

REVISTA COLOMBIANA DE
**HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA**



ACHO

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Título abreviado: Rev Colomb Hematol Oncol

ISSN 2256-2877. * e-ISSN 2256-2915
Doi: <https://doi.org/10.51643/v12.n1.2025>

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

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

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



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

VOLUMEN 12 - NÚMERO 1 * ENERO - JUNIO DE 2025

Miembros de la Junta Directiva ACHO 2025 - 2026

Presidente

Dra. Claudia Lucía Sossa Melo

Vicepresidente

Dr. William Armando Mantilla Durán

Secretario

Dr. Jair Figueroa Emiliani

Tesorero

Dr. Kelman Hanael Ojeda Rodríguez

Vocales

Dr. Ricardo Elías Brugés Maya

Dr. Jaime Alberto González Díaz

Dra. Isabel Matilde Chinchia Arias

Dr. Juan Alejandro Ospina Idárraga

Dr. Diego Andrés Gómez Abreo

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 12 - NÚMERO 1 * ENERO-JUNIO DE 2025

Comité Editorial

EDITOR EN JEFE

León Darío Ortíz Gómez, MD. MSc. PhD.

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



MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

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

University of Virginia School of Medicine
Charlottesville VA, USA



Amado Karduss Urueta, MD. Profesor Programa Hematología.

Universidad de Antioquia. Instituto de Cancerología Las 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

Enero - Junio de 2025 • Volumen 12 - Número 1

TABLA DE CONTENIDO

EDITORIAL

- 10 Editorial**
León Darío Ortiz Gómez

ESPECIAL

- 14 Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama: enfoque oncológico de la Asociación de Mastología de Antioquia**
Mauricio Lema Medina, Fernando Herazo-Maya, Jorge A. Egurrola Pedraza, Diego Morán, Javier Cuello López, Néstor Llinás Quintero, Diego Mauricio González Ramírez, Andrés Yepes Pérez, Camilo Vallejo-Yepes, Marcela Bermúdez, Daniel Santa Botero, Maycos Leandro Zapata Muñoz, Víctor Augusto Ramos González, Laura Varela Restrepo, Mauricio Luján Piedrahíta

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 42 Tumor de Wilms: análisis de supervivencia en niños menores de 15 años tratados en una unidad de oncología pediátrica de una institución para el tratamiento de cáncer**
Amaranto Suárez Matos, María Camila Suaza Vallejo, Jorge Buitrago Escobar, Eddie Pabón Sogamoso, Nelson Mauricio Durán Ochoa, Carlos Blanco González, Juan Pablo Luengas Monroy
- 55 Reacciones adversas hematológicas y cardíacas ante el primer esquema de quimioterapia en mujeres con cáncer de mama no metastásico**
Andrés David Díaz Portilla
- 74 Caracterización de variantes en el exón 28 del gen VWF y su correlación genotipo-fenotipo en una muestra de pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo 2**
Laura Katherine Parada Ferro, Adriana Linares Ballesteros, Claudia Patricia Casas Patarroyo, Andrea Dadeiba Rodríguez Fiquitiva, Claudia Suárez Molano, Luz Karime Yunis Hazbun, Juan José Yunis Londoño
- 91 piRNAs and PIWI-like proteins in cancer and their future as biomarkers and therapy targets in pancreatic cancer: A Systematic review**
Jheremy Sebastián Reyes Barreto, Laura Tatiana Picón Moncada, Iris Lorena Sánchez Moreno, Libia Adriana Gaona Fernández
- 107 piRNAs and PIWI-like proteins in cancer and their future as biomarkers and therapeutic targets in lung cancer: a systematic review**
Jheremy Sebastian Reyes Barreto, María Alejandra Rodríguez Brilla, Laura Lucía Páez García, Ana Margarita Baldión Elorza



CASOS CLÍNICOS

- 122 Miocarditis secundaria al ácido holo-transretinoico en paciente pediátrico con leucemia promielocítica aguda**
Diego Iván Estupiñán Perico, Daniel Eduardo Hurtado Sierra, María del Pilar Obregón Martínez, Angélica María Delgado Beltrán, Lorena Marcela Villamizar Peña, Sofía Valentina Barajas Soto, Javier Alonso Vesga Vesga, Jhon Alexander Pinzón Rodríguez, Hanny Layneth Ferrer Mayorga
- 130 Síndrome destructivo de línea media, a propósito de un caso de linfoma extranodal tipo T/NK asociado a infección por virus de Epstein-Barr en un paciente joven**
Alejandra Rojas Ríos, Nicole Méndez Peñalosa, Juan Carlos Trujillo-Cárdenas, Erika Brigitte Martínez, José Arias Correal
- 138 Enfermedad de Castleman oligocéntrica, una presentación rara de una enfermedad infrecuente: reporte de caso**
Efraín Santiago Guzmán-Bedoya, Valentina Jaramillo-Aguirre, David Gaviria-García, Daniel Ricardo Arias-Jaramillo
- 147 Acute splenic sequestration in an adult patient with sickle cell trait and beta-thalassemia**
Leonardo José Enciso Olivera, Daniel Martín Arsanios, Elías Quintero-Muñoz, Federico González Mahecha, Viviana Poveda-Hurtado, María Camila Delgado Cañaveral, Laura Perdomo
- 155 Coexistencia de síndrome de May-Thurner y hemoglobinuria paroxística nocturna: a propósito de un caso**
Mariana Montoya Castillo, Valentina Lahmann Herrera
- 163 Carcinoma de pulmón de célula pequeña: reporte de un caso con respuesta clínica completa al tratamiento con quimioinmunoterapia**
Handerson Rafael Osma Charris, Daniel González Hurtado, Susana Alzate, Miller Lasso Carlosama
- 175 Necrosis cutánea inducida por heparina de bajo peso molecular en el paciente crítico cardiovascular: a propósito de un caso**
Juan Santiago Serna-Trejos, Carlos Andrés Castro-Galvis, Juan Manuel López-Vargas, Laura Catalina Rodríguez-Fonseca, Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano
- 184 Leucemia de Burkitt, forma de presentación y sobrevida. Reporte de dos casos y revisión de literatura**
Bersayk Saykber Vásquez Cervera, Arkin Bryan Villacis Franco, Jorge Luján Pinzón, Heidí Marsiglia Armella, Irina Suley Tirado Pérez

REVISIONES

- 195 In-House CAR-T: una revisión**
Diego Fernando Martínez Moreno



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Enero - Junio de 2025 • Volumen 12 - Número 1

TABLA DE CONTENIDO

- 211** El papel de la interculturalidad en la superación de la inequidad en salud y la atención del cáncer: una revisión narrativa
Angela Zambrano Harvey, Andrés Pérez Bustos, Lina Marcela Galvis Cataño
- 222** Relación clínica entre *helicobacter pylori* y la púrpura trombocitopénica inmune: revisión de tema
Damary Jaramillo-Aguilar, Rubén Darío Mosquera Monroy, Jhony Alejandro Díaz Vallejo, Wendy Dayanna Cuji Galarza
- 240** Infección por adenovirus en receptores pediátricos de trasplante de progenitores hematopoyéticos
Javier Alexander Brito Moreno, Alejandra Calderón Gasca

AGRADECIMIENTOS

- 255** Agradecimientos a los evaluadores Vol 12 N 1



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Enero - Junio de 2025 • Volumen 12 - Número 1

TABLA DE CONTENIDO

EDITORIAL

- 10 Editorial**
León Darío Ortiz Gómez

SPECIAL ARTICLES

- 14 Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer: Oncological Approach of the Mastology Association of Antioquia**
Mauricio Lema Medina, Fernando Herazo-Maya, Jorge A. Egurrola Pedraza, Diego Morán, Javier Cuello López, Néstor Llinás Quintero, Diego Mauricio González Ramírez, Andrés Yepes Pérez, Camilo Vallejo-Yepes, Marcela Bermúdez, Daniel Santa Botero, Maycos Leandro Zapata Muñoz, Víctor Augusto Ramos González, Laura Varela Restrepo, Mauricio Luján Piedrahíta

ORIGINAL ARTICLES

- 42 Wilms' Tumor: Survival Analysis in Children Under 15 Treated at a Pediatric Oncology Unit of a Cancer Treatment Institution**
Amaranto Suárez Matos, María Camila Suaza Vallejo, Jorge Buitrago Escobar, Eddie Pabón Sogamoso, Nelson Mauricio Durán Ochoa, Carlos Blanco González, Juan Pablo Luengas Monroy
- 55 Hematologic and Cardiac Adverse Reactions to the First Chemotherapy Regimen in Women with Non-Metastatic Breast Cancer**
Andrés David Díaz Portilla
- 74 Characterization of variants in exon 28 of the VWF gene and their genotype-phenotype correlation in a sample of patients with von Willebrand disease type 2.**
Laura Katherine Parada Ferro, Adriana Linares Ballesteros, Claudia Patricia Casas Patarroyo, Andrea Dadeiba Rodríguez Fiquitiva, Claudia Suárez Molano, Luz Karime Yunis Hazbun, Juan José Yunis Londoño
- 91 piRNAs y proteínas similares a PIWI en el cáncer y su futuro como biomarcadores y dianas terapéuticas en el cáncer de páncreas: revisión sistemática**
Jheremy Sebastián Reyes Barreto, Laura Tatiana Picón Moncada, Iris Lorena Sánchez Moreno, Libia Adriana Gaona Fernández
- 107 piARNs y proteínas tipo PIWI en cáncer y su futuro como biomarcadores y objetivos terapéuticos en cáncer de pulmón: una revisión sistemática**
Jheremy Sebastian Reyes Barreto, María Alejandra Rodríguez Brilla, Laura Lucia Páez García, Ana Margarita Baldión Elorza

CLINICAL CASES

- 122 Myocarditis secondary to holo-transretinoic acid in a pediatric patient with acute promyelocytic leukemia**
Diego Iván Estupiñán Perico, Daniel Eduardo Hurtado Sierra, María del Pilar Obregón Martínez, Angélica María Delgado Beltrán, Lorena Marcela Villamizar Peña, Sofía Valentina Barajas Soto, Javier Alonso Vesga Vesga, Jhon Alexander Pinzón Rodríguez, Hanny Layneth Ferrer Mayorga



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Enero - Junio de 2025 • Volumen 12 - Número 1

TABLA DE CONTENIDO

- 130 Midline destructive syndrome, a case of extranodal T/NK lymphoma associated with Epstein-Barr virus infection in a young patient.**
Alejandra Rojas Ríos, Nicole Méndez Peñalosa, Juan Carlos Trujillo-Cárdenas, Erika Brigitte Martínez, José Arias Correal
- 138 Oligocentric Castleman Disease, a rare presentation of an infrequent disease: case report**
Efraín Santiago Guzmán-Bedoya, Valentina Jaramillo-Aguirre, David Gaviria-García, Daniel Ricardo Arias-Jaramillo
- 147 Secuestro esplénico agudo en un paciente adulto con rasgo falciforme y beta-talasemia**
Leonardo José Enciso Olivera, Daniel Martin Arsanios, Elías Quintero-Muñoz, Federico González Mahecha, Viviana Poveda-Hurtado, María Camila Delgado Cañaveral, Laura Perdomo
- 155 Coexistence of May Thurner syndrome and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report.**
Mariana Montoya Castillo, Valentina Lahmann Herrera
- 163 Small cell lung cancer: case report with complete clinical response to chemoimmunotherapy**
Handerson Rafael Osma Charris, Daniel González Hurtado, Susana Alzate, Miller Lasso Carlosama
- 175 Low molecular weight heparin-induced skin necrosis in the critically ill cardiovascular patient: A case report.**
Juan Santiago Serna-Trejos, Carlos Andrés Castro-Galvis, Juan Manuel López-Vargas, Laura Catalina Rodríguez-Fonseca, Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano
- 184 Burkitt leukemia, presentation and survival; report of two cases and review of the literature**
Bersayk Saykber Vásquez Cervera, Arkin Bryan Villacis Franco, Jorge Luján Pinzón, Heidí Marsiglia Armella, Irina Suley Tirado Pérez

REVISIONS

- 195 In House CAR-T: a review**
Diego Fernando Martínez Moreno
- 211 The Role of Interculturality in Overcoming Health Inequity and Cancer Care: A Narrative Review**
Angela Zambrano Harvey, Andrés Pérez Bustos, Lina Marcela Galvis Cataño
- 222 Clinical relationship between helicobacter pylori and immune thrombocytopenic purpura: a topic review**
Damary Jaramillo-Aguilar, Rubén Darío Mosquera Monroy, Jhony Alejandro Díaz Vallejo, Wendy Dayanna Cuji Galarza
- 240 Adenovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients**
Javier Alexander Brito Moreno, Alejandra Calderón Gasca

ACKNOWLEDGMENT

- 255 Agradecimientos a los evaluadores Vol 12 N 1**

Editorial

»León Darío Ortiz Gómez MD, MSc, PhD *



* Editor en Jefe, Revista Colombiana de Hematología y Oncología.
Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Colombia.
Grupo de Investigación en Ciencias de la Vida y la Salud, Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.786>

Este es el número más nutrido que hemos tenido en la historia de la Revista Colombiana de Hematología y Oncología, lo que demuestra su crecimiento y proyección. En este número se presenta un artículo especial, cinco originales, ocho casos clínicos y cinco revisiones. Con relación a los seis primeros:

Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, enfoque oncológico de la Asociación de Mastología de Antioquia: el consenso de expertos constituye una metodología ágil que facilita la actualización del manejo del cáncer de mama cuando la guía de práctica clínica (GPC) deja de reflejar las necesidades clínicas actuales. La GPC nacional de 2017 resulta insuficiente para el adecuado manejo del cáncer de mama en Colombia. Se conformó un panel multidisciplinario de 13 expertos en oncología, cirugía, patología, genética y radiología. Las recomendaciones fueron evaluadas en dos rondas mediante metodología Delphi. Se consideró consenso si el nivel de acuerdo era igual o mayor al 66%. El documento se estructuró con base en los lineamientos AGREE II y la guía RIGHT, y se organizaron 127 recomendaciones clínicas por estadio y subtipo

tumoral, proporcionando un marco actualizado para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en Colombia.

Tumor de Wilms: análisis de supervivencia en niños menores de 15 años tratados en una unidad de oncología pediátrica de una institución para el tratamiento de cáncer, que es un estudio retrospectivo, observacional de 68 pacientes intervenidos quirúrgicamente entre el 2000 y el 2020. De estos, 45 cumplían criterios de inclusión con un rango de edad de 3.6 años, recibiendo quimioterapia neoadyuvante un 53 %, encontrándose recurrencia en 9 pacientes con una mortalidad del 50 %. Se resalta la importancia de una adecuada resección ganglionar, tal como está reportado en la literatura.¹⁻³

Reacciones adversas hematológicas y cardíacas ante el primer esquema de quimioterapia en mujeres con **cáncer de mama no metastásico:** como es sabido, las reacciones adversas pueden limitar el tratamiento, deteriorar la calidad de vida y disminuir la supervivencia. A través de un estudio cuantitativo, descriptivo, de cohorte única retrospectiva, se buscó establecer la incidencia de reacciones adversas hematológicas

y cardíacas de grado 1 a 5, en 295 pacientes de 18 a 80 años recién diagnosticadas en los años 2021 y 2022, manejadas con su primer esquema de quimioterapia. Se encontró una incidencia global de reacciones adversas hematológicas del 94.24 % (IC95 % 90.97 %-96.37 %), y para el grado 3 y 4 de severidad, la incidencia fue de 31.20 % (IC95 % 26.20 %-36.70 %). La incidencia de cardiotoxicidad fue de 8.80 % (IC95 %: 5.50 %-12.10 %). Si bien posiblemente por el tamaño de la muestra no se encontró significancia estadística, los hallazgos van acorde a lo reportado en la literatura.⁴⁻⁶

Caracterización de variantes en el exón 28 del gen VWF y su correlación genotipo-fenotipo en una muestra de pacientes con enfermedad de **Von Willebrand tipo 2**: en esta coagulopatía hereditaria que es la más común, y cuyo abordaje del análisis molecular como apoyo diagnóstico es limitado, se realiza este primer estudio en Colombia,⁷ que permite identificar la causa genética mediante la secuenciación de exones específicos en una cohorte de seguimiento de 20 pacientes, caracterizando las variantes en el exón 28 del gen VWF y evaluando su correlación genotipo-fenotipo. Se identificó la variante patogénica en 15 (88.2 %) de los pacientes, así: la variante p.Gly1609Arg fue identificada en el 52.9 %, seguido en frecuencia por p.Ile1425Phe, p.Ala1437Thr, p.Arg1597Trp y p.Arg1334Trp. Adicionalmente se identificaron otras variantes patogénicas. Se pudo reclasificar el subtipo EvW tipo 2 en el 40 % (n= 8) de pacientes.^{8,9}

PiRNAs y proteínas tipo PIWI en el cáncer y su futuro como biomarcadores y dianas terapéuticas en el **cáncer de páncreas**: los piRNA (pequeños ARN conocidos como ARN que interactúan con piwi), una clase de ARN no codificante que desempeña un papel crucial en la regulación de la expresión genética y la defensa contra elementos transponibles, pueden estar involucrados en la patogénesis de varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de páncreas. Se

detectaron dos piRNA asociados con PIWIL3 (piR-168112 y piR-162725) en células neoplásicas, mientras que se identificó un piRNA asociado con PIWIL4 (piR-366845) en muestras no transformadas. La combinación de la detección de piR-162725 con el biomarcador del antígeno carbohidrato sérico 19-9 (CA19-9) mejoró notablemente la precisión del diagnóstico.¹⁰ piR-017061 presenta una expresión significativamente reducida en muestras y líneas celulares de cáncer de páncreas, y se ha documentado que inhibe el crecimiento celular del cáncer de páncreas *in vitro* e *in vivo*. EFNA5 es una diana del piR-017061, ya que facilita la degradación del ARNm de EFNA5 en cooperación con PIWIL1. La pérdida de piR-017061 condujo a la acumulación de EFNA5, lo que promueve el desarrollo del cáncer de páncreas, lo que indica el potencial del piR-017061 como diana terapéutica.¹¹ piR-hsa-30937 actúa sobre PTEN, activando la vía de AKT e impulsando la expresión de CD276. Los macrófagos CD276+ inhibieron la proliferación de linfocitos T y la producción de IFN- γ . En un modelo preclínico, la inhibición de piR-hsa-30937 y el tratamiento anti-CD276 suprimieron la progresión y la metástasis de neoplasias endocrinas pancreáticas, al potenciar la inmunidad de los linfocitos T. Estos hallazgos sugieren que piR-hsa-30937 y CD276 son objetivos terapéuticos prometedores para la inmunoterapia PNEN.¹²

PiRNAs y proteínas similares a PIWI en el cáncer y su futuro como biomarcadores y dianas terapéuticas en el **cáncer de pulmón**: se identificaron en muestras de tejido de adenocarcinoma de pulmón, 76 piRNA sobreexpresados y 9 con una subexpresión. De ellos, piR-hsa-26925 y piR-hsa-5444 mostraron una notable sobreexpresión, lo cual llevó a que comiencen a usarse como biomarcadores para una detección temprana.¹¹ Mostraron niveles significativamente alterados en el epitelio bronquial de pacientes con cáncer de pulmón, en comparación con fumadores sin cáncer: 108 miRNAs, 88 ARN nucleolares pequeños, 13 piRNA y 25 ARN

largos no codificantes (lncRNA). Un lncRNA en particular, SNHG9, mostró una alta expresión en tejidos tumorales pulmonares y se correlacionó inversamente con la supervivencia global, lo que lo convierte en otro biomarcador.¹³⁻¹⁵

Referencias

1. Martínez CH, Dave S, Izawa J. Wilms' tumor. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2010;685:196-209. PMID: 20687507 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20687507/>
2. Friedman AD. Wilms Tumor. *Pediatr Rev* [Internet]. 2013 Jul 1;34(7):328-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/pir.34-7-328>
3. Spreafico F, Fernandez CV, Brok J, Nakata K, Vujanic G, Geller JI, et al. Wilms tumour. *Nat Rev Dis Primer* [Internet]. 2021 Oct 14;7(1):75. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00308-8>.
4. Ataseven B, Frindte J, Harter P, Gebers G, Vogt C, Traut A, et al. Perception of side effects associated with anticancer treatment in women with breast or ovarian cancer (KEM-GO-1): a prospective trial. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* [Internet]. 2020 Aug;28(8):3605-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05216-y>.
5. Prieto-Callejero B, Rivera F, Fagundo-Rivera J, Romero A, Romero-Martín M, Gómez-Salgado J, et al. Relationship between chemotherapy-induced adverse reactions and health-related quality of life in patients with breast cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 Aug 14;99(33):e21695. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000021695>
6. Assi S, Torrington E, Cheema E, Hamid AA. Adverse drug reactions associated with chemotherapeutic agents used in breast cancer: Analysis of patients' online forums. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2021 Jan;27(1):108-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1078155220915767>
7. Ezigbo E, Ukaejiofo E, Nwagha T. Molecular characterization of exon 28 of von Willebrand's factor gene in Nigerian population. *Niger J Clin Pract* [Internet]. 2017;20(2):235. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/1119-3077.197002>.
8. Donnér M, Holmberg L, Kristoffersson A, Nilsson IM. An HphI-polymorphism in exon 28 of the von Willebrand factor gene, and its frequency among patients with various forms of von Willebrand's disease. *Br J Haematol* [Internet]. 1991 Jul;78(3):403-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1991.tb04455.x>.
9. Satoh Y, Kita H, Kihira K, Mutoh H, Osawa H, Satoh K, et al. Gastrointestinal Angiodysplasia in a Patient with Type 2 von Willebrand's Disease and Analysis of Exon 28 of the von Willebrand Factor Gene. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2004 Dec;99(12):2495-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.40459.x>.
10. Li W, Gonzalez-Gonzalez M, Sanz-Criado L, Garcia-Carbonero N, Celdran A, Villarejo-Campos P, et al. A Novel PiRNA Enhances CA19-9 Sensitivity for Pancreatic Cancer Identification by Liquid Biopsy. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Dec 9;11(24):7310. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm11247310>.
11. Xie J, Xing S, Shen BY, Chen HT, Sun B, Wang ZT, et al. PIWIL1 interacting RNA piR-017061 inhibits pancreatic cancer growth via regulating EFNA5. *Hum Cell* [Internet]. 2021 Mar;34(2):550-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13577-020-00463-2>.
12. Zhong Y, Tian Y, Wang Y, Bai J, Long Q, Yan L, et al. Small Extracellular Vesicle piR-hsa-30937 Derived from Pancreatic Neuroen-

- ocrine Neoplasms Upregulates CD276 in Macrophages to Promote Immune Evasion. *Cancer Immunol Res* [Internet]. 2024 Jul 2;12(7):840-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-23-0825>.
13. Wang R, Chen C, Kang W, Meng G. SNHG9 was upregulated in NSCLC and associated with DDP-resistance and poor prognosis of NSCLC patients. *Am J Transl Res* [Internet]. 2020;12(8):4456-66. PMID: 32913519 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32913519/>
 14. Wang D, Cao X, Han Y, Yu D. LncRNA SNHG9 is Downregulated in Non-Small Cell Lung Cancer and Suppressed miR-21 Through Methylation to Promote Cell Proliferation. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2020 Aug;12:7941-8. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S253052>
 15. Li J, Wang N, Zhang F, Jin S, Dong Y, Dong X, et al. PIWI -interacting RNAs are aberrantly expressed and may serve as novel biomarkers for diagnosis of lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer* [Internet]. 2021 Sep;12(18):2468-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14094>

Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama: enfoque oncológico de la Asociación de Mastología de Antioquia

Consensus on the diagnosis and treatment of breast cancer: oncological approach of the Mastology Association of Antioquia

»Mauricio Lema Medina ¹



»Fernando Herazo-Maya ^{2 3}



»Jorge A. Egurrola Pedraza ^{2 4}



»Diego Morán ¹



»Javier Cuello López ³



»Néstor Llinás Quintero ³



»Diego Mauricio González Ramírez ⁵

»Andrés Yepes Pérez ⁶



»Camilo Vallejo-Yepes ⁷



»Marcela Bermúdez ⁸

»Daniel Santa Botero ⁹



»Maycos Leandro Zapata Muñoz ⁵



»Víctor Augusto Ramos González ¹⁰



»Laura Varela Restrepo ¹¹



»Mauricio Luján Piedrahíta ^{1 12}



¹ Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia

² Oncosapiens SAS, Medellín, Colombia

³ Fundación Colombiana de Cancerología - Clínica Vida, Medellín, Colombia

⁴ Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia

⁵ Instituto de Cancerología - IDC Las Américas, Medellín, Colombia

⁶ Centro Oncológico de Antioquia, Envigado, Colombia

⁷ Hospital San Vicente Fundación, Rionegro, Colombia

⁸ Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

⁹ Clínica Medellín, Medellín, Colombia

¹⁰ Clínica SOMER, Rionegro, Colombia

¹¹ Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

¹² MEDICÁNCER, Medellín, Colombia

Recibido el 24 de abril de 2025; aceptado 14 de junio de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.769>

Resumen

Introducción: el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en Colombia, con más de 17.000 casos diagnosticados anualmente. La Guía de Práctica Clínica (GPC) nacional publicada por última vez en 2017, no han sido actualizadas, lo que limita su aplicabilidad frente a los avances terapéuticos

* **Autor para correspondencia:** Mauricio Lema Medina. Medicina Interna y Hemato-oncología. Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia.

Correo electrónico: mauriciolema@yahoo.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.769>

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/>

recientes. Ante la ausencia de una revisión oficial, se desarrolló un consenso regional en Antioquia que incorpora nueva evidencia y adapta las recomendaciones al contexto colombiano. **Métodos:** se conformó un consenso de panel de expertos (CPE) con trece médicos líderes con experiencia en el tratamiento del cáncer de mama. Las recomendaciones fueron evaluadas en dos rondas mediante la metodología Delphi. Se consideró que existía consenso cuando el nivel de acuerdo era igual o superior al 60 %. El documento se estructuró conforme a los lineamientos AGREE II y RIGHT. **Resultados:** se alcanzó consenso en 97 de 127 recomendaciones en la primera ronda y en 25 de 30 en la segunda. Las recomendaciones abordan aspectos clave del diagnóstico patológico, estudios de estadificación y estrategias terapéuticas según la extensión de la enfermedad (temprana, localmente avanzada, metastásica) y los subtipos histológicos (HR+/HER2-, HER2+ y triple negativo). **Conclusión:** la metodología del CPE ofrece un marco práctico y adaptable para actualizar el manejo del cáncer de mama en contextos donde las GPC oficiales están desactualizadas. La GPC-SGSSS de 2017 ya no es suficiente para orientar adecuadamente la atención de las pacientes con cáncer de mama en Colombia.

Palabras clave: cáncer de mama; AGREE; DELPHI; desarrollo de consenso; terapia neoadyuvante; quimioterapia adyuvante.

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common malignancy in Colombia, with over 17,000 cases diagnosed annually. The Colombian Breast Cancer Clinical Practice Guideline (CBCCPG), last published in 2017, have not been updated, limiting their relevance in light of recent therapeutic advances. In the absence of an official revision, a regional consensus was developed in Antioquia, incorporating new evidence and adapting recommendations to the Colombian context. **Methods:** An Expert Panel Consensus (EPC) was convened, comprising 13 leading physicians with expertise in breast cancer treatment. Recommendations were assessed through two Delphi rounds. Consensus was defined as a $\geq 60\%$ level of agreement. The document was structured according to AGREE II and RIGHT reporting standards. **Results:** Consensus was achieved for 97 of 127 recommendations in the first round and 25 of 30 in the second. The recommendations address key aspects of pathological diagnosis, staging procedures, and treatment strategies based on disease extent (early, locally advanced, metastatic) and histological subtypes (HR+/HER2-, HER2+, and triple-negative). **Conclusion:** The EPC methodology provides a practical and adaptive framework for updating breast cancer management in settings where official CPGs are outdated. The 2017 CBCCPG is no longer sufficient to guide optimal care for breast cancer patients in Colombia.

Keywords: Breast cancer; AGREE; DELPHI; consensus development; neoadjuvant therapy; adjuvant chemotherapy.

Resumen Ejecutivo de las Recomendaciones

Patología

Para cáncer no invasor e invasor se requiere de diagnóstico histológico preciso que incluye grado de diferenciación, así como expresión de receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP).

Para cáncer invasor se requiere clarificar si existe o no sobreexpresión de HER2. Expresión de Ki-67 para determinar uso de inhibidores de quinasas dependiente de ciclinas 4/6 (iCDK4/6) en el escenario adyuvante, bajo las siguientes consideraciones: RH+/HER2-, T >5 cm, N1, grado 3, Ki-67 >20 %.

Expresión de PD-L1 en carcinoma de mama triple negativo metastásico. El punto de corte para considerar positividad de RE y RP es mayor o igual de 10 % o Allred mayor o igual a 3.

Estudios adicionales

En etapas clínicas I y IIa no se recomienda la realización rutinaria de estudios de extensión en pacientes asintomáticas.

En etapas clínicas IIb-III se recomienda la realización de tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis con contraste, así como gammagrafía ósea.

Se recomienda RM contrastada de mama

en pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante.

No se recomienda la realización de PET-CT de rutina como estudio de extensión. Se recomienda la investigación de cáncer hereditario con panel multigénico en paciente de cualquier edad con cáncer de mama triple negativo, en toda paciente menor de 50 años con cáncer de mama, y en otras situaciones donde la historia personal o familiar eleven la sospecha de cáncer hereditario.

Terapia locorregional

Se reconocen varias alternativas para el manejo quirúrgico de cáncer de mama, siempre y cuando estas se realicen manteniendo los estándares de la resección oncológica.

En el manejo quirúrgico de cáncer de mama invasor se requiere, además de la cirugía de la mama, como mínimo una evaluación de compromiso axilar (*i. e.*, ganglio centinela).

Se recomienda ampliación de márgenes quirúrgicos cuando se constata compromiso tumoral en el margen de cirugía conservadora de tumores infiltrantes.

Se indica radioterapia adyuvante luego de cirugía preservadora de mama, T3/T4 o cuando hay compromiso ganglionar regional.

No se recomienda la omisión rutinaria de radioterapia en pacientes mayores con indicación para esta modalidad (edad >65 años, T <3cm, RH+/HER2-, cirugía preservadora de mama).

Terapia sistémica

Cáncer no invasor (etapa 0)

Se recomienda terapia adyuvante con tamoxifeno por cinco años en paciente con carcinoma ductal *in situ* con receptores hormonales positivos.

Como alternativas se puede considerar: tratamiento con inhibidor de aromatasa; menor duración de tratamiento o menor dosis de tamoxifeno e, incluso, la omisión de la terapia adyuvante endocrina según valoración de perfil de riesgos y beneficios.

Cáncer de mama temprano (etapas I y IIa)

- **Receptor hormonal positivo/Her2 negativo (RH+/Her2-)**

Prueba genómica de recurrencia. Se indica prueba genómica de recurrencia a pacientes de cualquier edad, con buen estado de desempeño, RH+/HER2- T1b-c/T2 No.

Se indica también prueba genómica de recurrencia a pacientes postmenopáusicas, con buen estado de desempeño, RH+/HER2- T1b-c/T2 N1.

La prueba genómica que se recomienda es la de 21 genes.

Se recomienda omitir terapia citotóxica adyuvante en pacientes con bajo riesgo genómico. Para ellas, se recomienda terapia endocrina adyuvante.

Se recomienda administrar terapia citotóxica adyuvante en pacientes que no son de bajo riesgo genómico. Para ellas, se recomienda

quimioterapia con taxanos con o sin antraciclinas, seguida por terapia endocrina adyuvante.

En un escenario de recursos limitados, la aplicación de pruebas de predicción clínico-patológicas (Magee, Tennessee, Predict), podrían proveer información que permita la omisión segura de la prueba, especialmente en las mujeres mayores de 50 años.

- **Terapia endocrina**

Se recomienda terapia adyuvante endocrina por una duración mínima de cinco años a pacientes con cáncer de mama con RH+.

El beneficio de terapia endocrina adyuvante se extiende también a cáncer invasor de menos de 6 mm (T1a).

Se reconocen varias alternativas para terapia adyuvante endocrina que incluyen tamoxifeno, inhibidores de aromatasa y la terapia tipo *switch*.

En mujeres premenopáusicas de alto riesgo se debe considerar la ablación ovárica.

Se considera tamoxifeno por cinco años como terapia adyuvante apropiada para pacientes de cualquier edad con carcinoma de mama T1/2 No RH+/HER2- con bajo riesgo.

Se recomienda terapia adyuvante que incluya inhibidor de aromatasa en pacientes con riesgo genómico alto, compromiso ganglionar regional (N+) y pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante.

Se recomienda ablación ovárica junto con terapia adyuvante en mujeres premenopáusicas con alto riesgo clínico, alto riesgo genómico, compromiso ganglionar regional

o que no alcanzan amenorrea con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

- **HER2 positivo**

Se puede omitir terapia adyuvante sistémica (distinta a la endocrina) en T1a No Mo.

Se recomienda terapia adyuvante con taxano en combinación con trastuzumab por tres meses, seguido por nueve meses de tratamiento con trastuzumab en pacientes con tumores entre 6 y 30 milímetros, No.

Se recomienda terapia adyuvante con quimioterapia basada en taxanos (con o sin antraciclinas, con o sin carboplatino), junto con doble bloqueo anti Her2 con trastuzumab y pertuzumab en pacientes con compromiso ganglionar regional.

- **Triple negativo (TN)**

Se puede omitir terapia adyuvante sistémica en T1a No Mo.

Se recomienda quimioterapia adyuvante basada en taxanos (con o sin antraciclinas) en pT1b/c pNo.

Se recomienda quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas y taxanos en pT2+ o pN+.

Para cT2 o cN+, se recomienda tratamiento neoadyuvante con pembrolizumab, más antraciclinas, taxanos y carboplatino, seguido por pembrolizumab adyuvante, especialmente si se obtuvo respuesta patológica con el tratamiento preoperatorio.

Se recomienda capecitabina adyuvante

en pacientes que no obtienen respuesta patológica completa con terapia neoadyuvante.

Se recomienda olaparib adyuvante en portadoras de mutaciones patogénicas de línea germinal de los genes BRCA1/2 que no obtuvieron respuesta patológica completa con terapia neoadyuvante.

Carcinoma localmente avanzado (etapas IIb y III)

- **Receptor hormonal positivo/Her2 negativo**

Se recomienda quimioterapia neoadyuvante (preferida) o adyuvante basada en antraciclinas y taxanos.

Se recomienda terapia endocrina que incluya inhibidor de aromatasa (con ablación ovárica en pacientes con ovario funcional).

Se recomienda tratamiento adyuvante con iCDK4/6 junto con terapia endocrina en pacientes N2/3 (4 o más ganglios comprometidos), o N1 con factores de riesgo (grado 3, T3/4 o Ki-67 >20 %).

- **HER2 positivo**

Se recomienda terapia neoadyuvante basada en taxanos con o sin carboplatino, en combinación con doble bloqueo anti HER2 con trastuzumab y pertuzumab.

No se recomienda uso rutinario de antraciclinas en este escenario.

Se recomienda continuar bloqueo anti HER2 adyuvante, especialmente si se obtiene respuesta patológica completa con terapia neoadyuvante.

Si no se obtiene respuesta patológica completa, se recomienda terapia adyuvante con trastuzumab emtansina.

- **Triple negativo**

Se recomienda tratamiento neoadyuvante con pembrolizumab más antraciclinas, taxanos y carboplatino, seguido por pembrolizumab adyuvante, de acuerdo a la respuesta patológica documentada en pieza quirúrgica.

Se recomienda capecitabina adyuvante en pacientes que no obtienen respuesta patológica completa con terapia neoadyuvante.

Se recomienda olaparib adyuvante en portadoras de mutaciones patogénicas de línea germinal de los genes BRCA1/2, que no obtuvieron respuesta patológica completa con terapia neoadyuvante.

Avanzado (etapa IV y recurrente)

- **Receptor hormonal positivo/Her2 negativo**

Salvo contadas excepciones (crisis visceral), se recomienda como tratamiento en primera línea la combinación de iCDK4/6 con terapia endocrina.

Como terapia endocrina se recomienda inhibidor de aromatasa en pacientes cáncer de mama metastásico recién diagnosticado (*de novo*) o con intervalo mayor de un año desde la finalización de la terapia endocrina adyuvante.

Se recomienda fulvestrant como terapia endocrina en enfermedad no hormonosen-sible (progresión durante el tratamiento con un agente hormonal o con intervalo a recaída

menor de un año desde la finalización de la terapia endocrina adyuvante).

Tanto para inhibidor de aromatasa como para fulvestrant, se requiere de ablación ovárica con ooforectomía (preferida) o alternativa si ovario funcional.

Ribociclib, abemaciclib o palbociclib son todos ellos agentes iCDK4/6 apropiados.

Luego de progresión a primera línea con terapia endocrina más iCDK4/6, se deben considerar tratamientos con base endocrina con o sin everolimus para terapia subse-cuentes, antes de recurrir a quimioterapia.

Se recomienda tratamiento con terapia antiresortiva ósea con bisfosfonatos (*i. e.*, ácido zoledrónico o ácido ibandronico) si hay metástasis óseas poliestóticas.

- **HER2 positivo**

Como terapia de primera línea para cáncer de mama HER2+ se recomienda la inducción con taxano más doble bloqueo anti HER2 con trastuzumab y pertuzumab, seguido por mantenimiento con trastuzumab y pertu-zumab hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para pacientes que progresan a primera línea o con progresión durante terapia adyuvante con trastuzumab (y hasta un año después de terminada la terapia adyuvante con trastu-zumab), se recomienda trastuzumab emtan-sina.

Las pacientes que progresan a trastuzumab emtansina pueden recibir tratamiento con un inhibidor de tirosina quinasa anti HER2 como lapatinib, neratinib o tucatinib junto con otros agentes.

• **Triple negativo**

Se recomienda quimioterapia de primera línea con intención paliativa con taxano, junto con pembrolizumab si expresión de PD-L1 CPS ≥ 10 .

RIGHT	Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare
RPCA	Registro poblacional de cáncer de Antioquia

Abreviaturas

AGREE	Appraisal of Guidelines Research & Evaluation
AMA	Asociación de mastología de Antioqui
BRCA	1/2 Gen cáncer de mama 1 y 2
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CPS	Puntuación positiva combinada
DMO	Densidad mineral ósea
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
ER+	Receptor de estrógeno positivo
FISH	Hibridación in situ por fluorescencia
GPC	Guía de práctica clínica
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
INC	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
PBS	Plan de beneficios en salud
PD-L1	Ligando 1 de muerte programada
PR+	Receptor de progestágeno positivo
PET	Tomografía por emisión de positrones

Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno de mayor incidencia y prevalencia a nivel mundial en ambos sexos, con una tasa estandarizada de 46.8 por 100.000 personas, 1.871.979 casos reportados para el 2022, respectivamente, y una tasa estandarizada de mortalidad de 12.7 por 100.000 personas, siendo la segunda causa de muerte por cáncer. En Colombia es el cáncer más frecuente con 17.018 casos nuevos (14.5 %) y 4.752 muertes y se constituye en la cuarta causa de muerte por cáncer y la primera causa de muerte por cáncer en la mujer, para el mismo periodo de reporte.¹

Según el reporte de la Cuenta de Alto Costo (CAC) para el 2022, el cáncer de mama fue el más frecuente entre los once tipos de cáncer priorizados en ambos sexos, representado el 29.20 % de todos los casos nuevos reportados para el sexo femenino. En las mujeres se reportaron 93.949 casos entre tumores *in situ* e invasivos de cáncer de mama, con 8.018 casos incidentes (8.53 %) y 4.449 muertes. Además, se reportaron 651 hombres con la enfermedad, 45 casos como casos nuevos en el periodo y 45 casos fallecidos. A nivel nacional la proporción de casos nuevos reportados fue de 27.47 casos por 100.000 mujeres, siendo la región central la de mayor número de casos con 33.97 (IC95 % 32.60-35.39) casos nuevos por 100.000 mujeres. Las entidades territoriales con mayor proporción de casos nuevos reportados fueron Antioquia, Atlántico y Valle del Cauca.²

El registro poblacional de cáncer de Antioquia (RPCA) de la Dirección Seccional de Salud

Departamental ha venido recopilando y analizando la epidemiología del cáncer en el departamento por más de diez años y actualmente aporta a la iniciativa nacional Información de Cáncer en Colombia del Instituto Nacional de Cancerología, junto con los cinco registros de cáncer de otras entidades territoriales del país. Para el 2008 se reportó una tasa de incidencia estandarizada de 39 casos por 100.000 personas/año en el departamento, con un aumento progresivo hasta alcanzar una tasa de 55.5 casos por 100.000 personas/año para el 2018.³ Para el año 2022 se notificaron 1.787 casos para una tasa de 67.6 por 100.000 mujeres; la subregión del departamento con la mayor tasa fue el oriente, seguido del Valle de Aburrá. Para Medellín se notificaron 840 casos con una tasa de 78.6 por 100.000 mujeres.⁴

El Ministerio de Salud y Protección Social junto con el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud, instituciones de educación superior y el Instituto Nacional de Cancerología, realizaron la Guía de práctica clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de cáncer de mama con publicación de la primera versión en el 2013,⁵ y posteriormente una actualización parcial en el 2017. Sin embargo, a la fecha aún no se ha publicado una nueva versión actualizada de la GPC que incluya las nuevas indicaciones para el manejo de la enfermedad y que han sido incluidas en el plan de beneficios en salud (PBS). Por tanto, se generó la necesidad de actualizar las indicaciones para el uso de nuevas tecnologías para el manejo integral del cáncer de mama, que derivó en la realización de este consenso por la Asociación de Mastología de Antioquia (AMA).

Población Objeto

Las recomendaciones de este consenso están enfocadas en pacientes con carcinoma de mama que requieran o no tratamiento con terapia sistémica.

Escenarios y Usuarios Finales

Las recomendaciones de este consenso son para los centros de salud de tercer nivel que atienden a pacientes oncológicos. Se pretende que los usuarios del consenso sean médicos especialistas en oncología clínica, hemato-oncología, cirujanos de mama y tejidos blandos, mastólogos, radioterapeutas, así como médicos internistas y ginecólogos, entre otros, que participan en la atención integral de las pacientes con cáncer de mama.

