with NSCLC harboring the L858R mutation in EGFR was initially treated with osimertinib, achieving a complete response. Nevertheless, at 26 months, the disease progressed with the emergence of the L718Q mutation in EGFR. Osimertinib was discontinued, and a regimen of chemoimmunotherapy combined with erlotinib was initiated. The patient achieved a second complete response and remained progression-free for 14 months. **Discussion:** The L718Q mutation is rare and confers resistance to osimertinib. However, as demonstrated in this case, the mutation may render the tumor susceptible to alternative treatments. Several case reports suggest modest efficacy with various drug combinations, including other TKIs, chemotherapy, and antiangiogenic agents. This case represents one of the longest progression-free survival periods reported in this context. This underscores the importance of re-evaluating molecular targets upon disease progression in EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Keywords:** Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; neoplasms; receptors, epidermal growth factor; mutation; chemoradiotherapy

\* **Autor para correspondencia:** Juan Manuel Vásquez, Médico Internista, Fellow de Oncología. Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

**Correo electrónico:** [juanmavj@gmail.com](mailto:juanmavj@gmail.com)

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.694>

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/>

## Resumen

Las mutaciones tratables en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son comunes en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). La terapia dirigida con inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) ha transformado los resultados, pero la resistencia plantea desafíos. El perfil molecular es crucial para el tratamiento personalizado. **Descripción del caso:** Una mujer de 61 años con CPNM mutado con L858R en EGFR respondió bien inicialmente a osimertinib. Sin embargo, en el mes 26, una biopsia confirmó progresión de la enfermedad con la aparición de la mutación L718Q. Se suspendió osimertinib y se inició quimioinmunoterapia con erlotinib. La paciente logró una supervivencia libre de progresión de 14 meses, demostrando la eficacia de la combinación. **Discusión:** Se analiza la rareza de la mutación L718Q después de osimertinib en primera línea y su impacto en la resistencia. Hay varios informes de casos que sugieren eficacia modesta con diferentes combinaciones de fármacos, incluyendo otros ITK, quimioterapia o antiangiogénicos. Este es uno de los periodos más largos de supervivencia libre de progresión reportados hasta ahora en este escenario. Además, este caso destaca la importancia de volver a realizar pruebas para objetivos moleculares al progresar en el CPNM mutado con EGFR.

**Palabras clave:** carcinoma de pulmón de células no pequeñas; neoplasias; factor de crecimiento epidérmico; mutación; quimioradioterapia.

## Introduction

Actionable mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene occur in 10-50% of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, depending on geographic location and ancestry <sup>1</sup>. The exon 19 deletion (ex19del) and the L858R mutation in exon 21 of EGFR are the most common mutations at diagnosis in patients with EGFR-mutated NSCLC (EGFR<sub>m</sub>, approximately 45% and 40%, respectively) <sup>2</sup>. Rare mutations, such as exon 20 insertions and other mutations in exons 18, 19, 20, and 21, are found in the remaining ~15% of cases <sup>1</sup>. In Colombia, EGFR mutations are present in 24 to 26% of new cases, possibly related to the country's Indigenous ancestry <sup>3-5</sup>. The most common mutations are the exon 19 deletion and the exon 21 L858R mutation, occurring in 19% and 8% of cases, respectively <sup>4</sup>.

Targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has revolutionized the prognosis for these patients, achieving unprecedented median overall survival compared to the previous standard of cytotoxic chemotherapy <sup>6</sup>. However, most patients develop new mutations

that render them resistant to approved TKIs <sup>1</sup>. Currently, most guidelines recommend osimertinib as the first-line treatment for patients with common mutations in exons 19 and 21 <sup>7,8</sup>.

The mechanisms of resistance following first-line treatment with first or second-generation TKIs, such as gefitinib, erlotinib, and afatinib, differ from those observed with first-line treatment using osimertinib, a third-generation TKI. After the use of first and second-generation TKIs, most of resistance cases are attributed to acquired mutations or amplifications in EGFR, accounting for 50% of cases. These are known as mutations on-target <sup>2</sup>. The T790M mutation in exon 20 of EGFR is the most prevalent among these. In contrast, following the use of osimertinib, on-target mutations account for only 20-25% of resistance cases. Alterations in other genes, such as RET, ALK, BRAF, and HER2, among others, are more frequently observed in this scenario <sup>2</sup>. Among these mutations, the most significant are C797S, S768I, Ins20, G724S, G719S/C, L718Q, and compound mutations <sup>2</sup>.

In the case of second-line treatment with osimertinib in patients with the T790M mutation,



the loss of this mutation appears to be one of the predominant mechanisms of resistance<sup>9,10</sup>. Acquired resistance to EGFR-targeting TKIs is largely explained by the initial tumor heterogeneity present at the onset of the disease. Within this heterogeneity, there are tumor subclones that are tolerant to the treatment and persist after its administration. When most of the tumor that is sensitive to the therapy is eliminated by the treatment, these resistant subclones proliferate, leading to disease progression<sup>11</sup>. Another prominent mechanism of resistance is the acquisition of new copy number alterations due to genomic instability<sup>11</sup>.

Some guidelines recommend re-evaluating the molecular profile to identify potential therapeutic targets during disease progression. However, the utility of this approach is primarily documented in studies other than phase three clinical trials<sup>7,8</sup>. Therefore, its use should be discussed with the patient and an interdisciplinary committee. When a new actionable mutation is not documented at the time of progression, the prognosis is poor, and therapeutic options are limited, primarily including chemotherapy, with or without immunotherapy<sup>8</sup>. However, it is increasingly clear that this latter option does not benefit EGFR-mutated tumors. This case shows the importance of searching for molecular targets during progression after anti-EGFR treatment to provide personalized therapy and improve the adverse prognosis of these patients.

## Case report

A 61-year-old female patient presented with respiratory symptoms. She had a medical history of hypertension, hysterectomy, and a bladder neurostimulator implant, with no prior tobacco use. At the initial institution, a chest computed tomography (CT) scan was performed (initial images not available), revealing a pulmonary nodule highly suspicious for malignancy. Consequently, a lobectomy and mediastinal

staging were conducted. Pathological examination documented a 2 cm multifocal invasive adenocarcinoma with a 40% acinar pattern and 60% lepidic pattern, with negative resection margins. There was a lymphovascular invasion, involvement of the visceral and parietal pleura, one positive mediastinal lymph node at station V, and three lymph nodes at stations VIII and IX were free of tumor. Immunohistochemistry (IHC) showed reactivity for CK7, TTF1, and napsin in tumor cells. Molecular studies were negative for ALK rearrangements and positive for the L858R mutation in exon 21 of the EGFR gene.

The IHC study for programmed death-ligand 1 (PD-L1) using the 22C3 antibody (Dako pharmDx) resulted in a negative total proportion score (TPS <1%). A brain magnetic resonance imaging (MRI) was performed, which ruled out neoplastic involvement. Additionally, a positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) scan revealed hypermetabolic adenopathies in the paratracheal, prevascular, precarinal, and subcarinal regions, which appeared malignant, as well as hypermetabolic involvement in the central face of the left parahilar area. The patient was assigned a stage IVA (T3N2M1A) according to the American Joint Committee on Cancer, eighth edition<sup>12</sup>. Treatment with osimertinib 80 mg daily was initiated, with good adherence and tolerance. After 3 months of treatment, a partial response was documented on the PET-CT, which further improved at 7 months. By 15 months, a complete morphological and metabolic response was achieved (Figure 1).

The patient maintained a complete response until the 26<sup>th</sup> month of treatment, at which point the PET-CT scan revealed a new hypermetabolic nodule in the superior segment of the right lower lobe and slight hypermetabolic lesions. A superior segmental lobectomy of the right lower lobe was performed, revealing a 6 mm nodule with no evidence of pleural lesions. The nodule was identified in the pathological examination

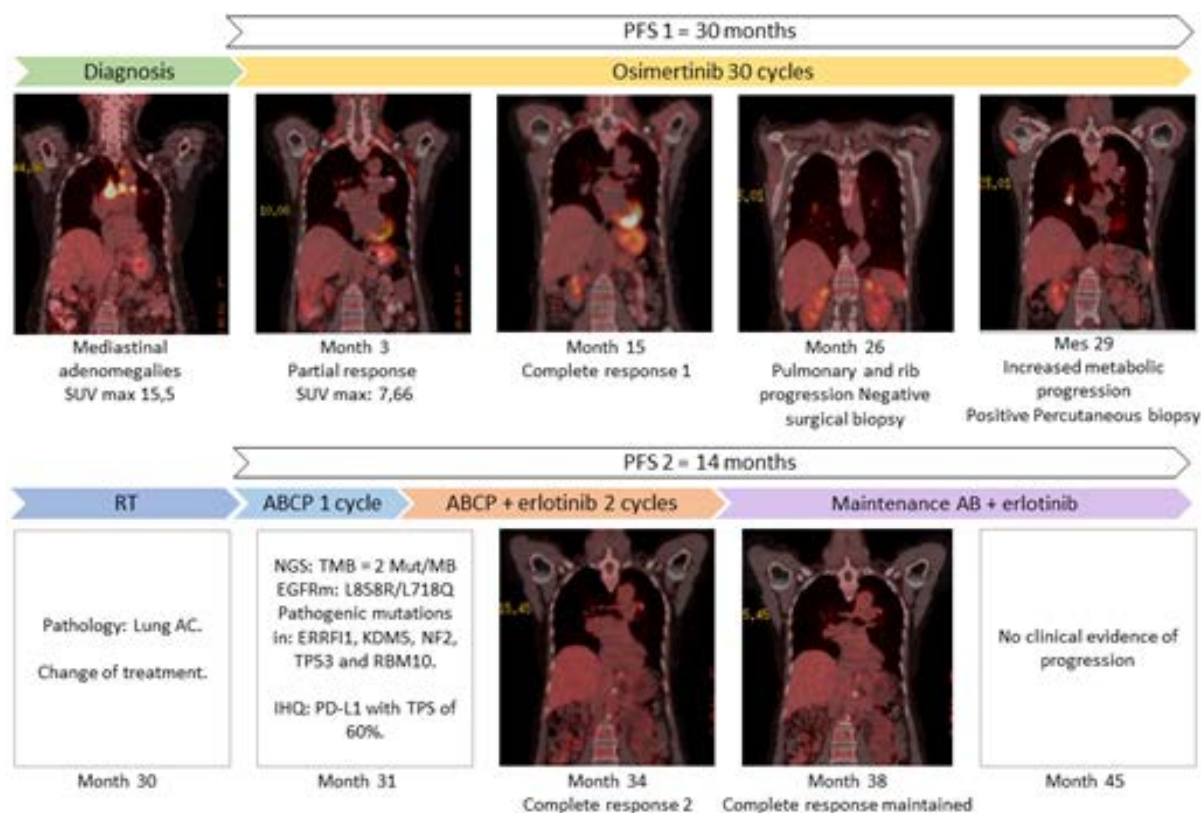


as a non-malignant intrapulmonary lymph node, and treatment with osimertinib was continued. At the 29th month of treatment, a PET-CT showed further progression in the right lung, along with new hypermetabolic lymph nodes located in the left internal mammary chain, right

hilar region, and increased hypermetabolism of bone lesions. A percutaneous biopsy confirmed disease progression, with tumor cells showing reactivity for TTF1 and Napsin, while being negative for P40.

**Figure 1.**

Sequence of events, follow-up images, and treatments received by the patient.



Note: PFS 1= progression-free survival after the initiation of the first line. PFS 2= progression-free survival after the initiation of the second line. SUV max= maximum standardized uptake value in positron emission tomography. RT= radiotherapy. ABCP= atezolizumab plus bevacizumab plus carboplatin plus paclitaxel. AB= atezolizumab plus bevacizumab. AC= adenocarcinoma. TMB= tumor mutational burden. Mut/MB= mutations per megabase. EGFR= epidermal growth factor receptor. ERFFI1= ERBB receptor feedback inhibitor 1. KDM5= histone demethylase 5. NF2= neurofibromin 2. TP53= tumor protein P53. RBM10= RNA binding protein 10. IHC= immunohistochemistry. TPS= tumor proportion score (of PD-L1 expression). PD-L1= programmed death-ligand 1.