Metodología

Se estructuró un consenso de médicos expertos constituidos por trece oncólogos, un cirujano de mama/tejidos blandos y un epidemiólogo clínico/oncólogo molecular; tres de los especialistas clínicos también cuentan con formación avanzada de epidemiología clínica y dos de ellos con oncología molecular. Todos cuentan con amplia experiencia clínica en el diagnóstico y manejo, así como en proyectos de investigación de cáncer de mama.

En la ejecución del consenso se realizó una búsqueda e identificación de la literatura relevante, con base en el dominio del tema de cada uno de los expertos, asumiendo que cada participante está actualizado con la evidencia más reciente. No se realizó un proceso formal de estrategia de búsqueda y revisión de literatura basada en preguntas PICOT. En la escritura del manuscrito con los resultados del consenso ya obtenidos, se realizó la asignación de la evidencia relevante a cada apartado del consenso como función del grupo coordinador y con el apoyo de dos oncólogos adicionales.

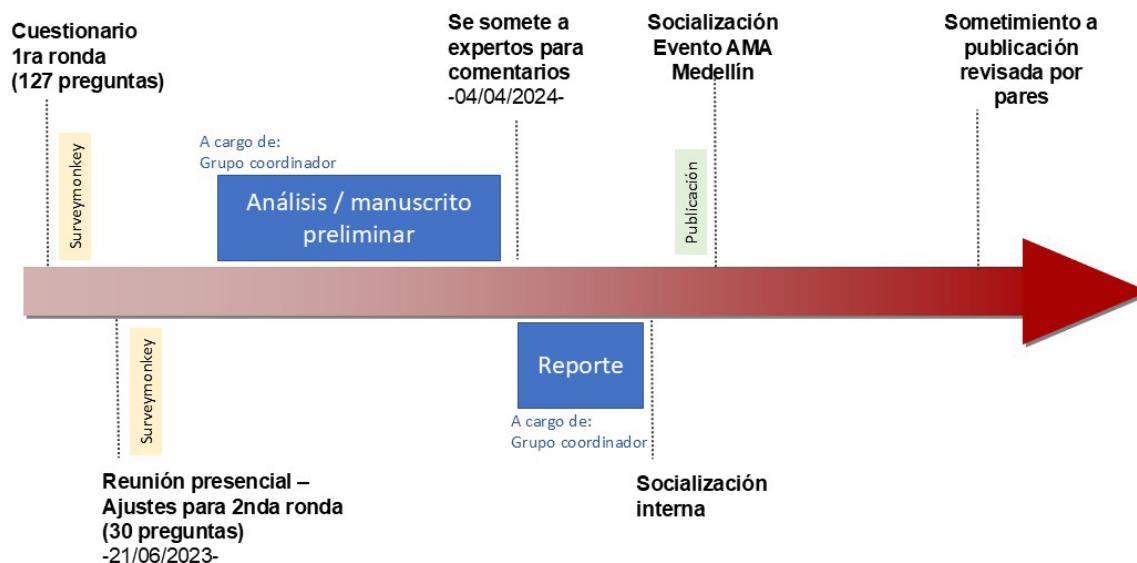
El grupo coordinador desarrolló un formulario con 127 recomendaciones (preguntas y respuestas), distribuidas en las siguientes

secciones: diagnóstico y estudios de extensión, once recomendaciones; carcinoma *in situ*, cinco recomendaciones; carcinoma invasor 111 recomendaciones. Todas estas fueron estructur-

adas en un formulario web de SurveyMonkey® Inc. (es.surveymonkey.com) y compartidas al grupo de trece oncólogos expertos (Figura 1).

Figura 1.

Secuencia de actividades del consenso



La calificación de cada recomendación se adaptó el sistema de puntuación del AGREE II;⁶ la escala de 1 a 7, siendo la puntuación mínima de 1 “muy en desacuerdo” y la puntuación máxima de 7 “muy de acuerdo”. A continuación, se muestra la ecuación para la estimación de la calificación de cada recomendación y la escala:

Aquellas recomendaciones que obtuvieron una calificación igual o superior al 60 % hacia la aceptación “muy de acuerdo” y aquellos que presentaron una calificación igual o menor del 40 % hacia el rechazo o “muy en desacuerdo”, se consideraron que superaron el umbral de aceptación. Aquellas recomendaciones que quedaron en valores del 41 % al 59 %, se consideraron puntajes intermedios; estos se llevaron a un segundo consenso, con la metodología Delphi,⁷ refinando el cuestionario para dichas recomendaciones y sometidos a una segunda ronda de votación. Aquellas recomendaciones que no lograron el consenso se discutieron

en una reunión empleando la metodología de grupo focal, para finalizar el consenso de todas las recomendaciones. Para el reporte de este consenso se emplearon las recomendaciones de la guía RIGHT.⁸

Resultados

Este consenso aborda la siguiente pregunta clínica general: ¿Cuáles son las recomendaciones del diagnóstico y tratamiento óptimo para pacientes diagnosticados con cáncer de mama en entornos con recursos limitados?

Sobre la necesidad del consenso y definición de subtipos de cáncer de mama

La Guía de práctica clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento

y rehabilitación del cáncer de mama del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia que rige para el territorio nacional, fue publicada en 2017.⁵ Desde entonces, se han documentado avances en el tratamiento de cáncer de mama que exigen su actualización, ya que las disponibles no reflejan las necesidades y posibilidad de las pacientes con cáncer de mama en Colombia [Consenso, 74.35 %]. En virtud de que no hay una iniciativa conocida para desarrollar una GPC actualizada, se considera el consenso como una alternativa razonable.

Recomendaciones

Patología y biomarcadores en cáncer de mama.

En cáncer de mama con enfermedad no invasora se requieren: diagnóstico histológico preciso y expresión de receptores de estrógeno y progesterona [Consenso, 100 %]. En cáncer de mama invasor se requieren: diagnóstico histológico preciso, expresión de receptores de estrógeno y progesterona, inmunohistoquímica para HER2, prueba confirmatoria con FISH o similar de HER2 si la inmunohistoquímica no es concluyente [Consenso, 100%]. Para efectos de este documento, se asigna el subtipo de cáncer de mama basado en la expresión de biomarcadores así: luminal, para los cánceres de mama que expresan receptores hormonales de estrógeno y/o progesterona y son HER2 negativos; HER2 positivo, con puntuación 3+ para HER2 por inmunohistoquímica o con prueba molecular confirmatoria cuando la inmunohistoquímica es indeterminada; y triple negativo, cuando la expresión de receptores hormonales y HER2 son negativos [Consenso, 94.87%]. Se reconoce que hay discordancias entre la expresión por inmunohistoquímica y el subtipo molecular. Sin embargo, la caracterización del subtipo molecular no se realiza en la práctica clínica rutinaria, ni es un criterio de inclusión relevante en los estudios clínicos que informan el tratamiento actual de cáncer de mama. La clasificación propuesta es la también adoptada por el Consenso de San Galo.⁹ Se consideran

receptores hormonales negativos cuando la expresión de receptores de estrógeno y progesterona en células tumorales por inmunohistoquímica es menor de 10 % o el puntaje de Allred es menor de 3 [Consenso, 75.92 %]. Esta definición es la utilizada para la inclusión de estudios clínicos que cambiaron la práctica en enfermedad triple negativa¹⁰ y luminal.^{11,12} Se reconoce que también existen definiciones alternativas con puntos de corte de 1 %.¹³ La expresión también podría estar informada en *H-Score*, con puntajes que oscilan entre 0 y 300; este reporte facilita su uso en herramientas de predicción clínico-patológicas.

También se recomienda la determinación de Ki67 en cáncer de mama invasor, especialmente cuando se contempla la posibilidad de terapia adyuvante con inhibidor de quinasas dependiente de ciclinas 4/6.¹⁴ En cáncer de mama triple negativo metastásico se debe establecer la expresión de PD-L1^{15,16} mediante una prueba validada [Consenso, 98.71 %]. Si bien la prueba tal vez más extendida es la que utiliza el anticuerpo 22C3, el uso del anticuerpo 28.8 ha mostrado una alta concordancia en positividad, por lo que su uso podría considerarse equivalente, no así con el anticuerpo SP142 en el cual la tasa de reporte no resulta ser altamente concordante especialmente al ser informada como negativa.

Estudios de extensión en cáncer de mama no metastásico.

Se recomienda realizar estudios rutinarios de extensión (i. e., tomografía computarizada y gammagrafía ósea) en pacientes asintomáticas con cáncer de mama localmente avanzado (etapa clínica IIb y III)¹³ [Consenso, 86.46%]. También se recomienda realizar estudios de imágenes en pacientes sintomáticas, con particular interés en la realización de gammagrafía ósea si los síntomas musculoesqueléticos se acompañan de elevación de la fosfatasa alcalina. El panel de expertos no recomienda la realización de estudios de extensión en todas las pacientes con cáncer de mama, ni en pacientes con subtipos

de alto riesgo con cáncer de mama temprano (etapa clínica I y IIa) [Consenso, 86.46 %]. La tomografía por emisión de positrones (PET) no hace parte de la investigación rutinaria usual de extensión en cáncer de mama no metastásico, y se reserva como examen confirmatorio en caso de lesión dudosa con otras imágenes [Consenso, 91.02%]. Tampoco se recomienda la realización de resonancia magnética de cráneo en ningún subgrupo de paciente asintomática con cáncer de mama no metastásico [Consenso, 74.36 %]. Se recomienda la realización rutinaria de resonancia magnética de mama en pacientes con carcinoma lobular infiltrante [Consenso, 98.71%].

Paneles multigénicos para cáncer hereditario.

Se recomienda la investigación rutinaria con panel multigénico para cáncer hereditario que evalúe al menos genes de alta penetrancia (BRCA1/2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11 y TP53) en pacientes con cáncer de mama triple negativo, independientemente de la edad⁹ [Consenso, 80.77 %]. También se recomienda la investigación de cáncer hereditario en pacientes con cáncer de mama de 50 años o menos, independiente del subtipo molecular; la historia personal de cáncer de mama (especialmente pertinente en los casos donde existe historia de cáncer lobulillar y antecedentes personales o familiares de cáncer gástrico difuso); ascendencia judía askenazi; historia personal o familiar de cáncer de mama en varones; historia personal o familiar en primer o segundo grado de consanguinidad de cáncer de ovario, páncreas o próstata metastásico o de grupo de alto riesgo [Consenso, 91.02 %, 93.59 %, 97.44 %, 98.72 % y 96.15 %, respectivamente]. Adicionalmente se podría considerar la evaluación para aquellas pacientes es las que se prevea beneficio en la administración de iPARP en el escenario adyuvante/metastásico.

Carcinoma ductal *in situ* – etapa 0. El tratamiento de cáncer ductal *in situ* (DCIS, por sus siglas en inglés) es cirugía, que puede ser

mastectomía simple o cirugía preservadora de mama.¹⁷ En general, se recomienda radioterapia adyuvante cuando se realiza cirugía preservadora de mama. La radioterapia adyuvante disminuye la recurrencia ipsilateral a la mitad. Se recomienda tamoxifeno adyuvante 20 mg vía oral cada día por cinco años en pacientes con DCIS con receptores hormonales positivos¹⁸ [Consenso, 100 %]. El tamoxifeno adyuvante disminuye la recurrencia de DCIS ipsilateral, contralateral, así como el desarrollo de carcinoma de mama invasor.¹⁹ Como alternativa, en pacientes con contraindicaciones para tamoxifeno, se puede considerar un inhibidor de aromatasas^{20,21} [Consenso, 75.64 %]. La dosis de tamoxifeno puede reducirse y la duración total de la adyuvancia puede acortarse en pacientes con efectos adversos a tamoxifeno (i. e., 5-10 mg cada día, tres años, respectivamente)^{22,23} [Consenso, 73.07 %].

También se permite omisión de terapia adyuvante sistémica o radioterapia adyuvante en pacientes seleccionadas, integrando características clínicas, comorbilidades y preferencias en un análisis individualizado de cada paciente con su médico [Consensos, 80.77 % y 65.38% para omisión de terapia sistémica y radioterapia, respectivamente].

Carcinoma de mama temprano – etapas I y IIa

Cirugía y radioterapia adyuvante. El tratamiento quirúrgico de cáncer de mama temprano incluye cirugía, que puede ser mastectomía o cirugía preservadora de la mama. Como mínimo, se requiere la evaluación y manejo adecuado de la axila, con la realización de ganglio centinela. Sobre el manejo locorregional del cáncer de mama etapas I y IIa, se llegó a los siguientes resultados respecto a la obtención de márgenes libres de enfermedad y la necesidad de radioterapia adyuvante luego de cirugía preservadora de mama. En pacientes con cirugía preservadora de mama y márgenes comprometidos se debe realizar ampliación, hasta obtener márgenes

libres de neoplasia²⁴ [Consenso, 94.87 %]. Se recomienda radioterapia a pacientes con cáncer de mama sin compromiso ganglionar tratadas con cirugía preservadora de mama²⁵ [Consenso, 100 %]. También se recomienda radioterapia a pacientes a las que se les documenta compromiso ganglionar regional²⁶ [Consenso, 98.71%]. No se llegó a consenso sobre la seguridad de omitir radioterapia adyuvante en adultas mayores con tumores de menos de 3 cm, No, con receptor hormonal positivo, HER2 negativo, tratadas con cirugía preservadora de mama²⁷ [No consenso, 43.59 %].

Receptor hormonal positivo/HER2 negativo

Terapia sistémica adyuvante. En pacientes con cáncer de mama luminal temprano se recomienda terapia endocrina y, posiblemente, quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Sobre estos puntos, el panel de expertos arribó a los siguientes consensos.

Riesgo de recurrencia y quimioterapia adyuvante

Para definir la indicación de quimioterapia, se recomienda la realización de prueba genómica de recurrencia en pacientes de cualquier edad con carcinoma de mama invasor, unifocal, T1c-T2 y T1b grado 2 o 3, sin compromiso ganglionar.²⁸ En mujeres postmenopáusicas, también está indicada la prueba genómica de recurrencia cuando existe compromiso ganglionar axilar limitado (pN1)²⁹ [Consenso, 80.77 %]. No se indica prueba genómica de recurrencia en los siguientes escenarios: T3/T4 [Consenso, 71.52 %], ni en pacientes que no son candidatas a quimioterapia por riesgo clínico bajo (*i. e.*, T1a, T1b grado 1) o por comorbilidades que la contraindican [Consenso, 91.02 %]. Tampoco se indica prueba genómica cuando se evidencia compromiso ganglionar en mujeres premenopáusicas [Consenso, 83.34 %]. En este escenario se recomienda quimioterapia adyuvante.²⁹

La prueba genómica de recurrencia recomendada es la de 21 genes (Oncotype Dx)²⁸⁻³¹ [Consenso, 100 %].

Si el riesgo genómico es bajo, se recomienda terapia adyuvante endocrina exclusiva, sin quimioterapia citotóxica. Con alto riesgo genómico, se recomienda quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida más docetaxel como esquema de primera elección³² [Consenso, 80.77 %]. Como alternativa, en el escenario anterior, se puede considerar también tratamiento basado en antraciclinas y taxanos (*i. e.*, doxorubicina más ciclofosfamida, seguido por paclitaxel) [Consenso, 87.18 %].

Cuando la prueba genómica de recurrencia no está disponible o en un escenario de recursos limitados, la utilización de pruebas de riesgo clínico-patológico (Magee, Tennessee, Predict) y especialmente en las pacientes mayores de 50 años, podría identificar una población de bajo riesgo en la que se puede omitir de forma segura la prueba molecular³³ [Consenso, 76.92%].

Terapia endocrina adyuvante

Independientemente del tamaño tumoral, se recomienda terapia endocrina adyuvante en cáncer luminal [Consenso, 97.48 %]. Las opciones de terapia endocrina adyuvante incluyen tamoxifeno, inhibidor de aromatasa, terapia tipo switch que inicia con tamoxifeno por dos a tres años, seguida por inhibidor de aromatasa y, en mujeres premenopáusicas, se puede considerar tratamiento con tamoxifeno o con bloqueo ovárico en combinación con tamoxifeno o inhibidor de aromatasa.

En tumores de hasta 5 mm (pT1a) No, es de elección la terapia adyuvante con tamoxifeno por cinco años³⁴ [Consenso, 83.33 %], incluso en mujeres postmenopáusicas [Consenso, 66.67%].³⁵ La duración óptima de terapia endocrina adyuvante en tumores de más de 5 mm

es de cinco a diez años³⁶⁻⁴³ [Consenso, 71.79 %], y depende de factores adicionales como CTS5, score de recurrencia PAM50, BCI, StemPrintER, entre otros⁴⁴⁻⁴⁷ [Consenso, 80.77 %].

Por ejemplo, el beneficio de terapia endocrina por una duración superior a 7.5 años se observa solo en pacientes con compromiso ganglionar.³⁶ En pacientes postmenopáusicas se recomienda tratamiento con inhibidor de aromatasa, con la excepción de riesgo genómico bajo en las que se recomienda tamoxifeno [Consenso, 71.79%] por cinco a diez años [Consenso, 100 %]. En especial, en pacientes postmenopáusicas con riesgo genómico alto, se debe incluir adyuvancia con inhibidor de aromatasa [Consenso, 96.15 %], incluyendo terapia tipo *switch*⁴⁸ [Consenso, 62.82 %].

En casos en los que se indicó quimioterapia adyuvante o neoadyuvante en pacientes premenopáusicas, el esquema endocrino adyuvante de elección es supresión ovárica junto con tamoxifeno o inhibidor de aromatasa por cinco años [Consenso, 89.74 %]. Se prefiere inhibidor de aromatasa sobre tamoxifeno en este escenario (beneficio en supervivencia libre de enfermedad de inhibidor de aromatasa sobre tamoxifeno en mujeres premenopáusicas tratadas con supresión ovárica)¹³ [Consenso, 67.94 %]. También se recomienda supresión ovárica junto con inhibidor de aromatasa en pacientes que satisfacen alguna de las siguientes condiciones: menor de 35 años, tumor mayor de 20 mm grado 3, compromiso ganglionar, expresión baja de receptores hormonales, Ki67 de más de 30 %, así como las siguientes combinaciones: T1cNoG3, T1N+G2-3, T2NoG3, T2N+G2-3, T3NoG2-3, T3N+G1-2-3, T4No/+G1-2-3 [Consenso, 73.08 %]. En pacientes mayores de 40 años que requieran supresión de la función ovárica y con paridad satisfecha, se considera como la mejor opción, la realización de salpingooforectomía bilateral [Consenso, 67.94 %]. La goserelina es el agente preferido para el bloqueo ovárico farmacológico [Consenso, 76.90 %].

En pacientes con receptor hormonal positivo, HER2 negativo, con mutación germinal patogénica de BRCA1/2 se debe administrar olaparib adyuvante cuando tiene criterios de alto riesgo clínico patológico, definido en el estudio OlympiA (i. e., compromiso de más de cuatro ganglios, no respuesta patológica completa después de quimioterapia neoadyuvante con riesgo alto de recaída)⁴⁹ [Consenso, 83.33 %].

HER2 positivo

La sobreexpresión de HER2 que ocurre en 15 % de los cánceres de mama es un factor pronóstico adverso y predice respuesta a terapia dirigida. El tratamiento del cáncer HER2 positivo es diferente al de otros subtipos, con un énfasis en tratamiento neoadyuvante, así como el uso de quimioterapia junto con un año con trastuzumab con o sin pertuzumab, dos agentes anti HER2. La combinación de trastuzumab más pertuzumab se denomina doble bloqueo anti HER2. A continuación se describen los puntos sobre los que se alcanzó consenso.

Se puede omitir la quimioterapia y la terapia anti HER2 adyuvante en tumores pequeños (pT1aNo) [Consenso, 67.94 %]. Se recomienda tratamiento adyuvante con paclitaxel durante tres meses en combinación con trastuzumab para pacientes con tumores entre 5 mm y 2 cm, sin compromiso ganglionar (pT1pNo)⁵⁰ [Consenso, 91.03 %]. En este escenario, el mismo esquema se considera aceptable como tratamiento neoadyuvante⁵¹ [Consenso, 76.93%], así como en tumores T2 de hasta 3 cm sin afectación ganglionar [Consenso, 80.77 %]. También se recomienda en este mismo escenario quimioterapia neoadyuvante con antraciclina (por ejemplo, doxorubicina más ciclofosfamida), seguida de paclitaxel más trastuzumab y posteriormente cirugía [Consenso, 74.36 %]. La duración total de la terapia anti HER2 es de un año [Consenso, 91.03 %].

Cuando se constata compromiso ganglionar

después de cirugía, se debe incluir doble bloqueo anti HER2 con trastuzumab y pertuzumab como parte de la terapia adyuvante⁵² [Consenso, 80.77 %]. Para cáncer HER2 positivo temprano más avanzado (i.e., cT2cNo o cT1cN1) se prefiere tratamiento sistémico neoadyuvante siguiendo los mismos lineamientos de cáncer localmente avanzado que se discutirán más adelante [Consenso, 93.59 %]. Con respecto a la terapia endocrina adyuvante en RH-positivo/HER2-positivo, aplican los criterios ya enunciados para tumores luminales [Consenso, 66.66 %].

Receptores hormonales negativo/HER2 negativo (Triple negativo)

Bajo el término triple negativo se incluye aproximadamente el 15 % de los cánceres de mama. En este grupo se incluye un grupo heterogéneo de neoplasias que, en general, se presentan a menor edad, exhiben una biología más agresiva, con mayor de probabilidad de recurrencia temprana y una representación desproporcionada de cánceres relacionados con mutaciones de línea germinal de BRCA1/2.^{53,54} El pilar de tratamiento sistémico adyuvante es quimioterapia citotóxica basada en antraciclinas y taxanos, dado que ni la terapia anti HER2 ni la terapia endocrina están indicadas. Otros agentes se han ido incorporando al manejo de cáncer triple negativo. Dada su agresividad, en general, se recomienda tratamiento sistémico neoadyuvante, aún en tumores comparativamente pequeños. A continuación, se detallan los consensos a los que se arribó con respecto a la terapia sistémica de cáncer triple negativo temprano.

No se recomienda tratamiento adyuvante en tumores triple negativos de hasta 5 mm de diámetro sin compromiso ganglionar (pT1pNo) [Consenso, 73.08 %]. Para tumores de 6 mm a 2 cm, se recomienda quimioterapia adyuvante con docetaxel más ciclofosfamida [Consenso, 74.36 %], o quimioterapia con antraciclinas y taxanos (i.e., doxorrubicina más ciclofosfamida,

seguida por paclitaxel) [Consenso, 93.59%]. Para tumores tempranos de más de 2 cm o con compromiso ganglionar (cT2cNo o cT1cN1), se recomienda tratamiento sistémico neoadyuvante con antraciclinas y taxanos [Consenso, 100 %]. Cuando se indica tratamiento con antraciclinas, se debe administrar en dosis densas⁵⁵ [Consenso, 89.74 %]. Se recomienda incluir carboplatino dentro del esquema neoadyuvante^{56,57} [Consenso, 96.15 %].

Carcinoma localmente avanzado – IIb y III

Para tumores localmente avanzados se recomienda terapia sistémica neoadyuvante que varía según el subtipo. De igual forma, se recomienda radioterapia adyuvante, independientemente de la cirugía realizada en la mama²⁶ [Consenso, 98.71 %].

Receptor hormonal positivo/HER2 negativo

En tumor localmente avanzado luminal, se recomienda quimioterapia neoadyuvante con antraciclina y taxano (i.e., doxorrubicina más ciclofosfamida, seguida por paclitaxel). El panel de expertos consideró que tanto las dosis convencionales, no densas, como las dosis densas de antraciclinas son recomendadas^{58,59} [Consensos, 83.33 %, 75.64 %, respectivamente].

Con respecto a la terapia endocrina en cáncer de mama localmente avanzado, no se realizaron preguntas específicas. Sin embargo, se puede extrapolar de las respuestas sobre el tema en enfermedad temprana, que en cánceres de mayor riesgo se opta por tratamiento más intenso que incluye inhibidor de aromatasa y bloqueo ovárico, si aplica. Se recomienda abemaciclib adyuvante junto con terapia endocrina en cáncer luminal localmente avanzado de alto riesgo definido por la presencia de cuatro o más ganglios comprometidos (pN2/pN3) [Consenso, 78.20 %]. También se indica iCDK4/6 adyuvante en pacientes con compro-

miso ganglionar de uno a tres ganglios (pN1) con factores de alto riesgo como la presencia de Ki67 ≥ 20 %, T3/T4 o grado histológico 3⁶⁰ [Consenso, 76.92%].

HER2 positivo

Para cáncer HER2 positivo localmente avanzado se recomienda terapia sistémica neoadyuvante [Consenso, 97.44 %], que incluye doble bloqueo anti HER2 con trastuzumab más pertuzumab [Consenso, 71.79 %]. Los agentes citotóxicos de elección que se combinan con el doble bloqueo anti HER2 incluyen: docetaxel más carboplatino [Consenso, 64.10 %] y docetaxel (sin carboplatino) [Consenso, 75.64 %]. Los expertos concupieron que las antraciclinas no eran necesarias en este escenario [Consenso, 64.11 %]. Si hay respuesta patológica completa se continúa con bloqueo anti HER2 hasta completar un año. Si no se obtiene respuesta patológica completa, se recomienda tratamiento con trastuzumab emtansina⁶¹ [Consenso, 93.59 %]. Al igual que en tumores tempranos, la duración total de bloqueo anti HER2 es de un año, incluyendo neoadyuvancia y adyuvancia.

Receptores hormonales negativos/HER2 negativo (Triple negativo)

Para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado triple negativo se recomienda quimioterapia neoadyuvante con cualquiera de los siguientes esquemas: antraciclinas, taxanos y carboplatino (i. e., doxorubicina más ciclofosfámid, seguida por paclitaxel más carboplatino) [Consenso, 76.92 %], o un esquema similar con la adición de pembrolizumab a la terapia neoadyuvante, un anticuerpo monoclonal que inhibe el punto de control inmunológico PD1⁶² [Consenso, 62.82 %]. Se recomienda completar un año de tratamiento con pembrolizumab en pacientes en las que se obtiene regresión tumoral, luego de pembrolizumab neoadyuvante [Consenso, 91.02 %]. Se puede omitir pembrolizumab adyuvante si no se obtuvo regresión tumoral

[Consenso, 61.53 %]. Para pacientes que no reciben pembrolizumab neoadyuvante, que no obtienen respuesta patológica completa con quimioterapia citotóxica neoadyuvante, se recomienda tratamiento adyuvante con capecitabina⁶³ [Consenso, 100 %]. Como alternativa, para este grupo de pacientes se recomienda olaparib adyuvante, si son portadoras de mutación patogénica en línea germinal de BRCA1/2⁴⁹ [Consenso, 83.33 %], especialmente si la determinación de enfermedad residual mediante CPS+EG es mayor a 3.

Enfermedad avanzada

El cáncer de mama metastásico o con recurrencia a distancia es una enfermedad incurable y el pilar de tratamiento es la terapia sistémica, según las características clínicas y el subtipo.

Receptor hormonal positivo/HER2 negativo

El pilar del tratamiento inicial de cáncer de mama luminal avanzado es la terapia endocrina con o sin inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6, como se explicará con mayor detalle más adelante.^{64,65}

Solo se recomienda quimioterapia como terapia inicial cuando se presenta crisis visceral, término que indica enfermedad metastásica con disfunción de órgano severa y rápida progresión de la enfermedad que requiere la terapia de la más rápida eficacia⁶⁶ [Consenso, 66.66 %].

Cuando se usa quimioterapia en primera línea, se recomienda quimioterapia con monoagente con taxano⁶⁶ [Consenso, 75.64 %]; se reserva la terapia con antraciclinas para situaciones especiales y no se considera tratamiento estándar de primera línea [Consenso, 96.15 %].

En el consenso de cáncer de mama avanzado ABC5 se clasifica a las pacientes con resistencia endocrina en primaria y secundaria.⁶⁷ La

resistencia endocrina primaria se define como recaída dentro de los dos primeros años de tratamiento adyuvante, o enfermedad progresiva dentro de los primeros seis meses de terapia endocrina para cáncer avanzado. La resistencia endocrina secundaria se define como recaída durante la terapia endocrina adyuvante después de los dos primeros años, recaída que sucede dentro de los doce meses de completada la terapia endocrina adyuvante, o enfermedad progresiva luego de seis meses de tratamiento endocrino para enfermedad metastásica.

Dentro de las consideraciones relacionadas con tratamiento endocrino en cáncer de mama luminal avanzado se debe establecer si se trata de una recaída hormonosenible definida como: enfermedad metastásica *de novo*; recaída después de un año de terminada la terapia endocrina adyuvante (*i.e.*, resistencia endocrina secundaria) o recaída después de dos años de tratamiento adyuvante con tamoxifeno. El agente antiestrogénico de elección para recaída hormonosenible es un inhibidor de aromatasa (*i. e.*, letrozol). Para recaída no hormonosenible (*i. e.*, resistencia endocrina primaria), se recomienda fulvestrant como agente antiestrogénico. En pacientes premenopáusicas se recomienda el bloqueo ovárico junto con inhibidor de aromatasa o fulvestrant. Para tal efecto, se recomienda realizar salpingooforectomía bilateral como la mejor estrategia [Consenso, 75.64 %]. Además del agente antiestrogénico, se recomienda la adición de cualquiera de los tres inhibidores de quinasas dependientes de ciclina 4/6 (*i. e.*, ribociclib, palbociclib o abemaciclib) junto con inhibidor de aromatasa o fulvestrant⁶⁸⁻⁷⁴ [Consenso, 67.94 %].

Para enfermedad hormonosenible se recomienda letrozol más inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6 (de preferencia ribociclib)^{68,70,72,73} [Rango de consenso de 83.33 % a 100 % en diferentes escenarios].

El panel considera que la combinación de

letrozol con bloqueo ovárico más inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6 es también la terapia de elección en pacientes premenopáusicas con crisis visceral [Consenso, 70.51 %]. En el otro extremo del espectro, el panel reconoce que el cáncer de mama luminal metastásico es heterogéneo y existe también campo para tratamiento con terapia endocrina, sin la adición de inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6 cuando por juicio clínico se considere que la combinación no es conveniente (*i. e.* adulta muy mayor con intervalo libre de enfermedad muy largo, con metástasis óseas exclusivas y múltiples comorbilidades)⁶⁷ [Consenso, 71.79 %].

Para enfermedad metastásica luminal con resistencia endocrina primaria, se recomienda primera línea con fulvestrant más inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6^{69,71,74} [Rango de consenso de 78.21 % a 98.71 % en diferentes escenarios].

Con base en los estudios que muestran incremento en la supervivencia general con ribociclib, este agente se considera como el de primera elección, tanto en paciente premenopáusica como en paciente postmenopáusica⁷²⁻⁷⁴ [Consenso, 87.18 % premenopausia, 83.33 % postmenopausia]. Sin embargo, el panel en pregunta adicional ratifica la pertinencia del uso de cualquiera de los tres agentes inhibidores de quinasa dependiente de ciclina 4/6 en primera o segunda línea, considerando que los tres demostraron incremento en la supervivencia libre de progresión, desenlace principal de todos los estudios^{68,69,71} [Consenso, 71.79 %].

Para pacientes tratadas con quimioterapia citotóxica de inducción en primera línea, se recomienda terapia de “mantenimiento” con terapia endocrina junto con inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6 [Consenso, 98.71 %]. No se recomienda la continuación ni el cambio de inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6 luego de progresión a estos agentes, pese a los resultados del estudio MAINTAIN

que muestra un modesto beneficio en supervivencia libre de progresión con el switch a ribociclib luego de progresión con terapia endocrina⁷⁵ [Consenso, 75.65 %]. Pese a los resultados del estudio SONIA y ante la posibilidad de usar el inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6 en primera o segunda línea, el panel recomienda su uso en primera línea⁷⁶ [Consenso, 82.06 %]. En pacientes en manejo con terapia endocrina más inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6 en primera o segunda línea y que presentan enfermedad en progresión sin criterios para quimioterapia, se considera el uso de exemestano más everolimus o cualquiera de las terapias endocrinas disponibles^{77,78} [Consenso, 83.33 %].

En pacientes pre o posmenopáusicas con enfermedad ósea metastásica, se recomienda el uso de terapia antiresortiva con bisfosfonatos (i.e. ácido zoledrónico, ibandronato); el mayor peso de la evidencia soporta el uso de terapia antiresortiva ósea paliativa con bifosfonatos⁷⁹ [Consenso, 98.87 %]. Su aplicación debe ser trimestral [Consenso, 98.71 %].

HER2 positivo

El doble bloqueo anti HER2 con trastuzumab más pertuzumab hasta progresión, acompañado por una corta inducción con taxano es el estándar de tratamiento para la primera línea en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo.⁸⁰ Otros avances notables, son la incorporación de conjugados anticuerpo-droga como el trastuzumab-emtansina o el trastuzumab-deruxtecan, e inhibidores de tirosina quinasa anti HER2 como el lapatinib y el tucatinib.⁸¹⁻⁸⁴ Ni el trastuzumab-deruxtecan, ni el tucatinib están disponibles en Colombia. El consenso que se obtiene refleja estas ausencias.

En cáncer de mama avanzado HER2 positivo *de novo* se recomienda tratamiento con la combinación de docetaxel más trastuzumab y pertuzumab⁸⁰ [Consenso, 96.15 %]. También se acepta sustituir el docetaxel por paclitaxel

cuando se anticipa una toxicidad prohibitiva con el primero [Consenso, 100 %]. En este escenario, no se recomienda el uso de antraciclinas en la primera línea de tratamiento [Consenso, 98.72 %]. Las consideraciones anteriores aplican también para pacientes con recidiva HER2 positivo que ocurrieron después de doce meses de terminada la terapia adyuvante con terapia anti HER2 [Consenso, 96.15 %]. Para las pacientes con recaída durante terapia adyuvante con trastuzumab o dentro de los doce meses de su terminación, se recomienda tratamiento de primera línea metastásica con trastuzumab-emtansina⁸¹ [Consenso, 94.87 %]. En pacientes que progresan a trastuzumab-emtansina, se recomienda tratamiento con capecitabina más lapatinib como la mejor opción disponible en Colombia⁸³ [Consenso, 82.05 %]. Una alternativa para pacientes en los que se requiera minimizar la toxicidad por quimioterapia es la combinación de trastuzumab más lapatinib⁸⁵ [Consenso, 61.53 %].

Receptores hormonales negativos/HER2 negativo (Triple negativo)

El cáncer de mama triple negativo avanzado exhibe la más baja supervivencia mediana de todos los subtipos cuando recibe tratamiento con quimioterapia, única opción disponible hasta hace unos pocos años. La incorporación de los inhibidores de punto de control inmunológico ha mejorado un poco el pronóstico para las pacientes que exhiben el biomarcador.⁸⁶ El olaparib es también una opción para enfermedad avanzada que ha progresado a varias líneas de quimioterapia en pacientes portadoras de mutación germinal patogénica de BRCA1/2, un número limitado de pacientes.⁸⁷ Otros avances como el sacituzumab-govitecan, un conjugado anticuerpo droga, no está disponible en Colombia.⁸⁸ Los consensos obtenidos fueron: la terapia basada en taxanos (i. e., paclitaxel) es la mejor en primera línea [Consenso, 82.05 %]; en pacientes con expresión de PD-L1 CPS ≥ 10 , se recomienda la adición de pembrolizumab junto

con paclitaxel.⁸⁶ Se recomienda retratamiento con taxano en pacientes que progresaron después de un año de terminada la terapia adyuvante con taxano para enfermedad triple negativa [Consenso, 84.62 %].

Discusión

Al momento de iniciar la elaboración de este consenso en 2023, la guía de práctica clínica vigente en Colombia para el tratamiento del cáncer de mama llevaba varios años sin ser actualizada.⁵ Durante ese periodo se produjeron avances significativos en el tratamiento sistémico, ampliamente respaldados por la literatura médica internacional, ya incorporados en otros sistemas de salud. En este contexto, se consideró prioritario desarrollar un consenso regional como estrategia para comunicar la necesidad urgente de integrar estas nuevas tecnologías terapéuticas al manejo de pacientes con cáncer de mama en Colombia.

Esta necesidad resultaba aún más apremiante considerando que muchos de estos avances incluían medicamentos que ya se encontraban disponibles en el país, aunque aprobados únicamente para otras indicaciones o para estadios más avanzados de la enfermedad.

Una de las fortalezas de este consenso es que permite, de manera potencial, que el oncólogo en ejercicio en Colombia contemple la incorporación de tecnologías terapéuticas más avanzadas, con la posibilidad de ofrecer un mayor beneficio clínico a las pacientes. Desde un enfoque pragmático, se decidió excluir recomendaciones basadas en evidencia internacional que implicaran el uso de fármacos o tecnologías no disponibles en Colombia, al momento de la redacción del documento.

Entre los ejemplos de tecnologías excluidas

se encuentran trastuzumab deruxtecán para cáncer HER2 positivo, sacituzumab govitecán, inhibidores de última generación de la vía endocrina —incluidos nuevos moduladores selectivos del receptor de estrógenos—, inhibidores de PI3K y de AKT, así como plataformas de genotipificación para mutaciones cuya identificación carece de aplicabilidad clínica en el contexto colombiano, dada la ausencia de disponibilidad de los medicamentos correspondientes. En este sentido, el presente consenso puede considerarse más pertinente que otros desarrollados en diferentes entornos, ya que se ajusta a las condiciones reales del sistema de salud nacional.

Entre las limitaciones del documento, se destaca que la metodología utilizada fue simplificada, lo cual puede restringir la generalización de las recomendaciones. El consenso incluyó únicamente oncólogos médicos y hemato-oncólogos, sin participación de representantes de pacientes ni la elaboración formal de preguntas clínicas estructuradas bajo el modelo PICOT, derivadas de una revisión sistemática de la literatura. Subsanan estas limitaciones habría hecho inviable, desde el punto de vista logístico, la realización del consenso dentro de un marco temporal que permitiera su utilidad práctica.

Asimismo, no se abordó de forma detallada la clasificación y recomendaciones sobre los tipos de cirugía en cáncer de mama, los métodos de supresión ovárica, ni las estrategias quirúrgicas de reducción de riesgo en cáncer de mama hereditario. Estos aspectos, sin duda relevantes, podrán ser objeto de futuros ejercicios de consenso.

Conclusiones

Este consenso proporciona un marco actualizado para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en Colombia. Con base en la

mejor evidencia disponible y adaptado a las condiciones locales, busca apoyar la toma de decisiones clínicas hasta que se actualicen las guías oficiales.

Aspectos éticos

El estudio se considera una investigación secundaria que no implicó ningún tipo de intervención o exposición a las pacientes con cáncer de mama, tampoco para el equipo desarrollador del consenso. Según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, este estudio se clasifica sin riesgo.

Fuentes de financiación

El estudio fue financiado en su totalidad por la Asociación de Mastología de Antioquia.

Conflictos de interés

Daniel Santa ha sido expositor (*speaker*) de MSD, BMS, AMGEN, Takeda, Janssen, AbbVie; ha participado como investigador en los estudios financiados por MSD. Ha recibido patrocinios para participación en congresos de Janssen, AstraZeneca, Amgen, Takeda, BMS y MSD.

Camilo Vallejo ha sido expositor (*speaker*) de AstraZeneca, MSD, BMS y Merck. Ha recibido patrocinios para participación en congresos de Bayer e Ipsen.

Marcela Bermúdez ha sido expositora (*speaker*) de Knight, MSD y Roche. Ha participado como investigadora en los estudios financiados por AMGEN.

Diego González ha sido expositor (*speaker*) y consultor de Bristol, MSD, Roche, Adium e Ipsen. Ha participado como investigador en los estudios financiados por Bristol y MSD. Ha recibido

patrocinios para participación en congresos de MSD y Pfizer.

Diego Morán ha sido expositor (*speaker*) de Roche, AstraZeneca, MSD, BMS; ha sido consultor de Astellas, MSD e Ipsen. Ha participado como investigador en los estudios financiados por Abbott y ha recibido patrocinios para participación en congresos de MSD, Astellas, Bayer y Tecnofarma.

Mauricio Luján ha sido expositor (*speaker*) de AstraZeneca, MSD y Abbott. Ha participado como investigador en los estudios financiados por MSD.

Maycos Zapata ha sido expositor (*speaker*) de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Biotoscana, BMS, Boheringer, Eli Lilly, Fundación Valle de Lilli, Janssen, MSD, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sanofi y Adium. Ha sido consultor de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Biotoscana, BMS, Boheringer, Eli Lilly, Janssen, MSD, Merck-Serono y Novartis. Ha participado como investigador en los estudios financiados por AstraZeneca, BMS, MSD y Roche y ha recibido patrocinios para participar en congresos de Amgen, AstraZeneca, Biotoscana, BMS, Janssen, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche y Tecnofarma.

Javier Cuello ha sido expositor (*speaker*) de MSD, BMS y Novartis; ha sido consultor de BMS. Ha recibido patrocinios para participación en congresos de BMS y MSD.

Andrés Yepes ha sido expositor (*speaker*) de Adium, AstraZeneca, Bayer, Bristol MS, Danone Nutrition, Janssen, Novartis, Pfizer, MSD, Roche; ha sido consultor de Danone Nutrition. Ha participado en proyectos financiados por Bristol y MSD. Ha recibido patrocinios para participación en congresos de Adium, MSD, Bristol MS y AstraZeneca.

Mauricio Lema ha sido expositor (*speaker*) de Bayer, MSD, Roche, BMS, Adium, Pfizer, Lilly, Knight (Biotoscana), GSK, Janssen y Astra-Zeneca. Ha sido consultor de BMS, MSD, GSK, Pfizer, Servier y Knight (Biotoscana). Ha participado en proyectos financiados por Astra-Zeneca, BMS, Bayer, Pfizer, MSD y ha recibido patrocinios para participación en congresos de AstraZeneca y MSD.

Los demás autores no refieren conflictos de interés.

Colaboraciones

Todos los autores colaboraron desde la concepción y diseño del estudio, hasta la escritura del manuscrito y su revisión de contenido.

Biografía de autores

Mauricio Lema Medina, MD. Medicina Interna, Hemato-oncología.

Fernando Herazo-Maya, MD., MSc. Cirugía General, Cirugía de Mama y Tejidos Blandos, Maestría en Epidemiología.

Jorge A. Egurrola Pedraza, MD., MSc. Maestría en Ciencias Clínicas, Maestría en Oncología Molecular.

Diego Morán, MD. Medicina Interna, Oncología Clínica.

Javier Cuello López, MD., MSc. Medicina Interna, Oncología Clínica, Maestría en Epidemiología, Maestría en Oncología Molecular.

Néstor Llinás Quintero, MD. Medicina Interna, Oncología Clínica.

Diego Mauricio González Ramírez, MD. Medicina Interna, Oncología Clínica.

Andrés Yepes Pérez, MD. Medicina Interna, Oncología Clínica.

Camilo Vallejo-Yepes, MD. Medicina Interna, Oncología Clínica.

Marcela Bermúdez, MD. Medicina Interna, Oncología Clínica.

Daniel Santa Botero, MD. Medicina Interna, Hemato-oncología.

Maycos Leandro Zapata Muñoz, MD., MSc. Medicina Interna, Oncología Clínica.

Víctor Augusto Ramos González, MD. Medicina Interna, Hemato-oncología.

Laura Varela Restrepo, MD. Medicina Interna, Hemato-oncología.

Mauricio Luján Piedrahíta, MD. Medicina Interna, Oncología Clínica.

Referencias

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1) [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 1]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2022. Bogotá D.C. CAC; 2023.
3. Instituto Nacional de Cancerología. Información de cáncer en Colombia [Internet]. INC; 2024. Disponible en: <https://www.info-cancer.co/>
4. Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Vigilancia en Salud Pública [Internet]. 2024. Disponible en: <https://dssa.gov.co/index.php/vigilancia-en-salud-publica>
5. Perry F, García O, Díaz S, Guzmán L, Arisizábal J, Lehmann C, et al. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Vol. GCP-2013-1,

- Ministerio de Salud y Protección Social; 2013.
6. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2010 Dec 14;182(18):E839 LP-E842. Disponible en: <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>
7. Nasa P, Jain R, Juneja D. Delphi methodology in healthcare research: How to decide its appropriateness. *World J Methodol*. 2021;11(4):116-29. Disponible en: <https://doi.org/10.5662/wjm.v11.i4.116>
8. Wang X, Zhou Q, Chen Y, Yao L, Wang Q, Wang M, et al. Protocol of reporting items for public versions of guidelines: The Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care-public versions of guidelines. *BMJ Open*. 2019;9(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023147>
9. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1216-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>
10. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1803164>
11. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910549>
12. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1404037>
13. Bradley R, Braybrooke J, Gray R, Hills RK, Liu Z, Pan H, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):382-92. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00758-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00758-0)
14. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR1, HER22, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514>
15. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1817-28. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9)
16. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809615>
17. Solin LJ. Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast: Present Approaches and Future Directions. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(4):19-26. Disponible en:

<https://doi.org/10.1007/s11912-019-0777-3>

18. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: A study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1268-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.0141>
19. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Breast [Internet]*. 2014;23(5):546-51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014.06.015>
20. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet [Internet]*. 2016;387(10021):866-73. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01129-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01129-0)
21. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): A randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet [Internet]*. 2016;387(10021):849-56. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01168-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01168-X)
22. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol [Internet]*. 2019;37(19):1629-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01779>
23. Lazzeroni M, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Serrano D, Boni L, Buttiron Webber T, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Recurrence in Breast Noninvasive Neoplasia: A 10-Year Follow-Up of TAM-01 Study. *J Clin Oncol [Internet]*. 2023 Mar 14;41(17):3116-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02900>
24. Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, Butler M, Stavris K, Li F, et al. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med [Internet]*. 2015;373(6):503-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504473>
25. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet [Internet]*. 2011;378(9804):1707-16. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2)
26. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet [Internet]*. 2014;383(9935):2127-35. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8)
27. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation in Early Breast Cancer. *N Engl J Med [Internet]*. 2023;388(7):585-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2207586>
28. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med [Internet]*.

- 2015;373(21):2005-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1510764>
29. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;385(25):2336-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2108873>
30. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379(2):111-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1804710>
31. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;380(25):2395-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1904819>
32. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Albain KS, Saphner TJ, Badve SS, et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer with a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020;6(3):367-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2019.4794>
33. Bhargava R, Clark BZ, Carter GJ, Brufsky AM, Dabbs DJ. The healthcare value of the Magee Decision Algorithm™: use of Magee Equations™ and mitosis score to safely forgo molecular testing in breast cancer. *Mod Pathol* [Internet]. 2020;33(8):1563-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-0521-4>
34. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2011;378(9793):771-84. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
35. Peleg Hasson S, Brezis MR, Shachar E, Shachar SS, Wolf I, Sonnenblick A. Adjuvant endocrine therapy in HER2-positive breast cancer patients: systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* [Internet]. 2021;6(2):100088. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100088>
36. Pala L, De Pas T, Pagan E, Sala I, Catania C, Zattarin E, et al. Tailoring the optimal duration of the extended adjuvant endocrine therapy in patients with early-stage breast cancer. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast* [Internet]. 2023;69(March):258-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.02.012>
37. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2013;381(9869):805-16. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61963-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61963-1)
38. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Jun 20;31(18_suppl):5. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.18_suppl.5
39. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Nov 6;349(19):1793-802. Disponible en:

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa032312>

40. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, Jeong JH, Geyer Jr CE, Rastogi P, et al. Abstract GS4-01: Ten-year results from NRG Oncology/NSABP B-42: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor+ breast cancer (BC) who. *Cancer Res* [Internet]. 2020 Feb 15;80(4_Supplement):GS4-01-GS4-01. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-GS4-01>
41. Tjan-Heijnen VCG, Lammers SWM, Geurts SME, Vriens IJH, Swinkels ACP, Smorenburg CH, et al. 133O Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy: Final results of the phase III DATA trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2022 Sep 1;33:S599. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.168>
42. Blok EJ, Kroep JR, Kranenbarg EMK, Duijm-De Carpentier M, Putter H, Van Den Bosch J, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2018;110(1):40-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx134>
43. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, Steger GG, Greil-Ressler S, Balic M, et al. Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;385(5):395-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2104162>
44. Dowsett M, Sestak I, Regan MM, Dodson A, Viale G, Thurlimann B, et al. Integration of clinical variables for the prediction of late distant recurrence in patients with estrogen receptor-positive breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: CTS5. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(19):1941-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.4258>
45. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsky P, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: A combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and Arimidex, Tamoxifen Alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33(8):916-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.6894>
46. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: A prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(11):1067-76. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70387-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70387-5)
47. Pece S, Sestak I, Montani F, Tillhon M, Maisonneuve P, Freddi S, et al. Comparison of StemPrintER with Oncotype DX Recurrence Score for predicting risk of breast cancer distant recurrence after endocrine therapy. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022;164:52-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.003>
48. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, Bisagni G, Arpino G, Sarobba MG, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(4):474-85. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30116-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30116-5)
49. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer. *N Engl J*

- Med [Internet]. 2021;384(25):2394-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2105215>
50. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(2):134-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1406281>
51. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(1):25-32. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9)
52. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(2):122-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>
53. Atchley D, Albarracin C, Lopez A, Valero V, Amos C, Gonzalez-Angulo A, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008;26(26): 4282-4288. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6231>
54. Engel, C., Rhiem, K., Hahnen, E., Loibl, S., Weber, K. E., Seiler, S., ... Schmutzler, R. K. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. *BMC Cancer* [Internet]. 2018;18(1),4-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4029-y>
55. Möbus V. Adjuvant Dose-Dense Chemotherapy in Breast Cancer: Standard of Care in High-Risk Patients. *Breast Care* [Internet]. 2016;11(1):8-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000444004>
56. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* [Internet]. 2018;29(7):1497-508. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy127>
57. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2014;144(2):223-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2876-z>
58. Ding Y, Ding K, Yang H, He X, Mo W, Ding X. Does dose-dense neoadjuvant chemotherapy have clinically significant prognostic value in breast cancer?: A meta-analysis of 3,724 patients. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(5):1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0234058>
59. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Shelley Hwang E, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(13):1485-505. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399>
60. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2023 Jan 1;24(1):77-90. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00694-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00694-5)
61. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Tras-

- tuzumab 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>
62. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;386(6):556-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2112651>
63. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, 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>
64. Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2003;2021(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002747>
65. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019;20(10):1360-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30420-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30420-6)
66. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* [Internet]. 2014;25(10):1871-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu385>
67. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31(12):1623-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
68. Goetz MP, Toi M, Campone M, Trédan O, Bourayou N, Sohn J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35(32):3638-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>
69. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35(25):2875-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>
70. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(20):1925-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607303>
71. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HRp/HER2⁻ ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2022;28(16):3433-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0305>
72. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2-Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2022;28(5):851-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3032>
73. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced

- Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;386(10):942-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2114663>
74. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol* [Internet]. 2021;32(8):1015-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.353>
75. Kalinsky K, Accordini MK, Chiuzan C, Mundi PS, Sakach E, Sathe C, et al. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. 2023 Aug;41(24):4004-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02392>
76. Sonke GS, Van Ommen - Nijhof A, Wortelboer N, van der Noort V, Swinkels ACP, Blommestein HM, et al. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer. *A J Clin Oncol* [Internet]. 2023;41(17_suppl):LBA1000-LBA1000. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1000
77. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Feb;366(6):520-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653>
78. Im Y-H, Karabulut B, Lee KS, Park B-W, Adhavi A, Cinkir HY, et al. Safety and efficacy of everolimus (EVE) plus exemestane (EXE) in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer: final results from EVEREXES. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2021 Jul;188(1):77-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06173-z>
79. Coleman R, Hadji P, Body J, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31(12):1650-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019>
80. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): End-of-study results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020;21(4):519-530. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
81. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Jun;18(6):732-42. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30312-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30312-1)
82. Cortés J, Kim S, Chung W, Im S, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2022;386:1143-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>
83. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced

- breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Dec;355(26):2733-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA064320>
84. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb;382(7):597-609. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1914609>
85. Tosi F, Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Amatu A, Leone F, Ghezzi S, et al. Long-term Clinical Outcome of Trastuzumab and Lapatinib for HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2020 Dec;19(4):256-262.e2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.06.009>
86. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im S-A, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. [Internet]. 2022 Jul;387(3):217-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2202809>
87. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Aug;377(6):523-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1706450>
88. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Apr;384(16):1529-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2028485>

Tumor de Wilms: análisis de supervivencia en niños menores de 15 años tratados en una unidad de oncología pediátrica de una institución para el tratamiento de cáncer

Wilms' Tumor: survival analysis in children under 15 treated at a pediatric oncology unit of a cancer treatment institution

»Amaranto Suárez Matos ¹



»María Camila Suaza Vallejo ¹



»Jorge Buitrago Escobar ¹



»Eddie Pabón Sogamoso ¹



»Nelson Mauricio Durán Ochoa ¹



»Carlos Blanco González ¹



»Juan Pablo Luengas Monroy ¹



¹ Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

Recibido el 01 de septiembre de 2024; aceptado el 16 de enero de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.719>

Resumen

Introducción: En el Instituto Nacional de Cancerología (INC) Colombia, el tratamiento del tumor de Wilms (TW) se basa en estrategias del Grupo Nacional para el Estudio de Tumor de Wilms (NWTSG I a V). **Objetivo:** describir las características clínicas, supervivencia global (SG) y libre de evento (SLE) de los menores de 15 años con TW, tratados con un protocolo basado en el NWTSG entre el 2008 y 2018. **Métodos:** estudio retrospectivo observacional de una cohorte de menores de 15 años con diagnóstico de TW tratados con los lineamientos del NWTSG, en el INC entre el 1.º de enero del 2008 y el 31 de diciembre del 2018. Análisis descriptivo de variables demográficas y clínicas. La SLE y SG se calcularon por el método de Kaplan Meier. **Resultados:** identificamos 48 pacientes con diagnóstico de TW, la media de edad fue 3.95 (± 2.27), razón H:M 1.18. La mayoría (58 %) con estadio avanzado (III y IV). El 16.7 % representó una histología desfavorable, recayó un 31 % y el 21 % falleció. La SLE y SG

* **Autor para correspondencia:** Amaranto Suárez. Instituto Nacional de Cancerología.

Correo electrónico: asuarez@cancer.gov.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.719>

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/>

fueron del 62 y 77.3 % respectivamente a 10.4 años; la causa más común de mortalidad fue la recaída. **Discusión:** en el INC la mayoría de los niños con WT ingresan en un estadio avanzado de la enfermedad. Aunque en países con recursos económicos medios la supervivencia lograda con el tratamiento multidisciplinario, que es inferior a países de altos ingresos, es razonablemente aceptable. El país requiere un mejor desarrollo de pruebas diagnósticas para lograr tratamientos adaptados a riesgo más precisos.

Palabras clave: tumor de Wilms; nefroblastoma; neoplasia renal; supervivencia; terapéutica; niños; pediatría.

Abstract

At the National Institute of Cancerology (INC) in Colombia, the treatment of Wilms' tumor (WT) follows strategies from the National Wilms Tumor Study Group (NWTSG I to V). **Objective:** to describe the clinical characteristics, overall survival (OS) and event-free survival (EFS) of children under 15 years of age with WT, treated with a protocol based on NWTSG guidelines between 2008 and 2018. **Methods:** a retrospective observational study of a cohort of children under 15 years of age with a diagnosis of WT, treated according to NWTSG guidelines at the INC between January 1, 2008, and December 31, 2018. A descriptive analysis of demographic and clinical variables was performed. EFS and OS were calculated using the Kaplan-Meier method. **Results:** we identified 48 patients with a diagnosis of WT; the mean age was 3.95 years (± 2.27), with a male-to-female ratio of 1.18. The majority (58%) presented with advanced-stage disease (III and IV). Unfavorable histology was observed in 16.7%, with a relapse rate of 31% and a mortality rate of 21%. The EFS and OS rates were 62% and 77.3%, respectively, at 10.4 years; the most common cause of mortality was relapse. **Discussion:** at INC, most children with WT present with advanced-stage disease. Although survival rates achieved with multidisciplinary treatment are lower in middle-income countries compared to high-income countries, they are reasonably acceptable. Enhanced diagnostic testing is necessary to develop more precisely risk-adapted treatments.

Keywords: Wilms tumor; nephroblastoma; kidney neoplasms; survival; therapy; children; pediatrics.

Introducción

Los tumores renales representan el 6 % de todos los tumores malignos de los niños, de los cuales, el 90 % son tumores de Wilms (TW).¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó una incidencia mundial de 6.5 casos/millón en menores de 15 años.² La agencia internacional para la investigación en cáncer (IARC), basada en los cuatro registros poblacionales de Colombia indexados, informa una tasa de inci-

dencia anual de 7.5 casos/millón en menores de 15 años,³ lo cual daría un estimado aproximado de 113 casos nuevos al año para el país. Su pico de incidencia se produce entre los 3 y los 4 años y el 98 % de los casos son diagnosticados antes de los 7 años. La relación hombre/mujer es de 0.9:1 para casos unilaterales y de 0.6:1 para tumores bilaterales.⁴

Clínicamente suele presentarse como una masa abdominal asintomática, que frecuentemente

es descubierta de forma accidental por familiares o cuidadores del niño. Otros síntomas acompañantes pueden ser dolor abdominal hasta en el 40 %, hematuria microscópica en un 24 % o macroscópica en un 18 % e hipertensión arterial en el 25 %, la cual es el producto de la secreción de renina; menos frecuentemente se puede presentar varicocele ipsilateral.⁵ Aproximadamente entre 5 a 7 % de los pacientes con TW tiene una enfermedad bilateral, la mayoría en forma sincrónica y solo 1.2 % con presentación metacrónica.^{6,7}

Dos organizaciones colaborativas internacionales han definido el enfoque diagnóstico y terapéutico actual de los pacientes con TW: el Comité de Tumores Renales del *Children's Oncology Group* (COG), anteriormente conocido como Grupo Nacional para el Estudio del Tumores de Wilms (NWTSG), y el Grupo de Estudio de Tumores Renales (RTSG) de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP), las cuales tienen diferentes sistemas de estadificación y estrategias de tratamiento. En el COG, los TW se tratan con resección primaria (si es posible) y es fundamental para evaluar con precisión el estadio, la histología y la biología del tumor, seguida de terapia adyuvante adaptada al riesgo, mientras que para SIOP el enfoque de tratamiento es la quimioterapia neoadyuvante, con el fin de reducir el volumen tumoral, la dificultad quirúrgica y el riesgo de ruptura del tumor, seguida de resección quirúrgica y terapia adyuvante.^{8,9}

Como resultado de las intervenciones terapéuticas modernas, la supervivencia a largo plazo en pacientes con TW se acerca al 90 %, sin embargo, varía de acuerdo con el estadio y la histología. Los resultados de estudios del COG evidencian que en TW con estadio I la supervivencia global (SG) y libre de evento (SLE) a cuatro años es cercana al 100 % cuando se trata de una histología favorable,¹⁰ mientras que con una histología anaplasia difusa la tasa de SLE es de 68.4 % y la SG 78.9 %.¹¹ Para el estadio II, indepen-

diente de la histología, la SLE es cercana al 82 %, pero la SG es del 97 % en histología favorable y 81 % en histología anaplásica difusa.¹¹ En estadio III la SLE es del 88 % y SG del 97 % en histología favorable¹² y de 64.7 % y del 66.7 % en anaplasia difusa, respectivamente.¹² Por último, en pacientes con TW estadio IV con histología favorable la SLE es del 76.4 % y la SG es del 86.1%,¹³ mientras que en anaplasia difusa es del 33.3% tanto la SLE como la SG.¹¹

En el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia, el tratamiento de los tumores de Wilms se ha basado en las recomendaciones de los estudios del Grupo Nacional para el Estudio de Tumor de Wilms (NWTSG I a V). El presente trabajo describe los resultados de la supervivencia global y libre de evento del tratamiento de los niños menores de 15 años, bajo estos protocolos entre los años 2008 y 2018.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo observacional de una cohorte que incluyó a todos los pacientes menores de 15 años de ambos sexos, con diagnóstico confirmado por histología de tumor de Wilms con o sin metástasis al diagnóstico, que no hubieran recibido tratamiento previo y fueran tratados con base en los lineamientos del *National Wilms 4-5 del Children's Oncology Group* (COG) en el INC (Bogotá, Colombia), entre el 1.º de enero del 2008 y el 31 de diciembre del 2018.

Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes con código C64 del CIE 10. En todos los pacientes al momento del diagnóstico se les realizó ecografía abdominal, TAC abdominopélvico y del tórax, ecografía Doppler de vena cava inferior, hemograma, transaminasas, bilirrubinas, nitrógeno ureico, creatinina y electrolitos séricos (Na, Cl, K, Ca, P, Mg).

Los pacientes fueron sometidos a cirugía primaria (nefrectomía) cuando a criterio del cirujano el tumor era resecable basado en los estudios de imágenes. Cuando los estudios de imágenes no eran claros de tratarse de un tumor renal compatible con tumor de Wilms, se realizó biopsia percutánea o abierta y en los que había una alta certeza por clínica e imágenes de tratarse de tumor de Wilms irresecable, se les administró quimioterapia neoadyuvante.

Los pacientes fueron estadificados de acuerdo con el sistema de estadificación de tumor de Wilms del COG.¹⁴

El tumor o las biopsias de todos los pacientes se analizaron por los patólogos institucionales y los informes de patología fueron revisados para establecer el diagnóstico de certeza y la clasificación histopatológica. Se consideró histología anaplásica (desfavorable) a tumores con células que tenían diámetros mayores al menos tres veces respecto a los de las células adyacentes, aumento del contenido de cromatina (hipercromasia) y la presencia de figuras mitóticas poliploides atípicas. Los criterios que distinguen la anaplasia focal de la difusa se basaron en la distribución de la anaplasia dentro de una muestra de tumor. Los tumores con anaplasia focal tenían cambios anaplásicos confinados a focos muy restringidos dentro de la muestra del tumor primario. La anaplasia que ocurre fuera del tumor primario, en un sitio extrarrenal como vasos del seno renal o en una muestra de biopsia aleatoria, se consideró ser anaplasia difusa.

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo mediante el uso de frecuencias absolutas y relativas para las variables nominales y ordinales. En las variables numéricas se utilizó la media como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión. Se estimaron funciones de supervivencia mediante el método de Kaplan Meier.

Para el cálculo de la función de supervivencia libre de evento y supervivencia global se definieron los siguientes tiempos: el tiempo al evento (supervivencia libre de evento) como el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la primera recaída de la enfermedad, la muerte o segunda neoplasia, lo que ocurriera primero y, el tiempo a la muerte (supervivencia global), como el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico a la fecha de la muerte por cualquier causa. Los pacientes que no presentaron evento a la fecha de la recolección de la información fueron censurados en la fecha del último control.

Por tratarse de un estudio observacional fue considerado como una investigación sin riesgos éticos para los pacientes y fue aprobado por el comité de ética en investigación del INC.

Resultados

En un periodo de once años consultaron al servicio de oncología pediátrica del INC 100 pacientes con diagnóstico de tumor de Wilms. Se excluyeron para el análisis del estudio 49 pacientes diagnosticados en otras instituciones de salud que solo asistieron para recibir radioterapia o manejo quirúrgico exclusivamente, y a tres pacientes en quienes se confirmó un diagnóstico histopatológico diferente a tumor de Wilms (nefroma mesoblástico, tumor neuroectodérmico primitivo del riñón y angiomiolipoma epiteliode).

En la Tabla 1 se describen las características demográficas y clínicas de los 48 pacientes incluidos en el análisis del estudio. La media de edad al diagnóstico fue 3.95 años ($DE \pm 2.27$) con ligero predominio del sexo masculino (54%). La mayoría de los pacientes consultaron por la presencia de una masa y dolor abdominal, 77% y 50 % respectivamente.

Fueron identificados seis pacientes con síndromes genéticos asociados a tumor de Wilms (uno con síndrome de Denis Drash, cuatro con hemihipertrofia y uno con aniridia). El 98% de los pacientes presentó compromiso renal unilateral.

La mayoría de los pacientes consultaron en un estadio avanzado de la enfermedad (estadios III y IV) 28/48 pacientes (58%).

La histología favorable (epitelial, blastemal y mixto) fue del 79.2 %, mientras el componente anaplásico representó el 16.7 % con un predominio de la anaplasia focal.

En ocho pacientes (16%) se realizó biopsia guiada

por imágenes (abierta 3, trucut 3, y en dos se desconoce el tipo de biopsia) previo al inicio del tratamiento. En 15 pacientes (31%) se administró quimioterapia neoadyuvante, seis a quienes se habían tomado biopsia y nueve con diagnóstico clínico por edad e imágenes. El 98% de los pacientes recibió quimioterapia adyuvante, solo uno rehusó el tratamiento. Al 96 % de los pacientes se le realizó ureteronefrectomía radical con biopsia de ganglios retroperitoneales, y en dos pacientes cirugía ahorradora de nefronas por tumorectomía. La mayoría de los pacientes (38, 79 %) fueron intervenidos quirúrgicamente para el control local de la enfermedad en el Instituto Nacional de Cancerología y diez pacientes llegaron operados por fuera de la institución (Tabla 1).

Tabla 1.

Características demográficas y clínicas

Características	n(%)
Edad media en años (DE)	3.95 (±2.27)
Sexo masculino	26 (54)
Síntomas al diagnóstico	
Dolor abdominal	24 (50)
Masa abdominal	37 (77)
Hematuria	7 (14.6)
Hipertensión arterial	8 (16.7)
Hemihipertrofia	4 (8.3)
Aniridia	1 (2)
Síndrome de Denny Drash	1 (2)
Compromiso bilateral	1 (2)
Sometidos a biopsia	8 (16.7)
Tipo de biopsia realizada	
Abierta	3 (37.5)
Trucut	3 (37.5)
Desconocida	2 (25)
Tipo de cirugía de control local	
Nefrectomía radical	46 (96)
Tumorectomía	2 (4)
Institución donde se realizó cirugía de control local	
Instituto Nacional de Cancerología (INC)	38 (79)
Otra institución fuera del INC	10 (21)

Características	n(%)
Estadio al diagnóstico	
I	13 (27)
II	6 (12.5)
III	21 (44)
IV	7 (14.5)
V	1 (2)
Tipo Histológico	
Epitelial	1 (2)
Blastematoso	1 (2)
Mixto	35 (73)
Anaplasia focal	4 (8.3)
Anaplasia difusa	3 (6.3)
No especificado	4 (8.3)
Clasificación histológica	
Histología favorable	37 (77.1)
Histología desfavorable	7 (14.6)
No especificada	4 (6.3)

La radioterapia posoperatoria fue necesaria en 31 pacientes (64.6 %), de los cuales aproximadamente en la mitad se administró 1080 cGy

abdominal total. Se evidenció una demora en el inicio de la radioterapia en aproximadamente un tercio de los pacientes (Tabla 2).

Tabla 2.

Tratamiento y eventos

Tratamiento y eventos	n (%)
Quimioterapia neoadyuvante	15 (31)
Quimioterapia adyuvante	47 (98)
Radioterapia	31 (64.6)
Flanco	16 (33.3)
Abdominal total	15 (31.3)
Oportunidad de administración de radioterapia	n= 31
<14 días	20 (64.5)
>14 días	11 (35.4)
Radioterapia pulmonar	4 (8)
Recaídas	15 (31.3)
Local	6 (40)
Pulmonar	4 (27)
Combinada (pulmonar, hígado)	3 (20)
Hígado	2 (13)
Muertes	10 (21)
Causas de muertes	n= 10
Recaídas	7 (70)
Sepsis con neutropenia febril	1 (10)
Otras causas	2 (20)

El análisis univariado mostró que la administración de la radioterapia >14 días del posoperatorio no mostró significancia estadística para presentar recaída, comparada con los que iniciaron la radioterapia en <14 días (10 [66.7 %] vs. 5 [33.3 %] IC95 0.633-1.797).

Las recaídas se documentaron en 15 pacientes (31.3 %), la más frecuente fue la recidiva local, seguida por metástasis pulmonares y hepáticas (Tabla 2). En cuanto a mortalidad, 10 pacientes (21 %) a la fecha de finalizado el estudio habían fallecido, el 70 % (7/10 pacientes) de las muertes fueron secundarias a recaída de la enfermedad, 10 % (1/10 pacientes) por sepsis asociada a

neutropenia febril y 20 % (2/10 pacientes) por causas diferentes a la patología oncológica.

La supervivencia libre de evento y global fue del 62 % y 77.3 % respectivamente (Figura 1), con una mediana de seguimiento de 10.4 años (rango entre 3.3 años a 12.5 años). La Tabla 3 muestra las recaídas, muertes y supervivencia libre de evento y global de toda la cohorte y por estadios de la enfermedad. La Figura 2 muestra el impacto de la variante histológica anaplásica en la supervivencia global que fue de 89 % para la histología favorable y 37.5 % para la variante anaplásica (p= 0.001).

Figura 1.
Curvas de supervivencia global y libre de evento

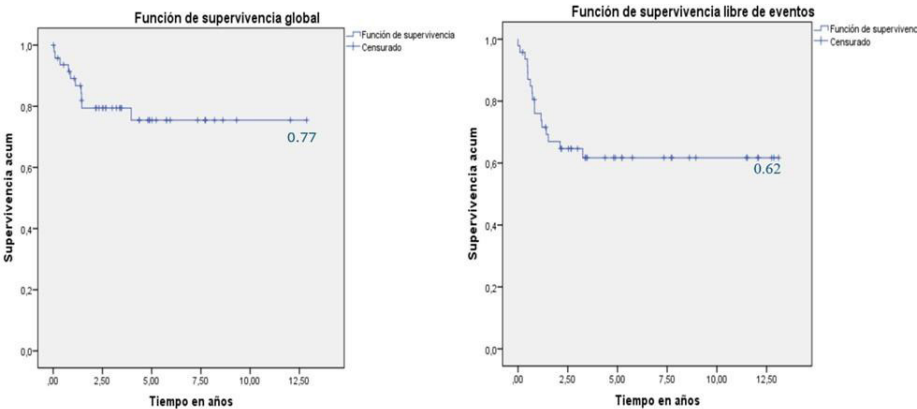
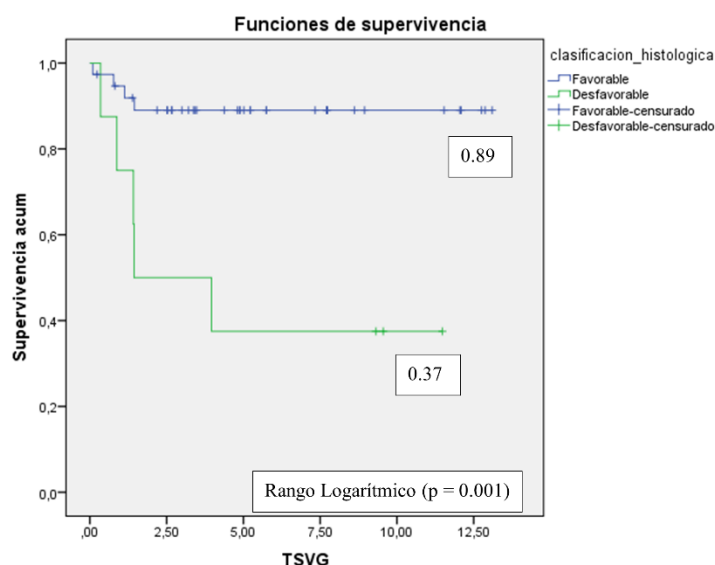


Tabla 3.
Supervivencia libre de evento y global

Estadios	n (%)	Recaídas	Muerte	SLE	SG
I	13 (27)	2	2	67 %	84 %
II	6 (12.5)	1	1	83 %	75 %
III	21 (44)	8	6	57 %	69 %
IV	7 (14.5)	3	1	57 %	85 %
V	1 (2)	1	0	57 %	85 %
Total	48 (100)	15(31.3 %)	10 (21 %)	62 %	77.3 %

Figura 2.

Supervivencia por clasificación histológica



Discusión

El TW es el tumor renal pediátrico más frecuente; afecta principalmente a niños entre 1 y 5 años y el pico máximo de presentación, muy similar a los datos obtenidos en este estudio, es entre los 3 y 4 años.^{4,14} En la mayoría de las poblaciones no se han encontrado diferencias de sexo, sin embargo, en algunos países asiáticos, a diferencia de nuestro estudio en el cual encontramos un predominio en el sexo masculino, las mujeres tienen más probabilidades de tener TW que los hombres.¹⁴ Entre el 10 y 13 % de los casos se asocian con anomalías congénitas como la hemihipertrofia, aniridia, síndrome de Deny Drash y síndrome de Beckwith-Wiedemann.^{14,15}

La mayoría de los pacientes presenta una masa abdominal asintomática y esta suele ser detectada por los padres o cuidadores incidentalmente. Aproximadamente el 40 % de los niños presenta dolor abdominal, el cual no necesariamente está asociado a ruptura del tumor. En otros casos la presentación clínica incluye

hematuria macroscópica (18 %) o microscópica (24 %) e hipertensión arterial en un cuarto de los pacientes. También pueden encontrarse venas de la pared abdominal prominentes o varicocele relacionado con la obstrucción de la vena cava inferior o de las venas espermáticas. Consideramos que los casos presentados no son muy diferentes clínicamente a otras series publicadas.^{4,8,14}

Aproximadamente entre el 5 a 9 % de los pacientes con TW presenta compromiso bilateral, la mayoría como una enfermedad sincrónica y en solo 1 % aproximadamente, su presentación es metacrónica.^{8,16,17} En nuestra serie el 98 % de los pacientes presentó compromiso renal unilateral y solo un paciente tenía un tumor bilateral sincrónico. Quizá la diferencia entre nuestra serie y los reportes de mayor número de casos obedece precisamente al tamaño de nuestra muestra.

Aunque los estadios de los niños con tumor de Wilms pueden variar de acuerdo con los estudios realizados, en general los resultados

informan que el estadio I se presenta entre 40 a 45 %, estadio II entre 20 a 25 %, estadio III entre 20 a 25 %, estadio IV en 10 % y estadio V en el 5%.^{4,18}

Nosotros encontramos una gran diferencia en los estadios de nuestros pacientes, observando que los estadios I y II son aproximadamente la mitad de lo informado por los estudios NWTS/COG y los estadios avanzados III y IV fueron los más frecuentes, con 59 % de los pacientes. Podemos interpretar estas diferencias, en primer lugar, por ser el Instituto Nacional de Cancerología un centro de referencia para la oncología pediátrica del país y por contar con equipos multidisciplinares y cirujanos oncólogos expertos en cirugía de tumor de Wilms considerados irresecables. En segundo lugar, por falta de oportunidad en el diagnóstico temprano y en remisiones oportunas a nuestro centro, que pueden conducir a unos intervalos de tiempo al diagnóstico prolongados y muy probablemente a estadios avanzados.

En la serie revisada, para clasificar el tipo histológico utilizamos la clasificación morfológica que dividía a los TW en histología favorable (HF) e histología desfavorable (HNF). La HF incluye histología blastemal, estromal, epitelial y mixta, y la HNF o anaplásica, que puede ser focal o difusa y representa entre el 7 al 10% de los casos, se caracteriza por núcleos grandes y figuras mitóticas atípicas y es un factor de mal pronóstico.¹⁹ En esta cohorte la histología anaplásica representó el 14.6 % de los casos (7 pacientes), ligeramente elevada si comparamos con los resultados del quinto estudio del Grupo Nacional para el Estudio de Tumor de Wilms (NWTS-5), en el cual se encontró que el 10.8 % de los TW presentaba histología anaplásica.¹¹ A pesar del bajo número de pacientes con anaplasia, esta condición mostró tener un gran impacto en la supervivencia general de la cohorte (Figura 2). Los pacientes con tumor de Wilms de histología favorable tuvieron una supervivencia de 89 %,

mientras los de histología desfavorable presentaron supervivencia general de 37.5 %.

La estrategia de tratamiento utilizada en nuestro centro para los pacientes de esta serie está basada en las recomendaciones del NWTS 4 y 5/COG, por tanto, la nefrectomía generalmente se realiza en el momento del diagnóstico. La quimioterapia neoadyuvante puede ser necesaria en ciertos escenarios clínicos como extensión del trombo tumoral por encima del nivel de las venas hepáticas, invasión tumoral directa que requiere extirpación del órgano, carga tumoral excesiva que resulta en un mal candidato quirúrgico y preocupación por la morbilidad quirúrgica y derrame tumoral intraoperatorio o residuo después de la resección. Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes informados se diagnosticaron en estadio avanzado, es coherente que al 31 % de los pacientes se les haya administrado quimioterapia neoadyuvante, como ha sido informado en otras series.^{9,20}

El objetivo de la ureteronefrectomía radical incluye la resección del tumor primario, la estadificación intraabdominal completa, incluyendo el muestreo ganglionar, y el suministro de tejido para completar la estratificación del riesgo clínico quirúrgico. Generalmente se ha reservado el uso de la cirugía conservadora de nefronas en el TW bilateral o recurrente. En el estudio de la serie presentada se realizó ureteronefrectomía radical al 96 % de los pacientes y solo dos pacientes fueron sometidos a cirugía ahorradora de nefronas por tumorectomía; uno de estos procedimientos correspondía a un paciente con compromiso bilateral.^{9,20}

Posterior a la realización del control local quirúrgico se realiza estadificación del paciente, y con esto se determina la quimioterapia adyuvante e indicación de radioterapia.^{20,21} La quimioterapia adyuvante fue administrada a todos los pacientes, excepto un paciente cuya familia se rehusó a recibir tratamiento.

De los 47 pacientes que recibieron radioterapia en nuestra serie, aproximadamente el 50% recibió radioterapia focalizada al flanco, y el resto de los pacientes recibió radioterapia abdominal total; además, un 8 % de pacientes recibió radioterapia pulmonar por metástasis.

Quisimos explorar si el tiempo de oportunidad del inicio de la radioterapia tuvo relación con las recaídas basándonos en los conceptos del COG, que orientaban a que el inicio de la radioterapia de la enfermedad retroperitoneal y abdominal debía realizarse antes de los primeros diez días del posoperatorio (actualmente la recomendación es de 14 días). Sin embargo, realizamos un análisis univariado con los pacientes que tenían indicación de radioterapia, y no encontramos diferencias con significancia estadística para presentar recaída en los que la radioterapia se inició después de 14 días (X^2 0.057 con una estimación del riesgo de 1.071 (IC95 % 0.607-1.892 para los que recibieron radioterapia antes de 14 días y 0.893 IC95 % 0.350-2.279 para quienes recibieron radioterapia después de 14 días).

Stokes *et al.* en 2018 en “A Report From the National Cancer Database”,²¹ publican la revisión de 1.488 pacientes con tumor de Wilms, en la que se demostró que el tiempo posoperatorio para el inicio de la radioterapia superior a 14 días en pacientes no metastásicos, se relaciona con un riesgo más alto de mortalidad.

Los resultados que presentamos muestran una incidencia acumulada de recaídas del 31 %. En contraste con lo informado por el estudio de Grundy *et al.*,²⁶ sobre factores pronósticos para niños con TW en recaída, el cual informa como sitio de recaída más frecuente el pulmonar, encontramos que la recaída fue más frecuente es el lecho tumoral original, seguido de las metástasis pulmonares y hepáticas (la Tabla 2 muestra los eventos, recaída y muerte de la serie). La frecuencia de recaídas encontrada es muy elevada, comparada con los informes

de países con altos niveles de ingresos, donde las recaídas son reportadas entre 15 a 17 % aproximadamente e incluso a la informada en países menos desarrollados de África como en el reporte de Chagaluka *et al.* con recaídas del 21 %.²² Pensamos que un factor determinante para esta diferencia es el estadio avanzado en el que llegan nuestros pacientes, lo que ha sido reportado desde los estudios del NWTS 2 y 3, y en países en desarrollo como la India.^{4,5} Por otro lado creemos que en ausencia de estudios genéticos y moleculares, la clasificación en grupos de riesgo basados en la histología y el estadio de la enfermedad puede ser insuficiente en la escogencia de los tratamientos, y algunos casos de comportamiento agresivo sean subtratados.

El tratamiento de los pacientes con tumor de Wilms menores de 15 años tratados en el INC con el protocolo NWTS 4 y 5 entre los años 2008 y 2018, permitió alcanzar una supervivencia general del 77.3 % y libre de evento del 62 %, con un promedio de seguimiento de 10.4 años (rango de 3.2 a 12.5 años). En la Figura 1 se muestran las curvas de supervivencia general y libre de evento y en la Tabla 3 las supervivencias por estadios de la enfermedad.

Los resultados muestran las supervivencias muy similares a lo informado en Colombia por Herrera-Toro *et al.* en un estudio observacional realizado en dos hospitales de alta complejidad, quienes informan supervivencia libre de recaída del 66 % (no se informa la supervivencia libre de evento) y supervivencia general a 9 años del 71%.²³ En la misma dirección Verman *et al.* informaron supervivencia libre de evento del 73 % y supervivencia general del 74 % a 5 años en la India.⁴

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra que es un estudio observacional, retrospectivo mediante revisión de historias clínicas, que lo hace sensible al sesgo de información; en segundo lugar, el tamaño de muestra

no permitió hacer un análisis multivariado para explorar los posibles factores pronósticos de la enfermedad que pudieron influenciar la incidencia de recaídas y la supervivencia.

Finalmente vemos con estos resultados una oportunidad para la institución y para el país de trabajar en la disponibilidad de pruebas genéticas y moleculares (ganancia de 1q y pérdida de heterocigosidad de 1p, 16q y 11p15; y la ganancia de 1q), que permitan caracterizar mejor la clasificación en grupos de riesgo, el pronóstico y, por supuesto, la adaptación de nuevos protocolos con estos desarrollos.²³⁻²⁷

De acuerdo con el *Childhood Cancer Survivor Study* las causas de mortalidad son la recaída de la enfermedad, las segundas neoplasias y la toxicidad; hallazgos similares a los encontrados en nuestro estudio.²⁸

Conclusión

En el Instituto Nacional de Cancerología la mayoría de los niños con WT ingresan en un estadio avanzado de la enfermedad. Aunque en un país con recursos económicos medios la supervivencia lograda con un tratamiento multidisciplinario es inferior a los países de altos ingresos, es razonablemente aceptable. En nuestro país se requiere un mejor desarrollo de pruebas diagnósticas para lograr tratamientos adaptados a riesgo más precisos.

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 colaboraron en la concepción y diseño del estudio, la adquisición y el análisis de los resultados, y en la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Biografía de autores

Amaranto Suarez Matos, Oncólogo Pediatra.

María Camila Suaza Vallejo, Hemato Oncóloga Pediatra.

Jorge Buitrago Escobar, Hemato Oncólogo Pediatra.

Eddie Pabón Sogamoso, Hemato Oncólogo Pediatra.

Nelson Mauricio Durán Ochoa, Especialista en Entrenamiento en Hemato Oncología Pediátrica.

Carlos Blanco, Cirujano Pediatra.

Juan Pablo Luengas Monroy, Cirujano Pediatra Oncólogo.