The administration of osimertinib was stopped in the patient after 30 months of treatment. Posteriorly, radiotherapy was administered to the rib lesions. At 31 months, a second line of chemoimmunotherapy was initiated with

pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>, carboplatin with an area under the curve (AUC) of 6 mg/mL/min, atezolizumab 1200 mg, and bevacizumab 15 mg/kg every 21 days. Subsequently, a biopsy was performed for next-generation sequencing

(NGS) analysis, which revealed a tumor mutational burden (TMB) of 2 mutations per megabase, L718Q, and L858R mutations in EGFR, and additional mutations in the ERFF1, KDM5, NF2, TP53, and RBM10 genes. The IHC for PD-L1 showed a TPS of 60%. Due to the finding of the L718Q mutation in EGFR, erlotinib was added to the chemoimmunotherapy regimen starting from the second cycle (32 months of treatment). A PET-CT was performed after 4 cycles of chemoimmunotherapy, documenting a second complete metabolic response, leading to maintenance therapy with erlotinib, atezolizumab, and bevacizumab. The patient has been followed up for 14 months without progression (Figure 1).

## Discussion

This case demonstrates that a new molecular profiling upon progression after osimertinib therapy can open a range of additional therapeutic possibilities. If acquired resistance mutations are found on-target, there are multiple reports of efficacy with the use of combinations of two TKIs from different generations, combinations of TKIs with bevacizumab, or switching to a first or second-generation TKI, among others<sup>12</sup>.

Resistance to osimertinib mediated by the mutation L718Q is relatively uncommon, as was reported in a subanalysis of the FLAURA trial. In this study patients were treated with first-line osimertinib and only 1% acquired the L718Q mutation at progression, while 6% acquired the C797X (13). In a sub-analysis of the AURA3 study, where osimertinib was used as a second-line treatment after progression on first-generation TKIs with the secondary T790M mutation, samples from 78 patients (94% of those included in the study) were analyzed. A low incidence of the L718Q mutation (n=1, ~1%) was also found, which was much lower than the frequency of the C797X mutation (n=14, 18%)<sup>9</sup>.

These data contrast with real-world studies that show an incidence of 3.9% of secondary mutations at codon 718. Additionally, L718X seemed to develop preferentially in cancers that initially had the L858R mutation, being almost nonexistent in tumors that initially had the ex19del<sup>10,13-14</sup>.

Mutations in exon 718 generate resistance to osimertinib because they directly affect the drug's binding site<sup>1</sup>. Some studies show that cancers with secondary mutations (i.e., L858R/L718Q acquired after first-line osimertinib) may retain their sensitivity to first and second-generation drugs but exhibit high resistance to third-generation drugs. In contrast, cells with tertiary mutations (i.e., L858R/T790M/L718Q acquired after second-line osimertinib) appear to be resistant to all three generations of TKIs<sup>15-17</sup>. Also, in a study with transgenic mice where the EGFRm L718Q gene was inserted into NSCLC cells, it was found that erlotinib does not individually inhibit this mutation, whereas afatinib does inhibit it<sup>14</sup>.

Li et al., found 12 cases with the L718Q/V mutation in a systematic review and additionally reported two more cases from their own experience<sup>18</sup>. In one case, they found both L718Q/V mutations during progression on osimertinib, after which they used chemotherapy plus bevacizumab plus afatinib, without success. However, the subsequent reintroduction of osimertinib plus chemotherapy achieved a progression-free survival (PFS) of 4 months. In another case, the use of erlotinib after documenting the L718V mutation also failed to control the disease, and the patient passed away within a month. In their literature review, it was found that 11 out of 12 patients received an alternative TKI upon progression, with a median PFS of 2.6 months (ranging from 1 to 6 months). Partial responses were found with afatinib in only 3 of the 7 cases that received it. One of the two cases that received erlotinib did not respond, while the other had stable disease for 3 months. None of the cases treated with dacomitinib (n=3) or

anlotinib (n=1) experienced clinical benefit, and a complete response was not documented in any of the cases<sup>18</sup>. These data contrast with another case where dacomitinib achieved disease control for 6 months as monotherapy for tertiary L718Q after the use of osimertinib in the second line with the T790M mutation. Notably, NGS showed the coexistence of L858R and L718Q during progression, but not T790M<sup>19</sup>.

Another strategy is described in the report by Song et al. where a patient was initially treated with icotinib. Upon progression, the T790M mutation was identified, and no response to osimertinib was achieved. Subsequent analysis revealed the coexistence of L718Q. Their strategy involved administering a few cycles of chemotherapy, which controlled the osimertinib-resistant clone and allowed for the reintroduction of the drug, achieving disease control for nearly 5 months after the emergence of the L718Q mutation<sup>20</sup>. The coexistence of multiple resistance mutations can further complicate the scenario, and the combination of different TKIs with monoclonal antibodies may lead to durable responses<sup>21</sup>.

We found the coexistence of L858R/L718Q in our patient and decided to introduce erlotinib, following studies suggesting that such combination of mutations may retain sensitivity to first-generation TKIs. While the current literature review may support the use of afatinib in this scenario, none of the case reports have achieved a complete response or a progression-free survival (PFS) like that of our patient. This suggests that erlotinib may be a viable treatment strategy for the secondary L858R/L718Q mutation.

At the time we decided to initiate immunotherapy for our patient, the best evidence was based on the Impower150 study. This study reported that the combination of atezolizumab plus bevacizumab plus chemotherapy could benefit the

subgroup of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangements or EGFR mutations who had progressed on the TKIs available at that time<sup>22</sup>. However, more recent reports from phase 3 studies specifically designed to clarify the role of chemoimmunotherapy after progression on anti-EGFR TKIs contradict the results of Impower150. For example, Keynote-789 did not show any benefit in overall survival (OS) or progression-free survival (PFS) from the addition of pembrolizumab to platinum-based chemotherapy<sup>23</sup>. Similarly, the Impower151 study did not demonstrate a clear benefit of atezolizumab plus chemotherapy plus bevacizumab compared to chemotherapy plus bevacizumab<sup>24</sup>. On the other hand, the ATLAS KCSG-LU19-04 study, which compared atezolizumab plus chemotherapy plus bevacizumab versus chemotherapy (without bevacizumab), found a modest but statistically significant benefit in progression-free survival (PFS) but not in overall survival (OS) with the addition of the antibodies, as well as a higher objective response rate<sup>25</sup>. In the ATLAS study, subgroup analysis suggests a greater effect of the immunotherapy/anti-angiogenic/chemotherapy combination in patients with high PD-L1 expression (PD-L1  $\geq$  50%). However, the number of patients in this subgroup is too small to draw definitive conclusions<sup>25</sup>. Additionally, the preliminary report from Keynote-789 did not report similar findings<sup>26</sup>. These data shows that, while immunotherapy does not play a role in these patients, bevacizumab might confer some benefit, but it is not conclusive. The results of these studies were reported after the treatment decision for our patient had been made.

The decision to continue immunotherapy in our patient was primarily based on the expression of PD-L1 > 50%. However, considering the most recent evidence, combinations with immunotherapy may not have a clear role in treating patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) that has progressed on tyrosine kinase inhibitors (TKIs). As evident in our

patient, PD-L1 expression can vary significantly between initial presentation and recurrence due to temporal heterogeneity. The Impower151 and Keynote-798 studies have not yet been formally published, and it is unclear whether randomization stratification by PD-L1 expression was performed with progression tissue or initial diagnostic tissue, and whether the disease in progression still maintained EGFR alterations or if the resistance mechanism to TKIs was different. These questions may remain unanswered after the publication of these studies. Therefore, it cannot be stated that these factors influence the efficacy of immunotherapy in this context. In the case of our patient, with a high PD-L1 expression at progression, a deep and lasting response was achieved with the addition of bevacizumab and atezolizumab. However, we acknowledge that it is unclear whether the observed efficacy can be attributed to any individual component of the therapy or if all components were necessary.

In conclusion, this case demonstrates one of the longest progression-free survivals (PFS) reported in the literature following the development of the secondary L718Q mutation as a resistance mechanism to first-line osimertinib therapy in the context of the primary L858R mutation. These results were achieved with the combination of a first-generation TKI plus platinum-based chemotherapy, bevacizumab, and atezolizumab. It also highlights, along with other cases mentioned earlier, the increasingly clear importance of retesting for molecular targets after progression in EGFR-mutant NSCLC.

### Ethics Committee

The ethics committee approved the publication. Consent for publication was granted by the patient.

### Funding

The authors have not received any funding for this publication or the writing of this document.

### Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

### 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.

### Author's Bio

Juan Manuel Vásquez. Médico Internista Fellow de Oncología. Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

Andrés Felipe Bejarano. Médico General. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Erick Andrés Cantor. Médico Internista Hematocólogo clínico. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Luis Eduardo Pino. Médico Internista Hematocólogo clínico. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá

## References

1. Laface C, Maselli FM, Santoro AN, Iaia ML, Ambrogio F, Laterza M, et al. The Resistance to EGFR-TKIs in Non-Small Cell Lung



- Cancer: From Molecular Mechanisms to Clinical Application of New Therapeutic Strategies. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Apr 17];15(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10302309/>
2. Reita D, Pabst L, Pencreach E, Guérin E, Dano L, Rimelen V, et al. Molecular mechanism of egfr-tki resistance in egfr-mutated non-small cell lung cancer: Application to biological diagnostic and monitoring [Internet]. Vol. 13, *Cancers*. MDPI; 2021 [cited 2024 Apr 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8507869/>
  3. Cardona AF, Mejía SA, Viola L, Chamorro DF, Rojas L, Ruíz-Patiño A, et al. Lung Cancer in Colombia [Internet]. Vol. 17, *Journal of Thoracic Oncology*. Elsevier Inc.; 2022 [cited 2024 Jul 9]. p. 953–60. Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(22\)00217-9/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(22)00217-9/fulltext)
  4. Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, et al. Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in latin America. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2011 Nov [cited 2024 Jul 9];6(11):1955–9. Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)32262-0/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)32262-0/fulltext)
  5. Mantilla WA, María ;, Sanabria-Salas C, Ana ;, Baldion M, Sua LF, et al. GENETIC TESTING FOR CANCER review articles NGS in Lung, Breast, and Unknown Primary Cancer in Colombia: A Multidisciplinary Consensus on Challenges and Opportunities [Internet]. Vol. 7, *JCO Global Oncol*. 2021 [cited 2024 Jul 9]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8457807/#:~:text=EGFR%20mutations%20are%20frequent%20in,indigenous%20ancestry%20\(approximately%2029%25\).&text=ALK%20fusions%2C%20another%20predictive%20biomarker,ALK%20inhibitors%20are%20highly%20effective](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8457807/#:~:text=EGFR%20mutations%20are%20frequent%20in,indigenous%20ancestry%20(approximately%2029%25).&text=ALK%20fusions%2C%20another%20predictive%20biomarker,ALK%20inhibitors%20are%20highly%20effective)
  6. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Jan 2 [cited 2024 Apr 17];382(1):41–50. Available from: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1913662?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1913662?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
  7. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Apr 17];34(4):339–57. Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04785-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04785-8/fulltext)
  8. Kristina Gregory N, Lisa Hang M, Hutchinson Cancer Center Gregory Riely FJ, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN Guidelines Version 1.2024 Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 7]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
  9. Chmielecki J, Mok T, Wu YL, Han JY, Ahn MJ, Ramalingam SS, et al. Analysis of acquired resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer from the AURA3 trial. *Nat Commun* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Apr 17];14(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-35962-x>
  10. Rotow JK, Lee JK, Madison RW, Oxnard GR, Jänne PA, Schrock AB. Real-World Genomic Profile of EGFR Second-Site Mutations and Other Osimertinib Resistance Mechanisms and Clinical Landscape of NSCLC Post-Osimertinib. In: *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2024 [cited 2024 Apr 17]. Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(23\)02263-3/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(23)02263-3/fulltext)
  11. Kobayashi K, Tan AC. Unraveling the Impact of Intratumoral Heterogeneity on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Resistance in EGFR-Mutated NSCLC. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 18;24(4).
  12. Li Y, Mao T, Wang J, Zheng H, Hu Z, Cao P, et al. Toward the next generation EGFR inhib-



- itors: an overview of osimertinib resistance mediated by EGFR mutations in non-small cell lung cancer. *Cell Communication and Signaling* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Apr 17];21(1). Available from: <https://biosignaling.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12964-023-01082-8>
13. Chmielecki J, Gray JE, Cheng Y, Ohe Y, Imamura F, Cho BC, et al. Candidate mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *Nat Commun*. 2023 Dec 1;14(1).
  14. Starrett JH, Guernet AA, Cuomo ME, Poels KE, Van Rosenburgh IKVA, Nagelberg A, et al. Drug sensitivity and allele specificity of first-line osimertinib resistance EGFR mutations. *Cancer Res* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Apr 17];80(10):2017–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7392201/>
  15. Zhang G, Yan B, Guo Y, Yang H, Li X, Li J. Case Report: A patient with the rare third-generation TKI-resistant mutation EGFR L718Q who responded to afatinib plus cetuximab combination therapy [Internet]. Vol. 12, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2022 [cited 2024 Apr 17]. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.995624/full>
  16. Yang Z, Yang N, Ou Q, Xiang Y, Jiang T, Wu X, et al. Investigating novel resistance mechanisms to third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor osimertinib in non-small cell lung cancer patients. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Apr 17];24(13):3097–107. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/24/13/3097/80953/Investigating-Novel-Resistance-Mechanisms-to-Third>
  17. Ercan D, Choi HG, Yun CH, Capelletti M, Xie T, Eck MJ, et al. EGFR mutations and resistance to irreversible pyrimidine-based EGFR inhibitors. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 Apr 17];21(17):3913–23. Available from: [EGFR-Mutations-and-Resistance-to-Irreversible](https://aacrjournals.org/clincancerres/article/21/17/3913/117610/EGFR-Mutations-and-Resistance-to-Irreversible)
  18. Li M, Qin J, Xie F, Gong L, Han N, Lu H. L718Q/V mutation in exon 18 of EGFR mediates resistance to osimertinib: clinical features and treatment. *Discover Oncology* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Apr 17];13(1). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12672-022-00537-7>
  19. Shen Q, Qu J, Chen Z, Zhou J. Case Report: Dacomitinib Overcomes Osimertinib Resistance in NSCLC Patient Harboring L718Q Mutation: A Case Report. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Dec 2 [cited 2024 Apr 17];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8674200/>
  20. Song Y, Jia Z, Wang Y, Wang Y, Liu P, Zhang S, et al. Potential treatment strategy for the rare osimertinib resistant mutation EGFR L718Q. *J Thorac Dis* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Apr 17];12(5):2771–80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7330377/>
  21. Wang Y, Han R, Zhu M, He T, He Y. Case Report: Durable Response to the Combination of Brigatinib and Cetuximab Plus Icotinib in a NSCLC Patient Harboring EGFR L858R-T790M-cis-G796S and L718Q Resistance Mutations Following Progression With Osimertinib. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Apr 21 [cited 2024 Apr 17];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.875313/full>
  22. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jun 14 [cited 2024 Apr 17];378(24):2288–301. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716948>
  23. James Chih-Hsin Yang, Dae Ho Lee, Jong-Seok Lee, Yun Fan, Filippo de Marinis, Isamu Okamoto, et al. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, EGFR-mu-

- tant, metastatic nonsquamous NSCLC: Phase 3 KEYNOTE-789 study. *J Oncol* [Internet]. 2023 Jun 7 [cited 2024 Apr 17];41. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.17\\_suppl.LBA9000](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9000)
24. Caicun Zhou. IMpower151 Misses Primary PFS End Point With Frontline Atezolizumab Plus Bevacizumab/Chemo in NSCLC [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 24]. Available from: <https://www.onclive.com/view/impower151-misses-primary-pfs-end-point-with-frontline-atezolizumab-plus-bevacizumab-chemo-in-nsclc>
25. Park S, Kim TM, Han JY, Lee GW, Shim BY, Lee YG, et al. Phase III, Randomized Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With EGFR - or ALK -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (ATLAS, KCSG-LU19-04) . *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2023 Oct 20 [cited 2024 Apr 17]; Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01891>
26. Singh N, Temin S, Baker S, Blanchard E, Brahmer JR, Celano P, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline [Internet]. Vol. 40, *J Clin Oncol*. 2022. Available from: <https://ascopubs.org/nsclc-da-living-guideline>.



## Enfermedad residual medible en patologías hematológicas. Consenso de expertos, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - 2024

Measurable residual disease in hematological pathologies. Expert consensus. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) - 2024.

» Rocio Orduz <sup>1 2 3 4 5</sup>



» Javier Rendón Henao <sup>6</sup>



» Martha Romero <sup>7</sup>



» Sandra Quijano Gómez <sup>8 9 10</sup>



» Isabella Caicedo Ortiz <sup>11</sup>



» Liliana Moreno <sup>12 4 14 15</sup>



» Roberto Jaramillo <sup>16</sup>



» Cristian David Quintero Múnera <sup>17</sup>



» Vanessa Santiago Pacheco <sup>18</sup>



» Elda Graciela Vélez Colmenares <sup>19</sup>



» Andrea Naranjo <sup>20</sup>



» Jorge García Vera <sup>21 22 23</sup>



» Nhora María Silva Pérez <sup>24</sup>



» Catalina Franco Álzate <sup>25</sup>



» Diana Lozano <sup>26</sup>



» Wendy Nieto <sup>27</sup>



» Alexandra Moreno Aguirre <sup>28</sup>



» Virginia Abello <sup>29</sup>



» Paola Omaña <sup>29</sup>



» Claudia Sosa <sup>22 30</sup>



» Kenny Gálvez <sup>31</sup>



» Carlos Alberto Castro <sup>32 15</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio Clínico y de Patología.

<sup>2</sup> Grupo de investigación INPAC.

<sup>3</sup> Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Grupo Keralty, Bogotá, Colombia.

<sup>5</sup> Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO.

<sup>6</sup> Ayudas Diagnósticas SURA.

<sup>7</sup> Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

<sup>8</sup> Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

<sup>9</sup> Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

<sup>10</sup> Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

<sup>11</sup> Clínica IMBANACO, Cali, Colombia.

<sup>12</sup> Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia.

<sup>14</sup> Hospital de San José, Bogotá, Colombia.

<sup>15</sup> Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS, Bogotá, Colombia.

<sup>16</sup> Laboratorio Continental, Barranquilla, Colombia.

<sup>17</sup> Synlab Colombia, Medellín, Colombia.

<sup>18</sup> Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>19</sup> Unidad Hemato-Oncológica Especializada IPS, Cúcuta, Colombia.

<sup>20</sup> Instituto Nacional de Cancerología - INC, Bogotá, Colombia.

<sup>21</sup> Laboratorio Higuera Escalante, Bucaramanga, Colombia.

<sup>22</sup> Clínica FOSCAL, Bucaramanga, Colombia.

<sup>23</sup> Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

<sup>24</sup> Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia.

<sup>25</sup> Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

<sup>26</sup> Clínica Somer, Rionegro, Colombia.

<sup>27</sup> Fundación Cardiovascular de Colombia - HIC, Bucaramanga, Colombia.

<sup>28</sup> Synlab y Labmédico, Medellín, Colombia.

<sup>29</sup> Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer - CTIC, Bogotá, Colombia.

<sup>30</sup> Universidad Autónoma de Bucaramanga - UNAB, Bucaramanga, Colombia.

<sup>31</sup> Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

<sup>32</sup> SIIES Consultores SAS.

Recibido el 27 de abril de 2023; aceptado el 11 de octubre de 2023

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.521>

\* **Autor para correspondencia:** Carlos Alberto Castro. SIIES Consultores SAS, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

**Correo electrónico:** [siiesconsultoressas@gmail.com](mailto:siiesconsultoressas@gmail.com)

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.521>

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/>

## Resumen

Las neoplasias hematolinfoides son consideradas de alto costo y de impacto en la calidad de vida, por esta razón, el uso de pruebas diagnósticas y sobre todo de seguimiento como la cuantificación de la enfermedad mínima residual medible, sigue siendo una herramienta para determinar pronóstico, considerando las nuevas tecnologías y la importancia de estandarizar el procesamiento. **Objetivo:** estructurar una serie de consideraciones por común acuerdo de expertos, sobre la enfermedad medible residual (EMR) en cinco patologías hematológicas, en el contexto colombiano. **Métodos:** se realizó un consenso formal de expertos, mixto (Delphi/Nominal), a partir de 23 preguntas de contexto y relacionadas con la enfermedad medible residual en cinco patologías hematológicas. Se realizaron dos rondas de calificación y una reunión nominal virtual. La información fue analizada en STATA 13. **Resultados:** se construyeron 23 preguntas relacionadas con el seguimiento de la enfermedad medible residual en cinco patologías hematológicas en el contexto de su uso en Colombia. Participaron 17 profesionales de la salud (patología y bacteriología) expertos en enfermedad medible residual por citometría de flujo de Bogotá, Medellín, Cali, Bucaramanga, Cartagena, Rionegro, Barranquilla y Cúcuta liderados por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO. **Conclusiones:** se definieron 23 consideraciones que orientan el uso de la citometría de flujo para realizar la enfermedad medible residual en cinco patologías hematológicas, y para hacer un diagnóstico del contexto de esta prueba en Colombia. Finalmente, este consenso pretende homogeneizar las técnicas de citometría y las conductas clínicas de los hemato-oncólogos, esperando mejorar la toma de decisiones según esta medición, para el bienestar de los pacientes.

**Palabras clave:** enfermedad residual mínima; citometría de flujo; neoplasias hematológicas; consenso.

## Abstract

The hematology neoplasms are considered to be of high cost and have an impact on quality of life, for this reason the use of diagnostic and tests for follow-up such as Measurable Residual Disease (MRD) continues to be a tool to determine prognoses, considering new technologies and the importance of standardizing processing. **Objective:** To structure a series of considerations by common agreement of experts about Measurable Residual Disease in 5 hematological pathologies, in the Colombian context. **Methods:** A formal consensus of experts, mixed (Delphi/Nominal), was made from 23 context questions related to Measurable Residual Disease in 5 hematological pathologies. 2 qualifying rounds and a virtual nominal meeting were held. The information was analyzed in STATA 13. **Results:** 23 questions related to the diagnosis of Measurable Residual Disease in 5 hematological pathologies were constructed in the context of its use in Colombia. 17 health professionals (pathology and bacteriology) experts in Measurable Residual Disease by flow cytometry from Bogotá, Medellín, Cali, Bucaramanga, Cartagena, Rionegro, Barranquilla and Cúcuta participated and it was leading by the Colombian Association of Hematology and Oncology (ACHO). **Conclusions:** 23 considerations were defined to guide the use of flow cytometry for Measurable Residual Disease in 5 hematological pathologies, as well as to make a diagnosis of the context of this test in Colombia. Finally, this consensus aims to standardize this technique as well standardize clinical conducts

between hemato-oncologists hoping to improve the decisions that are taken because this measurement in order to improve health's patients.

**Keywords:** neoplasm; residual; flow cytometry; hematologic neoplasms; consensus.

## Introducción

Las neoplasias hematológicas son una serie de patologías malignas que se caracterizan por la alteración en los mecanismos de crecimiento, diferenciación y muerte celular. En este grupo de enfermedades se encuentran las leucemias agudas, linfomas T, B, linfoma de Hodgkin, neoplasias de células plasmáticas incluido el mieloma múltiple, neoplasias de células histiocíticas/dendríticas, como también las neoplasias mieloproliferativas crónicas y mielodisplásicas.<sup>1,2</sup> La incidencia de patologías neoplásicas de origen hematológico según GLOBOCAN para 2022 (leucemia, mieloma múltiple, linfoma Hodgkin y no Hodgkin) sumó 1.311.104 casos y, para Latinoamérica y el Caribe, este mismo grupo de patologías sumó 109.154 casos en el mismo año. En Colombia se ha estimado una tasa cruda por 100.000 habitantes de leucemia de 6.6 casos, mieloma múltiple 2.6, linfoma Hodgkin 1.4 casos y no Hodgkin 7.5 casos.<sup>3</sup> Según la Cuenta de Alto Costo de Colombia se presentaron para el 2022, 6357 casos nuevos de leucemias, de las cuales el 35.2 % corresponde a leucemia agudas, mientras que para los linfomas no Hodgkin (LNH) se presentaron 18.622 casos y de linfomas Hodgkin (LH) 4884 casos.<sup>4</sup>

La determinación de enfermedad medible residual (EMR) por citometría de flujo multiparamétrica hace parte del seguimiento del tratamiento de las neoplasias hematológicas, y hace referencia a la persistencia de células residuales neoplásicas usualmente sin síntomas o subclínico, posterior al tratamiento instaurado y logrando la remisión morfológica de la neoplasia. La presencia de EMR o EMR+ (positiva) da a lugar a la definición de riesgo y determina

el pronóstico del paciente.<sup>5,6,7</sup> Para llevar a cabo la detección de la EMR se encuentran las técnicas de citometría de flujo multiparamétrica y la biología molecular (secuenciación de última generación siglas en inglés NGS o por oligonucleótido alelo específico PCR ASO-PCR), teniendo una sensibilidad mayor las pruebas moleculares, sobre la citometría de flujo convencional. El consorcio EuroFlow ha desarrollado nuevos paneles de anticuerpos y sistemas basados en lisis pesada (*Bulk Lysis*) para obtener más de 4 millones de eventos en leucemia linfoblástica aguda B y más de 5 a 10 millones de eventos en mieloma múltiple, lo cual iguala la sensibilidad de los estudios de la biología molecular 10-5 y 10-6 respectivamente, y es denominada citometría de flujo de nueva generación (NGF) por sus siglas en inglés.<sup>2,6-9</sup> La EMR se considera positiva en leucemia linfoblástica aguda B y T igual o mayor a 0.01 %, y en MM a la detección de células plasmáticas aberrantes, clonales que estén en un valor igual o mayor al límite de detección y en LMA 0.1 %, siendo en todos los casos un predictor de riesgo de recidiva, permitiendo identificar mayor o menor riesgo de recurrencia de la neoplasia.<sup>5,6,10</sup> De todas maneras, es importante anotar que en el caso del mieloma múltiple se usa la combinación de la medición de la EMR por citometría de flujo en médula ósea, con los estudios de imágenes de tipo PET-CT.