Referencias

1. Graf N, Bergeron C. Wilms and Other Renal Tumours. In: Caron HN, Biondi A, Boterberg T, Doz F. Editors. *Cancer in Children*. Seventh edition. New York: Oxford University Press; 2020. p. 231-240.
2. Vujanic GM, Chang KTE, Tanaka Y, Tsuzuky T. Nephroblastoma. In: WHO classification of tumor editorial board, editors. *Pediatric Tumours part B*. Fifth edition. Lyon: International agency for research on cancer; 2022. p. 697-701.
3. Globocan 2020 [Internet]. International Agency for Research on Cancer 2022. Disponible en: <http://gco.iarc.fr>

4. Fernandez CV, Geller JI, Ehrlich PF, Van den Heuvel-Eibrink M, Graf N, et al. Renal Tumors. In: Pizzo PA, Poplack DC, editors. Principles and Practices of Pediatric Oncology. Eighth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021. p. 673-689.
5. Verma, Nishant MD; Kumar, Archana MD. Clinicoepidemiological Profile and Outcome of Children With Wilms Tumor in a Developing Country. Journal of Pediatric Hematology/Oncology [Internet]. 2016;38(7):pe213-e216. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000603>
6. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. Med Pediatr Oncol [Internet]. 1993;21(3):172-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mpo.2950210305>.
7. Coppes MJ, Arnold M, Beckwith JB, Ritchey ML, D'Angio GJ, Green DM, Breslow NE. Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development: a report from the National Wilms Tumor Study Group. Cancer [Internet]. 1999 Apr 1;85(7):1616-25. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990401\)85:7<1616::aid-cn-cr26>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990401)85:7<1616::aid-cn-cr26>3.0.co;2-4)
8. Spreafico F, Fernandez CV, Brok J, et al. Wilms tumour. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2021;7(1):75. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00308-8>
9. Pater L, Melchior P, Rübe C, Cooper BT, et al. Wilms tumor. Pediatr Blood Cancer [Internet]. 2021;68 Suppl 2:e28257. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.28257>
10. Fernandez CV, Perlman EJ, Mullen EA, et al. Clinical Outcome and Biological Predictors of Relapse After Nephrectomy Only for Very Low-risk Wilms Tumor: A Report From Children's Oncology Group AREN0532. Ann Surg [Internet] 2017;265(4):835-840. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001716>
11. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. J Clin Oncol [Internet] 2006;24(15):2352-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.7852>
12. Fernandez CV, Mullen EA, Chi YY, et al. Outcome and Prognostic Factors in Stage III Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the Children's Oncology Group Study AREN0532. J Clin Oncol [Internet]. 2018;36(3):254-261. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7999> Erratum in: J Clin Oncol. 2019;37(29):2710
13. Dix DB, Seibel NL, Chi YY, et al. Treatment of Stage IV Favorable Histology Wilms Tumor With Lung Metastases: A Report From the Children's Oncology Group AREN0533 Study. J Clin Oncol [Internet]. 2018;36(16):1564-1570. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.1931>
14. Bhutani N, Kajal P, Sharma U. Many faces of Wilms Tumor: Recent advances and future directions. Ann Med Surg (Lond) [Internet]. 2021;64:102202. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102202>
15. Maciaszek JL, Oak N, Nichols KE. Recent advances in Wilms' tumor predisposition. Hum Mol Genet [Internet]. 2020;29(R2):R138-R149. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa091>
16. Pastore G, Znaor A, Spreafico F, et al. Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer [Internet] 2006;42(13):2103-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.05.010>
17. Charlton J, Irtan S, Bergeron C, Pritchard-Jones K. Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features. Expert Rev

- Mol Med [Internet]. 2017;19:e8. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/erm.2017.8>
18. Perlman EJ. Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. 2005;8(3):320-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10024-005-1156-7>
19. Vujančić GM, Gessler M, Ooms A et al. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol*. 2018;15(11):693-701
20. D'Angio GJ. The National Wilms Tumor Study: a 40 year perspective. *Lifetime Data Anal* [Internet]. 2007;13(4):463-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10985-007-9062-0>
21. Stokes CL, Stokes WA, Kalapurakal JA, et al. Timing of Radiation Therapy in Pediatric Wilms Tumor: A Report From the National Cancer Database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2018 Jun 1;101(2):453-461. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.01.110>
22. Chagaluka G, Paintsil V, Renner L, Weijers J, Chitsike I, Borgstein E, Kamiza S, Afungchwi GM, Kouya F, Hesseling P, Molyneux E, Israels T. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020;67(9):e28383. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.28383>
23. Herrera-Toro NH, Peña-Aguirre L, Arango-Rave ME. Tumor de Wilms: experiencia de 12 años en dos hospitales de alto nivel en Medellín, Colombia. *Iatreia* [Internet]. 2019;32(2):82-91. Disponible en: <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.13>
24. Gratias EJ, Dome JS, Jennings LJ, et al. Association of Chromosome 1q Gain With Inferior Survival in Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34(26):3189-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.1140>
25. Gadd S, Huff V, Skol AD, et al. Genetic changes associated with relapse in favorable histology Wilms tumor: A Children's Oncology Group AREN03B2 study. *Cell Rep Med* [Internet]. 2022;3(6):100644. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100644>
26. Grundy PE, Breslow NE, Li S, et al; National Wilms Tumor Study Group. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005;23(29):7312-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.2799>
27. Dix DB, Fernandez CV, Chi YY, et al. AREN0532 and AREN0533 study committees. Augmentation of Therapy for Combined Loss of Heterozygosity 1p and 16q in Favorable Histology Wilms Tumor: A Children's Oncology Group AREN0532 and AREN0533 Study Report. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019;37(30):2769-2777. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01972>
28. Weil BR, Murphy AJ, Liu Q, et al. Late Health Outcomes Among Survivors of Wilms Tumor Diagnosed Over Three Decades: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023;41(14):2638-2650. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02111>

Reacciones adversas hematológicas y cardíacas ante el primer esquema de quimioterapia en mujeres con cáncer de mama no metastásico

Hematologic and Cardiac Adverse Reactions to the First Chemotherapy Regimen in Women with Non-Metastatic Breast Cancer

»Andrés David Díaz Portilla¹



¹ Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS, Bogotá, Colombia

Recibido el 01 de septiembre de 2024; aceptado el 12 de marzo de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.720>

Resumen

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia maligna más prevalente y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial.¹ La efectividad del tratamiento depende del curso completo, pero las reacciones adversas a la quimioterapia pueden limitar el tratamiento, deteriorar la calidad de vida y disminuir la supervivencia. La evaluación de la incidencia y gravedad de estas reacciones es crucial para determinar el pronóstico. **Objetivo:** establecer la incidencia de reacciones adversas hematológicas y cardíacas de grado 1 a 5 en mujeres de 18 a 80 años con cáncer de mama no metastásico, ante el primer esquema de quimioterapia. **Método:** estudio cuantitativo, descriptivo, de cohorte única retrospectiva, de pacientes recién diagnosticadas con cáncer de mama en 2021 y 2022, y manejadas con su primer esquema de quimioterapia en una institución en Bogotá D.C. **Resultados:** se revisaron 295 historias clínicas de pacientes encontrando una incidencia global de reacciones adversas hematológicas del 94.24 % (IC95 % 90.97 %-96.37 %), y para el grado 3 y 4 de severidad, la incidencia fue de 31.20 % (IC95 % 26.20 %-36.70 %). La incidencia de cardiotoxicidad fue de 8.80 % (IC95 %: 5.50 %-12.10 %). **Discusión:** las reacciones adversas a la quimioterapia son frecuentes y requieren monitoreo cercano para evitar complicaciones. Identificar pacientes de alto riesgo antes de la quimioterapia puede tener un impacto significativo en los resultados clínicos y en los costos de atención.

* Autor para correspondencia: Andrés Díaz. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

Correo electrónico: andresddiazp@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.720>

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: neoplasias de la mama; quimioterapia; antineoplásicos; efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; cardiotoxicidad; farmacovigilancia.

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most prevalent malignant neoplasm and the leading cause of cancer-related death among women worldwide. The effectiveness of treatment depends on completing the full course; however, adverse reactions to chemotherapy can limit treatment, deteriorate quality of life, and decrease survival rates. Assessing the incidence and severity of these reactions is crucial for prognosis. **Objective:** To determine the incidence of grade 1 to 5 hematological and cardiac adverse reactions in women aged 18 to 80 years with non-metastatic breast cancer undergoing their first chemotherapy regimen. **Methods:** A quantitative, descriptive, single-cohort retrospective study was conducted on patients newly diagnosed with breast cancer in 2021 and 2022, who were managed with their first chemotherapy regimen at an institution in Bogotá D.C. **Results:** A total of 295 patient medical records were reviewed, revealing an overall incidence of hematological adverse reactions of 94,24% (95% CI: 90,97% - 96,37%), with an incidence of 31,20% (95% CI: 26,20% - 36,70%) for grade 3 and 4 severity. The incidence of cardiotoxicity was 8,80% (95% CI: 5,50% - 12,10%). **Discussion:** Adverse reactions to chemotherapy are frequent and necessitate close monitoring to prevent complications. Identifying high-risk patients before initiating chemotherapy can significantly improve clinical outcomes and reduce healthcare costs.

Keywords: breast neoplasms; antineoplastic combined chemotherapy protocols; antineoplastic agents; drug-related side effects and adverse reactions; cardiotoxicity; pharmacovigilance.

Introducción

El cáncer de mama es el tipo de neoplasia maligna más prevalente y la causa más común de defunción por cáncer en mujeres a nivel global y en Latinoamérica.¹ El tratamiento de esta enfermedad generalmente se basa en una combinación de intervenciones quirúrgicas, radioterapia y medicamentos tales como terapia hormonal, quimioterapia y/o terapia biológica dirigida.²

La quimioterapia desempeña un papel fundamental en la obtención de una supervivencia libre de enfermedad.³ Los medicamentos quimioterapéuticos ejercen su acción en una o múltiples etapas del ciclo celular, o en los mecanismos

que controlan la proliferación celular, con el objetivo de inducir la muerte de las células cancerosas. Sin embargo, estos tratamientos también afectan a las células no cancerosas, lo que puede llevar a efectos secundarios significativos.⁴

Los medicamentos usados en quimioterapia forman parte de los medicamentos mayormente asociados a reacciones adversas a medicamentos (RAM)⁵ y representan un problema significativo para los pacientes oncológicos, debido al deterioro en la calidad de vida,⁶ un mayor riesgo de hospitalización y un alto costo para las instituciones de salud.⁷ La aparición de RAM puede conllevar a la suspensión de la terapia o a una reducción de la intensidad de la dosis acumulada, lo cual se ha relacionado

con una mayor morbilidad, mayores tasas de hospitalizaciones y una menor supervivencia.⁸ Se ha estimado que aproximadamente el 23 % de las pacientes con cáncer de mama que son sometidas a quimioterapia, deben reducir la intensidad de la dosis o suspender su tratamiento debido a la aparición de RAM; las principales causas que se han relacionado corresponden a las toxicidades a nivel hematológico y cardíaco.⁸⁻¹¹

Con relación a los principales medicamentos usados en el manejo quimioterapéutico del cáncer de mama, las principales RAM documentadas incluyen mielosupresión, cardiotoxicidad, toxicidad gastrointestinal, toxicidad mucocutánea, neuropatía, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad.¹² La toxicidad hematológica se ha documentado con una frecuencia variable para grado ≥ 3 en pacientes con cáncer de mama, que se encuentra cercana al 25 % de las pacientes.¹³ Los factores de riesgo identificados incluyen los estadios II y III de la enfermedad, una duración planificada del tratamiento mayor a tres meses, niveles bajos de hemoglobina previo al tratamiento, una o más caídas en los últimos seis meses y la limitación para caminar.¹³ Así mismo, otros autores han encontrado que la neutropenia grado ≥ 3 es un predictor independiente de supervivencia libre de recaídas.¹⁴ En cuanto a la cardiotoxicidad en mujeres con cáncer de mama, se ha encontrado una frecuencia de eventos del 15 %, con un mayor riesgo en pacientes de edad avanzada, aquellas con estadios metastásicos y en manejo con trastuzumab concomitante con doxorrubicina.¹⁵ Otros estudios han encontrado factores de riesgo adicionales tales como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) basal < 55 %, un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m², diabetes mellitus, y alta exposición acumulada de antracilinas.¹⁶

El objetivo principal de este estudio fue establecer la incidencia de reacciones adversas

hematológicas y cardíacas de grado 1 a 5 en mujeres de 18 a 80 años con cáncer de mama en estadios no metastásicos, durante el primer esquema de quimioterapia.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio cuantitativo, observacional, longitudinal y descriptivo de una cohorte de pacientes con cáncer de mama, con recolección retrospectiva de los datos. Se incluyeron mujeres con cáncer de mama diagnosticadas entre el 1.º de enero de 2021 y el 31 de diciembre de 2022, con edades entre los 18 a 80 años, en estadios no metastásicos al momento del diagnóstico y que recibieron quimioterapia neoadyuvante o adyuvante por primera vez en una clínica de cuarto nivel de complejidad en Bogotá D.C., Colombia. Se excluyeron pacientes con antecedentes de quimioterapia previa, diagnóstico de más de un cáncer (segundo primario), historia clínica incompleta o inconsistente y patrones histológicos que sugieran un origen diferente a las células de la glándula mamaria. Se realizó un cálculo de muestra basado en proporciones mediante el uso de la herramienta EPIDAT en su versión 3.1 de código abierto. Teniendo en cuenta el estudio de Magnuson et al.,¹³ el cual reporta una incidencia de reacciones hematológicas grado ≥ 3 en pacientes con cáncer de mama manejadas con quimioterapia del 25.8%, considerando una precisión absoluta del 5 % y un nivel de confianza del 95 %, se estimó una muestra de 295 participantes. Se utilizó un muestreo por conveniencia de las historias clínicas que cumplieron con los criterios de selección. Se realizó la búsqueda y lectura de la historia clínica electrónica de las pacientes identificadas en la institución. El seguimiento de las historias clínicas comenzó desde el momento del diagnóstico y finalizó tras la conclusión del primer esquema de quimioterapia. Antes de cada ciclo y al finalizar el esquema de quimioterapia, se

evaluaron los resultados de ecocardiogramas y hemogramas de IV generación tomados en la institución.

Se consideró como reacción adversa el momento en que se presentó el menor conteo celular, el nivel más bajo de hemoglobina o la menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), medida por ecocardiograma durante el seguimiento. Durante el período de seguimiento se evaluaron las reacciones adversas mediante el algoritmo de causalidad de las reacciones adversas de la OMS¹⁷ y los grados de severidad según lo propone la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Versión 5.0, publicada en el año 2017.¹⁸

Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas, previa prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, se midieron las medidas de tendencia central (media, mediana) y sus respectivas medidas de dispersión (desviaciones estándar [DS], rango intercuartílico [RIC]), según correspondiera. Se realizó un análisis bivariado para explorar posibles relaciones no causales para las variables dependientes (reacciones adversas a quimioterapia) e independientes de interés. Para las variables cualitativas independientes, se realizó la prueba de X^2 y solo en circunstancias necesarias se realizó la prueba de Fisher. Se desarrolló el cálculo de riesgo relativo (RR), asociado a inter-

valos de confianza al 95 %, así mismo se calcularon Hazard Ratio (HR). Cuando el valor p fue inferior al error alfa (5 %), se consideró una significancia estadística. Finalmente, se llevó a cabo el desarrollo de un análisis multivariado por medio de una regresión logística binaria expresada en Odds Ratios (OR), con el fin de controlar los efectos de otras variables explicativas, confusoras o de interacción en las posibles relaciones exploradas. Los datos fueron recolectados en un formato de Excel y posteriormente los resultados se analizaron en software Jamovi Versión 2.2 de código abierto.

Resultados

Tras revisar 562 historias clínicas, se incluyeron 295 historias clínicas de pacientes en el estudio. El promedio de edad fue de 50.5 años (DS 10.9 años). El 84.10 % de las pacientes procedía del área urbana y el 35.59 % eran casadas. En cuanto al grado de escolaridad, el 29.49 % solo tenía estudios de primaria. Con referencia a los datos clínicos, la mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 26.70 kg/m² (RIC 23.90 kg/m² -29.40 kg/m²), siendo la principal clasificación nutricional “sobrepeso”, con el 45.76 % de los casos. Los antecedentes médicos más frecuentemente reportados fueron hipertensión arterial, seguida por dislipidemia e hipotiroidismo (ver Tabla 1).

Tabla 1.

Descripción de variables clínicas y sociodemográficas de las pacientes

Variables/Categorías	Número de pacientes	Porcentaje	IC95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Edad años*	M= 50.5	DE= 10.9		
Procedencia				
Rural	47	15.90 %	12.20 %	20.50 %
Urbana	248	84.10 %	79.50 %	87.80 %
Régimen de aseguramiento				
Subsidiado	40	13.60 %	10.10 %	17.90 %
Contributivo	255	86.40 %	82.10 %	89.90 %
Estado civil				
Soltera	69	23.39 %	18.92 %	28.54 %
Casada	105	35.59 %	30.35 %	41.21 %
Unión libre	82	27.80 %	22.99 %	33.17 %
Separada	25	8.47 %	5.81 %	12.21 %
Viuda	7	2.37 %	1.15 %	4.82 %
Sin dato	7	2.37 %		
Escolaridad				
Primaria	87	29.49 %	24.58 %	34.93 %
Secundaria	80	27.12 %	22.36 %	32.46 %
Técnico o tecnólogo	37	12.54 %	9.24 %	16.81 %
Universitario	38	12.88 %	9.53 %	17.19 %
Posgrado o superior	8	2.71 %	1.38 %	5.26 %
Sin dato	45	15.25 %		
Condición laboral				
Empleada	114	38.64 %	33.27 %	44.31 %
Desempleada	52	17.63 %	13.70 %	22.38 %
Independiente	56	18.98 %	14.92 %	23.85 %
Pensionada	10	3.39 %	1.85 %	6.13 %
Jubilada sin pensión	51	17.29 %	13.40 %	22.02 %
Sin dato	12	4.07 %		
Índice de masa corporal (IMC)*	Me= 26.70 kg/m ²	RIC= 23.90 kg/m ² - 29.40 kg/m ²		
Estado nutricional				
Bajo peso	2	0.68 %	0.19 %	2.44 %
Normal	92	31.19 %	26.17 %	36.69 %
Sobrepeso	135	45.76 %	40.17 %	51.47 %
Obesidad	66	22.37 %	17.99 %	27.47 %
Antecedentes				
Hipertensión arterial	61	20.70 %	16.40 %	25.70 %

Variables/Categorías	Número de pacientes	Porcentaje	IC95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Dislipidemia	34	11.50 %	8.37 %	15.70 %
Hipotiroidismo	33	11.20 %	8.08 %	15.30 %
Diabetes mellitus	24	8.14 %	5.53 %	11.80 %
Tabaquismo activo	10	3.39 %	1.85 %	6.13 %
Enfermedad autoinmune	8	2.71 %	1.38 %	5.26 %
Enfermedad pulmonar crónica	4	1.36 %	0.53 %	3.43 %
Enfermedad coronaria	3	1.02 %	0.35 %	2.95 %
Infección por VIH	2	0.68 %	0.19 %	2.44 %
Trastorno hemorrágico	2	0.68 %	0.19 %	2.44 %
Arritmias cardíacas	2	0.68 %	0.19 %	2.44 %
Epilepsia	1	0.34 %	0.06 %	1.89 %
Enfermedad renal crónica	1	0.34 %	0.06 %	1.89 %
Eventos trombóticos venosos o arteriales	1	0.34 %	0.06 %	1.89 %
Trastorno hematológico no oncológico	1	0.34 %	0.06 %	1.89 %
Cardiopatía estructural no isquémica	1	0.34 %	0.06 %	1.89 %

Nota: M= Media; DE= Desviación Estándar; Me= Mediana; RIC= Rango Intercuartílico.

* Test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov

En cuanto a los resultados relacionados con las características histopatológicas, el principal fue el patrón ductal, presente en el 88.81 % de los casos. Según la clasificación molecular, la mayor proporción de pacientes se encontró en

el Luminal B. Con relación al estadio clínico, el más frecuente este correspondió al estadio IIB con el 28.81 % (n= 85; IC95 % 23.94 %-34.23 %) (Ver Tabla 2).

Tabla 2.

Características histopatológicas y de estadificación de las pacientes con cáncer de mama

Variables/ Categorías	Número absoluto	Porcentaje	IC95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Patrón histológico				
Ductal	262	88.81 %	84.71 %	91.92 %
Lobulillar	15	5.08 %	3.11 %	8.22 %
Papilar	5	1.69 %	0.73 %	3.91 %
Apocrino	5	1.69 %	0.73 %	3.91 %
Mixto	3	1.02 %	0.35 %	2.95 %
Medular	2	0.68 %	0.19 %	2.44 %
Mucinoso	2	0.68 %	0.19 %	2.44 %
Metaplásico	1	0.34 %	0.06 %	1.89 %
Grado de diferenciación celular				
Grado 1	19	6.44 %	4.16 %	9.84 %
Grado 2	150	50.85 %	45.17 %	56.50 %
Grado 3	126	42.71 %	37.20 %	48.41 %
Receptor HER 2				
Positivo	95	32.20 %	27.10 %	37.70 %
Negativo	200	67.80 %	62.30 %	72.90 %
Receptor de estrógeno				
Positivo	210	71.20 %	65.80 %	76.10 %
Negativo	85	28.80 %	23.90 %	34.20 %
Receptor de progesterona				
Positivo	171	58.00 %	52.30 %	63.50 %
Negativo	124	42.00 %	36.50 %	47.70 %
KI-67*	Me=30.00 %	RIC= 20.00 %-60.00%		
0 % A 20 %	97	32.90 %	27.80 %	38.40 %
21 % A 100 %	198	67.10 %	61.60 %	72.20 %
Clasificación molecular				
Luminal A	35	11.86 %	8.66 %	16.10 %
Luminal B y HER 2 negativo	119	40.34 %	34.90 %	46.00 %
Luminal B y HER 2 positivo	60	20.34 %	16.10 %	25.30 %
Sobreexpresión de HER-2	35	11.86 %	8.66 %	16.10 %
Triple negativo	46	15.59 %	11.90 %	20.20 %

Variables/ Categorías	Número absoluto	Porcentaje	IC95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Estadio clínico				
IA	13	4.41 %	2.59 %	7.39 %
IB	4	1.36 %	0.53 %	3.43 %
IIA	71	24.07 %	19.54 %	29.26 %
IIB	85	28.81 %	23.94 %	34.23 %
IIIA	66	22.37 %	17.99 %	27.47 %
IIIB	47	15.93 %	12.20 %	20.54 %
IIIC	9	3.05 %	1.61 %	5.70 %

Nota: Me= Mediana; RIC= Rango Inter cuartílico.

* Test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov

Con relación al tratamiento, la mayoría de los casos recibió manejo en el contexto de neoadyuvancia (n= 236; 80.00 %; IC 95 %: 75.10%-84.20%). En cuanto a los esquemas de quimioterapia administrados, el principal esquema correspondió a AC-T (ciclofosfamida y doxorubicina, seguido de paclitaxel), utilizado en el 51.19 % de los casos (n= 151; IC 95 %: 45.50 %-58.84%). Este fue seguido por el esquema AC-TH (ciclofosfamida y doxorubicina, seguido de paclitaxel y trastuzumab), aplicado en el 22.03% de los casos (n= 65; IC 95 %: 17.68 %-27.11 %). En general, el 86.80 % de los esquemas iniciaron con AC (doxorubicina y ciclofosfamida). Al realizar el análisis

por grupo farmacológico, los taxanos fueron los más administrados, con una proporción del 94.58 % (n= 279; IC 95 %: 91.37%-96.63%) de las pacientes, siendo paclitaxel el más frecuentemente utilizado. En cuanto al uso de pegfilgrastim, este fue empleado en el 78.60 % de las pacientes (n= 232; IC 95 %: 73.60 %-82.90%), y en el 72.20 % (n= 213; IC 95 %: 68.80 %-77.00 %) se utilizó desde el primer ciclo de quimioterapia. Con relación a pembrolizumab, se encontró este medicamento asociado a un esquema de quimioterapia en una paciente con enfermedad localmente avanzada triple negativo (ver Tabla 3).

Tabla 3.

Descripción de tratamiento de las pacientes

Variables / Categorías	Número absoluto	Porcentaje	IC95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Tipo de tratamiento				
Neoadyuvante	236	80.00 %	75.10 %	84.20 %
Adyuvante	59	20.00 %	15.80 %	24.90 %
Nombre de esquema de quimioterapia				
AC → T (ciclofosfamida + doxorubicina → paclitaxel)	151	51.19 %	45.50 %	56.84 %
AC → TH (ciclofosfamida + doxorubicina → paclitaxel + trastuzumab)	65	22.03 %	17.68 %	27.11 %
AC → TC (ciclofosfamida + doxorubicina → carboplatino + paclitaxel)	18	6.10 %	3.89 %	9.44 %
AC (ciclofosfamida + doxorubicina)	12	4.07 %	2.34 %	6.97 %
TC → AC (carboplatino + paclitaxel → ciclofosfamida doxorubicina)	8	2.71 %	1.38 %	5.26 %
Otros esquemas de quimioterapia	41	13.90 %	10.40 %	18.30 %
Taxano	279	94.58 %	91.37 %	96.63 %
Tipo de taxano				
Docetaxel	12	4.30 %	2.48 %	7.37 %
Paclitaxel	267	95.70 %	92.60 %	97.50 %
Antraciclina (doxorubicina)	271	91.86 %	88.18 %	94.50 %
Dosis acumulada de doxorubicina*	Me= 400 mg	RIC= 376 mg - 412 mg		
Ciclofosfamida	274	92.88 %	89.36 %	95.30 %
Platinos (carboplatino)	37	12.50 %	9.24 %	16.80 %
Medicamento Anti HER 2	91	30.80 %	25.90 %	36.30 %
Tipo de medicamento Anti HER 2				
Trastuzumab	77	84.60 %	75.80 %	90.60 %
Trastuzumab + pertuzumab	13	14.30 %	8.54 %	22.90 %
Pertuzumab	1	1.10 %	0.19 %	5.96 %
Pembrolizumab	1	0.34 %	0.06 %	1.89 %
Pegfilgrastrim	232	78.60 %	73.60 %	82.90 %
Pegfilgrastrim desde el primer ciclo de quimioterapia	213	72.20 %	66.80 %	77.00 %

Nota: Me= Mediana; RIC= Rango Intercuartílico.

* Test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov

La incidencia de reacciones adversas hematológicas de cualquier grado de severidad fue del 94.24 % (n= 278; IC 95 %: 90.97 %-96.37 %). Con respecto a estas reacciones adversas hematológicas evaluadas, al menos una de grado 3 o

4 se presentó en el 31.20 % de los casos (n= 92; IC 95 %: 26.20 %-36.70 %). La descripción detallada de las reacciones adversas se encuentra en la Tabla 4.

Tabla 4.

Descripción de reacciones adversas evaluadas

Variables/Categorías	Número absoluto	Porcentaje	IC95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Reacción adversa hematológica	278	94.24%	90.97 %	96.37 %
Neutropenia febril	2	0.68%	0.19 %	2.44 %
Grado neutropenia febril				
Grado 3	2	100 %		
Casos de leucopenia	204	69.20 %	63.70 %	74.10 %
Valor leucopenia*	M= 2864/mm ³		DE= 983/mm ³	
Grado leucopenia				
Grado 1	101	49.50 %	42.70 %	56.30 %
Grado 2	62	30.40 %	24.50 %	37.00 %
Grado 3	32	15.70 %	11.30 %	21.30 %
Grado 4	9	4.40 %	2.34 %	8.17 %
Casos de neutropenia	218	73.90 %	68.60 %	78.60 %
Valor neutropenia*	M= 1312/mm ³		DE= 745/mm ³	
Grado neutropenia				
Grado 1	101	46.30 %	39.80 %	53.00 %
Grado 2	34	15.60 %	11.40 %	21.00 %
Grado 3	42	19.30 %	14.60 %	25.00 %
Grado 4	41	18.80 %	14.20 %	24.50 %
Casos de linfopenia	239	81.00 %	76.20 %	85.10 %
Valor linfopenia*	M= 940/mm ³		DE= 289/mm ³	
Grado linfopenia				
Grado 1	167	69.90 %	63.80 %	75.30 %
Grado 2	54	22.60 %	17.80 %	28.30 %
Grado 3	17	7.10 %	4.49 %	11.10 %
Grado 4	1	0.40 %	0.07 %	2.33 %
Casos de anemia	125	42.40 %	36.90 %	48.10 %
Valor de anemia*	M= 10.90 g/dl		DE= 0.84 g/dl	
Grado anemia				
Grado 1	113	90.40 %	84.00 %	94.40 %

Variables/Categorías	Número absoluto	Porcentaje	IC95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Grado 2	11	8.80 %	4.98 %	15.10 %
Grado 3	1	0.80 %	0.14 %	4.39 %
Casos de trombocitopenia	45	15.30 %	11.60 %	19.80 %
Valor de trombocitopenia*	M= 120.686/mm³	DE= 27.199/mm³		
Grado trombocitopenia				
Grado 1	42	93.33 %	82.10 %	97.70 %
Grado 2	2	4.44 %	1.23 %	14.80 %
Grado 3	1	2.22 %	0.39 %	11.60 %
Casos de cardiotoxicidad	26	8.81 %	6.09 %	12.60 %
Valor FEVI de cardiotoxicidad*	M= 59.00 %	RIC= (54.00 %-62.00 %)		
Grado cardiotoxicidad				
Grado 2	20	76.90 %	57.90 %	89.00 %
Grado 3	6	23.10 %	11.00 %	42.10 %

Nota: M= media; DE= Desviación Estándar.

* Test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov

Neutropenia febril

La neutropenia febril se evidenció únicamente en dos casos (0.68 %; IC 95 %: 0.19 %-2.44 %), ambos clasificados como de grado 3 (ver Tabla 4). Al realizar la evaluación de causalidad mediante el algoritmo de la OMS, estas reacciones

se catalogaron como “probables” (ver Tabla 5). La mediana de tiempo hasta la aparición de la neutropenia febril fue de 60 días (RIC: 55 días-65 días) a partir del inicio de la quimioterapia. Aunque los casos ocurrieron durante esquemas terapéuticos distintos, en ambos se presentó la reacción adversa durante la administración de paclitaxel.

Tabla 5.

Evaluación de reacciones adversas según algoritmo de causalidad de la OMS

Evaluación de causalidad	Neutropenia febril	Leucopenia	Neutropenia	Linfopenia	Anemia	Trombocitopenia	Cardiotoxicidad
Probable	2 100 %	138 67.65 %	147 67.44 %	152 63.60 %	83 66.40 %	27 60.00 %	11 42.30 %
Posible	0	66 32.35 %	71 32.56 %	87 36.40 %	42 33.60 %	18 40.00 %	15 57.70 %

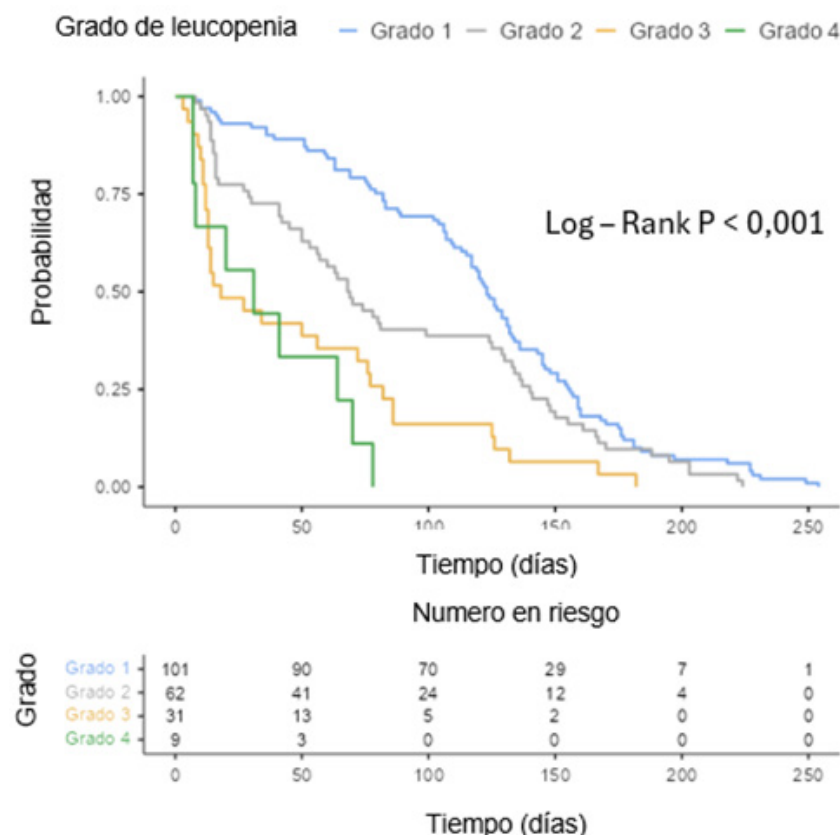
Leucopenia

La leucopenia se manifestó en el 69.20 % de las pacientes, siendo el grado 1 el más frecuente (ver Tabla 4). La media del conteo de leucocitos previa a la quimioterapia fue de $7.053/\text{mm}^3$ (DS: $1.792/\text{mm}^3$) y, en los casos de toxicidad, la media descendió a $2.864/\text{mm}^3$ (DS: $983/\text{mm}^3$). Según la clasificación de causalidad de la OMS, la mayoría de los casos se catalogaron como “probables” (ver Tabla 5). La mediana de tiempo hasta el evento fue de 88 días (RIC: 40 días-142 días). Al realizar la evaluación del tiempo hasta la aparición del evento según su clasificación de severidad, la Figura 1 evidencia que la mediana

de tiempo de grado 4 y grado 3 es significativamente menor que para grado 1, con un aumento en el riesgo (grado 3: HR 3.05 [IC 95 %: 2.02-4.62; $p < 0.001$] y grado 4: HR 5.48 [IC 95 %: 2.69-11.17; $p < 0.001$]). Tras realizar un análisis multivariado sobre la leucopenia de grado ≥ 3 , se demostró que las pacientes con función hepática alterada, evidenciada por ALT elevada (OR 5.04 [IC 95 %: 1.05-24.15]) y bilirrubina total elevada (OR 5.53 [IC 95 %: 1.31-23.35]) previo al inicio de la quimioterapia, se relacionaron con un mayor riesgo de estas reacciones. Por el contrario, las pacientes con estado nutricional clasificado como obesidad se relacionaron con un menor riesgo ante dicha reacción adversa (OR 0.44 [IC 95 %: 0.24-0.81]).

Figura 1.

Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta la aparición de leucopenia según el grado de severidad.



Nota: la mediana de tiempo hasta el evento fue de 123 días para el grado 1, 68 días para el grado 2, 18 días para el grado 3 y 31 días para el grado 4. Estos resultados se relacionaron con un aumento en el riesgo, medido por el Hazard Ratio (HR).

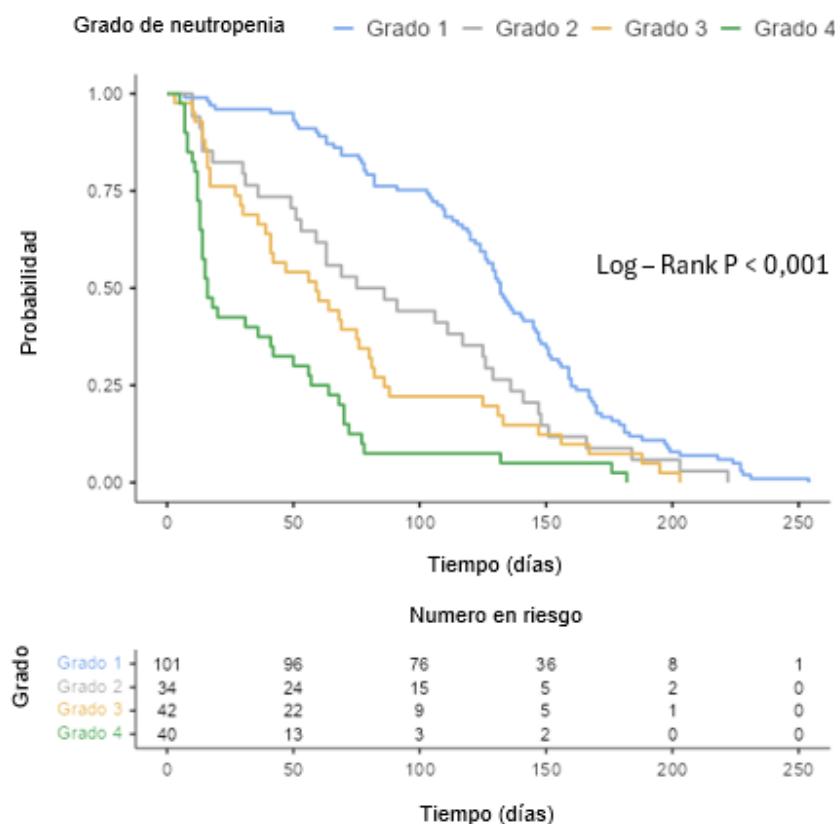
Neutropenia

La neutropenia se encontró en el 73.60 % de las pacientes, siendo el grado 1 de severidad el más frecuente (ver Tabla 4). Según la clasificación de causalidad de la OMS, la mayoría de los casos se catalogaron como “probables” (ver Tabla 5). La media del conteo de neutrófilos antes de la quimioterapia fue de 4.138/mm³ (DS 1.398/mm³), mientras que en los casos con neutropenia por toxicidad fue de 1.312/mm³ (DS 745/mm³). La mediana de tiempo hasta la aparición de neutropenia fue de 82 días (RIC 41 días-146 días). Al comparar el tiempo hasta la aparición

de neutropenia según el grado de severidad, se evidencia en la Figura 2 que la mediana de tiempo para la aparición de neutropenia de grado 4 y grado 3 es menor que para grado 1, con un aumento en el riesgo (grado 3: HR 2.26 [IC95 % 1.56-3.28; p <0.001] y grado 4: HR 4.62 [IC95 % 3.14-6.79; p <0.001]). Tras realizar un análisis multivariado de las neutropenias de grado ≥3, se logró establecer que el uso de pegfilgrastim se relacionó con un menor riesgo (OR 0.323 [IC95 % 0.151-0.690]), siendo este efecto aún mayor cuando el uso de pegfilgrastim se inició desde el primer ciclo del esquema de quimioterapia (OR 0.285 [IC95 % 0.155-0.524]).

Figura 2.

Curvas Kaplan-Meier del tiempo hasta la aparición de neutropenia según el grado de severidad.



Nota: la mediana de tiempo hasta el evento fue de 132 días para el grado 1, 80 días para el grado 2, 57 días para el grado 3 y 16 días para el grado 4. Estos resultados indican un aumento en el riesgo de neutropenia severa, reflejado en los valores de Hazard Ratio (HR) para los grados 3 y 4.

Linfopenia

La linfopenia se observó en el 80.70 % de los pacientes, siendo el grado 1 el más frecuente (ver Tabla 4). Según la clasificación de causalidad de la OMS, la mayoría de las reacciones adversas se catalogaron como “probable” (ver Tabla 5). La media del conteo de linfocitos en las pacientes al inicio de la quimioterapia fue de $2.171/\text{mm}^3$ (DS $680/\text{mm}^3$), mientras que la media del conteo en los casos de linfopenia por toxicidad fue de $940/\text{mm}^3$ (DS $289/\text{mm}^3$). La mediana de tiempo hasta la aparición de linfopenia fue de 95 días (RIC 63 días-129 días). Al evaluar el tiempo hasta la aparición de la linfopenia según su severidad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El análisis multivariado mostró que la linfopenia previa al inicio de la quimioterapia se relacionó con un mayor riesgo de esta reacción adversa (OR 4.39; IC95 % 1.01-19.27). Al realizar un análisis específico para linfopenia de grado ≥ 3 , se encontró que el antecedente de dislipidemia (OR 8.40; IC95 % 2.14-32.88), la linfopenia previa al inicio de la quimioterapia (OR 10.63; IC95 % 3.26-34.57) y la bilirrubina total elevada (OR 7.4; IC95 % 1.4-39.9) se relacionaron con un mayor riesgo de linfopenia de mayor severidad.

Anemia

La anemia se presentó en el 42.4 % de las pacientes, siendo la mayoría de los casos clasificados como grado 1 (ver Tabla 4). Según la clasificación de causalidad de la OMS, la mayoría de los casos se catalogaron como “probables” (ver Tabla 5). Antes del tratamiento, la media de hemoglobina fue de 14.40 g/dl (DS 1.19 g/dl), mientras que en los casos de anemia por toxicidad, el nivel promedio fue de 10.9 g/dl (DS 8.4 g/dl). La mediana de tiempo hasta la aparición de anemia fue de 93 días (RIC 63 días-137 días). Al evaluar el tiempo de aparición de la anemia según el grado de severidad, se evidenció que no hay diferencias estadísticamente significativas. El análisis multivariado demostró que

tener anemia antes del inicio de la quimioterapia (OR 5.48; IC95 % 1.08-27.79) se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar anemia tras la quimioterapia.

Trombocitopenia

La trombocitopenia se presentó en el 15.30 % de los casos, siendo la mayoría de ellos clasificados como grado 1 de severidad (ver Tabla 4). Según la clasificación de causalidad de la OMS, la mayoría de las reacciones de trombocitopenia se catalogaron como “probables” (ver Tabla 5). El conteo plaquetario promedio antes del tratamiento fue de $277.575/\text{mm}^3$ (DS $65.406/\text{mm}^3$), mientras que el promedio de plaquetas en los casos de toxicidad fue de $120.686/\text{mm}^3$ (DS $27.199/\text{mm}^3$). La mediana de tiempo hasta la aparición de trombocitopenia fue de 70 días (RIC 31 días-154 días). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta el evento según el grado de severidad. El análisis multivariado evidenció una relación de mayor riesgo con el antecedente de dislipidemia (OR 3.26; IC95 % 1.11-9.56) y niveles alterados de bilirrubina total antes del inicio del tratamiento (OR 12.16; IC95 % 2.60-56.79).

Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad se encontró en un 8.80 % de los casos ($n=26$; IC95 % 6.00 %-12.60 %), siendo la mayoría de ellos clasificados como grado 2 (ver Tabla 4). Según la evaluación de causalidad utilizando la escala de la OMS, la mayoría de los casos se catalogaron como “posibles” (ver Tabla 5). La mediana de la FEVI antes del tratamiento fue de 64.00 % (RIC 60.00 %-68.00 %), mientras que en los casos que presentaron cardiotoxicidad, la mediana de la FEVI fue de 59 % (RIC 54.00 %-62.00 %). El análisis multivariado reveló que el antecedente de enfermedad coronaria (OR 142.85; IC95 % 1.48-13746.7) y el uso de un medicamento contra el receptor HER 2 (OR 14.78; IC95 % 4.67-46.78) se relacionaron con un aumento en el riesgo de cardiotoxicidad.