Actualmente las nuevas tecnologías han permitido mejorar el diagnóstico de las neoplasias hematolinfoides, lo cual implica entrenamiento, actualización y estandarización, obligando al reconocimiento de las pruebas moleculares y de genética. Entre estas técnicas se encuentran el cariotipo, biochips, reacción en cadena de polimerasa (PCR), hibridación fluorescente *in situ*



(FISH), secuenciación de Sanger y secuenciación masiva, entre otras. El uso de estas nuevas tecnologías implica un impacto en las terapias dirigidas e inmunoterapias que han demostrado cambios en el pronóstico de los pacientes, específicamente en la sobrevida global y libre de evento.<sup>2,11</sup>

Por último, este manuscrito surge de una iniciativa científica y académica, que no implica regulación alguna, sin embargo, sí es un documento orientador que permite estandarizar procesos, esperando hacer un adecuado seguimiento con la técnica de EMR en cualquier parte del territorio nacional, lo cual se soporta en la evidencia y en la experiencia de los participantes de este consenso. De la misma forma, se espera que a corto o mediano plazo, con las nuevas estrategias terapéuticas y la identificación de nuevos marcadores, este consenso se actualice.

De acuerdo a lo anterior, el objetivo de este estudio es describir las características estructurales y operativas de los servicios de patología donde se realiza diagnóstico de enfermedades hematológicas, así como consensuar por común acuerdo de expertos, una serie de consideraciones sobre los procedimientos e indicaciones en el manejo de la EMR en cinco patologías hematológicas, de acuerdo al contexto colombiano.

## Materiales y métodos

Se llevó a cabo un consenso formal de expertos, con la participación de profesionales en hematopatología, patología y citometría de flujo. Se estructuró un grupo desarrollador conformado por dos hematopatólogos y un epidemiólogo. Participaron 17 patólogos entrenados y expertos en hematopatología, quienes en su práctica clínica usan la EMR como parte del seguimiento en neoplasias hematológicas. Estos expertos laboran en las ciudades de Bogotá, Medellín, Bucaramanga, Rionegro, Cali, Cúcuta, Barranquilla y Cartagena, y cuentan un prome-

dio de experiencia de 12.2 años.

El grupo desarrollador responsable de estructurar una serie de preguntas y opciones de respuesta, construyó las preguntas teniendo en cuenta el contexto colombiano. Para esto, se consideraron los escenarios donde se identificaban barreras o variabilidad en la práctica que podrían afectar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con las patologías hematológicas. Además, se tuvieron en cuenta las guías de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de patología hematológicas nacionales e internacionales, así como literatura relacionada, resultado de una búsqueda ampliada no sistemática en bases de datos biomédicas. Adicionalmente y como se mencionó, la justificación de las preguntas se fundamentó de acuerdo a la importancia en la práctica clínica, pretendiendo homogeneizar su indicación y procedimiento, esperando unificar conductas basadas en la experiencia y en la literatura relevante, teniendo en cuenta el contexto del sistema de salud colombiano. Con el objetivo de verificar la coherencia de la información que se presenta en este consenso, el grupo desarrollador invitó a cuatro hematólogos expertos en cada patología hematológica, quienes evaluaron la pertinencia de las preguntas y la descripción de las características de los centros de trabajo de los expertos hematopatólogos.

Como parte del desarrollo del consenso se tuvo en cuenta la metodología Delphi, herramienta que utiliza rondas para recolectar información a partir de un panel de expertos y se fundamenta en el anonimato de su participación. Adicionalmente se utilizó la técnica de grupo nominal para discutir abiertamente las posiciones no consensuadas o con una variabilidad que no se logró consensuar en las fases de calificación anónima.<sup>12,13</sup>

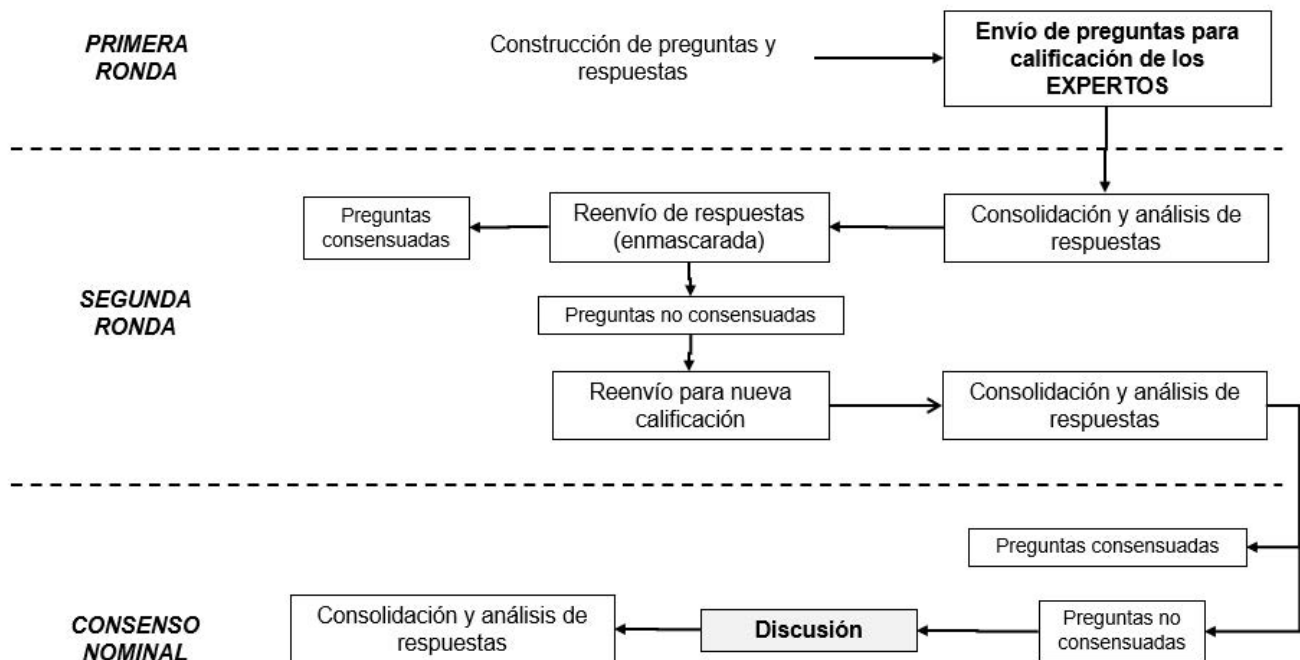
Para calificar las opciones de cada pregunta se utilizó una escala de 1 a 9, donde 1 se consideró como lo más inapropiado o lo que no se reali-

zaría en la práctica clínica, y 9 lo más apropiado o lo que se realizaría como primera opción en la práctica clínica. Se calcularon las medianas y rangos intercuartílicos (RIQ) para conocer la dispersión de las calificaciones. Se definió consenso cuando la mediana resultaba entre 1 a 3 con

RIQ entre 1 a 3, y mediana de 7 a 9 con RIQ entre 7 y 9. Teniendo en cuenta este procedimiento, se elaboró una matriz para consolidar los datos. Las preguntas y las opciones fueron construidas y enviadas por medio de Formularios de Google de manera remota (Figura 1).

**Figura 1.**

Procedimiento metodológico y de ejecución del consenso de expertos



**Primera ronda:** el grupo desarrollador envió el cuestionario, el cual fue calificado por los expertos; posteriormente la información fue consolidada y analizada. Se identificaron las opciones consensuadas, y las no consensuadas pasaron a la segunda ronda de calificación.

**Segunda ronda:** se construyó una matriz que evidenciaba los resultados de la primera ronda, donde también se incluyeron los comentarios hechos por los expertos como parte de la calificación. Esta matriz fue enviada a los expertos de manera enmascarada con el fin de retroalimentar a todo el grupo. De la misma forma, se

envió el formulario con las preguntas no consensuadas con el objetivo de reevaluar las calificaciones teniendo en cuenta la retroalimentación. Una vez recibidas las calificaciones de esta ronda, se consolidó la información y lo no consensuado pasó a discusión en el consenso nominal.

**Consenso nominal:** el grupo desarrollador convocó a los expertos a una reunión virtual para discutir las preguntas y opciones no consensuadas, con el objetivo de conocer las diferentes posiciones y lograr un consenso. En esta etapa, durante la sesión abierta el grupo desarrollador

determinó el número de expertos que estaba a favor o en contra de consensuar cada opción de las preguntas del total de los expertos participantes, definiendo consenso cuando el porcentaje era superior al 80 %. Para las dos rondas y el consenso nominal, el grupo desarrollador verificó la participación de los expertos en las tres fases.

El grupo desarrollador determinó para este consenso las siguientes patologías hematológicas, considerando las más relevantes y de mayor frecuencia en el uso de la EMR para su seguimiento: leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B), leucemia linfoblástica T (LLA-T), leucemia mieloide aguda (LMA), mieloma múltiple (MM) y leucemia linfocítica crónica B (LLC-B).

A continuación se presentan las preguntas definidas por el grupo desarrollador:

- P1. ¿Qué citómetro utiliza?
- P2. ¿Qué software utiliza para analizar las citometrías de flujo?
- P3. ¿Considera que se requieren cursos de actualización para la evaluación de la EMR?
- P4. ¿Cuál debería ser el periodo de actualización?
- P5. ¿Realiza la EMR por Next Generation Flow (EuroFlow) para las siguientes neoplasias?
- P6. ¿Utiliza la base de datos de EuroFlow para confirmar la detección de EMR en LLA-B?
- P7. ¿Utiliza la base de datos de EuroFlow para confirmar la detección de EMR en Mieloma múltiple?
- P8. La detección de la EMR por citometría de flujo convencional en MO es importante como factor pronóstico individual para:
- P9. ¿Considera que la concentración celular con el sistema de lisis pesada (Bulk Lysis, EuroFlow) está indicada en la medición de la EMR en estas neoplasias?
- P10. ¿Conocer el inmunofenotipo en el momento del diagnóstico es relevante para el estudio de la EMR?
- P11. ¿Es relevante que la EMR sea realizada

en la misma institución en donde se hizo el diagnóstico?

P12. ¿El conocimiento del esquema de tratamiento (especialmente el uso de anticuerpos monoclonales) y su fase, en cada paciente, es relevante para el correcto análisis de la EMR?

P13. ¿El uso de anticuerpos específicos como CD22 o CD24 para el análisis de la EMR en LLA-B en pacientes con terapias dirigidas Anti-CD19 (blinatumumab) o CAR-T Cell Anti-CD19, da ventajas en la búsqueda de la EMR?

P14. ¿El uso de anticuerpos específicos como CD38 multiepitope para el análisis de EMR en el mieloma múltiple, en pacientes con terapias dirigidas Anti-CD38, da ventajas en la búsqueda de EMR?

P15. ¿El uso de esquemas de tratamiento con Anti-CD20 en la LLA-B y LLC-B, hace que modifique la estrategia de análisis en la EMR?

P16. ¿En LMA con alteraciones genéticas recurrentes con transcritos medibles (PML/RARA, NMP1, CFBF-MYH11 [inv16], RUNX1-RUNX1T1 [t8;21]), por biología molecular, es relevante el seguimiento de EMR por citometría de flujo?

P17. ¿Qué importancia tienen los siguientes marcadores para el panel EMR en la LLA-B?

P18. Con respecto al contenido del reporte en la EMR de LLA-B, califique la importancia de los siguientes aspectos: número de eventos adquiridos y estudiados (células nucleadas), dilución con sangre periférica, detección de blastos y cuantificación, fase de tratamiento, límite de detección y límite de cuantificación.

P19. Califique la importancia de los siguientes marcadores para la detección de la EMR en mieloma múltiple:

P20. ¿Qué debe incluir el reporte de EMR de MM?

P21. ¿Considera importante tener controles de calidad externos para la EMR?

P22. ¿Está de acuerdo que en EMR de LMA se deben analizar de 500.000 a 1.000.000 de eventos con al menos ocho colores y usando estrategias de análisis que usen tanto los

inmunofenotipos aberrantes asociados a leucemia (LAIP en inglés), así como los inmunofenotipos diferentes de lo normal (DFN en inglés)?

P23. ¿Está de acuerdo con que aún no hay información clara y estandarizada sobre cómo hacer la EMR en LLC-B?

## Resultados

El grupo desarrollador estructuró 23 preguntas teniendo en cuenta el contexto colombiano, identificando la heterogeneidad en la práctica y considerando lo más relevante para reafirmar la buena práctica según la normatividad y evidencia actual. Se presenta a continuación una descripción de las condiciones estructurales y operativas de los diferentes centros, los cuales en su mayoría son centros de referencia para estas patologías.

Características y condiciones de los servicios de patología y laboratorios

Los resultados que se presentan a continuación muestran el estado actual de los servicios de patología y laboratorios de citometría donde se realiza el procesamiento de muestras para el diagnóstico de EMR (Tablas 1 y 2).

Para las preguntas se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros:

- Tipo de muestra: aspirado de médula ósea para leucemias agudas y mieloma múltiple. Sangre periférica en LLC-B.
- Cantidad de la muestra: 2-5 cc o mililitros para todos los casos.
- Anti-coagulante: EDTA (tubo tapa lila) aunque cualquier anticoagulante puede ser usado.
- Temperatura: temperatura ambiente de laboratorio y/o refrigerado (4-15 °C).

- Tiempo para el procesamiento desde la recolección: ideal menos de 48 horas. No superior a tres días.
- También se recomienda que para el estudio de EMR se envíe el primer aspirado de médula ósea para evitar hemodilución. En caso de remitir más de un tubo se recomienda enumerarlos para conocer cuáles son los primeros aspirados.

## Preguntas y consideraciones

P8. La detección de EMR por citometría de flujo convencional en MO es importante como factor pronóstico individual para:

- Leucemia linfoblástica B
- Leucemia linfoblástica T
- Leucemia mieloide aguda
- Mieloma múltiple
- Leucemia linfocítica crónica B

Se considera que la realización de EMR convencional es de valor pronóstico individual para las cinco patologías. También se sugiere incorporar la NGF teniendo en cuenta su mayor sensibilidad y especificidad respecto a la citometría de flujo convencional, la cual puede tener un 30 % de falsos negativos.

La EMR evaluada por citometría de flujo es una excelente prueba diagnóstica para predecir la supervivencia libre de recaída, supervivencia total y apoyo a la definición de tratamiento. La detección de EMR antes del trasplante alogénico, se asocia con incremento en el riesgo de recaída postrasplante. Asimismo, la citometría de flujo convencional debe acompañarse con pruebas de nueva generación, teniendo en cuenta la probabilidad de falsos negativos.

**Tabla 1.**

Equipos y recursos para citometría de flujo – EMR

Pregunta	n (%)
P1. ¿Qué citómetro utiliza?	
Lyric	7 (41.1)
FACSCanto II	8 (47)
Lyric y FACSCanto II	1 (5.8)
Navios	1 (5.8)
P2. ¿Qué software utiliza para analizar las citometrías de flujo?	
Infinicyt versión 2.0	16 (94.1)
Kaluza	1 (5.8)
P3. ¿Considera que se requieren cursos de actualización para la evaluación de EMR?	
Si	17 (100)
P4. ¿Cuál debería ser el periodo de actualización?	
Bimestral	1 (5.8)
Trimestral	1 (5.8)
Semestral	2 (11.7)
Anual	13 (76.4)

**Tabla 2.**

Condiciones de procesamiento para LLA-B y MM

Pregunta	n (%)
P5. ¿Realiza la EMR por Next Generation Flow (EuroFlow) para las siguientes neoplasias?	
Leucemia linfoblástica aguda B (n=17)	10 (58.8)
Mieloma múltiple (n=17)	10 (58.8)
Leucemia linfoblástica aguda B	
P6. ¿Utiliza la base de datos de EuroFlow para confirmar la detección de EMR? (n=17)	
Eventos que adquieren en su centro de rutina para EMR	
Menor o igual a 1.000.000	2 (11.7)
Entre 1.000.001 y 4.000.000	5 (29.4)
Mayor o igual a 4.000.001	10 (58.8)
Mieloma múltiple	
P7. ¿Utiliza la base de datos de EuroFlow para confirmar la detección de EMR? (n=17)	
Eventos que adquieren en su centro de rutina para EMR	
Menor o igual a 1.000.000	2 (11.7)
Entre 1.000.001 y 5.000.000	4 (23.5)
Entre 5.000.001 y 10.000.000	8 (47)
Mayor o igual a 10.000.001	3 (17.6)



Para el caso de la LLA-B, la EMR se asocia con la definición de riesgo de recaída y beneficio de trasplante de médula ósea. En LLC se correlaciona con mejores o peores desenlaces clínicos, sin embargo, no hace parte de la práctica clínica habitual y no modifica el tratamiento, pero sí contribuye a determinar pronóstico en supervivencia, y probablemente en el futuro será de uso rutinario para la toma de decisiones.<sup>12</sup> En MM, la EMR negativa se asocia con mejor supervivencia.<sup>8,12, 14-17</sup>

Adicionalmente, es importante mencionar que el rol del hematólogo como médico tratante en la interpretación de la EMR para definir una conducta clínica, motivó al grupo desarrollador a incluirlos en este consenso, por lo cual fueron invitados cuatro hematólogos expertos en las diferentes patologías y miembros de número de la ACHO, encontrando las consideraciones que se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 3.**

Uso de la EMR para el tratamiento y seguimiento por hematólogos

<b>¿En qué momento considera importante medir EMR?</b>						
Patología	Al final de la inducción	Al final de la	Al inicio del mantenimiento	Antes del	Después del trasplante	
LLA-B	X	X		X	X	
LLC	X					
MM			X	X	X	
LMA	X	X		X	X	
<b>¿En qué momento usa la medición de EMR para tomar decisiones?</b>						
Patología	Al final de la inducción	Al final de la	Al inicio del mantenimiento	Antes del	Después del trasplante	Nunca
LLA-B	X			X		
LLC						X
MM					X	
LMA	X	X	X	X	X	

P9. ¿Considera que la concentración celular con el sistema de lisis pesada (Bulk Lysis, EuroFlow) está indicada en la medición de EMR en estas neoplasias?

- Leucemia linfoblástica B.
- Leucemia linfoblástica T.
- Leucemia mieloide aguda.
- Mieloma múltiple.
- Leucemia linfocítica crónica B.

Se considera que: la concentración celular con

el sistema de lisis pesada se indica para las cinco patologías.

Para el caso de LLA-B dependiendo de la celularidad de la muestra podría o no realizarse el procedimiento Bulk Lysis y alcanzar el límite inferior de cuantificación (0.001 % o  $1 \times 10^{-5}$ ). En los casos de LLC, la monitorización no se ha realizado en sangre periférica sino en MO, con un límite inferior de cuantificación de 0.01 % ( $1 \times 10^{-4}$ ). Si se realiza en sangre periférica se sugeriría conside-

rar Bulk Lysis según el recuento de leucocitos. Es importante su uso, teniendo en cuenta que al momento de lisis se incrementa la sensibilidad específicamente en la fase preanalítica, con evidente mejora en términos de profundidad en la medición de EMR.<sup>8,18-20</sup>

P10. ¿Conocer el inmunofenotipo en el momento del diagnóstico es relevante para el estudio de la EMR?

- Leucemia linfoblástica B.
- Leucemia linfoblástica T.
- Leucemia mieloide aguda.
- Mieloma múltiple.
- Leucemia linfocítica crónica B.

Se considera que: el inmunofenotipo en el momento del diagnóstico es relevante para la EMR en las cinco patologías.

Conocer las características inmunofenotípicas originales mejora la búsqueda de clonas residuales anormales, lo cual es más complejo en casos de LMA. Es claro que los fenotipos aberrantes asociados a leucemia (LAP Markers), contribuyen a la discriminación entre precursores normales (hematogonias) vs. malignos. También, algunas alteraciones moleculares se asocian con patrones específicos de expresión antigénica. De forma particular se reporta que las LLA en recaída el 60-100 % de los casos permanece  $\geq 1$  LAP. En LMA en recaída: 75-100 % de los casos permanece  $\geq 1$  LAP.<sup>10,18,20,21</sup>

Se considera que no conocer el inmunofenotipo original o del diagnóstico no impide la realización de la prueba. De hecho, es una de las ventajas de la Flow-MRD (EMR) respecto al estudio de EMR por biología molecular.

P11. ¿Es relevante que la EMR sea realizada en la misma institución en donde se hizo el diagnóstico?

- Leucemia linfoblástica B.
- Leucemia linfoblástica T.
- Leucemia mieloide aguda.

- Mieloma múltiple.
- Leucemia linfocítica crónica B.

Se considera que: la EMR preferiblemente debe realizarse en la misma institución donde se hace el diagnóstico o que se tenga certeza que el lugar de remisión sea un servicio o laboratorio con procedimientos estandarizados, en las cinco patologías.

A pesar de que no es una condición, es relevante porque en algunos casos al no conocer los fenotipos asociados a la leucemia (fenotipo del diagnóstico), su análisis se hace más complejo. Por esta razón, la muestra remitida a otra institución debe llevar la información del inmunofenotipo original y preferiblemente debe ser remitida a un lugar que cuente con citometría de flujo estandarizada.

Es importante mencionar que al estandarizar los procesos en todo el país como el ejemplo que nos ha dado el consorcio EuroFlow en Europa, sirve para que en un futuro próximo las muestras puedan procesarse y analizarse de igual manera en cualquier lugar y obteniendo el mismo resultado.<sup>22</sup>

P12. ¿El conocimiento del esquema de tratamiento (especialmente el uso de anticuerpos monoclonales) y su fase, en cada paciente, es relevante para el correcto análisis de la EMR?

- Leucemia linfoblástica B.
- Leucemia linfoblástica T.
- Leucemia mieloide aguda.
- Mieloma múltiple.
- Leucemia linfocítica crónica B.

Se considera que:

- Es relevante conocer el esquema de tratamiento en cada fase para el análisis de la EMR en LLA-B, MM y LLC-B.
- No es relevante para LLA-T y LMA.

Es importante conocer el empleo de anticuerpos (Ejemplo: anti-CD19, anti-CD20, anti-CD38)

como tratamientos dirigidos hacia antígenos de superficie de las células tumorales y normales, para poder hacer el análisis adecuado con la verificación de otros antígenos que expresan las células malignas residuales o los mismos antígenos, pero detectados por otros anticuerpos que identifican epítopes diferentes. En las LLA-T la detección de células con características inmunofenotípicas asociadas a células T inmaduras en sangre periférica y en médula ósea generalmente indica EMR positiva.<sup>23</sup>

En el caso de MM, actualmente se puede acceder al kit de EMR que incluye el anticuerpo anti-CD38 multiepítope, que precisamente puede detectar células tumorales residuales a pesar del uso del tratamiento anti-CD38 como terapia dirigida en estos pacientes. Por citometría de flujo convencional se cuenta con el anticuerpo anti-CD138, que nos ayuda por el momento a detectar junto con todo el panel de EMR, las células plasmáticas neoplásicas residuales.<sup>10,24</sup> Los centros que no tienen la posibilidad de utilizar el anti-CD38 multiepítope deben conocer el esquema de tratamiento (uso de daratumumab u otros anticuerpos monoclonales anti-CD38) para el análisis de la EMR.