Durante el seguimiento, dos pacientes (0.67 %) suspendieron de forma prematura la quimioterapia debido a la cardiotoxicidad.

Discusión

Las reacciones adversas a la quimioterapia son comunes en pacientes con cáncer de mama debido a sus efectos en células no neoplásicas. Por ello, estas pacientes requieren una monitorización constante por parte del equipo de salud antes de cada ciclo de quimioterapia. Es esencial que el equipo tratante tenga un conocimiento integral de cada paciente, ya que una evaluación de los riesgos particulares puede reducir las hospitalizaciones, retrasos en los ciclos de quimioterapia o suspensiones prematuras, factores que pueden afectar el pronóstico y la calidad de vida de las pacientes.⁶

En este estudio se observó que más del 90 % de las pacientes presentó reacciones adversas hematológicas, con un 31 % de casos de severidad grado 3 y 4, comparable a estudios previos como los de Magnuson *et al.*¹³ y Nguyen *et al.*¹⁹ En cuanto a la cardiotoxicidad, se reportó una incidencia del 8.80 %, menor al 15 % mencionado por Cho *et al.*,¹⁵ lo cual podría deberse a diferencias en los periodos de seguimiento y a los esquemas de quimioterapia evaluados.

El uso de pegfilgrastrim no fue universal en los esquemas de agentes citotóxicos administrados, y aproximadamente una quinta parte de las pacientes no recibió este medicamento. Su uso disminuyó el riesgo de neutropenia \geq grado 3, este resultado se relaciona a lo mencionado en otros estudios en donde pegfilgrastrim se relacionó a una menor proporción de retrasos en el tratamiento a causa de neutropenia.²⁰ Por ello, los resultados del presente estudio resaltan la importancia del uso de pegfilgrastrim profiláctico, basado en el cumplimiento de las recomendaciones dadas por la Sociedad

Europea de Oncología Médica (*European Society for Medical Oncology ESMO*).²¹

Las reacciones adversas hematológicas \geq grado 3 fueron más frecuentes en leucopenias y neutropenias y menos comunes en anemia y trombocitopenia. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas reacciones fue cercana a los tres meses desde el inicio de la quimioterapia, siendo más tempranas para leucopenia y neutropenia de mayor gravedad. Lo anterior puede deberse a un mayor compromiso a nivel de la médula ósea de los precursores celulares,²² lo cual implica una mayor supervisión y control por parte del equipo de salud durante los primeros meses de tratamiento. Por otro lado, la neutropenia febril se presentó en menos del 1 % de los casos, generalmente durante la administración de taxanos. Esta información es concordante con la literatura que reporta una frecuencia menor al 2 %, y el mayor riesgo se encuentra en los esquemas de tratamiento que incluyen taxano tipo docetaxel.²³

Es crucial establecer el estado de la paciente antes de iniciar la quimioterapia mediante listas de chequeo, considerando parámetros como los conteos celulares, nivel de hemoglobina y porcentaje de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Estos hallazgos han sido demostrados en otros estudios, donde valores más bajos de hemoglobina se relacionan con una mayor incidencia de anemia por toxicidad de la quimioterapia.^{13,20} Asimismo, las pruebas de función hepática previas a la quimioterapia deben ser evaluadas debido a su relación con un mayor riesgo de aparición de reacciones adversas, lo cual puede estar relacionado con el compromiso en la farmacocinética de los medicamentos quimioterapéuticos y los cambios en el metabolismo.

En el estudio se observó que el 68.13 % de las pacientes presentaba sobrepeso u obesidad, asimismo, se encontró que la obesidad se relacionaba con un menor riesgo de leucopenia,

posiblemente debido a la reducción empírica de la dosis en pacientes obesas (también conocida como “limitación de dosis”).²⁴ Además, la obesidad puede afectar la farmacocinética de la quimioterapia, alterando la exposición al fármaco por el aumento en la cantidad de grasa y cambios en el flujo sanguíneo, volumen de distribución y aclaramiento.¹⁴ Esto subraya la necesidad de investigar con mayor profundidad sobre los perfiles farmacocinéticos en pacientes obesas. También se observó que la dislipidemia se relacionó con mayor riesgo de trombocitopenia y linfopenia ≥ 3 , probablemente debido a interacciones farmacológicas entre estatinas y taxanos, que aumentan la concentración plasmática de paclitaxel, dado que este último se cataliza mediante isoenzimas CYP3A4.²⁵

En cuanto a la cardiotoxicidad, se halló que la enfermedad coronaria y el uso de medicamentos contra el receptor HER2 estuvieron relacionados con su aparición, lo cual ya ha sido documentado en otros estudios.¹⁵ Esta toxicidad obligó a que dos pacientes suspendieran prematuramente la quimioterapia, afectando negativamente su pronóstico. Esto refuerza la recomendación de la guía europea de cardiología de realizar una estratificación de riesgo previo al inicio del tratamiento quimioterapéutico, a través de estudios como ecocardiograma, electrocardiograma y biomarcadores según el riesgo. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología recomienda un ecocardiograma basal antes de iniciar quimioterapia con antraciclinas y otro en los doce meses posteriores. En pacientes de alto riesgo, se sugiere un ecocardiograma cada dos ciclos y a los tres meses de finalizar el tratamiento, junto con biomarcadores. Para terapias dirigidas al HER-2, como trastuzumab, se recomienda un ecocardiograma basal, seguido de controles cada tres meses y durante el primer año tras finalizar el tratamiento.²⁶

Este estudio ofrece una comprensión detallada del comportamiento de las reacciones adversas en mujeres con cáncer de mama en Colombia. Proporciona información sobre las características y tiempos de aparición de las reacciones adversas, y destaca situaciones clínicas que deben ser consideradas por el equipo de salud para gestionar riesgos e intervenir oportunamente.

Las limitaciones del presente estudio se deben a su realización en una única institución, lo que podría introducir sesgos al no incluir población de otras áreas geográficas o instituciones. Además, hubo información sociodemográfica incompleta para algunas pacientes. Por otro lado, ya que una parte importante de la población se encontraba en sobrepeso u obesidad, esto podía generar limitaciones técnicas en la obtención e interpretación de imágenes ecocardiográficas.²⁷ La falta de ecocardiogramas posteriores a la quimioterapia en algunas pacientes y la no utilización de otros métodos para evaluar cardiotoxicidad, pueden haber llevado a un subdiagnóstico de esta reacción adversa.

Conclusiones

En conclusión, una evaluación integral y un seguimiento continuo de las pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia, son indispensables en la gestión del riesgo relacionado con las reacciones adversas secundarias al tratamiento. Esto es fundamental para evitar retrasos en la aplicación de los ciclos de quimioterapia, suspensiones prematuras u hospitalizaciones para controlar estos efectos, las cuales podrían comprometer el pronóstico de las pacientes.

Identificar a las pacientes con mayor riesgo antes de la quimioterapia, utilizando sus características clínicas y sociodemográficas, puede tener un impacto clínico significativo y reducir los costos asociados a la atención en salud. Es crucial proporcionar información clara y detallada a las pacientes sobre las reacciones adversas de cada esquema quimioterapéutico y asegurar una adecuada intervención ante los riesgos evidentes en la evaluación individual de cada paciente.

Aspectos éticos

Protección de personas y animales: el autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos: el autor declara que ha seguido los protocolos de protección de datos personales de las pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: el autor ha obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos. El consentimiento informado de las pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Agradecimientos

A la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) por el apoyo brindado en el desarrollo del trabajo.

Fuente de financiación

Esta investigación no recibió ninguna financiación específica de agencias del sector público, comercial o con fines de lucro.

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés.

Biografía del autor

Andrés David Díaz Portilla, Médico Especialista en Epidemiología, MSc en Farmacología Clínica.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021;71(3):209-49. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2024;35(2):159-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>
3. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2020;50(3):225-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>
4. Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 - Cytotoxics. *Eur J Cancer* [Internet]. 2014;50(12):2010-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.04.014>
5. Chopra D, Rehan HS, Sharma V, Mishra R. Chemotherapy-induced adverse drug reactions in oncology patients: A prospective observational survey. *Indian J Med Paediatr Oncol* [Internet]. 2016;37(1):42-6. Disponible

- en: <https://doi.org/10.4103/0971-5851.177015>
6. Prieto-Callejero B, Rivera F, Fagundo-Rivera J, Romero A, Romero-Martín M, Gómez-Salgado J, et al. Relationship between chemotherapy-induced adverse reactions and health-related quality of life in patients with breast cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020;99(33):e21695. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021695>
 7. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and Cost of Chemotherapy-Related Serious Adverse Effects in a Population Sample of Women With Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2006;98(16):1108-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJJ305>
 8. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, Defelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score. *Cancer* [Internet]. 2012;118(13):3377-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.26646>
 9. Zanuso V, Fregoni V, Gervaso L. Side effects of adjuvant chemotherapy and their impact on outcome in elderly breast cancer patients: a cohort study. *Futur Sci OA* [Internet]. 2020;6(9). Disponible en: <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0076>
 10. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in nodepositive breast cancer. *NEJM* [Internet]. 1995;332(14):1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199504063321401>
 11. Veitch Z, Khan OF, Tilley D, Tang PA, Ribnikar D, Stewart DA, et al. Impact of cumulative chemotherapy dose on survival with adjuvant FEC-D chemotherapy for breast cancer. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2019;17(8):957-67. Disponible en: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7286>
 12. Anjum F, Razvi N, Saeed U. Effects of Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Natl J Heal Sci* [Internet]. 2017;2(2):67-74. Disponible en: <https://doi.org/10.21089/njhs.22.0067>
 13. Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, Tew WP, Klepin HD, Wildes TM, et al. Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(6):608-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02063>
 14. Abraham JE, Hiller L, Dorling L, Vallier AL, Dunn J, Bowden S, et al. A nested cohort study of 6,248 early breast cancer patients treated in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy trials investigating the prognostic value of chemotherapy-related toxicities. *BMC Med* [Internet]. 2015;13(1):1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0547-5>
 15. Cho H, Lee S, Sim SH, Park IH, Lee KS, Kwak MH, et al. Cumulative incidence of chemotherapy-induced cardiotoxicity during a 2-year follow-up period in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020;182(2):333-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05703-5>
 16. Eiger D, Pondé NF, Agbor-Tarh D, Moreno-Aspitia A, Piccart M, Hilbers FS, et al. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Br J Cancer* [Internet]. 2020;122(10):1453-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0786-x>
 17. Hire RC, Kinage PJ, Gaikwad NN. Review Article Causality Assessment in Pharmacovigilance: A Step Towards Quality Care. *Sch J Appl Med Sci* [Internet]. 2013;1(5):386-

92. Disponible en: <https://doi.org/10.36347/sjams.2013.v01i05.008>
18. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2017. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
19. Nguyen SM, Pham AT, Nguyen LM, Cai H, Tran T V., Shu XO, et al. Chemotherapy-Induced Toxicities and Their Associations with Clinical and Non-Clinical Factors among Breast Cancer Patients in Vietnam. *Curr Oncol* [Internet]. 2022;29(11):8269-84. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/curroncol29110653>
20. Gadisa DA, Assefa M, Tefera GM, Yimer G. Patterns of Anthracycline-Based Chemotherapy-Induced Adverse Drug Reactions and Their Impact on Relative Dose Intensity among Women with Breast Cancer in Ethiopia: A Prospective Observational Study. *J Oncol* [Internet]. 2020;2020:1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/2636514>
21. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* [Internet]. 2010;21(SUPPL. 5):v248-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq195>
22. Gao A, Zhang L, Zhong D. Chemotherapy-induced thrombocytopenia: literature review. *Discov Oncol* [Internet]. 2023;14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12672-023-00616-3>
23. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33(28):3199-212. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488>
24. Carroll J, Protani M, Walpole E, Martin JH. Effect of obesity on toxicity in women treated with adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: A systematic review. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2012;136(2):323-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/S10549-012-2213-3>
25. Drug Interactions results - Paclitaxel [Internet]. Micromedex. Disponible en: <https://www-micromedexsolutions-com.fucsalud.basesdedatosezproxy.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>
26. Pudil R, Danzig V, Veselý J, Málek F, Táborský M, Elbl L, 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). *Cor Vasa* [Internet]. 2023;65(2):350-434. Disponible en: <https://doi.org/10.33678/cor.2023.032>
27. Singh M, Sethi A, Mishra AK, Subrayappa NK, Stapleton DD, Pellikka PA. Echocardiographic Imaging Challenges in Obesity: Guideline Recommendations and Limitations of Adjusting to Body Size. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020;9(2):1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014609>

Caracterización de variantes en el exón 28 del gen VWF y su correlación genotipo-fenotipo en una muestra de pacientes con enfermedad de Von Willebrand tipo 2

Characterization of variants in exon 28 of the VWF gene and their genotype-phenotype correlation in a sample of patients with von Willebrand disease type 2.

» Laura Katherine Parada Ferro¹



» Adriana Linares Ballesteros²



» Claudia Patricia Casas Patarroyo²



» Andrea Dadeiba Rodríguez Fiquitiva²

» Claudia Suárez Molano^{2,4}

» Luz Karime Yunis Hazbun^{1,3}



» Juan José Yunis Londoño^{1,3}



¹ Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

² Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá, Colombia.

³ Instituto de Genética Servicios Médicos Yunis Turbay y Ca. SAS, Bogotá, Colombia.

Recibido el 03 de enero de 2025, aceptado el 13 de mayo de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.729>

Resumen

Introducción: la enfermedad de Von Willebrand es la coagulopatía hereditaria más común en la población, el abordaje del análisis molecular como apoyo diagnóstico ha sido limitado en la enfermedad de Von Willebrand (EvW) de tipo 2. El objetivo de este estudio es caracterizar las variantes en el exón 28 del gen VWF y realizar la correlación genotipo-fenotipo en una muestra de pacientes con EvW tipo 2. **Métodos:** se analizaron 20 muestras de pacientes previamente diagnosticados con EvW tipo 2 con edades entre 8 y 56 años. Se realizó análisis del Exón 28 del gen VWF, por amplificación, verificación por electroforesis en geles de agarosa y secuenciación con el Kit *Big Dye Terminator V3.1*. **Resultados:** se identificó la variante patogénica en 15 (88.2%) pacientes no relacionados. La variante p.Gly1609Arg fue identificada en el 52.9% de los pacientes analizados (n=9) sola o en combinación, seguido en frecuencia por p.Ile1425Phe (n=3), y p.Ala1437Thr (n=3) sola o en combinación, un paciente con p.Arg1597Trp y otro con p.Arg1334Trp. Adicionalmente, en el 31.6% (n=6) de los pacientes se

* **Autor para correspondencia:** Laura K. Parada. Departamento de Patología, Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia.

Correo electrónico: laura.parada.23@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.729>

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/>

identificaron dos variantes patogénicas (dos pacientes con p.Gly1609Arg/p.Ala1437Thr; un paciente p.Gly1609Arg/p.Ser1506Leu; un paciente p.Gly1609Arg/p.Arg1597Trp; un paciente p.Gly1609Arg/p.Val1279Phe; y un paciente p.Ile1628Thr/p.Ser1325Phe). No se identificó variante en dos pacientes (11.8%). Se pudo reclasificar el subtipo EvW tipo 2 en el 40% (n=8) de pacientes. **Conclusiones:** este es el primer estudio realizado en Colombia que permite identificar la causa genética de EvW, mediante la secuenciación de exones específicos en una cohorte de seguimiento.

Palabras Clave: enfermedad de Von Willebrand tipo 2; variantes genéticas; exones; genotipo; fenotipo; Colombia.

Abstract

Introduction Von Willebrand's disease is the most common hereditary coagulopathy in the population, the approach of molecular analysis as diagnostic support has been little. EvW type 2. The aim of this study is to characterize variants in exon 28 of the VWF gene and to perform genotype-phenotype correlation in a sample of patients with type 2 VWD. **Methods:** 20 samples from patients previously diagnosed with VWD were analyzed. Von Willebrand disease type 2 with ages between 8 and 56 years. Analysis of Exon 28 of the VWF gene was performed, by amplification, verification by electrophoresis in agarose gels and sequencing with the Big Dye Terminator V3.1 Kit. **Results:** The pathogenic variant was identified in 15 (88.2%) unrelated patients. The p.Gly1609Arg variant was identified in 52.9% of the patients analyzed (n=9) alone or in combination, followed in frequency by p.Ile1425Phe (n=3), and p.Ala1437Thr (n=3) alone or in combination, 1 patient with p.Arg1597Trp and another with p.Arg1334Trp. Additionally, two pathogenic variants were identified in 31.6% (n=6) of patients (2 patients with p.Gly1609Arg/p.Ala1437Thr; 1 patient p.Gly1609Arg/p.Ser1506Leu; 1 patient p.Gly1609Arg/p.Arg1597Trp; 1 patient p.Gly1609Arg/p.Val1279Phe; and 1 patient p.Ile1628Thr/p.Ser1325Phe). No variant was identified in 2 patients (11.8%). It was possible to reclassify the EvW type 2 subtype in 40% (n=8) of patients. **Conclusions:** This is the first study performed in the country, which allowed the identification of the genetic cause of EvW for the first time in Colombia by sequencing specific exons in a follow-up cohort.

Keywords: Von Willebrand disease type 2; genetic variants; exons; genotype; phenotype; Colombia.

Introducción

La enfermedad de Von Willebrand (EvW) es la coagulopatía hereditaria más común en la población y afecta sin distinción a ambos sexos. En esta enfermedad los pacientes presentan diferentes manifestaciones de sangrados debido a niveles bajos o disfunción del factor

von Willebrand (vWF).^{1,2} Su prevalencia a nivel mundial se estima en 1 por cada 1.000 nacidos vivos, no obstante, este dato está en constante verificación derivado del subregistro y las barreras diagnósticas que se presentan en los laboratorios a nivel global.^{3,4} Se han reportado otras incidencias de acuerdo con estimaciones multinacionales de la EvW procedentes de estudios transversales y entes mundiales, y de un

estudio transversal, la Encuesta Mundial Anual de 2023 de la Federación Mundial de Hemofilia, que arrojó una estimación de 1.5 por 100.000 basada en el número de pacientes.⁵

Esta condición se clasifica en tres tipos de acuerdo a la deficiencia presentada: cuantitativa (tipos 1 y 3) o cualitativa (tipo 2).⁶ Las personas con EvW presentan sangrados mucocutáneos prolongados como epistaxis, sangrado de las encías, equimosis, sangrado en procedimientos dentales, menstruación excesiva, entre otros, los cuales pueden ser leves y moderados; pocas veces son severos según el defecto en el vWF o en los niveles de FVIII:C. En mujeres puede sospecharse en caso de sangrado menstrual excesivo, sangrados posparto y folículos hemorrágicos en el momento de la ovulación. La enfermedad también se caracteriza por la presencia de sangrados mayores como la hemartrosis, y hemorragias musculares o cerebrales en fenotipos severos (tipo 3).^{2,3}

El diagnóstico clínico puede sospecharse utilizando el *Bleeding Assessment Tool (BAT)* y se confirma con pruebas de laboratorio específicas para la correcta clasificación de los subtipos 2 (2A, 2B, 2M y 2N), los cuales pueden presentar patrones similares entre sí se requiere de estudios moleculares y estudios fenotípicos adicionales, sin embargo, en algunos pacientes no puede ser conclusivo.^{7,8}

Más de 700 variantes han sido relacionadas con la EvW en la base de datos de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). Al realizar la búsqueda en otras bases como la *European Association for Hemophilia and Allied Disorders (EAHAD)* se encuentran alrededor de 1.000 variantes del gen VWF, entre las que se pueden encontrar variantes *missense*, *deleciones*, *duplicaciones*, *inserciones*, *nonsense* y *frameshift*.⁹

El gen VWF tiene una longitud de 178 Kb con 52 exones, este codifica para una proteína de 2813 aminoácidos con 15 dominios funcionales. El exón 28 es el más grande del gen con aproximadamente 1379 pb; en este exón la mayoría de variantes reportadas son para la EvW tipo 2, las demás variantes han sido reportados en los exones 17,18, y 20. La gran variabilidad en las condiciones fisiológicas inherentes a cada paciente (fases de la menstruación, ejercicio, inflamación o fiebre) dificultan la identificación y clasificación de los subtipos 2A, 2B, 2M y 2N.^{10,11}

En la actualidad, existen varios métodos moleculares que permiten la identificación de las variantes presentes en el gen VWF, sin embargo, debido a su gran tamaño las tecnologías de mayor uso como la secuenciación de próxima generación (NGS) tiene un costo elevado (aproximadamente USD 795.00), por tal razón, se han propuesto diferentes estrategias para abordar el análisis del gen, como realizar la identificación de variantes de acuerdo con el subtipo de EvW. En el caso de la EvW tipo 2 no es necesario el análisis de toda la secuencia codificante, sino de los exones que codifican los dominios funcionales implicados en los distintos fenotipos, siendo los exones 17, 18, 20 y 28 los más estudiados y principalmente el exón 28 ya que la mayoría de las variantes patogénicas reportadas en las bases de datos se encuentran distribuidas a lo largo de este exón.¹²⁻¹⁴ En el año 2021 las guías diagnósticas para la EvW recomiendan el uso de pruebas genéticas para discernir entre los subtipos de la EvW tipo 2, diferenciar el tipo 2N de una hemofilia A o descartar la implicación de otros genes relacionados.¹⁵

La secuenciación Sanger de estos exones es una opción económica (aproximadamente USD 245) y sencilla para identificar las variantes. En el presente estudio se empleó una metodología basada en amplificación por PCR seguida de secuenciación mediante *Big Dye terminators* en

el exón 28, para la identificación de variantes en una muestra de pacientes con EvW tipo 2; esto con el fin de realizar una correlación genotipo-fenotipo y así poder guiar el diagnóstico y brindar una asesoría genética adecuada a cada paciente. Adicionalmente se pretende comparar los hallazgos con estudios realizados a nivel mundial y analizar el comportamiento de este gen en una muestra de nuestra población.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo transversal de cohorte

Pacientes

La muestra analizada corresponde a 20 pacientes con diagnóstico clínico y de laboratorio confirmado de enfermedad de Von Willebrand tipo 2, que asisten a la consulta de hematología de la Clínica Infantil Colsubsidio en la ciudad de Bogotá. Se trata de una muestra a conveniencia por la disponibilidad de los pacientes con el diagnóstico de enfermedad de Von Willebrand tipo 2.

Previo consentimiento se obtuvieron muestras de sangre periférica, se recolectaron 4 ml de sangre en tubo tapa lila con anticoagulante EDTA (ácido etilendiaminotetraacético). En las historias clínicas fueron consultados datos de resultados de laboratorio para las pruebas de laboratorio vWF Ag UI/dL, vWF: Rco UI/dL, vWF: RCo/FvW Ag, FVIII UI/dL y determinación de multímeros.

El estudio fue aprobado por los comités de ética de la Clínica Infantil Colsubsidio (Número de aval: 306-1 2021) y de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia (Acta 012 B.FM.1.002-CE-0109-22). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Aislamiento de ADN y Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

Se realizó el aislamiento de ADN a partir de 200µL de sangre periférica y se utilizó el kit QIAamp® DNA Mini and Blood Mini siguiendo las especificaciones del fabricante. Se realizó un PCR. El programa del termociclador: desnaturalización 95 °C por 5 min, 29 ciclos 95 °C por 30 seg, 60 °C por 30 seg, 72 °C por 1 min y extensión 72 °C por 5 min. Los productos de la PCR se purificaron utilizando el PCR Purification kit de Invitrogen siguiendo las recomendaciones del fabricante. Para la amplificación por PCR, se utilizaron los primers descritos Freitas *et al.*,¹⁶ a los cuales se les realizaron algunas modificaciones para optimizar la amplificación por PCR. En los pacientes a quienes no se les encontró variantes en el exón 28, se realizó amplificación y secuenciación de los exones 18 y 20.

Análisis de Secuencia

Se utilizaron entre 5-10 ng de fragmentos de PCR purificados para la secuenciación con el BigDye 3.1 terminator cycle sequencing kit. Los productos de reacción de secuencia se purificaron mediante el kit Xterminator de Applied Biosystems, previo a su análisis por electroforesis capilar en un equipo ABI 3500 con capilar de 50 cms y POP7. Para realizar el análisis de las secuencias e identificación de las variantes se utilizó el programas SeqScape V2.7 (applied Biosystems), comparando las secuencias con la secuencia de referencia: NG_009072.2 (Homo sapiens von Willebrand factor (VWF), RefSeq-Gene (LRG_587) on chromosome 12) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se realizó la descripción de las variantes genéticas encontradas y frecuencia en la muestra analizada y posteriormente se realizó la comparación de variantes encontradas con las bases de datos EAHAD, VARSOME, GNOMAD, y ClinVar, y con otros estudios. Las variantes se reportan siguiendo las guías de la Human Genome Variation Society (HGVS).¹⁷ Los criterios de patogenicidad

de cada una de las variantes analizadas se llevó a cabo con base en las recomendaciones del ACMG.¹⁸

Resultados

Se analizaron un total de 20 muestras de pacientes previamente diagnosticados con la enfermedad de Von Willebrand tipo 2, que asisten

a consulta en la Clínica Infantil Colsubsidio. La edad de los pacientes analizados oscila entre los 8 a los 56 años con una edad media de 24.15 años. De esta muestra el 60% es de sexo masculino y 40% femenino (Tabla 1). La mayoría de las pacientes presentan epistaxis (48%), siendo el sangrado menstrual abundante y sangrado gingival (16%) la segunda causa de consulta. El 40% de los pacientes cursan con más de un síntoma (Tabla 1 y 2).

Tabla 1.
Características y sintomatología

Características	Valor
Media edad, en años	24.15 (8-56)
Sexo	
Mujeres	40% (n=8)
Hombres	60% (n=12)
Síntomas	
Epistaxis	48% (n=12)
Sangrados menstruales abundantes y sangrado gingival	16% (n= 4)
Equimosis	4% (n=1)
Sangrado en procedimiento ginecológico	4% (n=1)
Sangrado procedimiento quirúrgico	4% (n=1)
Hemartrosis	4% (n=1)
Sangrado digestivo	4% (n=1)

Tipos de variantes

Por medio de Secuenciación Sanger se analizó el exón 28 en las 20 muestras recolectadas identificándose 41 variantes; 9 variantes (21.95 %)

fueron identificadas como causantes en 17 pacientes, todas de tipo *missense* (Tabla3). La gran mayoría de las variantes identificadas en este estudio se encuentran en los dominios A1 y A2 de la proteína (Figura 1).

Tabla 2.

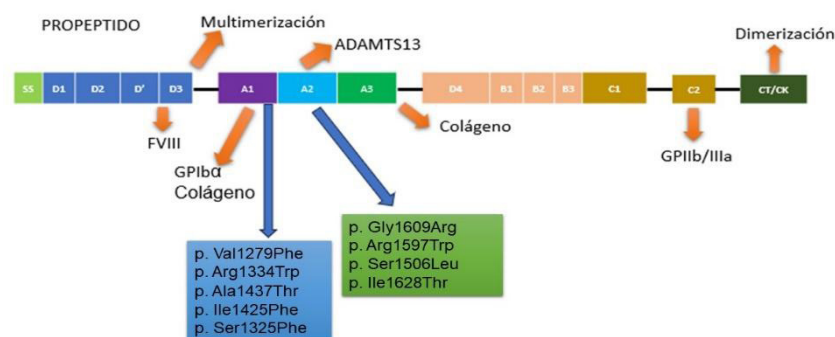
Datos demográficos y resultados de laboratorio de los pacientes

ID	Sexo	Edad	vWF Ag UI/ dL	vWF: Rco UI/ dL	vWF: RCo/FvW Ag	FVIII UI/dL	Multímeros ¹
P1	F	20	30	7.87	0.262	32	PHMWM
P2	M	11	74	29	0.392	101	Normales
P3	M	23	17	7.9	0.465	30	Normales
P4	F	36	13.8	5.9	0.428	22.7	NBI
P5	M	18	53	17	0.321	8.5	Sin dato
P6	M	19	29	0.1	0.003	49	PHMWM
P7	M	32	38	24	0.632	8	NBI
P8	F	14	88	21	0.239	118	Sin dato
P9	M	8	40	21	0.525	80	Presentes en cantidad reducida
P10	F	15	66	27	0.409	67	Sin dato
P11	M	8	43	23	0.535	91	Normales
P12	F	15	38	9.8	0.258	58	Normales
P13	F	9	30	14	0.467	53	PHMWM PIMWM
P14	M	15	59	20	0.339	84	Normales
P15	M	56	21	4.5	0.214	29	PHMWM
P16	M	44	25	0.2	0.008	28	PIMWM Y LMWM
P17	F	41	47	11	0.234	62	Normales
P18	F	21	79	26	0.329	106	Normales
P19	M	48	81	17	0.210	81	Normales
P20	M	30	20	3	0.150	17.5	PHMWM Y PIMWM

Nota: PHMWM= pérdida multímeros alto peso molecular; PIMWM= pérdida multímeros de intermedio peso molecular; PLMWM= pérdida multímeros bajo peso molecular; NBI= normales baja intensidad.

Figura 1.

Distribución de variantes en el exón 28 del gen VWF en la muestra analizada



Las variantes tipo *missense* fueron encontradas en 15 (88.24%) de los 17 pacientes analizados, todas distribuidas en los dominios A1 y A2 de la proteína. La variante p.Gly1609Arg (c.4825G>A) fue encontrada en 9 pacientes (52.94%). Cinco de esos pacientes (55.56%) tienen doble variante causal con un fenotipo diferente entre sí, dos con la variante p.Ala1437Thr (c.4309G>A), uno con la variante p.Ser1506Leu (c.4517C>T), uno con la variante p.Arg1597Trp (c.4789C>T) y uno con la variante p.Val1279Phe (c.3835G>T) (Tabla 3).

Se identificó una variante *missense* p.Ile1425Phe

(c.4273A>T) en tres pacientes (17.64%) de los 20 analizados; esta variante se encuentra ubicada en el dominio A1 de la proteína. El paciente P19 presenta doble variante causal p.Ile1628Thr (c.4883T>C) y p.Ser1325Phe (c.3974C>T).

En dos pacientes (Po8 y P20) en los cuales no se detectó variante patogénica o probablemente patogénica, se procedió a secuenciar los exones 18 y 20 del gen VWF como posibles sitios de ubicación de las variantes patogénicas, sin embargo, no se encontraron variantes asociadas al desarrollo de la enfermedad.

Tabla 3

Variantes patogénicas encontradas

ID	Variante genética	Sustitución de aminoácido	Tipo de variante	Reportada previamente
P01	c.4825G>A	p.Gly1609Arg	Missense	SI
P02	c.4825G>A	p.Gly1609Arg	Missense	SI
P03	c.4825G>A	p.Gly1609Arg	Missense	SI
P04	c.4825G>A	p.Gly1609Arg	Missense	SI
P05	c.4309G>A	p.Ala1437Thr	Missense	SI
	c.4825G>A	p.Gly1609Arg	Missense	SI
P06	c.4789C>T	p.Arg1597Trp	Missense	SI
P07	c.4273A>T	p.Ile1425Phe	Missense	SI
P08	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
P09	c.4273A>T	p.Ile1425Phe	Missense	SI
P10	c.4000C>T	p.Arg1334Trp	Missense	SI
P11	c.4273A>T	p.Ile1425Phe	Missense	SI
P12	c.4273A>T	p.Ile1425Phe	Missense	SI
P13	c.4517C>T	p.Ser1506Leu	Missense	SI
	c.4825G>A	p.Gly1609Arg	Missense	SI
P14	c.4309G>A	p.Ala1437Thr	Missense	SI
	c.4825G>A	p.Gly1609Arg	Missense	SI
P15	c.4825G>A	p.Gly1609Arg	Missense	SI
P16	c.4789C>T	p.Arg1597Trp	Missense	SI
	c.4825G>A	p.Gly1609Arg	Missense	SI
P17	c.4825G>A	p.Gly1609Arg	Missense	SI
	c.3835G>T	p.Val1279Phe	Missense	SI
P18	c.4309G>A	p.Ala1437Thr	Missense	SI
P19	c.4883T>C	p.Ile1628Thr	Missense	SI
	c.3974C>T	p.Ser1325Phe	Missense	SI
P20	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*

Nota: N/A*= no aplica, no se encontraron variantes.

De los 20 pacientes analizados, el 15 % presenta un fenotipo severo, con historial de transfusiones y profilaxis de factores (P06, P13 y P15) y uno de ellos presenta sangrados mayores a nivel gástrico y hemartrosis (P15).

El P05 (Tabla 2) presenta manifestaciones clínicas marcadas y asiste a la consulta por diagnóstico inicial de hemofilia A leve (tiene historia familiar de hemofilia A) y en el estudio ampliado de hemofilia A la dosificación del vWF:Rco le dio bajo en tres oportunidades diferentes; se

estudiaron los miembros de la familia para EvW y ninguno tiene niveles bajos, este paciente tiene un doble defecto de la coagulación: hemofilia A leve y EvW (tiene estudio genético también para hemofilia A).

Con las variantes encontradas y la correlación con los historiales clínicos se realizó una clasificación de los subtipos de EvW. Un total de 8 de 20 (40%) pacientes fueron reclasificados con base en los análisis moleculares realizados (Tabla 4).

Tabla 4

Clasificación tipo de EvW según estudios realizados

ID	Tipo de EvW 2 de acuerdo con estudios de laboratorio	Tipo de EvW de acuerdo con estudios genéticos
P01	2A	2A
P02	2M	2M
P03	2	2M
P04	2	2M
P05	2A	2A
P06	2A	2A
P07	2	2M
P08	2A	No identificado
P09	2A	2M
P10	2A	2M
P11	2A	2M
P12	2	2M
P13	2A	2A
P14	2	2M
P15	2A	2A
P16	2A	2A
P17	2M	2M
P18	2M	2M
P19	2M	2M
P20	2A	No identificado

Discusión

Se analizó el exón 28 del gen VWF mediante secuenciación Sanger en 20 pacientes que asistían a consulta en la Clínica Infantil Colsubsidio. En este estudio se encontró variante patogénica causal en el 88.2% de los pacientes analizados; todas las variantes encontradas son de tipo *missense*, adicionalmente, en el momento de la asesoría genética complementaron los hallazgos con historia familiar y sintomatología.

En la muestra analizada se observa una variedad de manifestaciones clínicas que se presentan en distinto grado de severidad; los síntomas con mayor frecuencia fueron la epistaxis y sangrado menstrual (48% y 16%, respectivamente). En un estudio realizado 2017 que caracterizó mediante pruebas de laboratorio a 32 pacientes pediátricos con EvW de la ciudad de Bogotá, se reportaron como síntomas con mayor frecuencia la epistaxis y gingivorragia (64 % y 32 %), de igual forma en este estudio el porcentaje de pacientes con EvW tipo 2 fue superior a los otros tipos de EvW. Esta variabilidad clínica se debe a que la presentación de la EvW depende del grado de afectación que presente la proteína a nivel cuantitativo o cualitativo, del sexo de cada paciente y de las condiciones fisiológicas propias que difieren entre individuos.

Para la EvW tipo 2, la desmopresina tiene la capacidad de aumentar la liberación de niveles de vWF y FVIII en el torrente sanguíneo. Debido a la variabilidad en la capacidad de respuesta se recomienda evaluar individualmente antes de usarlo como un agente terapéutico. No obstante, en la bibliografía se han encontrado discrepancias en su uso para la EvW tipo 2 ya que las deficiencias son cualitativas. Sin embargo, se ha reportado eficacia de su uso en procedimientos menores. Para el subtipo 2B no es recomendado ya que favorece a la trombocitopenia.

Para la EvW tipo 2 en diferentes cohortes se han reportado variantes de este tipo, ubicadas principalmente a lo largo de los dominios funcionales de la proteína (Milán 88%, Brasil 84.2%, China 53.84 %, Argentina 37.5%, España 50.21 %, República Checa 50%).^{16,19-23} La localización de las variantes en el gen VWF determina la función anómala del vWF y, por consiguiente, es una guía para identificar el subtipo de la EvW de tipo 2.²⁴

Variante p.Gly1609Arg

La variante p.Gly1609Arg fue encontrada en 9 pacientes (52.94%) (Tabla 3) y ha sido reportada en diferentes cohortes a nivel mundial, con múltiples individuos afectados con enfermedad de Von Willebrand tipo 2A.^{19,25} En estudios de cohortes con mayor cantidad de pacientes en España, Francia, y en el Proyecto Zimmerman en Estados Unidos, las variantes con mayor frecuencia han sido Ile1628Thr, p.Ser1506Leu, y p.Arg1597Gln.²¹ La variante p.Gly1609Arg está ubicada en el dominio A2 donde se encuentra el sitio de unión para la proteína ADAMTS13 (Figura 1). Los estudios funcionales de esta variante demuestran un efecto perjudicial que resulta en un aumento de la proteólisis de la proteína y en la mayoría de los casos pérdida de multímeros de alto e intermedio peso molecular.²⁶

En la muestra analizada el 40% de los casos con esta variante presentan pérdida de los multímeros de alto peso molecular, 40% un patrón normal, 10% con un patrón normal pero de baja intensidad y en el 10% que no se tiene acceso al dato en su historia clínica, el patrón variable en los multímeros es causa del nivel de afectación que el vWF e influye la coexistencia con otras variantes.²⁷ De los nueve pacientes con la variante p.Gly1609Arg cinco de ellos tenían otra variante adicional (Tabla 3).

Paciente P05: el caso P05 cursa con doble defecto de la coagulación, hemofilia A confirmado en un estudio anterior donde se encontró

variante en hemicigosis en el gen F8 c.5666A>G p. Gln1889Arg, clasificada como variante de significado incierto (VUS) inicialmente, pero con niveles bajos de FVIII con severidad leve.²⁸ Esta variante ha sido posteriormente reclasificada a variante probablemente patogénica (ClinVar VCV001174594.1). En el presente estudio se encontraron en el exón 28 del gen VWF dos variantes adicionales c.4825G>A. p.Gly1609Arg y c.4309G>A. p.Ala1437Thr, las cuales han sido reportadas en pacientes con EvW 2M.^{29,30} Este paciente tiene historia familiar: abuelo materno, madre, hermano, primos y tía materna con diagnóstico confirmado de hemofilia A leve, y fenotípicamente presenta disminución del factor VIII más marcada que sus otros familiares, tiene vWF:RCo disminuido (ningún miembro de la familia estudiado lo tiene) y el ratio vWF:RCo/FvW Ag es concordante con la EvW tipo 2A. No ha presentado manifestaciones clínicas severas. Las coagulopatías hereditarias que coexisten con la EvW son poco frecuentes siendo la hemofilia A la más común en estos casos. No se tiene una frecuencia definida para esta combinación ya que los casos reportados en la literatura son pocos y no han sido evaluados en grandes poblaciones.^{8,31-33}

Paciente P14: el caso P14 presenta dos variantes; p.Gly1609Arg y p.Ala1437Thr, una clasificada como 2A y la otra como 2M. En diferentes estudios se ha reportado que una misma variante puede causar tanto el fenotipo del subtipo 2A como el fenotipo del subtipo 2M y es probable que en algunos casos se puedan presentar mayores dificultades al realizar la clasificación.³⁴ Este paciente presenta unas manifestaciones clínicas leves con un patrón de multímeros normales y de acuerdo su fenotipo y variantes presentadas es clasificado como un tipo 2M.³⁵

Paciente P13: el caso P13 tiene la variante p.Ser1506Leu junto la variante p.Gly1609Arg, el cambio en la posición 1506 ha sido reportado previamente en estudios de la EvW tipo 2A.^{26,27,36-38} Su efecto es la sustitución en

una posición conservada en mamíferos que afecta la estructura secundaria de la proteína debido a los cambios en polaridad, carga y tamaño de cada aminoácido y sus estudios funcionales muestran efecto en la producción de multímeros de alto e intermedio peso molecular y relacionada con actividad del vWF bastante alterada.^{26,27} El paciente P13 presenta un cuadro clínico marcado y es uno de los pacientes que ha necesitado transfusiones a causa de sangrado excesivo y se encuentra bajo tratamiento profiláctico con factor FVIII rico en vWF. Diferentes casos se han reportado con la presencia de dos variantes en los que el cuadro del paciente varía de acuerdo con el nivel de disfuncionalidad del vWF, en este caso en particular las dos variantes se encuentran en el dominio funcional A2 (Figura 6). El patrón de multímeros del paciente muestra pérdida de los multímeros de alto e intermedio peso molecular; las dos variantes relacionadas juegan un papel importante en cuatro mecanismos que desregulados llevan a la aparición de la enfermedad: 1) retención intracelular y degradación de la proteína, 2) defectos en la multimerización, 3) desregulación almacenamiento y 4) aumento proteólisis mediada por el ADAMTS13.²⁷

Paciente P16: la variante p.Arg1597Trp se encontró junto la variante p.Gly1609Arg en el paciente P16, paciente con un fenotipo severo, pérdida de multímeros de alto e intermedio peso molecular, con historial de transfusiones y con madre y hermano diagnosticados clínicamente con EvW tipo 3. La variante p.Arg1597Trp ha sido reportada en pacientes 2A, estudios *in vitro* han demostrado que esta aumenta la susceptibilidad al clivaje de la proteína mediada por el ADAMTS13, afectando los procesos de multimerización. Está reportada en varias bases de datos como patogénica y no ha sido reportada en las bases de datos de la población general, indicando que no es una variante común.³⁹⁻⁴¹ Adicionalmente la arginina en el codón 1597 es altamente conservada en el loop de unión al calcio del dominio A2 del vWF y otras

variantes en esa posición han sido reportadas como patogénicas en pacientes con EvW tipo 2A.^{20,42} La variante p.Arg1597Trp se encontró también en la paciente P06, quien presenta un cuadro clínico moderado caracterizado por la presencia de sangrados nasales y menstruales abundantes, con historia familiar de padre, abuelo, hermano menor, tía y primos paternos con diagnóstico clínico de EvW; adicionalmente tiene tratamiento profiláctico con factores FVIII rico en vWF.

Paciente 17: el caso P17 tiene la p.Val1279Ile junto la variante p.Gly1609Arg, esta ha sido reportada en varios individuos afectados con la EvW, tipos 1, 2M, o 3.⁴³⁻⁴⁵ La valina en el codón 1279 es moderadamente conservada, y los análisis computacionales en distintos estudios con programas como SIFT y PolyPhen-2 predican que esta variante es tolerada; sin embargo, debido a la falta de datos clínicos y funcionales su importancia clínica es incierta en este momento.²⁴ El paciente presenta un fenotipo leve quien asiste a consulta derivando a hijo diagnosticado clínicamente con EvW.

Variante p.Ile1425Phe

Los pacientes P09, P11 y P12 tienen la variante p.Ile1425Phe, la cual ha sido reportada en la literatura en múltiples individuos con enfermedad de von Willebrand tipo 2M. Está ubicada en el dominio A1 sitio de unión para el GPIIb de las plaquetas; en los estudios funcionales reportados hasta el momento esta sustitución no genera mayor afectación en los procesos de multimerización y proteólisis de la proteína, sin embargo, existe una disminución en la afinidad entre el vWF y las plaquetas.^{19,46,47} En estas muestras los pacientes P09 y P11 son hermanos, los dos con sangrado leve, inicialmente habían sido clasificados como tipo 2A, pero debido a la variante encontrada y el patrón de multímeros presentes en cantidad reducida y normales, respectivamente, se pueden reclasificar como tipo 2M. El paciente P12 con la variante

p.Ile1425Phe tiene un cuadro clínico leve con sangrados nasales de difícil control, un patrón de multímeros normal y sin antecedentes familiares relacionados. El estudio más reciente donde esta variante fue reportada es en una cohorte de pacientes españoles en un único paciente de 15 años con un cuadro clínico similar al P12, en ese estudio se realizaron análisis de predicción con cinco programas diferentes (PolyPhen, Sift, TASTERprediction Mut Asesor y Provean Prediction), los cinco con predicciones de ser variante deletérea para el funcionamiento de la proteína.

Variante p.Arg1334Trp

El caso P10 tiene la variante p.Arg1334Trp reportada por primera vez en el año 2022 en una cohorte de 166 pacientes de la Republica Checa. Los pacientes a quienes se les detectó esta variante tenían un fenotipo leve que en un principio se determinó como EvW tipo 1, sin embargo, debido al patrón de multímeros presentado y a la ubicación de la variante en el sitio de unión al GPIIb se determinó como una variante para tipo 2M y, de igual forma, en los programas de predicción ha sido catalogada como patogénica.⁴⁸ El paciente P10 tiene un cuadro clínico leve epistaxis a repetición y patrón de multímeros no evaluado.

Variante p.Ile1628Thr y p.Ser1325Phe

El caso P19 tiene dos variantes p.Ile1628Thr y p.Ser1325Phe, la primera variante está ubicada en el dominio A2 y se ha descrito en al menos cuatro estudios en los que se encuentra en al menos 28 individuos con diferentes subtipos de EvW. No se encuentra en el Proyecto 1000 Genomas o ExaAC, y los estudios funcionales demostraron que esta variante desestabiliza el estado de plegado de la proteína y disminuye su fuerza de tracción.^{38,49} Por otra parte la variante p.Ser1325Phe está ubicada en el dominio A1 y ha sido reportada para pacientes tipo 2M; sus estudios funcionales han demostrado que

p.Ser1325 se encuentra en el sitio de unión del vWFA1 y el GPIIb plaquetario, una sustitución en esta posición impide la formación del complejo con GPIIb y la consecuente pérdida de unión del vWF al GPIIb.^{35,50} El paciente P19 tiene un cuadro clínico de sangrados leves con un patrón de multímeros normales concordante con el subtipo 2M y presenta una historia familiar de hijos, papá y tía materna con sangrados nasales sin diagnósticos.

Clasificación en subtipos EvW tipo 2

El 45% de los pacientes fueron clasificados con EvW Tipo 2M, 40% EvW tipo 2A, un 5% no tiene una clasificación clara 2A/2M debido a falta de pruebas de laboratorio como los multímeros que nos permitirían hacer una correlación concisa (ver Tablas 3 y 6). La EvW tipo 2A es el subtipo con mayor frecuencia a nivel mundial del tipo 2; sin embargo, varios estudios han demostrado que una variante puede estar relacionada con el subtipo 2A y con el subtipo 2M y que muchas veces derivado de la variabilidad clínica hay un subdiagnóstico de EvW tipo 2 M, que es superado si se tiene claridad en la correlación fenotipo-genotipo y los sitios de unión afectados. En este estudio la correlación de estas variantes con los resultados de las pruebas de laboratorio como el patrón de multímeros, nos permite hacer una correcta clasificación.^{10,35}

Análisis de pacientes sin variante en el Exón 28

No se encontraron variantes en dos pacientes (Po8 y P20) con este acercamiento de análisis por puntos *hotspot* como el exón 28. Es frecuente que en un bajo porcentaje no se detecten variantes relacionadas con el desarrollo de la enfermedad y según las recomendaciones del diagnóstico molecular el siguiente paso es analizar los otros exones funcionales.⁵¹ Se realizó secuenciación de dos exones adicionales, el 18 y el 20 sin éxito en encontrar la variante causal, estos casos siguen en estudio con su clasificación inicial, con base en los estudios

de laboratorio. En comparación con la EvW tipo 1 y 3, la EvW 2 tipo en su diagnóstico molecular no necesita del estudio completo del gen VWF; es importante dar inicio con el análisis de los exones que codifican los dominios funcionales de la proteína siendo el *hotspot* principal el exón 28.^{16,51}

La EvW subtipo 2N no se encontró en esta muestra, aunque no se descarta en los dos pacientes en los que no se encontró variante principalmente en el P20, ya que muestra una disminución del FVIII (Tabla 3). El *hotspot* para las variantes de este subtipo se encuentra en los exones 17 a 24, de los cuales solo dos fueron analizados en este estudio.^{9,52}

Conclusiones

Se realizó por primera vez un estudio molecular en Colombia en un grupo de pacientes con EvW tipo 2 de una cohorte de seguimiento, identificando en el 90 % de los pacientes la variante patogénica de la enfermedad, mediante la metodología implementada de amplificación y secuenciación directa del exón 28 del gen VWF y se logró clasificar y confirmar los subtipos de EvW tipo 2 de cada uno de los pacientes estudiados.

El exón 28 es un *hotspot* para las variantes de la EvW tipo 2; no obstante, se debe proceder al análisis de otros exones que codifiquen dominios funcionales cuando no se encuentren variantes en este exón. La variabilidad en los resultados de laboratorio y manifestaciones clínicas en los distintos subtipos dificulta la clasificación y el análisis genético puede ser una ayuda adicional cuando se tienen dudas en el subtipo.

Existen variantes que han sido reportadas para subtipos 2A y 2M, por lo cual basarse en los

resultados de las pruebas de laboratorio es de gran ayuda para discernir entre los dos subtipos.

En los dos pacientes en quienes no se encontraron variantes en los exones 28, 18 y 20, se debe ampliar el estudio a los demás exones funcionales o en su defecto descartar otra entidad por el análisis de otros genes como el ADAMTS13 y el GP1BA.

Este análisis molecular permitió determinar la causa de EvW en la muestra analizada, brindar el asesoramiento genético adecuado a cada familia con la entrega de resultados, compilar la historia familiar y revisar el abordaje diagnóstico desde la secuenciación de exones específicos.

Fuente de financiación

Este estudio fue desarrollado en Servicios Médicos Yunis Turbay y contó con el apoyo de la Clínica Infantil Colsubsidio de Bogotá. Agradecemos al personal de los centros y a los pacientes que participaron en el estudio por su relevante contribución.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Colaboraciones

Todos los autores colaboraron en la concepción y diseño del estudio, la adquisición y el análisis de los resultados, y en la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Biografía de autores

Laura Katherine Parada Ferro. Bacterióloga y Laboratorista Clínica, Magister en Genética Humana.

Adriana Linares Ballesteros. Especialista en Pedi-

atría, Oncohematología pediátrica y Bioética.

Claudia Patricia Casas Patarroyo. Médica Hematóloga.

Andrea Dadeiba Rodríguez Fiquitiva. Profesional en Enfermería.

Claudia Suárez Molano. Profesional en Enfermería.

Luz Karime Yunis Hazbun. Médica, MSc. en Genética.

Juan Jose Yunis Londoño. Médico, MSc. en Genética.

Referencias

1. Hernández-Zamora E, Zavala-Hernández C, Quintana-González S, Reyes-Maldonado E. Enfermedad de von Willebrand, biología molecular y diagnóstico. *Cir Cir* [Internet]. 2015;83(3):255–64. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.010>
2. Woods AI, Blanco AN, Kempfer AC, Paiva J, Bermejo EI, Sánchez Luceros A, et al. Factor von Willebrand y Enfermedad de von Willebrand: nuevos enfoques diagnósticos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam* [Internet]. 2016;50(2):273–89. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572016000200012&lng=es
3. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. *Genet Med* [Internet]. 2011 [cited 2025 Jan 1];13(5):365–76. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182035931>
4. Ruggeri ZM, Zimmerman TS. von Willebrand Factor and von Willebrand Disease. *Blood* [Internet]. 1987 [cited 2025 Jan 1];70(4):895–904. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.V70.4.895.895>

5. World Federation of Hemophilia. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2023 [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2525.pdf>
6. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2006;4(10):2103–14. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x>
7. Fressinaud E, Mazurier C, Meyer D. Molecular genetics of type 2 von Willebrand disease. *Int J Hematol* [Internet]. 2002;75(1):9–18. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/bf02981973>
8. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv* [Internet]. 2021;5(1):301–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>
9. Itzhar-Baikian N, Boisseau P, Joly B, Veyradier A. Updated overview on von Willebrand disease: focus on the interest of genotyping. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(12):1023–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1670638>
10. Goodeve AC. The genetic basis of von Willebrand disease. *Blood Rev* [Internet]. 2010;24(3):123–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2010.03.003>
11. Goodeve A. Diagnosing von Willebrand disease: genetic analysis. *Hematology* [Internet]. 2016;2016(1):678–82. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.678>
12. Stufano F, Baronciani L, Peyvandi F. Diagnosis of von Willebrand Disease: Phenotypic Characterization. *WFH eLearning Platf* [Internet]. 2017; Disponible en: <https://elearning.wfh.org/resource/diagnosis-von-willebrand-disease-phenotypic-characterization/>
13. Favaloro EJ. Diagnosing von Willebrand disease: a short history of laboratory milestones and innovations, plus current status, challenges, and solutions. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(5):551–70. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383546>
14. Sharma R, Haberichter SL. New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2019;(1):596–600. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/hematology.2019000064>
15. James P, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv* [Internet]. 2021;5(1):280–300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570651https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7805340/>
16. Freitas SDS, Rezende SM, de Oliveira LC, Prezotti ANL, Renni MS, Corsini CA, et al. Genetic variants of VWF gene in type 2 von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2019;25(2):e78–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hae.13714>
17. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat*. 2016 Jun;37(6):564–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/humu.22981>
18. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and

- Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2015 May;17(5):405–24. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
19. Borràs N, Batlle J, Pérez-Rodríguez A, López-Fernández MF, Rodríguez-Trillo Á, Lourés E, et al. Molecular and clinical profile of von Willebrand disease in Spain (PCM-EVW-ES): comprehensive genetic analysis by next-generation sequencing of 480 patients. *Haematologica.* 2017 Dec;102(12):2005–14. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.168765>
20. Liang Q, Qin H, Ding Q, Xie X, Wu R, Wang H, et al. Molecular and clinical profile of VWD in a large cohort of Chinese population: application of next generation sequencing and CNVplex(®) technique. *Thromb Haemost.* 2017;117(8):1534–48. Disponible en: <https://doi.org/10.1160/th16-10-0794>
21. Seidizadeh O, Baronciani L, Pagliari MT, Cozzi G, Colpani P, Cairo A, et al. Phenotypic and genetic characterizations of the Milan cohort of von Willebrand disease type 2. *Blood Adv.* 2022 Jul;6(13):4031–40. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007216>
22. Vangenechten I, Smejkal P, Zapletal O, Michiels JJ, Berneman Z, Zavellova J, et al. Analysis of von Willebrand Disease in the South Moravian Population (Czech Republic): Results from the BRNO-VWD Study. *Thromb Haemost.* 2019 Apr;119(4):594–605. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678528>
23. Woods AI, Kempfer AC, Paiva J, Blanco AN, Sánchez-Luceros A, Lazzari MA. Diagnosis of von Willebrand disease in Argentina: a single institution experience. *Ann Blood; Vol 2, No 9 (December 2017) Ann blood [Internet].* 2017; Disponible en: <https://aob.amegroups.org/article/view/4207>
24. Maas DPMSM, Atiq F, Blijlevens NMA, Brons PPT, Krouwel S, Laros-van Gorkom BAP, et al. Von Willebrand disease type 2M: Correlation between genotype and phenotype. *J Thromb Haemost.* 2022 Feb;20(2):316–27. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.15586>
25. Choi SJ, Lee EY, Kim HJ, Lee KA, Song J, Choi JR, et al. A Gly1609Arg missense mutation in the vWF gene in a Korean patient with von Willebrand disease type 2A. *Ann Clin Lab Sci.* 2012;42(1):98–102. Disponible en: <http://www.annclinlabsci.org/content/42/1/98.long>
26. Hassenpflug WA, Budde U, Obser T, Angerhaus D, Drewke E, Schneppenheim S, et al. Impact of mutations in the von Willebrand factor A2 domain on ADAMTS13-dependent proteolysis. *Blood [Internet].* 2006;107(6):2339–45. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120656798>
27. Jacobi PM, Gill JC, Flood VH, Jakab DA, Friedman KD, Haberichter SL. Intersection of mechanisms of type 2A VWD through defects in VWF multimerization, secretion, ADAMTS-13 susceptibility, and regulated storage. *Blood.* 2012 May;119(19):4543–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-360875>
28. Yunis LK, Linares A, Cabrera E, Yunis JJ. Systematic molecular analysis of hemophilia A patients from Colombia. *Genet Mol Biol.* 2018;41(4):750–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2017-0072>
29. Casaña P, Martínez F, Haya S, Tavares A, Aznar JA. New mutations in exon 28 of the von Willebrand factor gene detected in patients with different types of von Willebrand's disease. *Haematologica.* 2001 Apr;86(4):414–9. Disponible en: <https://haematologica.org/haematologica/article/view/1997>
30. Gadisseur A, van der Planken M, Schroyens W, Berneman Z, Michiels JJ. Dominant von

- Willebrand disease type 2M and 2U are variable expressions of one distinct disease entity caused by loss-of-function mutations in the A1 domain of the von Willebrand factor gene. *Acta Haematol.* 2009;121(2-3):145-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000214855>
31. Gastaldi G, Rasore-Quartino A, Galletti A, Campanella A, Barone E, Mannucci PM. Coexistence of haemophilia A and von Willebrand's disease in the same kindred. *Scand J Haematol.* 1978 May;20(5):423-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1978.tb02478.x>
 32. Kavakli K, BALKAN C, AKIN M, KARAPINAR DY, AY Y. Co-existing mild haemophilia A with mild type 1 von willebrand disease: Case report. *Uluslararası Hematol Derg [Internet]*. 2011;21(2):111-4. Disponible en: <https://doi.org/10.4999/uhod.10048>
 33. O'Brien SH, Ritchey AK, Ragni M V. Combined clotting factor deficiencies: experience at a single hemophilia treatment center. *Haemophilia.* 2007 Jan;13(1):26-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01389.x>
 34. Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J. Type 2M and Type 2A von Willebrand Disease: Similar but Different. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(5):483-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579641>
 35. Favaloro EJ, Bonar RA, Mohammed S, Arbe-laez A, Niemann J, Freney R, et al. Type 2M von Willebrand disease - more often misidentified than correctly identified. *Haemophilia.* 2016 May;22(3):e145-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hae.12903>
 36. Berber E, Pehlevan F, Akin M, Capan OY, Kavakli K, Çağlayan SH. A common VWF exon 28 haplotype in the Turkish population. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2013 Sep;19(5):550-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1076029612441054>
 37. Culpan D, Standen G, Wood N, Mazurier C, Gaucher C, Bidwell J. Rapid mutation screening in type 2A von Willebrand's disease using universal heteroduplex generators. *Br J Haematol.* 1997 Mar;96(3):464-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.d01-2054.x>
 38. Shen MC, Chen M, Ma GC, Chang SP, Lin CY, Lin BD, et al. De novo mutation and somatic mosaicism of gene mutation in type 2A, 2B and 2M VWD. *Thromb J.* 2016;14(Suppl 1):36. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0092-2>
 39. Baronciani L, Federici AB, Cozzi G, Canciani MT, Mannucci PM. von Willebrand factor collagen binding assay in von Willebrand disease type 2A, 2B, and 2M. Vol. 4, *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* England; 2006. p. 2088-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02069.x>
 40. Pruss CM, Golder M, Bryant A, Hegadorn C, Haberichter S, Lillicrap D. Use of a mouse model to elucidate the phenotypic effects of the von Willebrand factor cleavage mutants, Y1605A/M1606A and R1597W. *J Thromb Haemost.* 2012 May;10(5):940-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04675.x>
 41. Starke RD, Paschalaki KE, Dyer CEF, Harrison-Lavoie KJ, Cutler JA, McKinnon TAJ, et al. Cellular and molecular basis of von Willebrand disease: studies on blood outgrowth endothelial cells. *Blood.* 2013 Apr;121(14):2773-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-435727>
 42. Xu AJ, Springer TA. Mechanisms by which von Willebrand disease mutations destabilize the A2 domain. *J Biol Chem.* 2013 Mar;288(9):6317-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.422618>
 43. Eikenboom JC, Castaman G, Vos HL, Bertina RM, Rodeghiero F. Characterization of the genetic defects in recessive type 1 and

- type 3 von Willebrand disease patients of Italian origin. *Thromb Haemost.* 1998 Apr;79(4):709–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615050>
44. Elayaperumal S, Fouzia NA, Biswas A, Nair SC, Viswabandya A, George B, et al. Type-3 von Willebrand disease in India-Clinical spectrum and molecular profile. *Haemophilia.* 2018 Nov;24(6):930–40. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hae.13542>
 45. Veyradier A, Boisseau P, Fressinaud E, Caron C, Ternisien C, Giraud M, et al. A Laboratory Phenotype/Genotype Correlation of 1167 French Patients From 670 Families With von Willebrand Disease: A New Epidemiologic Picture. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(11):e3038. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003038>
 46. Meyer D, Fressinaud E, Gaucher C, Lavergne JM, Hilbert L, Ribba AS, et al. Gene defects in 150 unrelated French cases with type 2 von Willebrand disease: from the patient to the gene. INSERM Network on Molecular Abnormalities in von Willebrand Disease. *Thromb Haemost.* 1997 Jul;78(1):451–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657568>
 47. Tischer A, Madde P, Moon-Tasson L, Auton M. Misfolding of vWF to pathologically disordered conformations impacts the severity of von Willebrand disease. *Biophys J.* 2014 Sep;107(5):1185–95. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.07.026>
 48. Vangenechten I, Smejkal P, Zavrelova J, Zapletal O, Wild A, Michiels JJ, et al. Analysis of von Willebrand Disease in the “Heart of Europe”. *TH open companion J to Thromb Haemost.* 2022 Oct;6(4):e335–46. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757635>
 49. Fidalgo T, Salvado R, Corrales I, Pinto SC, Borràs N, Oliveira A, et al. Genotype-phenotype correlation in a cohort of Portuguese patients comprising the entire spectrum of VWD types: impact of NGS. *Thromb Haemost.* 2016 Jul;116(1):17–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1160/th15-07-0604>
 50. Arbelaez A, Niemann J, Freney R, Othman M, Emsley J, Mohammed S, et al. “Bleeding in the jungle”. *Am J Hematol.* 2015 Sep;90(9):843–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.24032>
 51. Baronciani L, Goodeve A, Peyvandi F. Molecular diagnosis of von Willebrand disease. *Haemophilia* [Internet]. 2017;23(2):188–97. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hae.13175>
 52. Seidizadeh O, Peyvandi F, Mannucci PM. Von Willebrand disease type 2N: An update. *J Thromb Haemost.* 2021 Apr;19(4):909–16. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jth.15247>

piRNAs and PIWI-like proteins in cancer and their future as biomarkers and therapy targets in pancreatic cancer: a systematic review

piRNAs y proteínas similares a PIWI en el cáncer y su futuro como biomarcadores y dianas terapéuticas en el cáncer de páncreas: revisión sistemática

»Jheremy Sebastián Reyes Barreto¹



»Laura Tatiana Picón Moncada¹



»Iris Lorena Sánchez Moreno¹



»Libia Adriana Gaona Fernández¹



¹ Cancer and Molecular Medicine Research Group (CAMMO), Bogotá, Colombia.

Recibido el 03 de septiembre de 2024; aceptado el 06 de diciembre de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.718>

Abstract

Introduction: This systematic review explores the roles of PIWI-interacting RNAs (piRNAs) and PIWI-like proteins in pancreatic cancer, assessing their potential as diagnostic and therapeutic biomarkers. Recent studies suggest that piRNAs and PIWI proteins play roles in gene regulation associated with cancer progression, positioning them as promising targets in oncology. **Methods:** The review adhered to PRISMA guidelines, focusing on the potential of piRNAs and PIWI-like proteins as biomarkers for diagnosis, prognosis, or therapeutic prediction in pancreatic cancer. Studies in PubMed, EMBASE, and ScienceDirect were included, focusing on expression data, diagnosis, prognosis, or treatment of pancreatic tumors. Only studies published in English or Spanish from the last five years were considered. Risk of bias was assessed using SYRCLE's tool, a modified CONSORT checklist, and AMSTAR2. **Results:** Five key studies were selected. Findings indicate that piR-162725 enhances diagnostic accuracy for early-stage pancreatic cancer in combination with CA19-9, while piR-017061 inhibits pancreatic cancer cell growth through EFNA5 mRNA degradation.

* **Autor para correspondencia:** Jheremy Reyes. Cancer and Molecular Medicine Research Group.

Correo electrónico: js.reyesb@uniandes.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.718>

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/>

PIWIL1 promotes metastasis via a piRNA-independent pathway, and piR-hsa-30937 in small extracellular vesicles creates an immunosuppressive environment in pancreatic neuroendocrine tumors. **Conclusions:** piRNAs and PIWI-like proteins demonstrate potential as biomarkers and therapeutic targets in pancreatic cancer. Future studies are required to validate these findings in larger cohorts and explore piRNA-based therapies. An in-depth understanding of piRNAs' mechanistic roles could improve early detection and therapeutic outcomes in pancreatic cancer.

Keywords: piRNAs; PIWI-like proteins; pancreatic cancer; biomarkers; therapy targets.

Resumen

Introducción: Esta revisión sistemática examina los roles de los ARN interactuantes con PIWI (piRNAs) y las proteínas similares a PIWI en el cáncer de páncreas, evaluando su potencial como biomarcadores diagnósticos y terapéuticos. Estudios recientes sugieren que estos piRNAs y proteínas PIWI están involucrados en la regulación génica asociada con la progresión del cáncer, lo que los posiciona como objetivos prometedores en oncología. **Métodos:** La revisión se adhirió a las directrices PRISMA, enfocándose en el uso de piRNAs y proteínas PIWI como biomarcadores de diagnóstico, pronóstico o predicción terapéutica en el cáncer de páncreas. Se incluyeron estudios de PubMed, EMBASE y ScienceDirect considerando únicamente publicaciones en inglés o español de los últimos cinco años. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta SYRCLE, una lista de verificación CONSORT modificada y AMSTAR2. **Resultados:** Se seleccionaron cinco estudios clave. Los hallazgos incluyen que el piR-162725 mejora la precisión diagnóstica para el cáncer de páncreas en etapa temprana en combinación con CA19-9, mientras que el piR-017061 inhibe el crecimiento de células de cáncer pancreático mediante la degradación de ARNm de EFNA5. PIWIL1 promueve la metástasis a través de un mecanismo independiente de piRNA, y piR-hsa-30937 en vesículas extracelulares pequeñas genera un ambiente inmunosupresor en neoplasias neuroendocrinas pancreáticas. **Conclusiones:** Los piRNAs y las proteínas PIWI muestran potencial como biomarcadores y objetivos terapéuticos en el cáncer de páncreas. Futuros estudios deben validar estos hallazgos en cohortes más grandes y explorar terapias basadas en piRNAs. Comprender los roles mecanicistas de los piRNAs podría mejorar la detección temprana y los resultados terapéuticos en el cáncer de páncreas.

Palabras clave: piRNAs; proteínas PIWI; cáncer de páncreas; biomarcadores; objetivos terapéuticos.

Introduction

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is one of the most aggressive and lethal malignancies worldwide, with a five-year survival rate below 10% for advanced stages.^{1,2} This low survival rate is primarily due to the cancer's asymptomatic progression in early stages, which often results in diagnosis only after metastasis has occurred. Although early-stage detection could improve

survival outcomes, it remains challenging due to the lack of specific and sensitive biomarkers.¹ Currently, the most commonly used biomarker, carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), has limited sensitivity and specificity, often leading to false positives and delayed detection. This underscores the critical need for novel biomarkers that can enable early diagnosis and provide insights into therapeutic targets for PDAC.^{2,3}

Emerging research highlights small non-coding

RNAs, particularly PIWI-interacting RNAs (piRNAs), as promising biomolecules in cancer biology. piRNAs are a class of small RNAs (24-32 nucleotides) that interact with PIWI proteins to form complexes capable of regulating gene expression, maintaining genomic stability, and influencing cellular processes.²⁻⁴ Unlike other small non-coding RNAs such as microRNAs, piRNAs have shown tissue-specific expression patterns, which positions them as potential biomarkers for various cancers, including PDAC. PIWI-like proteins (PIWIL1, PIWIL2, PIWIL3, and PIWIL4) are members of the Argonaute family and are essential for piRNA function.⁴ These proteins, when complexed with piRNAs, play roles in epigenetic regulation, mRNA silencing, and genome stability. Aberrant expression of piRNAs and PIWI proteins has been linked to various cancer types, where they are thought to contribute to oncogenic processes like cell proliferation, invasion, metastasis, and immune evasion.³⁻⁵

In the context of pancreatic cancer, studies suggest that piRNAs and PIWI-like proteins may have a dual role, acting as tumor suppressors or promoters depending on the molecular context. Specific piRNAs, such as piR-162725, have been identified as potential diagnostic biomarkers, showing elevated sensitivity when combined with CA19-9 in detecting early-stage PDAC.^{4,5} Other piRNAs, like piR-017061, appear to have tumor-suppressive functions by promoting the degradation of pro-oncogenic transcripts, highlighting their therapeutic potential.⁵ Additionally, certain PIWI proteins, such as PIWIL1, have been implicated in metastasis, acting independently of piRNAs by influencing protein complexes involved in cell cycle regulation. These findings underscore the multifaceted roles of piRNAs and PIWI proteins in pancreatic cancer, suggesting their utility as both diagnostic tools and therapeutic targets.

Given the increasing evidence of piRNAs and PIWI proteins in oncogenesis, this systematic review aims to provide a comprehensive anal-

ysis of their roles in PDAC.

Methods

This systematic review was conducted to evaluate the roles of piRNAs and PIWI-like proteins in pancreatic cancer, specifically examining their potential as diagnostic and therapeutic biomarkers. Following the PRISMA^{6,7} guidelines, we aimed to assess available evidence on the expression and function of piRNAs and PIWI-like proteins in pancreatic cancer. The detailed methodology is described below.

Eligibility Criteria

To ensure a focused analysis, we established clear eligibility criteria based on study characteristics, language, and relevance to the clinical questions surrounding piRNAs and PIWI proteins in pancreatic cancer. Specifically, the review included:

Inclusion Criteria:

- Observational and experimental studies investigating the relationship between piRNAs and PIWI-like proteins with pancreatic cancer, particularly their role in diagnosis, prognosis, therapeutic prediction, or pathophysiological mechanisms.
- Studies that provided quantitative or qualitative data on piRNA or PIWI protein expression in pancreatic tumor tissues, blood, or other biological fluids.
- Articles published in English or Spanish within the last five years.

Exclusion Criteria:

- Studies that did not directly address the relationship between piRNAs or PIWI proteins

and pancreatic cancer (e.g., studies focusing on other cancers or on piRNAs without specific relevance to pancreatic cancer).

- Review articles, commentaries, letters to the editor, and animal studies without direct clinical relevance.
- Studies published more than five years ago to ensure the inclusion of the most recent evidence.

Information Sources and Search Strategy

The literature search was conducted in June 2024 across several databases, including PubMed, ScienceDirect, EMBASE, and Web of Science, to ensure comprehensive coverage. We used a structured search strategy with Boolean operators to combine terms like “Pancreatic Cancer,” “piRNA,” and “Therapeutic Targets.” Additionally, the search included variations such as “Pancreatic Neoplasms,” “Pancreatic ductal carcinoma,” “piwi-interacting RNAs,” “Therapy,” and “Treatment” to capture relevant studies. Google Scholar was also consulted to identify grey literature or additional articles not indexed in the primary databases.

Selection Process

The selection process involved three distinct phases: identification, screening, and inclusion.

- Identification: Using the specified search strategy, all results from the databases were included for initial screening due to the limited number of studies available on this specific topic.
- Screening: We used Rayyan⁸, a web-based software for systematic reviews, to screen the articles. The initial screening involved reading the titles and abstracts of all identified studies, with three reviewers classi-

fying each study as “Included,” “Maybe,” or “Excluded” based on the inclusion and exclusion criteria. Studies marked as “Maybe” were discussed further until a consensus was reached.

- Inclusion: For the final inclusion phase, a full-text review of the selected articles was conducted by the three reviewers to confirm eligibility. Conflicts were resolved through discussion to ensure an unbiased selection process. Ultimately, five articles met the inclusion criteria and were selected for the systematic review.

Data Collection Process and Data Items

Data extraction was performed independently by all review authors to minimize bias and ensure accuracy. Each study’s data were entered into a structured Excel 2024 sheet for organization and analysis. The specific data items extracted included:

- General Information: Names of authors, year of publication, and study title.
- Study Design: Type of research design (e.g., observational, experimental), and study objective.
- Methodology: Details on the methods used, including sample source (e.g., tissue, blood, cell lines) and detection techniques.
- Population: Characteristics of the study population, such as cancer type, tumor stage, and any relevant controls.
- Outcomes: Primary findings related to piRNA or PIWI protein expression, their roles in pancreatic cancer diagnosis, prognosis, or therapeutic potential, and any mechanistic insights provided by the study.

Risk of Bias and Quality Assessment

To assess the quality and risk of bias, we employed different tools based on the type of study:

- SYRCLE's⁹ Risk of Bias Tool was applied for in vivo studies to assess animal research quality. This tool evaluates biases such as selection, performance, detection, and reporting bias.
- CONSORT¹⁰ Modified Checklist was used for in vitro studies to ensure rigorous reporting, focusing on aspects like experimental design, reproducibility, and statistical analysis.
- AMSTAR2¹¹ was applied to assess the overall quality of this systematic review, evaluating factors like comprehensiveness, transparency in study selection, and consistency in

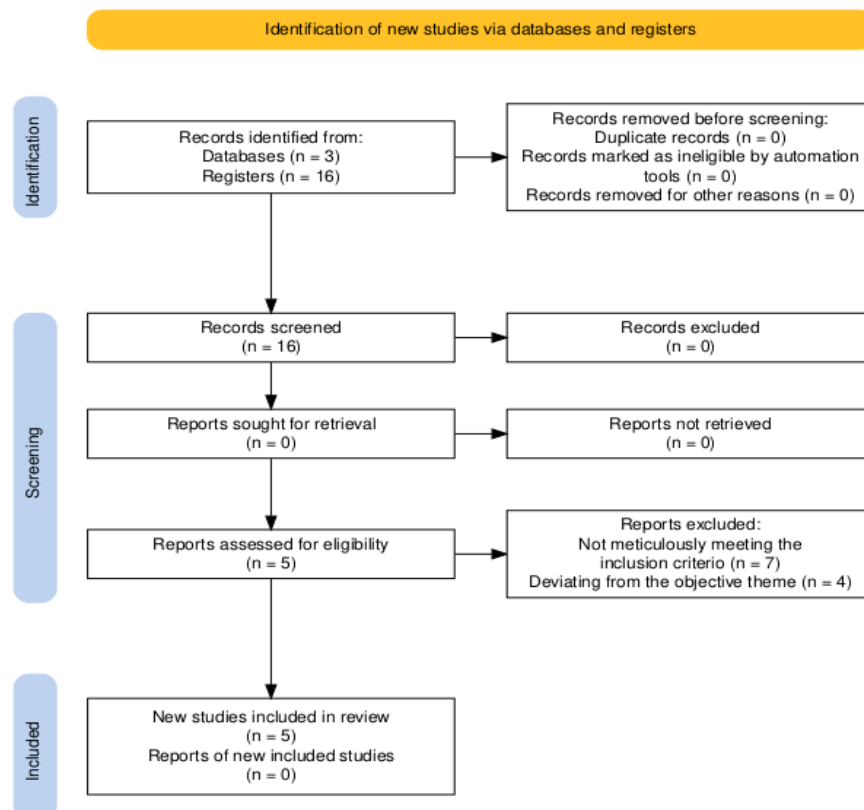
methodology.

Each study received a score based on these tools, and a minimum threshold of 50% was set for inclusion. Studies scoring below this threshold were excluded due to concerns about quality and reliability. Discrepancies in quality assessment were discussed among the authors to reach a consensus.

Results

We conducted a search in 3 databases (PubMed, Embase, and ScienceDirect) for relevant literature, identifying 16 papers. After eliminating duplicates (n = 0), we screened the titles and abstracts (n = 16) and excluded review articles and unrelated papers (n = 11). Ultimately, 5 studies were included in this systematic review (Figure 1).

Figure 1.
PRISMA flow chart^{6,7}.



This research analyzed 5 articles that highlighted the roles of piRNAs and PIWI-like proteins in cancer and their potential as biomarkers and therapeutic targets in pancreatic cancer (Table 1).

Table 1.
Characteristics of the reviewed studies

Author	Molecule	Year	Summary
Li F et al.	piRNA/PIWIL1	2020	PDAC, PIWIL1 acts as an oncoprotein independently of piRNAs by activating the APC/C complex and promoting metastasis through the protein Pinin.
Xie J et al.	piR-017061	2021	piR-017061 is significantly downregulated in PC. It inhibits tumor growth by degrading EFNA5 mRNA in cooperation with PIWIL1. Loss of piR-017061 promotes PC, suggesting it as a potential therapeutic target.
Li W et al.	piR-16725 piR-168112 piR.162725 piR-366845	2022	Differentially expressed piRNAs associated with PIWIL3/PIWIL4 were identified in PC. piR-162725, combined with CA19-9, shows potential as a non-invasive biomarker for early pancreatic cancer detection.
Wan D et al.	piRNA	2023	piRNAs regulate the tumor microenvironment and are crucial for immunotherapy. The ImmPI tool links piRNAs to immune infiltration and prognosis, providing a resource for future piRNA-based therapies.
Zhong Y et al.	piR-hsa-30937	2024	PNEN, piR-hsa-30937 in sEV activates the AKT pathway by targeting PTEN, promoting CD276+ macrophage expression, which inhibits T-cell immunity. Inhibiting piR-hsa-30937 and CD276 suppresses PNEN progression.

Note: PDAC = Pancreatic ductal adenocarcinoma; PC = Pancreatic Cancer; sEV = Small Extracellular vesicles; PNEN = Pancreatic neuroendocrine neoplasms.

Diagnostic Potential of piRNAs and PIWI Proteins in Pancreatic Cancer

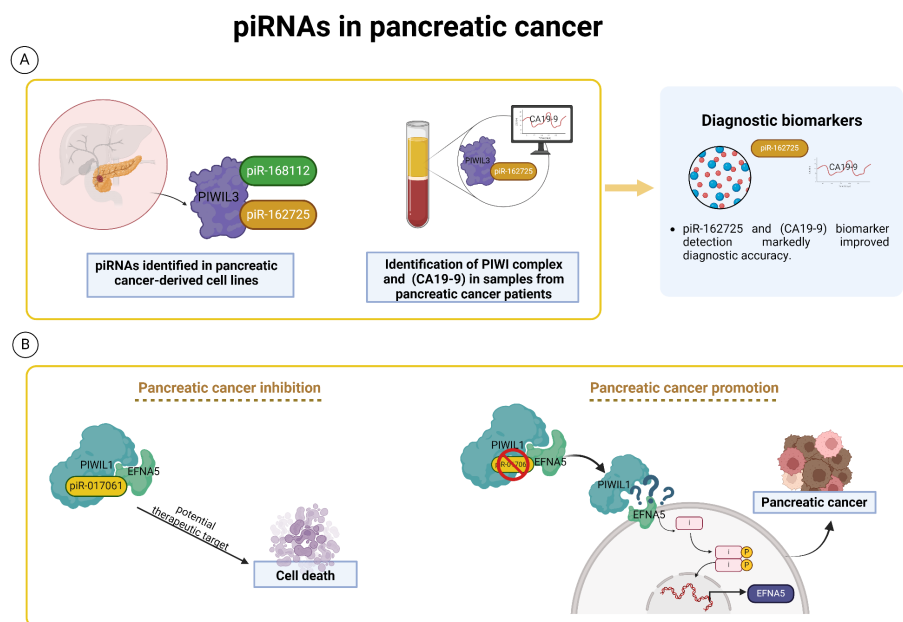
piR-162725 as a Diagnostic Biomarker

Li et al. (2022) identified piR-162725 as a promising diagnostic biomarker for early-stage PDAC. The study demonstrated that piR-162725 levels in plasma samples from pancreatic cancer

patients were significantly elevated compared to healthy controls. When combined with the conventional serum biomarker CA19-9, piR-162725 improved the diagnostic accuracy for early detection of PDAC. This suggests that piR-162725 could enhance the specificity and sensitivity of current diagnostic methods, addressing a major challenge in PDAC management (Figure 2A).³

Figure 2.

piRNAs in pancreatic cancer. **A.** piRNAs identified in pancreatic cancer-derived cell lines and plasma samples demonstrating that piR-162725 and (CA19-9) biomarker detection markedly improved diagnostic accuracy³. **B.** Increased expression or inhibition of piR-017061 influences the regulation or overexpression of EFNA5¹².



Prognostic and Mechanistic Insights of piRNAs

Tumor-Suppressive Role of piR-017061: Xie et al. (2021) explored the functional role of piR-017061 in pancreatic cancer cells and found it significantly downregulated in PDAC tissues and cell lines. Through in vitro and in vivo experiments, the study demonstrated that piR-017061 inhibits pancreatic cancer cell proliferation by targeting and degrading EFNA5 mRNA, a gene associated with tumor growth and migration. This effect is mediated by piR-017061 in cooperation with the PIWIL1 protein, highlighting its potential as a therapeutic target (Figure 2B).¹²

Metastasis-Promoting Role of PIWIL1 Independent of piRNAs: Li et al. (2020) investigated the role of PIWIL1 in PDAC and discovered a novel piRNA-independent mechanism through which PIWIL1 promotes metastasis. The study

found that PIWIL1 activates the anaphase-promoting complex/cyclosome (APC/C), a protein complex involved in cell cycle regulation, which in turn influences the protein Pinin, associated with cell adhesion. Unlike its typical function with piRNAs, PIWIL1 independently drives PDAC metastasis through this mechanism. This finding opens new avenues for targeting PIWIL1 to control PDAC spread (Figure 3B).¹²⁻¹⁵

Immune-Related Implications of piRNAs in the Tumor Microenvironment

Immunomodulatory Role of piR-has-30937 in Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (PNEN): Zhong et al. (2024) studied the role of piR-hsa-30937 in the tumor microenvironment of pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNEN). They found that piR-hsa-30937, present in small extracellular vesicles (sEVs) derived from PNEN,

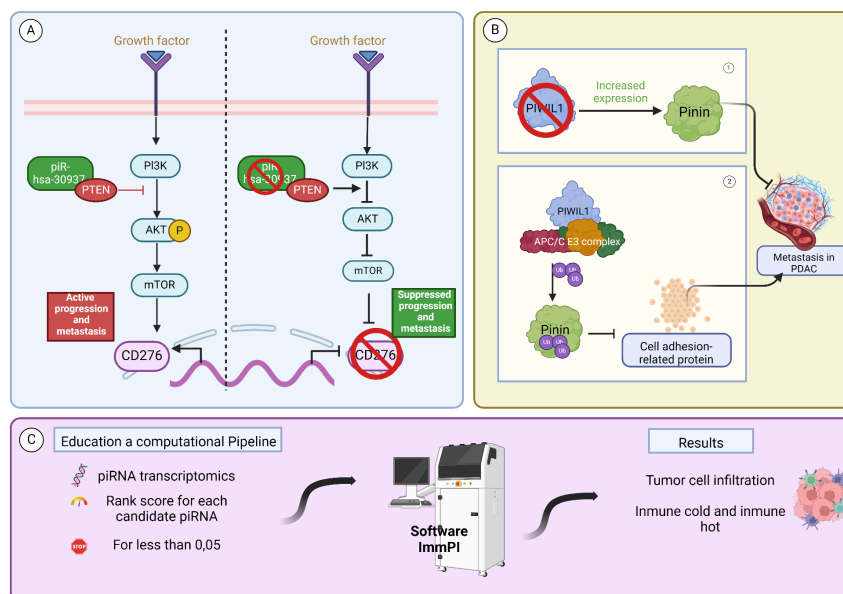
contributes to an immunosuppressive environment by promoting the expression of CD276, a marker associated with immune evasion. Mechanistically, piR-hsa-30937 targets PTEN, activating the AKT pathway and driving immune suppression. In preclinical models, inhibiting piR-hsa-30937 or CD276 enhanced T-cell activity, reducing tumor progression (Figure 3A).¹³

ImmPI Pipeline and Immune Profiling in Pancreatic Cancer: Wan et al. (2023) developed the ImmPI pipeline, a computational tool to analyze piRNAs in the context of immune cell infiltra-

tion and tumor prognosis. This study provided a comprehensive overview of piRNA expression in immune cells within PDAC, showing that certain piRNAs were significantly overexpressed in tumors with high immune cell infiltration. Additionally, the ImmPI score effectively distinguished immune “hot” and “cold” tumor phenotypes, which correlate with different prognoses and immunotherapy responses. The ImmPI pipeline thus serves as a resource for identifying piRNAs with immunomodulatory roles in cancer (Figure 3C).¹⁵

Figure 3.