P13. ¿El uso de anticuerpos específicos como CD22 o CD24 para el análisis de la EMR en LLA-B en pacientes con terapias dirigidas Anti-CD19 (blinatumumab) o CAR-T Cell Anti-CD19, da ventajas en la búsqueda de la EMR?

Se considera que: el uso de anticuerpos CD22, CD24 en LLA-B con terapias dirigidas Anti-CD19 (blinatumumab) o CAR-T Cell Anti-CD19 son relevantes y dan ventajas en el análisis y búsqueda de EMR.

El marcador CD22 puede ser muy útil para seleccionar la población de blastos en conjunto con CD34 y CD10 para estos casos donde los epítopes de CD19 se enmascaran, y para la distinción

de blastos de células que hacen parte de la población residual normal. Adicionalmente, otra estrategia para identificar EMR se fundamenta en detectar “inmunofenotipos diferentes a lo normal” y la combinación de anticuerpos más empleada consiste en CD10/TdT, CD10/CD20, CD38/CD34, CD34/CD22, CD34/CD45, y el marcador CD24 también ayuda a distinguir células B inmaduras (CD24<sup>++</sup>/CD38<sup>++</sup>).<sup>23</sup>

P14. ¿El uso de anticuerpos específicos como CD38 multiepítope para el análisis de EMR en el mieloma múltiple, en pacientes con terapias dirigidas Anti-CD38, da ventajas en la búsqueda de EMR?

Se considera que: el uso de anticuerpos específicos (CD38 multiepítope) en pacientes con MM y con terapia dirigida anti-CD38 da ventajas para el análisis y búsqueda en EMR.

En los casos en los que no se disponga de anti-CD38 multiepítope se puede emplear la combinación entre CD138 y CD229, ya que el marcador CD229 permanece estable en todas las poblaciones de células plasmáticas.<sup>18,20,24</sup>

P15. ¿El uso de esquemas de tratamiento con Anti-CD20 en la LLA-B y LLC-B hace que modifique la estrategia de análisis en la EMR?

Se considera que: el uso de esquemas de tratamiento con anti-CD20 en la LLA-B y LLC-B, hace que modifique la estrategia de análisis en la EMR.

Es importante conocer el esquema de tratamiento en pacientes que reciben terapias anti-CD20 como rituximab, e incluir otros marcadores B como CD19 y CD22 para verificar la presencia de células B CD19<sup>+</sup>/CD20<sup>-</sup> maduras o inmaduras neoplásicas, o si estas están depletadas (ausencia de células B). La estrategia de selección se modifica según el caso (por ejemplo: LLA-B: CD34<sup>+</sup>/CD10<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup> más marcadores

LAP y en LLC-B células CD19+ dim/CD5+/CD45+).

P16. ¿En LMA con alteraciones genéticas recurrentes con transcripto medible (PML/RARA, NMP1, CFBF-MYH11 [inv16], RUNX1-RUNX1T1 [t8;21]), por biología molecular, es relevante el seguimiento de EMR por citometría de flujo?

Se considera que: en LMA conocer las alteraciones genéticas recurrentes con transcripto medible (PML/RARA, NMP1, CFBF-MYH11 [inv16], RUNX1-RUNX1T1 [t8;21]) por biología molecular, es relevante en el seguimiento de EMR por citometría de flujo, aunque es importante mencionar que esta se debe realizar a pesar de no conocer las alteraciones genéticas (disponibilidad de biología molecular) teniendo en cuenta los tiempos de los resultados que son más rápidos por citometría y considerando el contexto colombiano.

Para estos casos se verifican los fenotipos LAP descritos de manera particular para estas anomalías cromosómicas/genéticas. PML/RARA: promielocitos CD117+/CD33+/CD15- o dim o CD56+ en el 20 % de los casos. RUNX1-RUNX1T1: buscar blastos CD34+/CD117+/CD15+ con fenotipo LAP CD19+ dim, cyCD79a+ dim, CD56+. NPM1 mutado: blastos CD117+/CD123+. Fenotipo LAP: CD33+, CD13+ dim, HLA-DR-. Si coexisten blastos MPM1+ y FLT3/ITD + el fenotipo LAP es CD34+/CD25+/CD123+. <sup>21,25-27</sup>

P17. ¿Qué importancia tienen los siguientes marcadores para el panel EMR en la LLA-B?

- CD45
- CD19
- CD10
- CD20
- CD22
- CD34
- CD38
- CD123
- CD66c
- CD73

- CD304
- CD81
- CD9 ML13
- CD24
- CD21
- CD58
- TDT
- CD13
- CD15
- NG-2

Se considera que:

- Son relevantes los siguientes marcadores para el panel del EMR en LLA-B: CD45, CD19, CD10, CD20, CD22, CD34, CD38, CD123, CD66c, CD73, CD304, CD81.
- Los siguientes marcadores CD9, ML13, CD24, CD21, CD58, TDT, CD13, CD15, NG-2, debe ser específicos en casos especiales.

Es importante mencionar que la mayoría de los marcadores si bien son importantes en el diagnóstico inicial debido a que su expresión está asociada a ciertas alteraciones citogenéticas, no son de gran importancia para la realización de la EMR.

P18. Con respecto al contenido del reporte en la EMR de LLA-B, califique la importancia de los siguientes aspectos.

- Número de eventos adquiridos y estudiados (células nucleadas).
- Dilución con sangre periférica.
- Detección de blastos y cuantificación.
- Fase de tratamiento.
- Límite de detección.
- Límite de cuantificación.

Se considera que:

- El contenido del reporte de EMR en LLA-B debe tener los siguientes aspectos: número de eventos adquiridos y estudiados (células nucleadas), dilución con sangre periférica, detección de blastos y cuantificación, fase de tratamiento, límite inferior de detección

y límite inferior de cuantificación.

- Adicionalmente deben tenerse en cuenta los siguientes parámetros:
- Los límites se reportan si se realiza Bulk Lysis.
- La viabilidad depende de la fecha y hora de la adquisición.
- El inmunofenotipo de la población de blastos detectada.
- La ausencia en la expresión de marcadores asociada al uso de terapia con anticuerpos monoclonales.

En la práctica clínica es importante que el hematólogo conozca el tiempo de procesamiento de la muestra entre la toma y la adquisición, sobre todo en sitios donde se reciben de otras ciudades.

P19. Califique la importancia de los siguientes marcadores para la detección de la EMR en mieloma múltiple:

- CD45
- CD138
- CD38
- CD38 multiepítotope
- CD56
- CD19
- CD81
- CD117
- Lambda intracitoplasmático
- Kappa intracitoplasmático
- CD27
- CD229

Se considera que: es importante realizar los siguientes marcadores para la detección de EMR en MM: CD45, CD138, CD38, CD38 multiepítotope, CD56, CD19, CD81, CD117, Lambda (intracitoplasma), Kappa (intracitoplasma), CD27 y CD229.

Es importante mencionar que como la mayoría de los centros no tienen la disponibilidad de biología molecular en MM para la EMR, se considera que por citometría de flujo se pueden tener todos los marcadores para la detección de EMR

en MM.<sup>28</sup>

En el caso en que se puedan utilizar el CD45, CD138, CD38, CD38 multiepítotope, CD56, CD19, CD81, CD117, Lambda intracitoplasmático, Kappa intracitoplasmático, CD27, no sería necesario el uso de CD229 (excepto en los pacientes que tiene terapia con CAR-T Cell). En el caso en que se tenga panel de citometría de nueva generación, no es necesario el uso de CD38 multiepítotope.<sup>18,20</sup>

Sabemos que el CD38 multiepítotope tiene importancia para emplearse en pacientes con terapia anti-CD38; el CD38 normal podría emplearse también en pacientes con terapia anti-CD38, pero con otras estrategias de análisis o emplearse en quienes no están bajo terapia anti-CD38. De la misma forma tiene importancia en pacientes que han recibido terapia dirigida CAR-T Cells.<sup>29,30</sup>

P20. ¿Qué debe incluir el reporte de EMR de MM?

- Número de eventos nucleados adquiridos y estudiados en cada tubo.
- Presencia de hemodilución.
- Esquema de tratamiento.
- Receptor de trasplante de médula ósea y fecha.
- Fase de tratamiento.
- Detección de EMR y cuantificación.
- Límite inferior de detección.
- Límite inferior de cuantificación.

Se considera que: es importante incluir los siguientes parámetros en el reporte de EMR en MM; número de eventos nucleados adquiridos y estudiados en cada tubo, presencia de hemodilución, esquema de tratamiento, receptor de trasplante de médula ósea y fecha, fase de tratamiento, detección de EMR y cuantificación límite inferior de detección y límite inferior de cuantificación.



Es importante tener en cuenta:

- Para el ítem de límite inferior de cuantificación y detección, este debe reportarse en porcentaje (o puede ser comparado con la literatura: 10-6).
- Con respecto a la presencia de hemodilución, es relevante teniendo en cuenta la búsqueda y reporte de mastocitos, precursores B, precursores eritroides y precursores mieloides.

P21. ¿Considera importante tener controles de calidad externos para la EMR?

Se considera que: es importante tener los controles de calidad externos para EMR.

Para el procesamiento de la EMR los controles de calidad externos mejoran los procesos de análisis y selección de poblaciones.

P22. ¿Está de acuerdo que en EMR de LMA se deben analizar de 500.000 a 1.000.000 de eventos con al menos ocho colores y usando estrategias de análisis que usen tanto los inmunofenotipos aberrantes asociados a leucemia (LAIP en inglés), así como los inmunofenotipos diferentes de lo normal (DFN en inglés)?

Se considera que: es importante tener en cuenta que en EMR de LMA se deben analizar de 500.000 a 1.000.000 de eventos con al menos ocho colores y usando estrategias de análisis que usen tanto los inmunofenotipos aberrantes asociados a leucemia, así como los inmunofenotipos diferentes de lo no

Es importante tener en cuenta este número de eventos entre los eventos CD45 positivo.

P23. ¿Está de acuerdo con que aún no hay información clara y estandarizada sobre cómo hacer la EMR en LLC-B?

Se considera que: no hay información clara y estandarizada sobre cómo hacer la EMR en LLC-B. A pesar de lo anterior, existen publicaciones sobre el inmunofenotipo en esta patología con recomendaciones para la detección de EMR. De la misma forma, si hay CMF estandarizada para la caracterización de SLPC-B, la elección de la EMR se busca de acuerdo al inmunofenotipo original.<sup>31,32</sup>

## Conclusiones

Este consenso permite conocer la actualidad de los recursos que disponen los profesionales e IPS para el uso de EMR en el diagnóstico de las patologías hematológicas mencionadas, como también, sugiere una serie de consideraciones que dan paso a la estandarización de las prácticas en el uso de pruebas diagnósticas para un adecuado diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes, lo cual se convierte en una herramienta fundamental para los hematólogos en su práctica clínica. De la misma forma, resalta la importancia de fortalecer la comunicación permanente entre los patólogos y hematólogos, lo cual da como resultado un manejo integral en el estudio de los pacientes y de cada caso en particular. Finalmente, se puede evidenciar que las IPS y los profesionales involucrados que participaron en este consenso, cuentan con la formación, la tecnología y la infraestructura necesaria para el uso de EMR.

### Conflictos de interés

Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

### Fuente de financiación

Este proyecto fue financiado por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO.

## Colaboraciones

Rocío Orduz, Javier Rendón y Carlos Alberto Castro colaboraron en la concepción del estudio y su diseño, la adquisición y análisis de los resultados, y la escritura del manuscrito.

Martha Romero, Sandra Quijano Gómez, Isabella Caicedo Ortiz, Liliana Moreno, Roberto Jaramillo, Cristian David Quintero, Vanessa Santiago, Elda Graciela Vélez, Andrea Naranjo, Jorge García, Nhora María Silva, Catalina Franco, Diana Lozano, Wendy Nieto, Alexandra Moreno, Jorge Andrés García, Virginia Abello, Claudia Sossa, Paola Omaña y Kenny Gálvez colaboraron en la escritura del manuscrito o la revisión crítica de su contenido intelectual.

## Biografía de autores

Rocío Orduz, Hematopatóloga  
 Javier Rendón, Hematopatólogo  
 Martha Romero, Hematopatóloga  
 Sandra Quijano Gómez, Bacterióloga MSc. Ph.D  
 Isabella Caicedo Ortiz, Hematopatóloga  
 Liliana Moreno, Hematopatóloga  
 Roberto Jaramillo, Hematopatólogo  
 Cristian David Quintero, Patólogo  
 Vanessa Santiago Pacheco, Hematopatóloga  
 Elda Graciela Vélez, Bacterióloga  
 Andrea Naranjo, Bacterióloga  
 Jorge García Vera, Hematopatólogo  
 Nhora María Silva Pérez, Hematopatóloga  
 Catalina Franco Álzate, Hematopatóloga  
 Diana Lozano, Hematopatóloga  
 Wendy Nieto, Hematopatóloga  
 Alexandra Moreno Aguirre, Hematopatóloga  
 Jorge Andrés García, Hematopatólogo  
 Virginia Abello, Hematóloga  
 Claudia Sosa, Hematóloga  
 Paola Omaña, Hematóloga  
 Kenny Gálvez, Hematólogo  
 Carlos Alberto Castro, Médico, Epidemiólogo

## Referencias

1. Uribe CJ, Meza EE, NJ. G. Incidencia de neoplasias hematológicas en el área metropolitana de Bucaramanga, 2000-2004. MedUNAB. [Internet] 2008;11(7):76-82. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/64/58>
2. Leukemia & Lymphoma Society. Minimal/Measurable Residual Disease (MRD). [Internet] 2019. Disponible en: [https://www.lls.org/sites/default/files/2022-06/FS35\\_Minimal\\_Residual\\_Disease\\_2022\\_Final.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/2022-06/FS35_Minimal_Residual_Disease_2022_Final.pdf). Acceso: 2023.
3. World Health Organization (WHO), International agency for research of cancer. Cancer Today France-Lyon. [Internet] 2022. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&cancers=34&populations=900&multiple\\_populations=1&key=crude\\_rate&group\\_populations=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&cancers=34&populations=900&multiple_populations=1&key=crude_rate&group_populations=1).
4. Ministerio de Salud y Protección Social. Cuenta de Alto Costo - Cáncer (Leucemias y linfomas) Colombia. [Internet]. 2022. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/cancer/>
5. Martínez-Sánchez L, Jaramillo-Jaramillo L, Álvarez-Hernández L, Hernández-Restrepo F, Ruíz-Mejía C, et al. Enfermedad Mínima Residual en leucemia: rompiendo el paradigma de remisión completa. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2018;34(1):1-16. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/881/766>
6. Cardona-Quiceno RA, Mejía-Pineda GS, López L, Ruíz-Mejía C, Jaramillo LI, et al. Detección por citometría de flujo de la enfermedad mínima residual en las leucemias agudas. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2021;37(3):e1428. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892021000300009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892021000300009)
7. Borowitz MJ, Pullen DJ, Winick N, Martin PL, Bowman WP, Camitta B. Comparison of diagnostic and relapse flow cytometry phe-

- notypes in childhood acute lymphoblastic leukemia: implications for residual disease detection: a report from the children's oncology group. *Cytometry B Clin Cytom* [Internet]. 2005;68(1):18-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cyto.b.20071>.
8. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, van der Sluijs-Gelling AJ, Gaipa G, Bartels M, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [Internet]. 2017;129(3):347-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-726307>
  9. Szczepański T. Why and how to quantify minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia* [Internet]. 2007;21(4):622-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404603>.
  10. Cárdenas-Araujo D, Gutiérrez-Aguirre CH. Métodos para detectar enfermedad mínima residual en leucemia linfoblástica aguda y su aplicación clínica. *Rev Hematol Mex* [Internet]. 2018;19(1):41-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re181e.pdf>
  11. Blanquer MB, Algueró C, López RP, Cabañas-Perianes V. Protocolo de utilización e interpretación de pruebas moleculares en enfermedades hematológicas malignas. *Medicine* [Internet]. 2020;13(20):1159-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.11.007>
  12. Martínez-Ezquerro JD, Ruiz-Cejudo SM, Bustamante-Fuentes A, Díaz-Badillo Á, García-Oropesa EM, López-Sosa EB, et al. Consenso experto en tiempos de COVID-19: aplicaciones del método Delphi en materia de salud. *Cir Cir* [Internet]. 2020;89(1):120-129. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/CIRU.20000936>
  13. Sánchez-Pedraza R, Jaramillo-González LE. Metodología de calificación y resumen de las opiniones dentro de consensos formales. *Revista Colombiana de Psiquiatría* [Internet]. 2009;38(4):777-785. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74502009000400015](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502009000400015)
  14. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología-ACHO, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. [Internet] 2022. Disponible en: <https://repositorio.fucsalud.edu.co/bitstream/handle/001/1953/GPC-%20leucemia%20linfoc%C3%ADtica%20cr%C3%B3nica%20%28PROFESIONALES%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acceso: 2023.
  15. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [Internet]. 2006;107(3):1116-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2708>.
  16. Campana D. Role of minimal residual disease monitoring in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2009;23(5):1083-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.07.010>.
  17. Campana D. Minimal residual disease studies by flow cytometry in acute leukemia. *Acta Haematol* [Internet]. 2004;122(1-2):8-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000077554>.
  18. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, et al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia*. [Internet] 2017;31(10):2094-103. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/leu.2017.29>.
  19. Soh KT, Tario JD, Jr., Hahn TE, Hillengass J, McCarthy PL, et al. Methodological considerations for the high sensitivity detection of multiple myeloma measurable residual disease. *Cytometry B Clin Cytom* [Internet]. 2020;98(2):161-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21862>
  20. Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B, Perez JJ, Böttcher S, Wind H, et al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. *Cyto-*

- metry B Clin Cytom [Internet]. 2016;90(1):61-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21265>.
21. Coltoff A, Houldsworth J, Keyzner A, Renteria AS, Mascarenhas J. Role of minimal residual disease in the management of acute myeloid leukemia—a case-based discussion. *Ann Hematol* [Internet]. 2018;97(7):1155-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3330-9>.
  22. Kalina T, Flores-Montero J, van der Velden VHJ, Martin-Ayuso M, Böttcher S, Ritgen M, et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia* [Internet]. 2012;26(9):1986-2010. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/leu.2012.122>.
  23. Liu Z, Li Y, Shi C. Monitoring minimal/measurable residual disease in B-cell acute lymphoblastic leukemia by flow cytometry during targeted therapy. *Int J Hematol* [Internet]. 2021;113(3):337-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12185-021-03085-y>.
  24. Yee AJ, Raje N. Minimal residual disease in multiple myeloma: why, when, where. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2021;2021(1):37-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000230>.
  25. Narayanan D, Weinberg OK. How I investigate acute myeloid leukemia. *International Journal of Laboratory Hematology* [Internet]. 2020;42(1):3-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13135>.
  26. Dillon R, Potter N, Freeman S, Russell N. How we use molecular minimal residual disease (MRD) testing in acute myeloid leukaemia (AML). *Br J Haematol* [Internet]. 2021;193(2):231-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716863>.
  27. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, al Hinai A, Zeilemaker A, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018;378(13):1189-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716863>.
  28. Short NJ, Ravandi F. How close are we to incorporating measurable residual disease into clinical practice for acute myeloid leukemia? *Haematologica* [Internet]. 2019;104(8):1532-41. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.208454>.
  29. Cohen AD. Myeloma: next generation immunotherapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2019;2019(1):266-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/hematology.2019000068>.
  30. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. *Blood* [Internet]. 2015;125(20):3059-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-568907>.
  31. Bruce C, Mato A. Assessment of minimal residual disease (MRD) in chronic lymphocytic leukemia: a review of the data and future directions. *Clin Adv Hematol Oncol* [Internet]. 2020;18 Suppl 10(6):7-14. Disponible en: <https://www.hematologyandoncology.net/files/2020/06/h00620sup10-1.pdf>.
  32. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. [Internet] 2021 Dec 30;138(26):2753-2767. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2021013626>.



## Agradecimientos a los evaluadores Volumen 11 Número 2 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.

Keilys Pérez Martínez	Universidad de Antioquia
José William Martínez	Universidad Tecnológica de Pereira
Heidy Johanna Contreras M	Universidad CES
Mauricio Lema Medina	Clínica Soma
Claudia Patricia Niño Rodríguez	Universidad de Ibagué
Jorge E. Peña Siado	Integral Solutions. IPS Especializada.
Rocío Orduz Rodríguez	Clínica Colsanitas
Juan Manuel Herrera Parga	Hemato Oncólogos SA
Guillermo Andrés Herrera Rueda	Instituto de Cancerología Las Américas
Jaime Fernando Valdés Céspedes	Instituto Nacional de Cancerología
Giovanny Hernán Rincón Oyuela	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
José Darío Portillo Miño	Fundación Hospital San Pedro
Néstor López	Fundación Hospital San Vicente de Paul
Diego Andrés Gómez Abreo	Fundación Universitaria FCV
Daniela Patiño Hernández	Hospital Universitario San Ignacio
Juan Felipe Combariza Vallejo	Clínica Universitaria Colombia
Álvaro Mondragón Cardona	Universidad ICESI
Lucy Maritza Pérez Lugo	Fundación Valle de Lili





## Directrices para autores

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* es una publicación científica, periódica y arbitrada por pares, editada por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) con la finalidad de expandir y difundir el conocimiento relacionado con la hematología, la oncología y otras áreas afines. Tiene una periodicidad semestral (enero-junio y julio-diciembre) y publica artículos científicos evaluados por expertos y aprobados por el comité editorial.

### Comunidad

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

### Áreas temáticas

El comité editorial de la Revista Colombiana de Hematología y Oncología considera para publicación los productos de nuevo conocimiento relacionados con la hematología, la oncología y otras áreas afines, tales como mecanismos moleculares, epidemiología, características clínicas, tratamientos e intervenciones en salud pública de neoplasias y condiciones hematológicas benignas.

### Idioma

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

---

\*Título abreviado: Rev Colomb Hematol Oncol

ISSN-L:2256-2915

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

URL: [www.revista.acho.info](http://www.revista.acho.info)

Correo electrónico: [revista@acho.com.co](mailto:revista@acho.com.co)

## Categorías de publicación

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

Tipo	Descripción	Longitud máxima*
Editorial	Documentos breves que hacen referencia a temas de interés, local e internacional. Son encargados o designados por el comité editorial.	1.000 palabras
Artículo Original	Reportes de resultados originales de investigación científica y tecnológica realizada en cualquiera de las áreas de interés de la revista. Se incluyen en esta categoría las revisiones sistemáticas y los metaanálisis.	5.000 palabras
Revisión	Consulta cuidadosa y crítica de la bibliografía existente sobre un tema. Proporciona una actualización narrativa y específica que sugiere pautas para nuevas investigaciones.	5.000 palabras
Casos Clínicos	Descripción de un caso de interés para la práctica hematológica y oncológica rutinaria que represente una contribución significativa para la toma de decisiones y el desarrollo de la investigación.	3.000 palabras
Imágenes	Presentación sucinta e ilustrada de un tema que muestra de forma didáctica un concepto referente a una enfermedad o diagnóstico hematológico u oncológico.	1.000 palabras
Cartas al Editor	Comentarios al contenido de la revista (artículos publicados) o algún tema de interés común para los profesionales relacionados con la hematología, la oncología y áreas afines.	500 palabras
Especiales	Documentos creados exclusivamente por solicitud del comité editorial. Incluye documentos históricos, homenajes y resultados destacados de estudios de investigación.	5.000 palabras

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

## Formato del manuscrito

- La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* propone las siguientes consideraciones formales para la postulación de manuscritos:
- Archivo: Microsoft Word® (DOC o DOCX).
- Tamaño de hoja: carta, márgenes: 2,5 centímetros en todos los lados.

- Fuente: Arial, tamaño: 12 puntos, interlineado: doble.
- No exceder la longitud máxima indicada en las categorías de publicación.
- Estar escrito con adecuada redacción, ortografía y gramática. Si bien la revista hace corrección de estilo de los artículos aceptados, un manuscrito considerado incomprensible para el editor será rechazado.

## Partes del manuscrito

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* plantea las siguientes secciones para la estructuración de los documentos.