PIWI mechanisms of action and diagnostic methods in pancreatic cancer **A.** Inhibition of piR-hsa-30937 and CD276 potential therapeutics to increase T cell production¹³ **B.** piRNA-independent pathway¹⁴ **C.** New methods for piRNA detection¹⁵.



Discussion

This systematic review highlights the emerging role of piRNAs and PIWI-like proteins in pancreatic cancer, underscoring their potential as biomarkers and therapeutic targets. The studies reviewed collectively provide evidence that

piRNAs, such as piR-162725 and piR-017061, as well as PIWI proteins like PIWI1, hold promise for applications in early detection, prognosis, and therapeutic intervention in pancreatic cancer.^{3, 16-21}

The identification of piR-162725 as a biomarker that enhances the diagnostic accuracy of

CA19-9 for early-stage PDAC is significant. Early detection remains a substantial challenge in PDAC due to its asymptomatic progression, and existing markers like CA19-9 lack the specificity and sensitivity needed to detect PDAC at treatable stages. Combining piR-162725 with CA19-9 could provide a more robust diagnostic tool, particularly for identifying PDAC at an earlier, more manageable stage. This approach of combining traditional markers with novel biomarkers is gaining traction in oncology. In breast and lung cancers, similar strategies have shown improved diagnostic capabilities when combining circulating tumor DNA with protein markers. However, the current findings on piR-162725 are limited to small patient cohorts, indicating a need for larger studies to validate these results across diverse populations and stages of PDAC.^{12, 22-26, 28-30}

Mechanistic studies, such as those on piR-017061, offer insights into the pathways through which piRNAs may exert tumor-suppressive effects in PDAC. By targeting EFNA5 mRNA, piR-017061 inhibits tumor growth, providing a novel approach to suppress PDAC progression. This mechanism aligns with findings in other cancer types where piRNAs regulate genes involved in cell proliferation and apoptosis, such as in colorectal and hepatocellular carcinomas. The piR-017061/PIWIL1 interaction represents a potential therapeutic pathway in pancreatic cancer, as restoring piRNA function could inhibit the expression of oncogenes. However, piRNA-based therapies, while promising, face challenges in terms of stability, delivery, and off-target effects. Developing piRNA mimics or small-molecule activators that can selectively enhance piRNA expression or restore its tumor-suppressive activity will be crucial for translating these findings into effective therapies.^{14, 31-37}

Similarly, the role of PIWIL1 in metastasis through a piRNA-independent pathway offers a new perspective on the oncogenic roles

of PIWI proteins. PIWIL1's activation of the anaphase-promoting complex/cyclosome (APC/C) and the subsequent promotion of metastasis via cell adhesion modulation is a novel finding that could have implications beyond pancreatic cancer. This piRNA-independent mechanism highlights the versatility of PIWI proteins, which have been found to play diverse roles in various cancers, such as gastric and ovarian cancers, where they regulate proliferation and metastasis through different pathways. Targeting PIWIL1 and its downstream signaling components could represent a therapeutic strategy to limit metastasis, although the development of specific inhibitors that can target this pathway without affecting normal cell functions remains a considerable challenge.^{5,15, 38-43}

The role of piRNAs in modulating the immune microenvironment, as shown with piR-hsa-30937 in pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNE), introduces a novel dimension for piRNAs as immunomodulators. The study demonstrates that piR-hsa-30937, via small extracellular vesicles (sEVs), promotes an immunosuppressive environment by upregulating CD276 in tumor-associated macrophages, leading to T-cell inhibition. This immunosuppressive mechanism is particularly relevant in the context of PDAC and other immune-resistant tumors, where immune evasion contributes to poor response to immunotherapy. While piRNAs have traditionally been associated with gene silencing and genomic stability, their emerging role in immune regulation could offer new opportunities to enhance the efficacy of immunotherapies. For example, blocking piR-hsa-30937 in combination with immune checkpoint inhibitors may provide a synergistic effect, potentially overcoming immune resistance in PDAC.^{13, 44-51}

The ImmPI pipeline further supports the immune-regulatory potential of piRNAs, offering a computational framework to identify piRNAs associated with immune cell infil-

tration and tumor prognosis.^{13, 44, 45, 46, 47, 48} This tool could facilitate the discovery of piRNAs that differentiate immune “hot” and “cold” tumor phenotypes, which is critical in tailoring immunotherapy strategies. In other cancers, such as melanoma, the immune profile of the tumor has been a key determinant in selecting patients for immunotherapy. Applying a similar approach to PDAC, using piRNAs as markers of immune activity, could guide patient selection for emerging immunotherapies, particularly in tumors with an otherwise poor immune response.⁴⁹⁻⁵⁶

Limitations and future directions

While these findings present promising avenues for piRNA and PIWI protein research in pancreatic cancer, the limitations of the current evidence must be acknowledged. Most studies included in this review were preclinical, with limited clinical validation in human cohorts. The small sample sizes and retrospective nature of some studies may introduce selection and detection biases, potentially limiting the generalizability of the findings. Furthermore, piRNA and PIWI protein functions are complex, with variations in expression and function across different tumor types and biological contexts. These challenges underscore the need for carefully designed clinical studies to validate piRNAs and PIWI proteins as reliable biomarkers and therapeutic targets in pancreatic cancer.

Conclusions

This systematic review underscores the promising role of piRNAs and PIWI-like proteins in advancing the diagnosis, prognosis, and treatment of pancreatic cancer. The evidence suggests that piRNAs, such as piR-162725, could significantly enhance the diagnostic accuracy

of traditional biomarkers like CA19-9, paving the way for earlier and more precise detection of PDAC. Similarly, piR-017061 has emerged as a potential tumor suppressor, with therapeutic implications due to its ability to inhibit oncogenic targets like EFNA5. Additionally, PIWIL1's role in promoting metastasis via a piRNA-independent pathway highlights the potential for PIWI proteins as multifaceted targets in cancer treatment, extending beyond their traditional roles in gene regulation.

The ability of piRNAs to influence the immune landscape of pancreatic cancer, as shown by piR-hsa-30937 in creating an immunosuppressive environment, introduces exciting possibilities for enhancing immunotherapy. By integrating piRNA-based biomarkers with immune profiling tools like the ImmPI pipeline, we may better characterize immune-active and immune-resistant tumors, guiding patient selection for immunotherapy and potentially improving response rates.

However, it is essential to acknowledge the preliminary nature of these findings. While piRNAs and PIWI-like proteins hold significant promise, the journey from preclinical discovery to clinical application requires extensive validation. Large-scale clinical trials, diverse patient cohorts, and robust mechanistic studies will be essential to confirm these biomarkers' utility and to refine piRNA-targeted therapies.

In conclusion, piRNAs and PIWI-like proteins represent a frontier in pancreatic cancer research with the potential to reshape diagnostic and therapeutic approaches. With focused research efforts, piRNA-based diagnostics and therapies could transform the landscape of pancreatic cancer care, offering new hope for earlier detection, tailored treatments, and improved survival outcomes in one of the most challenging malignancies.

Future directions

Future research should prioritize several key areas to further elucidate and leverage the potential of piRNAs in pancreatic cancer:

- **Clinical Validation:** Conducting large-scale, multicenter studies to validate the diagnostic and prognostic value of piR-162725, piR-017061, and PIWIL1 across diverse populations and tumor stages.
- **Mechanistic Studies:** Further investigation into piRNA-PIWI interactions and their influence on PDAC-specific pathways to identify potential druggable targets.
- **Therapeutic Development:** Developing piRNA-based therapies, such as piRNA mimics or small-molecule inhibitors, while addressing delivery and specificity challenges.
- **Immunotherapy Combinations:** Exploring the potential of piRNAs to enhance immunotherapy efficacy by modulating immune cell infiltration and activity within the tumor microenvironment.
- **Advanced Biomarker Discovery Platforms:** Using computational tools like the ImmPI pipeline to identify novel piRNA biomarkers for PDAC, enabling precision medicine approaches.

Abbreviation list

- piRNAs: PIWI-interacting RNAs
- PDAC: Pancreatic ductal adenocarcinoma
- PIWIL1: PIWI-like protein 1
- APC/C: Anaphase-promoting complex/cyclo-

some

- EFNA5: Ephrin A5 (a gene targeted by piR-017061)
- CA19-9: Carbohydrate antigen 19-9
- PNEN: Pancreatic neuroendocrine neoplasms
- sEVs: Small extracellular vesicles
- PTEN: Phosphatase and tensin homolog (a gene targeted by piR-hsa-30937)
- AKT pathway: A signaling pathway involved in cell survival and immune modulation
- TAMs: Tumor-associated macrophages
- ImmPI: Immunology piRNA pipeline (a computational tool for piRNA immune profiling)

Availability of data and Materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].

Conflicts of interest

All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Acknowledgements

We thank all the patients who inspired this search, in order to improve their clinical outcomes

Funding Sources

This study was not supported by any sponsor or funder.

Competing Interest

The authors declare that they have no competing interests.

Author's 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 accepted responsibility for its accuracy and integrity.

Author's Bio

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

Laura Tatiana Picón, Microbióloga.

Iris Lorena Sánchez, Bióloga.

Libia Adriana Gaona, Médica Familiar.

References

1. Tamm EP, Bhosale PR, Vikram R, de Almeida Marcal LP, Balachandran A. Imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma: State of the art. *World J Radiol* [Internet] 2013; 5(3): 98-105. Available from: <http://dx.doi.org/10.4329/wjr.v5.i3.98>
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2024;74(3):229–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21834>
3. Mai D, Ding P, Tan L, Zhang J, Pan Z, Bai R, Li C, et al. PIWI-interacting RNA-54265 is oncogenic and a potential therapeutic target in colorectal adenocarcinoma. *Theranostics*. [Internet]. 2018;8(19):5213-5230. Available from: <https://dx.doi.org/10.7150/thno.28001>.
4. Yu Y, Xiao J, Hann SS. The emerging roles of PIWI-interacting RNA in human cancers. *Cancer Manag Res*. [Internet] 2019;11:5895-5909 Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S209300>
5. Jiang Q, Liu J, Chen S, Chen Y, Xu J. Prognostic significance of PIWI-interacting RNAs in pancreatic cancer: A bioinformatics approach. *BMC Cancer*. [Internet]. 2023;23(1). Available from: <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-023-10696-8>.
6. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Syst Rev* [Internet]. 2022;18(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cl2.1230>
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DP. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. [Internet]. 2009;6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
8. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1). Available from: <https://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
9. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam

- MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2014;14(1):43. Available from: <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>
10. Cuschieri S. The CONSORT statement. *Saudi J Anaesth* [Internet]. 2019;13(5):27. Available from: https://dx.doi.org/10.4103/sja.sja_559_18
 11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017;4008. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>
 12. Xie J, Xing S, Shen B-Y, Chen H-T, Sun B, Wang Z-T, et al. PIWIL1 interacting RNA piR-017061 inhibits pancreatic cancer growth via regulating EFNA5. *Hum Cell* [Internet]. 2021;34(2):550–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33389678/>
 13. Zhong Y, Tian Y, Wang Y, Bai J, Long Q, Yan L, et al. Small extracellular vesicle piR-hsa-30937 derived from pancreatic neuroendocrine neoplasms upregulates CD276 in macrophages to promote immune evasion. *Cancer Immunol Res* [Internet]. 2024;12(7):840–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572963/>
 14. Li F, Yuan P, Rao M, Jin C-H, Tang W, Rong Y-F, et al. piRNA-independent function of PIWIL1 as a co-activator for anaphase promoting complex/cyclosome to drive pancreatic cancer metastasis. *Nat Cell Biol* [Internet]. 2020;22(4):425–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203416/>
 15. Wan D, Li R, Huang H, Zhu X, Li G. Pan-cancer landscape of immunology PIWI-interacting RNAs. *Comput Struct Biotechnol J* [Internet]. 2023;21:5309–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37941657/>
 16. Li Z, Zhang W, Huang Q, Wei L, Zhang C, Ding S. PIWI-interacting RNAs (piRNAs) as potential biomarkers and therapeutic targets in pancreatic cancer: A systematic review. *Cancer Res*. [Internet]. 2022;82(8):1526–36. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.965684>
 17. Xie Z, Sun Y, Wang J, Wang C, Yuan L. piRNA piR-017061 inhibits pancreatic cancer cell proliferation by targeting EFNA5 mRNA in coordination with PIWIL1. *Oncotarget*. [Internet]. 2021;12(6):478–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13577-020-00463-2>
 18. Wan Y, Zheng H, Zhang X, Xiao Y, Yu J, Li Z. ImmPI: A computational pipeline for analyzing the roles of piRNAs in the tumor immune microenvironment. *Front Immunol*. [Internet]. 2023;14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.10.042>
 19. Zhong L, Zhao Z, Sun C, Liu R, Liu Y, He J. Small extracellular vesicles containing piR-hsa-30937 regulate immune suppression in pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Exp Clin Cancer Res*. 2024;43(1).
 20. Li X, Hu Y, Zhuang X, Lin L, Chen M. Combined use of piR-162725 and CA19-9 improves early diagnosis of pancreatic cancer. *Clin Chim Acta*. [Internet]. 2022;532:39–45. Available from: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-23-0825>
 21. Li Z, Gao J, Wang Z, Liu J, Zhang Q. PIWIL1 promotes metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma via APC/C activation independent of piRNAs. *Mol Oncol*. [Internet]. 2020;14(11):2799–811. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0486-z>
 22. Cao J, Xu J, Liang W, Zhang J, Zhu Y, Yu J. PIWI proteins and piRNAs in cancer: Emerging roles in diagnosis, prognosis and therapy. *Mol Cancer*. [Internet]. 2022;21(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1052-9>
 23. Kimura K, Tanaka Y, Yoshida S, Sato K, Yamamoto M, Kudo Y. PIWI-interacting RNA piR-162725 as a biomarker and therapeutic target in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Sci*. [Internet]. 2022;113(3):915–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8888888/>

- gov/pmc/articles/PMC9784851/.
24. Zhang X, Yu Y, Kang Y, Zhou Q, Li C, Fan Q. Regulatory mechanisms of piRNAs in pancreatic cancer progression and metastasis. *J Cell Mol Med*. 2023;27(2):156–69.
25. Chen Z, Tanaka T, Suzuki T, Nakamura Y, Yamada Y, Takahashi K. Emerging roles of piRNAs in pancreatic cancer: New opportunities and challenges. *Cancer Sci*. [Internet]. 2021;112(9):3432–44. Available from: <https://doi.org/10.1111/cas.15035>
26. Amaguchi K, Matsui H, Kuroda M, Uchiyama K, Suzuki T. Targeting PIWI proteins and piRNAs in cancer therapy: A focus on pancreatic cancer. *Semin Cancer Biol*. [Internet]. 2022;80:106–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.11.004>.
27. Zhu H, Li S, Li C, Zhao C, Zhang J. piRNA-associated pathways in pancreatic cancer: Biomarker identification and therapeutic exploration. *Transl Oncol*. [Internet]. 2023;16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101460>.
28. Wang Y, Zhou S, Huang X, Luo Y, Gao X, Jin Y. Therapeutic targeting of piRNAs in pancreatic cancer: Current strategies and future directions. *Cancer Lett*. [Internet]. 2021;520:295–305. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.01.013>.
29. Sun C, Zhao L, Jiang R, Li J, Du Q, Tang X. PIWI proteins in pancreatic ductal adenocarcinoma: Biomarker potential and therapeutic implications. *Cancer Res*. [Internet]. 2023;83(2):320–30. Available from: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-2780>.
30. Liu Y, Feng Y, Cheng W, Huang T, Song S, Li Z. The role of piRNAs in pancreatic neuroendocrine tumors: Potential as diagnostic and therapeutic biomarkers. *Cancer Med*. [Internet]. 2024;13(3):678–90. Available from: <https://doi.org/10.1002/cam4.5487>.
31. Zhang L, Li X, Liu X, Wu Q, Li Y, Chen Y. piRNA-piR-162725 as a diagnostic biomarker in early-stage pancreatic cancer: A meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. [Internet]. 2023;25(4):710–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-023-02850-1>.
32. Wu Z, Shi W, Li J, Xu W, Fang X, Yu J. piR-017061 mediates tumor suppression in pancreatic cancer by targeting EFNA5 and modulating PIWIL1 activity. *Mol Cancer*. [Internet]. 2021;20(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01362-4>.
33. Wei J, Yang Z, Xie X, Lu H, Chen C. Immunomodulatory effects of piRNAs in pancreatic cancer: A comprehensive review. *Front Oncol*. [Internet]. 2023;13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1079252>.
34. Huang Y, Wang Y, Zhou Q, Wu Y, Yang Z. PIWIL1 and its associated piRNAs as key regulators in pancreatic cancer progression. *Cancer Med*. [Internet]. 2022;11(9):1745–55. Available from: <https://doi.org/10.1002/cam4.4528>.
35. Zhu P, Tang Y, Qian L, Duan X, Liang J. The interplay between piRNAs and the tumor immune microenvironment in pancreatic cancer. *Int J Biol Sci*. 2023;19(3):536–47. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijbs.73498>.
36. Zhang J, Han S, Zhou Y, Wang S, Gao Y, Zhu C. Role of PIWI-like proteins in cancer progression: Insights into pancreatic cancer. *Biomed Res Int*. [Internet]. 2022;2022. Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/6506475>.
37. Yuan S, Yang X, Liu L, Chen G, Zhou Y. Emerging evidence of piRNAs and PIWI proteins in the diagnosis and treatment of pancreatic cancer. *Clin Chim Acta*. [Internet]. 2023;538:1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.01.008>.
38. Fu Z, Li G, Dai J, Jiang J, Lu C. Immune-related functions of piRNAs in pancreatic cancer and their potential as therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2024;25(2). Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms25020375>.
39. Zhou X, Zhang X, Wu Y, Zhu X, Zhao T. Pancreatic cancer-specific piRNAs as novel

- biomarkers and therapeutic targets. *Cancer Sci.* [Internet]. 2021;112(11):4455–66. Available from: <https://doi.org/10.1111/cas.14938>.
40. Sun Y, Wei M, Li Y, Wu H, Zhang C. The potential role of piRNAs in regulating pancreatic cancer metastasis and the tumor microenvironment. *Front Genet.* [Internet]. 2023;14. Available from: <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1042093>.
 41. Guo S, Zhang J, Wu L, Shen C, Wang Y. Targeting PIWI-interacting RNAs in pancreatic cancer: From biomarkers to therapeutic potentials. *Semin Cell Dev Biol.* [Internet]. 2024;161:156–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2023.08.006>.
 42. Luo H, Li X, Wang Z, Zhang Y, Liu H. PIWIL1 and its piRNAs in the metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Ther Oncolytics.* [Internet]. 2022;24:342–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.omto.2022.07.004>.
 43. Zhang T, Gao L, Xu J, Luo Y, Qiu L. PIWI proteins and piRNAs: New frontiers in pancreatic cancer biology. *Cancer Lett.* [Internet]. 2021;498:120–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.11.032>.
 44. He X, Zhang Y, Yang L, Liu X, Wang X. PIWI-like proteins and their associated piRNAs in pancreatic cancer: Current findings and future perspectives. *J Exp Clin Cancer Res.* [Internet]. 2022;41(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02374-w>.
 45. Wu H, Feng W, Liu Q, Zhao Y, Zhang Y. The involvement of PIWI-interacting RNAs in the tumor microenvironment of pancreatic cancer. *Mol Cancer.* [Internet]. 2023;22(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01846-8>.
 46. Dong X, Liu S, Wu J, Zhang R, Fang Z. PIWI proteins and their roles in pancreatic ductal adenocarcinoma: Mechanisms and therapeutic implications. *Front Mol Biosci.* [Internet]. 2024;11. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1112527>.
 47. Li Y, Wang J, Li J, Liu C, Sun Y. PIWI-interacting RNAs and their potential roles in the immune evasion of pancreatic cancer. *Oncotarget.* [Internet]. 2023;14(5):689–701. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28205>.
 48. Wang J, Shen Y, Chen H, Zhang M, Wang X. Emerging roles of piRNAs in the regulation of the tumor immune microenvironment in pancreatic cancer. *J Transl Med.* [Internet]. 2023;21(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03921-w>.
 49. Zhang X, Liu J, Zhou W, Xu Y, Wang Q. piRNAs as novel diagnostic and therapeutic targets in pancreatic cancer. *Clin Epigenetics.* [Internet]. 2022;14(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01354-w>.
 50. Chen Y, Li X, Zhang L, Wang Y, Wu Z. Targeting PIWIL1 and associated piRNAs in pancreatic cancer: New opportunities for diagnosis and therapy. *Cancer Med.* [Internet]. 2023;12(4):2056–66. Available from: <https://doi.org/10.1002/cam4.5474>.
 51. Zhao T, Sun Z, Liu L, Yang X, Chen G. PIWI proteins and piRNAs: New regulators in pancreatic cancer progression. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* [Internet]. 2022;1876(1). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188721>.
 52. Feng W, Zhang C, Wei Y, Lu X, Zhou Z. PIWI-interacting RNAs: Novel insights into pancreatic cancer and the tumor microenvironment. *Int J Cancer.* [Internet]. 2023;152(9):1867–78. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.34168>.
 53. Liu C, Wu J, Li S, Chen L, Zhao Y. PIWI proteins and their associated piRNAs as potential biomarkers and therapeutic targets in pancreatic cancer. *J Cell Biochem.* [Internet]. 2022;123(11):1985–94. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcb.30435>.
 54. Guo L, Zhou Q, Zhang X, Jiang M, Liu J. PIWI-interacting RNAs and pancreatic cancer: Current knowledge and future directions. *Int J Biol Macromol.* [Internet]

2023;216:537–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.01.181>.

55. Reyes Barreto JS, Giron Jurado LV, Montoya Estrada MP, Sánchez Moreno IL, Picón Moncada LT, Luna - Orozco K, Guevara Ramirez JD, Gaona Fernández LA. piARNs y proteínas similares a PIWI en el Mieloma Múltiple y su futuro como biomarcadores y blancos terapéuticos. *Rev. colomb. hematol. oncol.* [Internet]. 2024;11(1):67-79. Available

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

56. Reyes Barreto JS, Cabezas Varela CS, Girón Jurado LV, Baldión Elorza AM. piARNs y proteínas similares a PIWI en el cáncer y su futuro como biomarcadores y objetivos terapéuticos en el cáncer de mama. *Rev. colomb. hematol. oncol.* [Internet]. 2024;11(1):80-94. <https://doi.org/10.51643/22562915.701>

piRNAs and PIWI-like proteins in cancer and their future as biomarkers and therapeutic targets in lung cancer: a systematic review

piARNs y proteínas tipo PIWI en cáncer y su futuro como biomarcadores y objetivos terapéuticos en cáncer de pulmón: una revisión sistemática

»Jheremy Sebastian Reyes Barreto ¹



»María Alejandra Rodríguez Brilla ¹



»Laura Lucia Páez García ¹



»Ana Margarita Baldión Elorza ^{1,2}



¹ Cancer and Molecular Medicine Research Group (CAMMO), Bogotá, Colombia.

² Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Recibido el 29 de agosto de 2024; aceptado el 09 de junio de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.717>

Abstract

Introduction: This systematic review evaluates the current evidence on the role of PIWI-interacting RNAs (piRNAs) in lung cancer, emphasizing their diagnostic and therapeutic potential. Lung adenocarcinoma, a major global health concern, necessitates exploration of alternatives to traditional methods. piRNAs, small non-coding RNAs, are abnormally expressed in cancerous tissues and biological fluids, indicating their potential as biomarkers and therapeutic targets. **Methods:** A comprehensive search was performed in PubMed and ScienceDirect databases according to PRISMA guidelines. The search focused on studies examining piRNA expression, their diagnostic value in LUAD tissues and extracellular vesicles, and their therapeutic implications. Studies published from 2020 onward were included and evaluated for bias and quality. **Results:** Out of nineteen initially identified papers, five studies met the inclusion criteria. These studies identified specific piRNAs with elevated expression in LUAD, such as piR-hsa-26925 and piR-hsa-5444, which showed strong diagnostic performance (AUC = 0.833). Additionally, piRNAs from extracellular vesicles, including piR-hsa-164586, demonstrated potential for early detection of Non-Small Cell Lung Cancer (AUC = 0.624). **Conclusions:** piRNAs show promise as non-invasive biomarkers for early diagnosis and

* **Autor para correspondencia:** Jheremy Reyes. Cancer and Molecular Medicine Research Group (CAMMO), Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: js.reyesb@uniandes.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.717>

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/>

potential therapeutic targets in lung cancer. Further research is needed to validate these findings and understand the underlying mechanisms to improve clinical applications.

Keywords: PIWI-interacting RNAs; piRNAs; lung cancer; biomarkers; therapeutic targets.

Resumen

Introducción: Esta revisión sistemática evalúa la evidencia actual sobre el papel de los ARN inter-actuantes con PIWI (piRNAs) en el cáncer de pulmón, con énfasis en su potencial diagnóstico y terapéutico. El adenocarcinoma de pulmón, una importante preocupación global de salud, requiere explorar alternativas a los métodos tradicionales. Los piRNAs, ARN no codificantes pequeños, se expresan de manera anormal en tejidos cancerosos y fluidos biológicos, lo que indica su potencial como biomarcadores y objetivos terapéuticos. **Métodos:** Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed y ScienceDirect, siguiendo las directrices PRISMA. La búsqueda se centró en estudios que examinaran la expresión de piRNA, su valor diagnóstico en tejidos LUAD y vesículas extracelulares, y sus implicaciones terapéuticas. Se incluyeron estudios publicados a partir de 2020 y se evaluaron por sesgo y calidad. **Resultados:** De los diecinueve artículos inicialmente identifi-cados, cinco estudios cumplieron con los criterios de inclusión. Estos estudios identificaron piRNAs específicos con expresión elevada en LUAD, como piR-hsa-26925 y piR-hsa-5444, que mostraron un fuerte rendimiento diagnóstico (AUC = 0.833). Además, los piRNAs derivados de vesículas extracelu-lares, incluyendo piR-hsa-164586, demostraron potencial para la detección temprana del cáncer de pulmón de células no pequeñas (AUC = 0.624). **Conclusiones:** Los piRNAs muestran promesa como biomarcadores no invasivos para el diagnóstico temprano y objetivos terapéuticos en el cáncer de pulmón. Se necesita más investigación para validar estos hallazgos y comprender los mecanismos subyacentes para mejorar las aplicaciones clínicas.

Palabras clave: proteínas similares a PIWI; piRNAs; cáncer de pulmón; biomarcadores; objetivos terapéuticos.

Introduction

Lung cancer remains the leading cause of cancer-related mortality worldwide, with non-small cell lung cancer (NSCLC) accounting for approximately 85% of all cases. Among its histological subtypes, lung adenocarcinoma (LUAD) is the most prevalent, and despite advances in diagnosis and treatment, the five-year survival rate remains below 20% in most populations ¹⁻³. These grim statistics highlight

an urgent need for more sensitive, specific, and minimally invasive biomarkers that can support early detection, real-time monitoring, and indi-vidualized therapy. Current clinical biomarkers such as carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin-19 fragment (CYFRA21-1) have limited diagnostic sensitivity and prognostic power, especially in early stages of disease ⁴.

In this context, PIWI-interacting RNAs (piRNAs)—a class of small non-coding RNAs originally described in germline cells—have

emerged as promising molecular tools in cancer research. These RNAs, typically 24–32 nucleotides in length, exert epigenetic and post-transcriptional regulatory functions by interacting with PIWI-like proteins and modulating gene expression through transposon silencing, chromatin remodeling, and RNA stability^{5,6}. Although initially believed to be restricted to reproductive tissues, piRNAs have been increasingly detected in somatic cells and, more importantly, in tumor tissues and extracellular fluids of cancer patients^{7–8}.

Recent evidence has shown that specific piRNAs are aberrantly expressed in LUAD, with some displaying tumor-suppressive activity and others acting as oncogenic drivers depending on their molecular context. Their stability in circulation and presence in extracellular vesicles further enhances their attractiveness as non-invasive biomarkers for early detection^{9–11}. Moreover, piRNAs have been implicated in crucial processes such as epithelial-mesenchymal transition, proliferation, immune evasion, and chemoresistance, positioning them as potential therapeutic targets¹².

Despite these promising findings, the role of piRNAs in lung cancer remains poorly characterized, and a comprehensive synthesis of available evidence is lacking. Given the rapid expansion of research in this field, a systematic review is warranted to critically evaluate their diagnostic accuracy, biological relevance, and translational potential.

This systematic review aims to (i) synthesize the available evidence regarding the expression profiles of piRNAs in LUAD and NSCLC, (ii) assess their diagnostic performance in tumor tissues and biological fluids, particularly serum-derived extracellular vesicles, (iii) explore their associations with clinical features such as disease stage and survival, and (iv) examine their proposed

roles as therapeutic targets through modulation of PIWI proteins and downstream oncogenic pathways. In doing so, this review intends to contextualize piRNAs within the current diagnostic landscape, compare them with existing biomarkers, and identify knowledge gaps that require further exploration.

By consolidating current findings and highlighting the clinical implications of piRNAs in lung cancer, this work aspires to pave the way for future translational studies, the development of standardized detection assays, and the eventual integration of piRNA panels into liquid biopsy-based platforms for early diagnosis and personalized therapy.

Methods

This systematic review was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) guidelines^{13,14} and was registered in the PROSPERO database (Registration ID:1060469) to ensure transparency and methodological rigor. The aim was to comprehensively evaluate the role of PIWI-interacting RNAs (piRNAs) and PIWI-like proteins in lung cancer, with a focus on their diagnostic, prognostic, and therapeutic potential. All methodological phases—including literature search, study selection, data extraction, synthesis, and quality assessment—were performed systematically and independently by multiple reviewers, as detailed below.

Eligibility Criteria

Eligible studies included both experimental and observational designs that investigated the expression, function, or clinical relevance of piRNAs or PIWI-like proteins in lung tumors. We considered studies exploring their role in diagnosis, prognosis, or treatment of lung cancer.

Inclusion criteria:

- Studies reporting on the expression or function of piRNAs and/or PIWI-like proteins in lung cancer (LUAD, NSCLC, or general lung cancer).
- Articles evaluating diagnostic or prognostic value of piRNAs (e.g., sensitivity, specificity, AUC).
- Studies exploring the therapeutic relevance of piRNAs or PIWI proteins.
- Original articles published in peer-reviewed journals since January 2020.
- Publications available in English or Spanish.

Exclusion criteria:

- Studies not involving piRNAs or PIWI-like proteins.
- Articles not focused on lung cancer or lacking primary data.
- Case reports, case series, reviews, commentaries, editorials, abstracts, or letters to the editor.
- Preclinical studies without biomarker or therapeutic analysis.
- Articles published before 2020 or in languages other than English or Spanish.

Information Sources and Search Strategy.

The literature search was first conducted in June 2024 and updated in July 2024 using

the following databases: PubMed, ScienceDirect, EMBASE, and Web of Science. Additionally, Google Scholar was used to identify potential grey literature. The search strategy combined Medical Subject Headings (MeSH) and free-text terms with Boolean operators: (“PIWI-like protein” OR “piwi” OR “piRNA” OR “PIWI-interacting RNA”) AND (“cancer” OR “neoplasm” OR “tumor”) AND (“lung cancer” OR “lung neoplasm” OR “pulmonary cancer” OR “pulmonary neoplasm”) AND (“biomarker” OR “therapy target” OR “therapeutic target”).

Selection Process.

The study selection process followed three phases: identification, screening, and inclusion. Titles and abstracts were screened independently by two reviewers (JSR and MAR) using Rayyan software¹⁵. Studies were categorized as “Include”, “Maybe”, or “Exclude”. Disagreements were resolved through discussion or, when necessary, adjudicated by a third reviewer (AMB). Full texts of selected studies were then assessed for final eligibility. Inclusion decisions were made by consensus, and exclusion reasons were documented.

Data Collection Process and Extracted Items.

Data were extracted independently by two reviewers using a structured Excel spreadsheet. The following data were collected:

- Author(s), year of publication, and title.
- Study design and methodology.
- Tumortype and sample population (patients, cell lines, animal models).
- Type and identity of piRNAs or PIWI-like proteins analyzed.

- Diagnostic metrics (AUC, sensitivity, specificity, ROC curves).
- Functional findings and clinical implications.

Discrepancies in data extraction were resolved by consensus with the remaining authors.

Risk of Bias Assessment.

The methodological quality of included studies was evaluated using appropriate tools based on study design. Non-randomized studies were assessed using the Newcastle-Ottawa Scale (Table 1). AMSTAR, CONSORT, and SYRCLE scales were not used to evaluate the studies.^{16,17,18} Quality assessment aimed to evaluate risk of bias, study validity, and overall reliability of findings

Table 1.

Newcastle-Ottawa Scale.

Author	Year	Selection			Comparability			Exposure			Total Quality Score
		The case definition is adequate with independent validation	Consecutive or obviously representative series of cases	Community controls	Controls with no history of disease (end point)	Cases and controls with comparable ages	Cases and controls with comparability on any other factors	Ascertainment of exposure using secure records (e.g. surgical records) or structured interviews with blinding to case/control statuses	Ascertainment of exposure using the same method for cases and controls	Ascertainment of exposure with non-response rate for both groups	
Li J, Wang N	2021	*	*	*		*	*	*	*	*	8
Lin Y	2020	*	*	*	*		*	*	*	*	8
Cammarata G	2022	*	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Li Y	2022	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Xin XL	2022	*	*	*	*		*	*		*	7

Synthesis Methods and Evaluation of Evidence.

Due to heterogeneity in design, outcome measures, and biomarker evaluation techniques, a narrative synthesis approach was employed. Quantitative meta-analysis was not performed due to lack of standardized data; however, AUC values and other diagnostic metrics were reported where available. If feasible in future updates, meta-analysis of ROC curves using a random-effects model will be considered.

The certainty of the evidence was assessed using the GRADE approach, evaluating risk of bias, consistency, directness, precision, and publication bias.

Assessment of Publication Bias.

Given the small number of studies, formal funnel plot analysis was not feasible. Instead, we qualitatively evaluated the risk of publication bias by assessing study funding, selective outcome reporting, and availability of negative results.

Results

We searched two databases (PubMed and ScienceDirect) for relevant literature and identified 19 papers, of which only 8 met the inclusion criteria. After eliminating duplicates ($n = 0$), we screened titles and abstracts ($n = 8$), removing review articles and unrelated papers ($n = 3$). Ultimately, 5 studies were included in

this systematic review (Figure 1). The actual research analyzed 5 articles that revealed roles of piRNA and PIWI in Lung Cancer (Table 2).

Figure 1. PRISMA^{13, 14} flow chart.

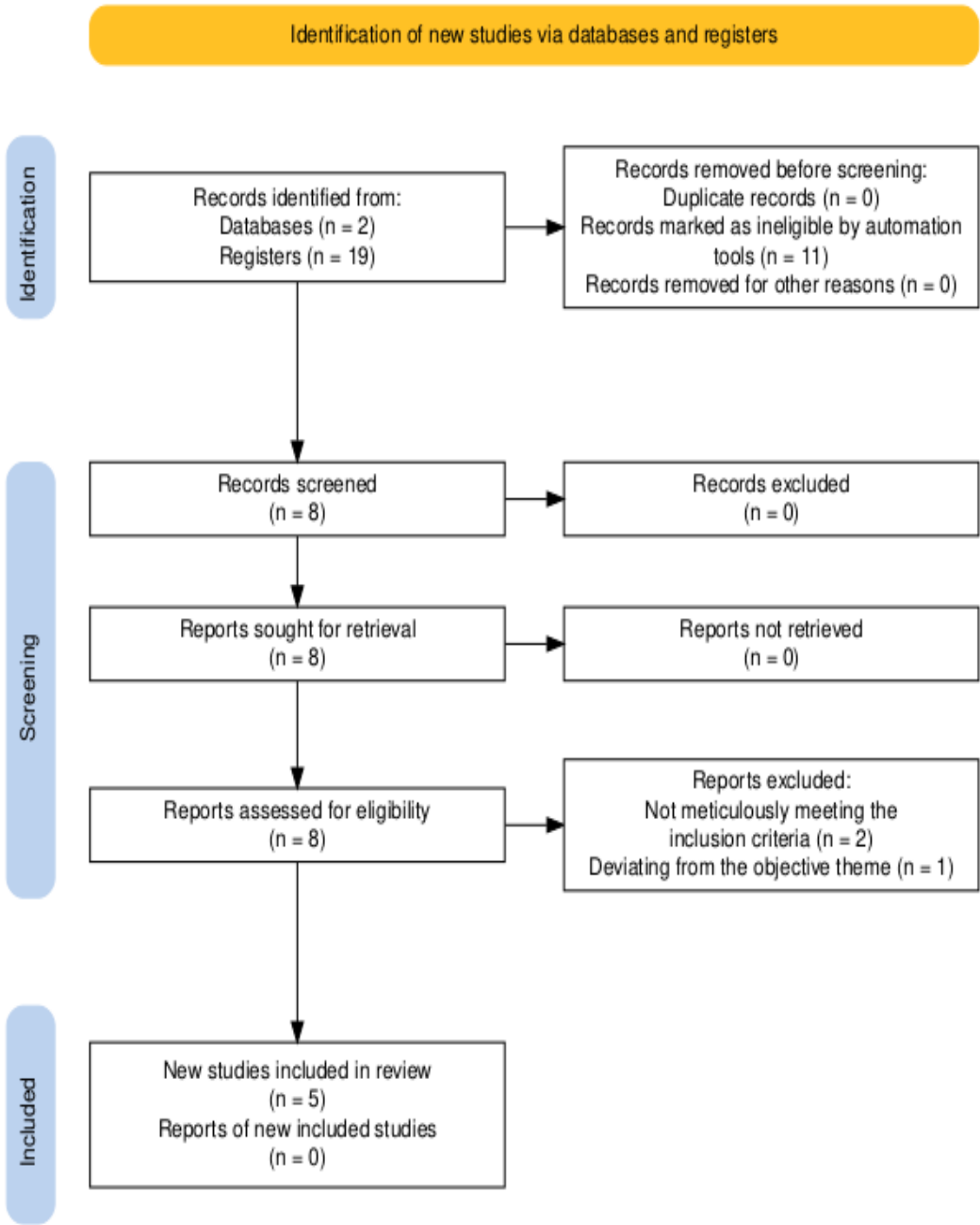


Table 2.

Characteristics of the reviewed studies

Author	piRNA	Type of Lung Cancer	Summary
Li J, Wang N	piR-hsa-26925, piR-hsa-5444	Lung Adenocarcinoma (LUAD)	The study investigated the expression profiles and diagnostic potential of piRNAs in LUAD. Small RNA sequencing identified 76 piRNAs with elevated expression and 9 with reduced expression in LUAD tissues. Notably, piR-hsa-26925 and piR-hsa-5444 were significantly upregulated in both LUAD tissues and serum exosome samples, showing promise as diagnostic biomarkers with an AUC of 0.833 for a 2-piRNA panel.
Lin Y	Various ncRNAs including piRNAs	General Lung Cancer	The study identified ncRNA profiles from bronchial epithelium of lung cancer patients versus cancer-free smokers using next-generation sequencing. It found significant differences in expression levels of various ncRNAs, including 13 piRNAs. SNHG9, an lncRNA, was highly expressed in lung tumor tissues and associated with poor overall survival.
Cammarata G	Various ncRNAs including piRNAs	General Lung Cancer	The review discussed the role of emerging regulatory ncRNAs in lung cancer. It highlighted the potential of ncRNAs, including piRNAs, as biomarkers for early detection, prognosis, and monitoring therapeutic strategies via liquid biopsy methods.
Li Y	piR-hsa-164586	Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	The study investigated serum-derived piRNAs from extracellular vesicles for early diagnosis of NSCLC. It identified piR-hsa-164586 as significantly upregulated in cancerous tissues and serum of NSCLC patients. The piR-hsa-164586 showed improved diagnostic performance over CYFRA21-1 with an AUC of 0.624 for stage I NSCLC.
Xin XL	PIWIL4, PIWIL2	Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	The study re-analyzed gene expression profiles from peripheral blood mononuclear cells of NSCLC patients treated with LiuJunzi decoction. It identified central protein-coding genes, including PIWIL4 and PIWIL2, associated with the anticancer mechanisms of the treatment. The results suggest gene silencing by RNA and piRNA-related processes are involved in the decoction's therapeutic effects.

Li J and colleagues ¹⁹ conducted a transcriptomic study to explore the diagnostic utility of piRNAs in LUAD, using small RNA sequencing on tumor tissues and adjacent non-neoplastic lung samples. They identified a total of 76 overexpressed and 9 underexpressed piRNAs in LUAD tissues. Among the most significantly upregulated were piR-hsa-26925 and piR-hsa-5444, both of which were selected for further validation. These piRNAs were subsequently measured in serum-derived exosomes from LUAD patients and healthy controls using quantitative real-time PCR (qRT-PCR), confirming their elevated levels in circulation. A diagnostic panel combining both piRNAs was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) analysis, yielding an area under the curve (AUC) of 0.833, demonstrating high sensitivity and specificity for LUAD detection. The study highlights the potential of circulating piRNAs as non-invasive biomarkers and supports their use in early detection strategies for LUAD ¹⁹.

In a study by Lin Y et al. ²⁰, the authors analyzed the non-coding RNA (ncRNA) expression profiles in bronchial epithelial cells obtained from sputum samples of 32 lung cancer patients and 33 cancer-free smokers. Using next-generation sequencing (NGS), the authors identified significant expression changes in multiple classes of ncRNAs, including 13 piRNAs, 108 miRNAs, and 25 long non-coding RNAs (lncRNAs). Of particular interest, the lncRNA SNHG9 was markedly overexpressed in lung tumor tissues and was shown to inversely correlate with overall survival. Functional assays performed in vitro revealed that SNHG9 knockdown led to reduced cancer cell proliferation, growth, and invasion, suggesting a functional role in tumor progression. Although piRNAs were not functionally characterized in this study, their altered expression patterns support their potential involvement in lung carcinogenesis, especially when considered alongside deregulated ncRNA networks ²⁰.