### Página(s) de autores:

- Para cada autor que firma la carta de sometimiento incluir en la primera página la siguiente información:
- Nombres y apellidos: se sugiere normalizar su firma (escritura del nombre propio) para mejorar la ubicación en motores de búsqueda. Estandarizar la aparición del nombre de los autores evita dos riesgos: aparición de homónimos o nombres muy similares y clasificación incorrecta en bases de datos académicas.
- Enlace a ORCID: si el autor no se encuentra registrado debe hacerlo en el siguiente enlace: [www.info.orcid.org](http://www.info.orcid.org)
- Institución de afiliación: nombre completo de la institución en el marco de la cual realizó su participación en el estudio, ciudad de ubicación y país.
- Breve resumen biográfico: espacio para mencionar títulos de formación (grado y posgrado) y datos que considere más relevantes de su hoja de vida en el momento actual.

### Título, Resumen y Palabras Clave (metadatos 1):

- Título completo del manuscrito en idioma original.
- Título corto en español (50 caracteres incluyendo espacios).
- Resumen: máximo 250 palabras. Los artículos originales requieren un resumen estructurado compuesto por introducción, métodos, resultados, discusión y conclusión. Los ensayos clínicos deben seguir los lineamientos de Consort (<http://www.equator-network.org>).
- Palabras clave: cinco a siete palabras clave en español usando los descriptores en ciencias de la salud (DeCS/MeSH). Se indica su verificación en <https://decs.bvsalud.org/es/>
- Título completo del manuscrito en inglés.
- Abstract: Resumen en inglés con las mismas características del resumen en español.
- Keywords: cinco a siete palabras clave en inglés usando los términos correspondientes en inglés.

## Cuerpo del manuscrito:

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

Los artículos originales y los casos clínicos deberán seguir las guías de publicación de la Red Equator según el tipo de estudio (<http://www.equator-network.org>). Para más información sobre estas secciones, consultar las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE, por su sigla en inglés), sección “Preparación del manuscrito”, disponibles en <http://www.icmje.org/recommendations/>. Los artículos de revisión incluirán una introducción seguida por las secciones que permitan desarrollar el tema y finalizar con conclusiones.

Al final de los artículos incluir cuatro secciones adicionales:

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

## Referencias (Metdatos 2):

Se debe usar el formato Vancouver. La citación en el texto mediante números arábigos consecutivos en superíndice (fuera de paréntesis) según el orden de aparición en el texto, generadas idealmente por un software de citación o gestor bibliográfico. En caso de que el documento tenga DOI, debe incluirse este enlace al final de cada referencia.

Existe un listado exhaustivo de ejemplos en [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Para información detallada sobre cómo citar fuentes inusuales, como bases de datos y páginas web, consultar el libro *Citing medicine*, disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>

A continuación, se ejemplifican los casos más comunes:

Artículo:

1. Buttar A, Mittal K, Khan A, Bathini V. Effective Role of Hormonal Therapy in Metastatic Primary

Neuroendocrine Breast Carcinoma. Clin Breast Cancer. [internet] 2011 Oct;11(5):342-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2011.02.006>

Artículo con más de seis autores:

1. Savelli G, Zaniboni A, Bertagna F, Bosio G, Nisa L, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in a patient affected by metastatic breast cancer with neuroendocrine differentiation. Breast Care (Basel) [internet] 2012;7: 408–410. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000343612>

Libro autor personal:

1. Eyre HJ, Lange DP, Morris LB. Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002. 768 p.

Libro con editor y traductor:

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

**Tablas:** se usan para presentar con exactitud datos repetitivos que tomarían demasiado texto para su descripción. Deben numerarse en orden de citación usando números arábigos, tener un título corto y autosuficiente, un pie de tabla con notas relevantes y la explicación de las siglas usadas, todas las columnas deben tener encabezados. Se deben crear usando la opción de tabla de un procesador de texto o Excel. No se aceptarán tablas que separen sus columnas con tabulaciones o espacios introducidos manualmente.

**Figuras:** se usan para visualizar datos repetitivos de forma que se permitan evidenciar tendencias o generar conclusiones fácilmente. También se permiten esquemas o fotografías relevantes a la investigación. Deben numerarse en orden de citación usando números arábigos, tener un título corto y autosuficiente, y un pie de figura con notas relevantes y con la explicación de los símbolos usados o siglas. Una vez aceptado el manuscrito para publicación, se deberán enviar los archivos originales en alta resolución (mínimo 300 dpi), en formato TIFF, JPEG o EPS y esquema de colores CMYK.

### Material suplementario

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



cumplir con todas las condiciones técnicas, éticas, de autoría y de estilo. Su inclusión será a discreción del editor.

## **Sometimiento**

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

Se sugiere que todos y cada uno de los autores creen su propia cuenta de usuario, sin embargo, un solo autor realizará el sometimiento del artículo. La plataforma solicitará datos básicos del artículo y pedirá que se adjunten los archivos requeridos: manuscrito completo sin incluir los nombres de autores, archivos originales de figuras (formato jpg o tiff) y tablas, material suplementario si lo hubiere, documento (acta) que soporta la aprobación por comité de ética (en los artículos resultado de investigación con animales o humanos) y carta de sometimiento según el formato establecido. Estos archivos serán requeridos para dar inicio al proceso editorial.

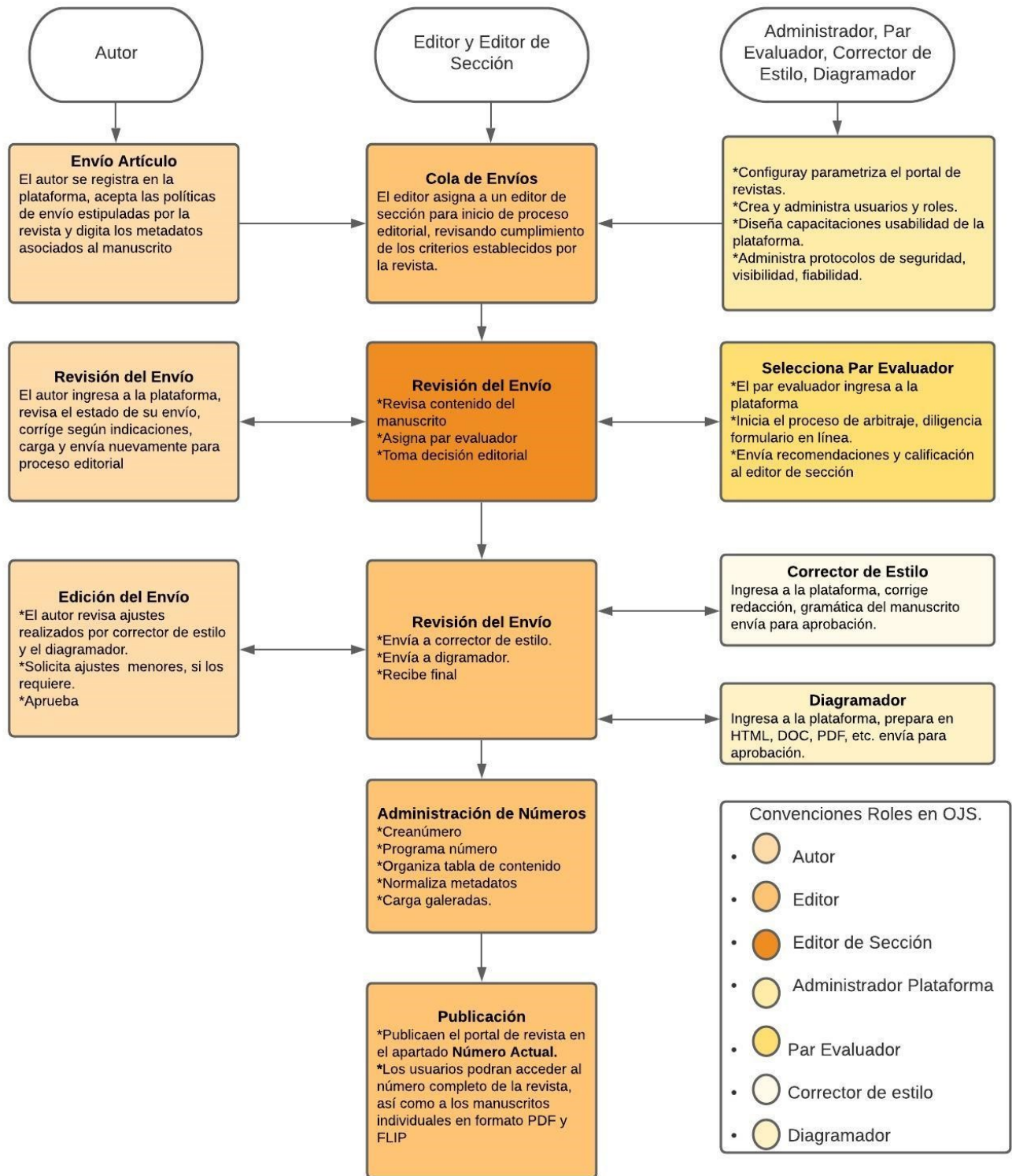
Una vez el autor complete el sometimiento del manuscrito, la plataforma enviará automáticamente vía correo electrónico un mensaje de recibido. Las notificaciones llegarán solamente al correo registrado y las comunicaciones se realizarán únicamente dentro de la plataforma. A partir de ese momento el autor podrá verificar el estado del proceso en cualquier momento, ingresando con su usuario y contraseña a la plataforma.

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

## **Proceso de evaluación y publicación**

1. El editor recibe el manuscrito y decide sobre su pertinencia temática, similitud y adecuación a las instrucciones a los autores. Envía comunicación sobre el inicio del proceso o rechazo. De encontrar faltas importantes que puedan ser subsanadas se solicitará a los autores que realicen los ajustes correspondientes antes de dar inicio al proceso.
2. El editor asignará mínimo dos pares evaluadores, con experticia en el tema y en el componente metodológico para su respectiva evaluación y concepto.
3. Los evaluadores reciben el manuscrito sin la información de los autores y revisan el documento en un lapso de tres semanas calendario respondiendo los formularios dentro de la plataforma. Cuando esté finalizada la evaluación emitirán su concepto y enviarán sus observaciones al editor.
4. A partir de las sugerencias de los evaluadores, el editor tomará la decisión: aceptado con cambios menores, aceptado con cambios mayores o rechazado y remitirá la respuesta a los autores, quienes a través de la plataforma podrán acceder a la decisión y a las observaciones anónimas de los evaluadores.

5. En caso de aceptación, los autores harán los cambios solicitados por el editor y enviarán el manuscrito corregido junto con una carta de respuesta a las observaciones dentro de la plataforma.
6. En caso de rechazo, los autores podrán apelar la decisión escribiendo una carta al editor dentro de la plataforma, exponiendo sus contraargumentos y realizando los ajustes que consideren necesarios. El comité editorial analizará el caso y el editor enviará una respuesta final a los autores.
7. Una vez los autores realicen los ajustes deberán cargar el archivo nuevo a la plataforma dentro del mismo proceso y si fuese necesario también subirán la carta de sometimiento y archivos suplementarios.
  - En caso de haberse solicitado cambios menores, el editor verificará que estos se hayan realizado y enviará respuesta a los autores indicando la aprobación final o la solicitud de ajustes según corresponda. Este paso se repite hasta lograr la versión final.
  - En caso de haberse solicitado cambios mayores, el editor enviará la carta de respuesta de los autores y el manuscrito corregido a los evaluadores para nueva revisión. A partir de sus comentarios, el editor enviará respuesta a los autores indicando la aprobación final o la solicitud de ajustes según corresponda. Este paso se repite hasta lograr la versión final.
8. La versión final se someterá a corrección de formatos y de estilo y se enviará a los autores para su validación. Los ajustes a que den lugar deben hacerse en los siguientes tres días. Solo se permiten cambios relacionados con esta fase del proceso (ortografía, gramática, redacción).
9. La versión final corregida se enviará a edición de diseño. Los autores podrán ver el artículo diagramado para su revisión y aprobación. Las correcciones que den a lugar deben hacerse en los siguientes tres días. Solo se permiten cambios mínimos a las galeradas (por ejemplo, corrección de un error de ortografía o de tipografía generado por la diagramación).
10. Una vez recibidas las correcciones, la revista publicará la versión definitiva en el número al cual fue asignado el artículo.





**ACHO**

Cra. 7A N° 123-25 Oficina 3

Bogotá, D.C., Colombia

Tel.: (601) 745 0664

[www.acho.com.co](http://www.acho.com.co)