Cammarata G and colleagues ²¹ performed a systematic review of the role of extracellular vesicle (EV)-associated non-coding RNAs in lung cancer, emphasizing the diagnostic and prognostic potential of piRNAs among other regulatory ncRNAs. The review analyzed published studies focusing on liquid biopsy (LB) platforms, highlighting the use of EVs, circulating tumor cells, cell-free nucleic acids, and tumor-educated platelets as analytes. piRNAs were identified as emerging biomarker candidates due to their presence in exosomes and stability in peripheral blood. The authors discussed the integration of piRNAs into minimally invasive diagnostic workflows, especially in combination with other RNA species like miRNAs and circular RNAs. The review concluded that piRNAs may play a critical role in monitoring therapeutic response and disease progression, supporting further exploration of piRNA signatures in EVs as part of lung cancer management strategies ²¹.

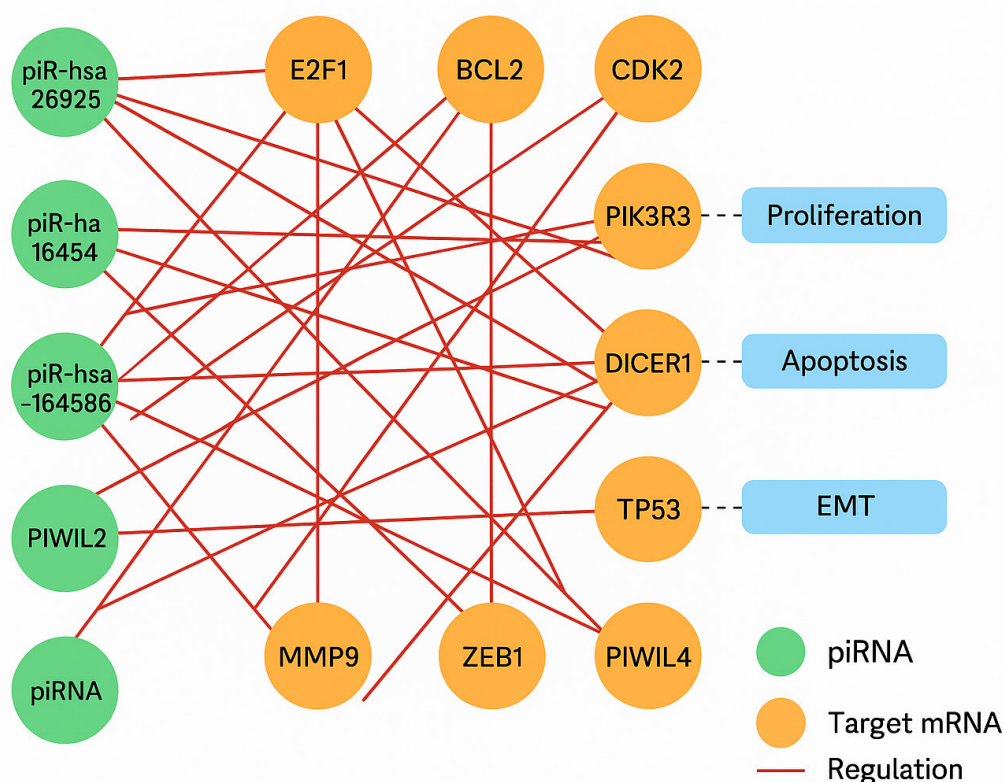
Li Y et al. ²² investigated piRNAs isolated from serum-derived extracellular vesicles in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Using a two-stage study design, they conducted high-throughput sequencing followed by clinical validation in a cohort of 115 NSCLC patients, including 95 with stage I disease, and 47 healthy controls. Among the piRNA candidates, piR-hsa-164586 emerged as significantly overexpressed in both tumor tissue and patient serum compared to controls. Diagnostic accuracy analysis revealed that piR-hsa-164586 outperformed CYFRA21-1, a commonly used clinical biomarker, with an AUC of 0.624 for stage I NSCLC. Furthermore, piR-hsa-164586 levels correlated with clinical parameters such as age and TNM stage, suggesting its utility not only for early detection but also for risk stratification and disease monitoring. These findings support the use of piRNAs in blood-based diagnostics, particularly for early-stage NSCLC ²².

Xin XL et al.²³ sought to elucidate the mechanisms of action underlying the anticancer effects of Liujunzi decoction, a traditional Chinese herbal formula, in advanced-stage NSCLC patients following first-line chemotherapy. The study involved re-analysis of gene expression profiles from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), identifying 162 differentially expressed genes (DEGs) associated with RNA regulation and immune signaling. Among the central genes highlighted were PIWIL2, PIWIL4, and DICER1, all of which are implicated

in piRNA biogenesis and gene silencing. Functional enrichment analyses revealed that cytokine–cytokine receptor interaction pathways and RNA interference processes were enriched in the treatment group, suggesting that piRNA–PIWI axis modulation may be part of the herbal decoction’s mechanism of action. Although the study did not measure piRNAs directly, it provides indirect evidence of piRNA-related pathways in therapeutic modulation of lung cancer²³.

Figure 2.

Network diagram illustrating the predicted regulatory interactions between selected piRNAs and their target mRNAs in lung cancer. The green nodes represent piRNAs identified in the reviewed studies (e.g., piR-hsa-26925, piR-hsa-164586, PIWIL2), while the orange nodes correspond to known or predicted mRNA targets (e.g., BCL2, TP53, DICER1). Red edges indicate proposed regulatory interactions based on literature and computational predictions. Associated biological processes—including proliferation, apoptosis, and epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)—are annotated with blue labels connected to their respective mRNA effectors.



Discussion

The growing body of evidence on piRNAs and PIWI-like proteins has opened new perspectives in cancer biology, particularly in lung cancer. These small non-coding RNAs, initially studied in the germline, have been increasingly recognized for their roles in somatic tissues and tumorigenesis, with implications for diagnosis, prognosis, and treatment. Our systematic review consolidates current findings on their expression patterns, clinical relevance, and functional roles in lung cancer, while identifying critical gaps that must be addressed to enable their clinical translation (Figure 2).

From a diagnostic standpoint, several studies have demonstrated the potential of piRNAs as non-invasive biomarkers. The study by Li J et al.¹⁹ exemplifies this application, reporting two piRNAs—piR-hsa-26925 and piR-hsa-5444—significantly upregulated in LUAD tissues and serum-derived exosomes. The resulting diagnostic panel achieved an AUC of 0.833, reflecting strong discriminatory performance. These findings are reinforced by Li Y et al.²², who identified piR-hsa-164586 as a circulating biomarker for early-stage NSCLC with diagnostic superiority over CYFRA21-1, a current standard serum marker. Such results highlight the feasibility of incorporating piRNAs into liquid biopsy platforms, particularly for early detection, a major challenge in lung cancer screening^{19,22,24}.

Beyond expression levels, some studies provide insights into the mechanistic roles of piRNAs and associated non-coding RNAs. Lin Y et al.²⁰ revealed significant dysregulation of piRNAs and lncRNAs in bronchial epithelial cells of lung cancer patients. Although the functional roles of piRNAs were not directly assessed, the inverse correlation between lncRNA SNHG9 and patient survival, as well as its impact on tumor cell behavior, suggests a broader regulatory network in which piRNAs may be involved

^{20,25}. These data point to the prognostic value of non-coding RNAs and call for further investigation into piRNA-lncRNA-mRNA axes.

The potential of extracellular vesicles (EVs) as carriers of piRNAs adds another dimension to their clinical utility. Cammarata G et al.²¹ emphasized the relevance of EV-contained piRNAs in liquid biopsy approaches, where their stability and tumor-specificity make them ideal candidates for minimally invasive diagnostics. The use of serum-derived EVs to detect piRNAs like piR-hsa-164586²² demonstrates the practicality of this strategy and supports further development of EV-based piRNA detection kits^{20,21,26}.

From a therapeutic perspective, the work by Xin XL et al.²³ sheds light on the involvement of PIWI-like proteins (PIWIL2, PIWIL4) and related gene silencing machinery in mediating anticancer effects. Although piRNAs were not directly measured, the modulation of key genes involved in piRNA pathways suggests their role in mediating therapeutic responses. These observations align with emerging studies proposing the modulation of piRNA-PIWI complexes as a therapeutic strategy to inhibit tumor proliferation, angiogenesis, and immune evasion^{22,23,27,28}. Nonetheless, experimental validation remains limited, and functional assays (e.g., knockdown/overexpression in LUAD models) are urgently needed to establish causality.

Despite promising findings, the field faces several limitations. Most included studies are preclinical and observational in nature, with small sample sizes and lack of external validation. There is also considerable heterogeneity in piRNA detection methods, RNA isolation protocols, and normalization strategies, which limit reproducibility and hinders meta-analytic synthesis. Only one study directly compared piRNAs with established biomarkers (e.g., CYFRA21-1)²², and none explored longitudinal performance or predictive value for treatment response. Moreover, the biological functions

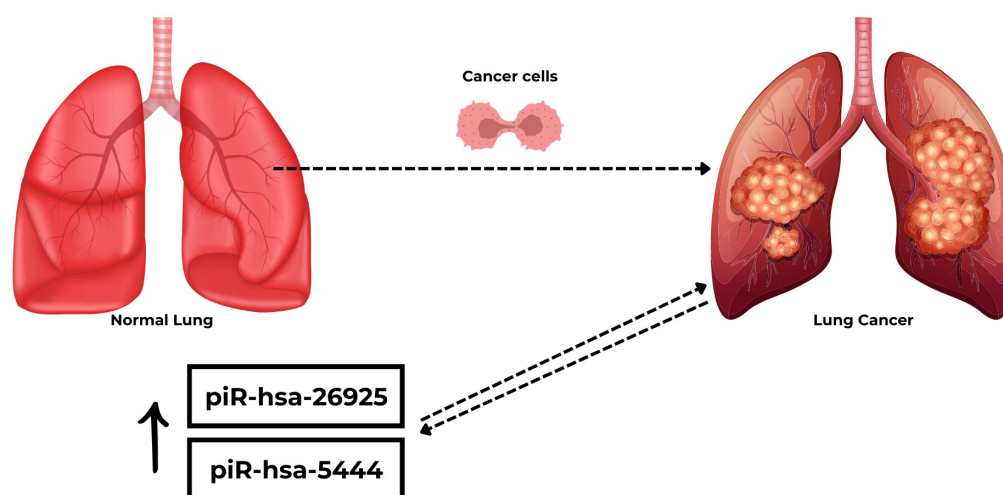
of many piRNAs remain inferred rather than demonstrated, underscoring the need for functional studies, CRISPR-based screens, and in vivo validation.

Finally, while the integration of piRNAs into clinical workflows holds promise, several steps

are required: (i) development of standardized assays (e.g., qRT-PCR or droplet digital PCR kits), (ii) validation in multicenter cohorts with ethnic and biological diversity, (iii) stability testing under biobank and clinical conditions, and (iv) integration with existing panels (e.g., miRNAs, ctDNA) to enhance diagnostic precision.

Figure 3.

Schematic representation of the role of piRNAs in lung cancer. As the primary tumor focus develops, overexpression of piRNAs (piR-hsa-26925 and piR-hsa-5444) initiates, leading to hyperproliferation of tumor cells and generating a positive feedback loop. These piRNAs can be utilized as early biomarkers and for targeted regulatory and anti-tumor purposes.^{19, 20, 21, 22, 23}



Limitations

This systematic review has several limitations that must be acknowledged. First, the number of eligible studies on piRNAs and PIWI-like proteins in lung cancer remains limited, with significant heterogeneity in study design, methodology, and reporting. Most included articles were preclinical, observational, or exploratory, with small sample sizes and a lack of longitudinal validation, limiting the generalizability of the findings. Second, the piRNA detection

techniques varied widely, ranging from small RNA sequencing to qRT-PCR and bioinformatic re-analysis, often without consistent use of normalization controls or standard reference genes.

Third, functional characterization of the piRNAs was scarce: only one study evaluated direct effects on cell behavior, and most relied on correlative expression data. As such, the biological roles of specific piRNAs remain largely inferred, and the mechanisms linking piRNA

dysregulation to cancer phenotypes need confirmation through loss- and gain-of-function experiments in relevant lung cancer models. Fourth, although some studies reported diagnostic performance using AUC values, none provided complete diagnostic metrics (e.g., sensitivity, specificity, PPV, NPV), nor did they include external validation cohorts, making it difficult to estimate real-world clinical utility.

Finally, while some studies compared piRNAs with existing biomarkers (e.g., CYFRA21-1), no formal comparative effectiveness analyses were conducted, and integration into multi-variable models or panels was not assessed. These limitations highlight the need for standardized protocols, robust validation, and interdisciplinary collaboration before piRNAs can be translated into clinical tools.

Conclusions

PIWI-interacting RNAs (piRNAs) and PIWI-like proteins represent a promising but still emerging class of molecular markers in lung cancer. The current evidence, though preliminary, suggests that certain piRNAs such as piR-hsa-26925, piR-hsa-5444, and piR-hsa-164586 show differential expression in tumor tissues and patient serum, with potential utility as non-invasive biomarkers for early detection and risk stratification. Additionally, the involvement of PIWI-related pathways in therapeutic modulation, as suggested by transcriptomic and functional analyses, supports the hypothesis that piRNA-PIWI complexes may influence tumor biology and response to treatment.

However, significant gaps remain. Larger, multi-center, and functionally oriented studies are needed to validate piRNA signatures, elucidate their molecular mechanisms, and define their added value over current clinical biomarkers. Integration of piRNAs into standardized liquid

biopsy platforms, in combination with other RNA species and cell-free DNA, could eventually enhance early diagnosis, disease monitoring, and personalized therapy in lung cancer. Until such steps are taken, piRNAs should be considered promising molecular candidates whose full clinical potential is yet to be realized.

Abbreviation list:

piRNAs – PIWI-interacting RNAs

LUAD – Lung Adenocarcinoma

NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer

AUC – Area Under the Curve

CEA – Carcinoembryonic Antigen

CYFRA21-1 – Cytokeratin-19 Fragment

qRT-PCR – Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction

ROC – Receiver Operating Characteristic

EVs – Extracellular Vesicles

NGS – Next-Generation Sequencing

lncRNAs – Long Non-Coding RNAs

ncRNAs – Non-Coding RNAs

PBMCs – Peripheral Blood Mononuclear Cells

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROSPERO – International Prospective Register of Systematic Reviews

GRADE – Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations

CRISPR – Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

Conflicts of interest

All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Funding Sources

This study was not supported by any sponsor or funder.

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 accepted responsibility for its accuracy and integrity.

Acknowledgements

Thank you to my father for teaching me medicine, to my sister for always pushing me to be better, and to my mother for giving me life.

References

1. Reyes Barreto JS, Cabezas Varela CS, Girón Jurado LV, Baldión Elorza AM. piRNAs and PIWI-like proteins in cancer and their future as biomarkers and therapy targets in breast cancer. *Rev colomb hematol oncol* [Internet]. 2024;11(1):80-94. Available from: <https://dx.doi.org/10.51643/22562915.701>
2. Reyes Barreto JS, Giron Jurado LV, Montoya Estrada MP, Sánchez Moreno IL, Picón Moncada LT, Luna-Orozco K, et al. piRNAs and PIWI-like proteins in Multiple Myeloma and their future as biomarkers and therapy targets. *Rev colomb hematol oncol* [Internet]. 2024;11(1): 67-79 Available from: <https://dx.doi.org/10.51643/22562915.697>
3. Yan H, Wu Q-L, Sun C-Y, Ai L-S, Deng J, Zhang L, et al. piRNA-823 contributes to tumorigenesis by regulating de novo DNA methylation and angiogenesis in multiple myeloma. *Leukemia* [Internet]. 2015;29(1):196–206. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2014.135>
4. Paramanantham A, Asfiya R, Das S, McCully G, Srivastava A. Extracellular vesicle (EVs) associated non-coding RNAs in lung cancer and therapeutics. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(21):13637. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms232113637>
5. Cammarata G, Giovannelli P, Barbato F, Carè A. PIWI-interacting RNAs in lung cancer: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23), 9143. Available from: <https://dx.doi.org/10.3390/ijms21239143>
6. Mai D, Ding P, Tan L, Zhang J, Pan Z, Bai R, et al. PIWI-interacting RNA-54265 is oncogenic and a potential therapeutic target in colorectal adenocarcinoma. *Theranostics* [Internet]. 2018;8(19):5213–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.7150/thno.28001>
7. Jian Z, Han Y, Li H. Potential roles of PIWI-in-

- teracting RNAs in lung cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2022;12:944403. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.944403>
8. Hu C, Zhou H, Liu Y, Huang J, Liu W, Zhang Q, et al. ROCK1 promotes migration and invasion of non-small-cell lung cancer cells through the PTEN/PI3K/FAK pathway. *Int J Oncol* [Internet]. 2019;55(4):833–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.3892/ijo.2019.4864>
9. Zhang C, Yu Z, Yang S, Liu Y, Song J, Mao J, et al. ZNF460-mediated circRPPH1 promotes TNBC progression through ITGA5-induced FAK/PI3K/AKT activation in a ceRNA manner. *Mol Cancer* [Internet]. 2024;23(1):33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-024-01944-w>
10. Shaker FH, Sanad EF, Elghazaly H, Hsia S-M, Hamdy NM. piR-823 tale as emerging cancer-hallmark molecular marker in different cancer types: a step-toward ncRNA-precision. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 2025;398(1):47–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-024-03308-z>
11. Hsu Y-L, Hung J-Y, Chiang S-Y, Jian S-F, Wu C-Y, Lin Y-S, et al. Lung cancer-derived galectin-1 contributes to cancer associated fibroblast-mediated cancer progression and immune suppression through TDO2/kynurenine axis. *Oncotarget* [Internet]. 2016;7(19):27584–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.8488>
12. Lu X, Shen J, Huang S, Liu D, Wang H. Tumor cells-derived exosomal PD-L1 promotes the growth and invasion of lung cancer cells in vitro via mediating macrophages M2 polarization. *Eur J Histochem* [Internet]. 2023;67(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.4081/ejh.2023.3784>
13. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Syst Rev* [Internet]. 2022;18(2). Available from: <https://dx.doi.org/10.1002/cl2.1230>
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
15. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1). Available from: <https://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
16. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE’s risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2014;14(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>
17. Cuschieri S. The CONSORT statement. *Saudi J Anaesth* [Internet]. 2019;13(5):27. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/sja.sja_559_18
18. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017;j4008. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>
19. Li J, Wang N, Zhang F, Jin S, Dong Y, Dong X, et al. PIWI-interacting RNAs are aberrantly expressed and may serve as novel biomarkers for diagnosis of lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 7];12(18):2468–77. Available from: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14094>
20. Lin Y, Holden V, Dhilipkannah P, Deepak J, Todd NW, Jiang F. A non-coding RNA land-

- scape of bronchial epitheliums of lung cancer patients. *Biomedicines* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 7];8(4):88. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8040088>
21. Cammarata G, de Miguel-Perez D, Russo A, Peleg A, Dolo V, Rolfo C, et al. Emerging noncoding RNAs contained in extracellular vesicles: rising stars as biomarkers in lung cancer liquid biopsy. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 7];14:175883592211312. Available from: <https://doi.org/10.1177/17588359221131229>
 22. Li Y, Dong Y, Zhao S, Gao J, Hao X, Wang Z, et al. Serum-derived piR-hsa-164586 of extracellular vesicles as a novel biomarker for early diagnosis of non-small cell lung cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 7];12. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.850363>
 23. Xin X-L, Wang G-D, Han R, Jiang Y, Liu C, Liu L-S, et al. Mechanism underlying the effect of Liujunzi decoction on advanced-stage non-small cell lung cancer in patients after first-line chemotherapy. *J Tradit Chin Med* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 7];42(1):108–15. Available from: <https://doi.org/10.19852/j.cnki.jtcm.2022.01.007>
 24. Taghizadeh M, Jafari-Koshki T, Jafarlou V, Raeisi M, Alizadeh L, Roosta Y, et al. The role of piRNAs in predicting and prognosing in cancer: a focus on piRNA-823 (a systematic review and meta-analysis). *BMC Cancer* [Internet]. 2024;24(1):484. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-024-12180-2>
 25. Zhang Y, Liu S, Zhao T, Dang C. METTL3-mediated m6A modification of Bcl-2 mRNA promotes non-small cell lung cancer progression. *Oncol Rep* [Internet]. 2021;46(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3892/or.2021.8114>
 26. Ding X, Li Y, Lü J, Zhao Q, Guo Y, Lu Z, et al. PiRNA-823 is involved in cancer stem cell regulation through altering DNA methylation in association with luminal breast cancer. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021;9:641052. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2021.641052>
 27. Sohn EJ, Han M-E, Park YM, Kim YH, Oh S-O. The potential of piR-823 as a diagnostic biomarker in oncology: A systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2023;18(12):e0294685. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0294685>
 28. Jiang W, Cai F, Xu H, Lu Y, Chen J, Liu J, et al. Extracellular signal regulated kinase 5 promotes cell migration, invasion and lung metastasis in a FAK-dependent manner. *Protein Cell* [Internet]. 2020;11(11):825–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13238-020-00701-1>

Miocarditis secundaria al ácido holo-transretinoico en paciente pediátrico con leucemia promielocítica aguda

Myocarditis secondary to holo-transretinoic acid in a pediatric patient with acute promyelocytic leukemia

»Diego Iván Estupiñán Perico ¹



»Daniel Eduardo Hurtado Sierra ²



»María del Pilar Obregón Martínez ³

»Angélica María Delgado Beltrán ¹



»Lorena Marcela Villamizar Peña ¹



»Sofía Valentina Barajas Soto ¹



»Javier Alonso Vesga Vesga ¹



»Jhon Alexander Pinzón Rodríguez ¹



»Hanny Layneth Ferrer Mayorga ¹



¹ Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

² Instituto del Corazón de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

³ Clínica San Luis, Bucaramanga, Colombia.

Recibido el 15 de junio de 2024; aceptado el 06 de diciembre de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.704>

Resumen

Introducción: La leucemia promielocítica aguda es un tipo de leucemia mieloide aguda, cuyo tratamiento estándar es el uso de ácido holo-trans-retinoico total (ATRA), junto a combinaciones de quimioterapia. Se han reportado efectos adversos con el ATRA, sin embargo, las consecuencias a nivel cardiovascular aún no han sido reportadas en Colombia, constituyendo este el primer caso de miocarditis por ATRA en Colombia, durante el tratamiento de una paciente con leucemia promielocítica aguda. **Caso clínico:** paciente femenina escolar que ingresa con bicitopenia y cambios en la citometría de flujo compatibles con LPA, con confirmación genética por FISH para traslocación ^{15;17}. Se inicia manejo con ATRA a 30 mg/m²/día e idarrubicina; tras veinte días de manejo persistía la trombocitopenia con alteración de los tiempos de coagulación, por lo que se ajustó dosis del ATRA a 40 mg/m²/día, posterior a lo cual presenta dolor torácico, inestabilidad hemodinámica, alteración hidroelectrolítica, elevación de troponina y péptido atrial. Se realizó ecocardiograma evidencián-

* **Autor para correspondencia:** Diego Estupiñán. Universidad Industrial de Santander.

Correo electrónico: diegoestupinan@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.704>

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/>

dose alteración de la contracción miocárdica, insuficiencia valvular e infiltrado alveolar en radiografía torácica. Debido a los hallazgos clínicos, de laboratorio e imagenológicos se consideró miocarditis por ATRA. **Conclusión:** la terapia con ATRA puede considerarse segura y con pocos efectos adversos, sin embargo, dosis mayores en población pediátrica pueden asociarse a clínica de dolor torácico, elevación de biomarcadores cardíacos, así como a cambios ecocardiográficos que deben alertar a los profesionales de una posible alteración miocárdica. No obstante, se debe descartar el diagnóstico diferencial de síndrome de diferenciación por ATRA como otro posible causante, dada su mayor prevalencia reportada en la literatura.

Palabras clave: miocarditis; tretinoína; leucemia mieloide aguda; trombocitopenia; leucemia promielocítica; quimioterapia.

Abstract

Introduction: Acute promyelocytic leukemia is a type of acute myeloid leukemia, the standard treatment for which is the use of ATRA in combination with chemotherapy. Adverse effects have been reported with the use of ATRA, however, cardiovascular consequences have not yet been reported in Colombia, making this the first case of myocarditis due to ATRA in Colombia, during the treatment of a patient with acute promyelocytic leukemia. **Clinical case:** Female school patient admitted with bicytopenia and changes in flow cytometry compatible with APL. With genetic confirmation by FISH for translocation ^{15;17}. Treatment was started with ATRA at 30 mg/m²/day and idarubicin. After twenty days of treatment, thrombocytopenia with altered coagulation times persisted, so the ATRA dose was adjusted to 40 mg/m²/day, after which the patient presented chest pain, hemodynamic instability, hydroelectrolytic alteration, elevated troponin and atrial peptide. An echocardiogram was performed, showing altered myocardial contraction, valvular failure and alveolar infiltrate on chest x-ray. Given the clinical, laboratory and imaging findings, ATRA myocarditis was considered. **Conclusion:** ATRA therapy can be considered safe and with few adverse effects, however, higher doses in the pediatric population can be associated with symptoms of chest pain, elevated cardiac biomarkers, as well as echocardiographic changes that should alert professionals of a possible myocardial alteration. However, the differential diagnosis of ATRA differentiation syndrome should be ruled out as another possible cause given its higher prevalence reported in the literature.

Keywords: myocarditis; tretinoin; acute myeloid leukemia; thrombocytopenia; promyelocytic leukemia; chemotherapy.

Introducción

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un tipo de leucemia mieloide aguda (LMA) que corresponde al 10-15 % de todos los casos nuevos de LMA.¹ La incidencia de LPA varía según el área geográfica, con mayores tasas reportadas en países como Brasil y Venezuela,

donde puede alcanzar hasta el 15 %. Anualmente se reportan alrededor de 800 casos nuevos en Estados Unidos.² En Colombia, un análisis de casos de LMA entre 1970 y 1999 encontró que el 1.7 % correspondía a LPA,³ y según la información presentada por el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo en el 2018, de los 214 casos nuevos de LMA, se reportó que se usó ácido holo-trans-retinoico total (ATRA, por

sus siglas en inglés All-trans retinoic acid) en 14 de estos.³ En Estados Unidos de América, entre 4 y 8 % de niños con leucemias mieloides agudas tienen leucemia promielocítica aguda (LPA), mientras que en Latinoamérica se ha descrito una mayor incidencia de esta neoplasia (20-28 %).⁴ La presentación clínica de la LPA viene acompañada principalmente de sangrados, anemia, leucopenia, trombocitopenia y coagulopatías.^{1,2,3} El pilar del tratamiento para la LPA es el ATRA, junto con combinaciones de quimioterapia como daunorubicina, citarabina e idarubicina.²

La dosis estándar de ATRA, según el protocolo GIMEMA, es de 25 mg/m²/día dividido en dos dosis.⁵ Es importante destacar que su uso puede generar efectos adversos como el síndrome de diferenciación por ATRA, sobrecarga de líquidos no reconocida y coagulopatías. Adicionalmente, el uso de dosis superiores a las recomendadas (30 mg/m²/día hasta 40 mg/m²/día) podría asociarse con eventos adversos como la cardiotoxicidad, los cuales no han sido totalmente estudiados en la literatura.^{2,3} Por lo tanto, el objetivo de este reporte es describir el primer caso documentado de miocarditis asociada al uso de ATRA, en una paciente pediátrica con leucemia promielocítica aguda en Colombia.

Caso clínico

Paciente femenina de 10 años con clínica de dos meses de evolución caracterizada por equimosis espontáneas generalizadas, quien ingresa remitida a la institución con hemograma que reporta trombocitopenia severa (16.000 u/mcl), leucopenia (2550 u/mcl), anemia severa (hemoglobina en 7 g/dL), dímero D elevado (7.85 mg/l) y frotis de sangre periférica con 73 % de células inmaduras, tiempos de coagulación y fibrinógeno normales. Con lo anterior se indicaron pautas transfusionales respectivas para trombocitopenia y anemia severas.

Al examen físico de ingreso con equimosis generalizadas, sin visceromegalias, con gingivorragia. La biopsia de médula ósea y citometría de flujo de médula ósea (CMF MO), con reporte de 88 % de blastos mieloides compatibles con LPA, se estratificó como riesgo intermedio por recuento leucocitario al debut menor de 10.000 y recuento plaquetario menor de 40.000, realizando confirmación genética por FISH con translocación 15;17 positiva. Se tomó ecocardiograma al ingreso sin alteraciones con adecuada fracción de eyección.

Se inició manejo con ATRA a dosis de 30 mg/m²/día acompañado de quimioterapia endovenosa con idarubicina a dosis de 12 mg/m²/dosis (protocolo GIMEMA). Después del día veinte de inicio de ATRA, la paciente presentó emesis, distensión abdominal y dolor torácico de moderada intensidad, por lo que se realizó radiografía de tórax sugestiva de neumomediastino, hallazgo descartado posteriormente por tomografía axial computarizada (TAC) de tórax simple y contrastado, sin evidencia de cambios isquémicos en el electrocardiograma. La sintomatología referida fue interpretada en ese momento como un evento secundario a reflujo gastroesofágico, optimizando la protección gástrica.

Ante la persistencia de trombocitopenia severa (14.000 u/mcl), asociada a leve prolongación del tiempo de protrombina (PT) e INR, que sugerían poca respuesta al manejo dado, se consideró ajustar dosis de ATRA a 40 mg/m²/día. Después de cinco horas de recibir la nueva dosis de ATRA la paciente manifiesta epigastralgia y dolor torácico progresivos sin respuesta a analgésicos, posteriormente con hipotensión, taquicardia, disnea, diaforesis, llenado capilar lento y somnolencia, sin evidencia de fiebre, con parámetros de control que evidenciaron hipokalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipocalcemia leves, ferritina y dímero D elevados, anemia severa (6.9 g/dL), troponina I marcadamente elevada (1537 ng/ml) y péptido atrial

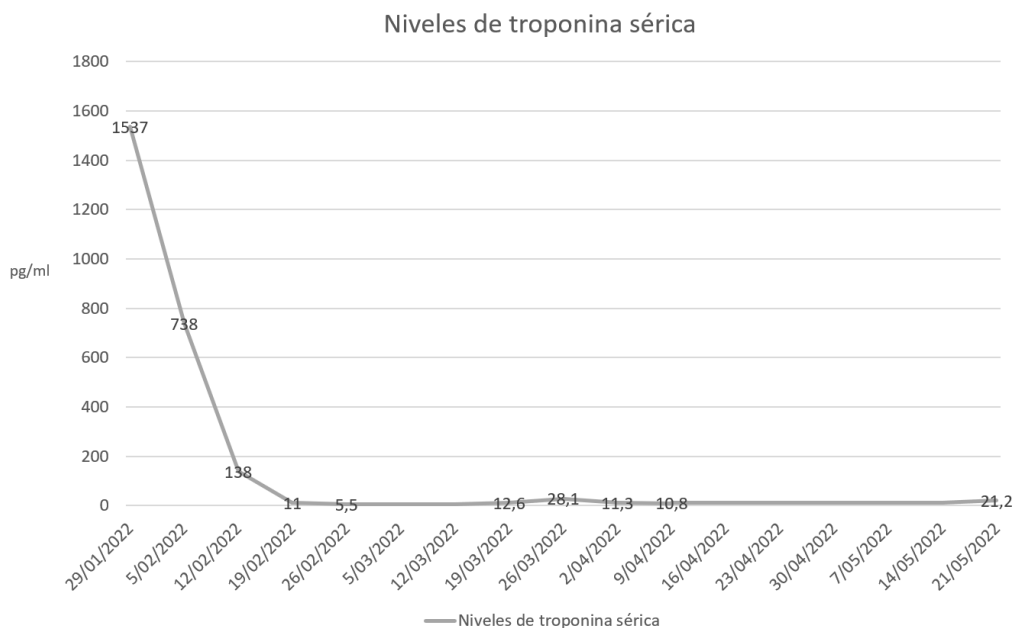
natriurético elevado (708 pg/ml). El ecocardiograma transtorácico mostró disminución en la contractilidad global, FEVI límítrofe de 56 %, insuficiencia mitral, tricuspídea y pulmonar leve sin hipertensión pulmonar. La radiografía de tórax evidenció opacidad en base pulmonar derecha sugestiva de infiltrado alveolar. Requirió suplementación de oxígeno por cánula nasal a 1 l/min, rescate hídrico con tres bolos de cristaloides a 20 cc/kg y soporte transfusional con 1 UGRE; sin embargo, ante persistencia de hipotensión se decidió trasladar a unidad de cuidados intensivos pediátricos. Se inicia tratamiento antibiótico de amplio espectro ante sospecha de neumonía y se suspende el ATRA por una sospecha inicial de síndrome de diferenciación, el cual fue descartado ante ausencia de criterios clínicos y paraclínicos. Presentó mejoría del estado general con corrección progresiva de alteraciones hematológicas. El servicio de cardiología pediátrica consideró que la paciente tenía una alta probabilidad de miocarditis por ATRA, teniendo en cuenta la marcada elevación de la troponina y la alteración global en la contractilidad miocárdica, comparando el estudio de

ingreso con respecto al control.

Se solicitó resonancia magnética cardíaca contrastada con gadolinio, la cual se realizó diez días posterior al evento de descompensación hemodinámica y no se evidenció realce tardío anormal compatible con áreas de fibrosis, infarto u otro proceso inflamatorio. Por su parte, cardiología pediátrica no descartó que la ausencia de hallazgos anormales se debiera al tiempo transcurrido entre el evento y la realización del examen. Se reanudó tratamiento con el ATRA 14 días posterior a la suspensión y con valores de troponina normales, a dosis de 10 mg/m²/día por cuatro días con adecuada tolerancia, sin aumento en el nivel sérico de troponina o la aparición de sintomatología torácica o digestiva. Se ajustó la dosis a 20 mg/m²/día con lo cual se logró finalizar el tratamiento satisfactoriamente. La paciente continuó asintomática, sin nuevo deterioro ecocardiográfico de la función sistólica ventricular, a pesar de evidenciar niveles ocasionales de troponina por encima de valores de referencia de 15.6 pg/ml (ver Figura 1).

Figura 1.

Evolución de los niveles de troponina sérica a lo largo del periodo de hospitalización



Nota: valor inicial de troponina I (1537 pg/ml) correspondiente al ingreso a UCIP, con descenso progresivo después de la suspensión de ATRA.

Discusión

La terapia con ATRA se considera segura y normalmente no causa efectos adversos graves, pero puede presentar complicaciones cuando se asocia con el síndrome de diferenciación por ATRA (SDA). Este síndrome se caracteriza por fiebre, insuficiencia respiratoria, disnea, hipotensión, aumento de peso, edema e insuficiencia renal aguda.^{6,7,8} En la radiografía de tórax pueden encontrarse infiltrados pulmonares, derrame pleural, opacidades pulmonares o derrame pericárdico, dependiendo de la severidad.⁹ En todos los reportes de caso encontrados los pacientes con el SDA debutan con fiebre, leucocitosis e infiltrados alveolares característicos; sin embargo, en este caso la paciente no tuvo historia de fiebre, no hubo ganancia de peso significativa, no presentó edema periférico, ni derrame pleural o pericárdico, no presentó falla renal y los infiltrados pulmonares no tuvieron las características de los reportados en la literatura. Adicionalmente, la paciente respondió favorablemente al tratamiento antibiótico para neumonía y a la suspensión del ATRA, sin requerir el uso de corticoides, por lo que se descartó el SDA como posibilidad diagnóstica.

El dolor torácico presentado por la paciente 20 días después del inicio del tratamiento con el ATRA coincide con otros casos reportados en la literatura de miocarditis por este medicamento, describiéndose el inicio de los síntomas en un rango de 17 a 20 días. Este síntoma debe conducir a la medición de biomarcadores (troponina y pro-BNP), así como a la valoración ecocardiográfica de la estructura y la función ventricular en búsqueda de signos de miocarditis por ATRA. Shenoy, et al. reportaron un caso de miocarditis por ATRA caracterizado por episodios intermitentes de dolor torácico atípico y dificultad respiratoria, con elevación de la troponina, sin cambios isquémicos en el electrocardiograma, similar al presente caso.⁷

El protocolo GIMEMA indica que la dosis estándar de ATRA en población infantil es 25 mg/m²/día,⁵ avalada también por estrategias como Pethema 99,¹⁰ la estrategia nacional ACHOP 2007,¹¹ hasta protocolos más actuales como el AAML1331 Trial.¹² El carácter distintivo de este caso fue que se dio tratamiento a dosis mayores (30 mg/m²/día hasta 40 mg/m²/día),² lo cual corresponde a una estrategia terapéutica en el contexto de persistencia de coagulopatía y citopenias que amenazan la vida de la paciente, donde se pueden manejar dosis hasta de 45 mg/m²/día, que condujeron a la sintomatología referida y a la elevación de la troponina en corto tiempo después de los ascensos de la dosis. Al igual que en los pocos casos reportados en la literatura, en este caso la elevación de la troponina coincidió con el periodo de exacerbación de la sintomatología y no se asoció con cambios isquémicos en el electrocardiograma. Otras alteraciones ecocardiográficas reportadas además de la disfunción ventricular incluyen el aumento del tamaño de las cavidades cardíacas, así como la insuficiencia mitral y tricuspídea,⁹ hallazgos presentes en la paciente de este caso. No se descarta que la ausencia de hallazgos anormales en la resonancia magnética cardíaca se deba al tiempo prolongado transcurrido entre el episodio de miocarditis y la realización de la imagen. A diferencia de la paciente del presente caso, en el caso reportado por Shenoy et al., la resonancia magnética cardíaca se realizó durante la fase aguda de la enfermedad, sin embargo, hubo normalización de la función ventricular y ausencia de signos inflamatorios una vez se logró la remisión de la entidad en ese caso.⁷ Tras la resolución del cuadro, todos los pacientes reportados lograron una remisión molecular completa después de la terapia de inducción, que se mantuvo durante la terapia de consolidación.^{7,9}

En este caso, hubo elevación de la troponina posterior a la reintroducción del ATRA, sin síntomas adicionales como en el primer evento, por lo que se consideró que esta no era signifi-

cativa y se decidió continuar con el tratamiento a dosis de 20 mg/m²/día hasta finalizarlo.

Es importante resaltar que es esencial la implementación de estrategias efectivas de farmacovigilancia, para la detección y manejo de la cardiotoxicidad asociada al uso del ATRA en pacientes pediátricos con LPA. Esto incluye el monitoreo regular de biomarcadores cardíacos como la troponina y el péptido natriurético, así como la realización de un ecocardiograma para evaluar la función ventricular y detectar alteraciones miocárdicas. Además, es fundamental mantener un registro detallado de eventos adversos y realizar un análisis de las interacciones medicamentosas que puedan influir en la seguridad del tratamiento. La capacitación del personal médico en la identificación temprana de síntomas relacionados con la cardiotoxicidad, junto con protocolos estandarizados para el ajuste de dosis, contribuirá a minimizar los riesgos asociados al uso de ATRA. Estas medidas permitirán una atención más segura y efectiva, garantizando que los beneficios del tratamiento superen los riesgos potenciales.

Aspectos éticos

El presente reporte de caso se realizó con previa autorización de los familiares de la paciente mediante consentimiento informado, manteniendo completa confidencialidad de la información y datos personales. Este caso fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la institución.

Conflictos de interés

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

Colaboraciones

Diego Estupiñán y María del Pilar Obregón participaron en la adquisición, análisis e interpretación de los resultados.

Daniel Hurtado y Angélica María Delgado participaron en el análisis del caso y la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Lorena Villamizar participó en la adquisición del consentimiento informado, análisis e interpretación de la historia clínica, la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Sofía Barajas y Javier Vesga participaron en el análisis e interpretación de la historia clínica y la escritura del manuscrito.

Jhon Alexander Pinzón participó en la adquisición, análisis del caso y la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Hanny Layneth Ferrer participó en la concepción del estudio, la adquisición y análisis del caso, y en la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Biografía de autores

Diego Iván Estupiñán Perico, Médico Hemato Oncólogo Pediatra.

Daniel Eduardo Hurtado Sierra, Cardiólogo Pediatra.

María del Pilar Obregón Martínez, Hemato Oncóloga.

Angélica María Delgado Beltrán, Médica Pediatra residente de Onco Hematología pediátrica.

Lorena Marcela Villamizar Peña, Médica Cirujana.

Sofía Valentina Barajas Soto, Médica Interna.

Javier Alonso Vesga Vesga, Médico Interno.

Jhon Alexander Pinzón Rodríguez, Médico y cirujano.

Hanny Layneth Ferrer Mayorga, Médica Interna.

Referencias

1. Jimenez JJ, Chale RS, Abad AC, Schally AV. Acute promyelocytic leukemia (APL): a review of the literature. *Oncotarget* [Internet]. 2020;11(11):992-1003. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27513>.
2. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer J* [Internet]. 2021;11(6):123. Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00514-3>.
3. Mejía-Buriticá L, Torres-Hernández JD, Vásquez G de J. Leucemia promielocítica aguda. Estado del arte. *Iatreia* [Internet]. 2021;34(1):42-53. Disponible en <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.76>.
4. Pardo-González Carlos Alberto, Lagos-Ibarra Jimmy Javier, Linares-Ballesteros Adriana, Sarmiento-Urbina Isabel Cristina, Contreras-Acosta Agustín Darío, Cabrera-Bernal Edgar Vladimir et al. Results of the implementation of the PETHEMA LPA 99 protocol for treating children with acute promyelocytic leukemia in Bogotá, Colombia. *Rev Fac Med* [Internet]. 2021;69(2):e202. Disponible en: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v69n2.80152>.
5. Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, Moleti ML, Giona F, Vignetti M, Menna G, Locatelli F, Pession A, Barisone E, De Rossi G, Diverio D, Micalizzi C, Aricò M, Basso G, Foa R, Mandelli F. GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood* [Internet]. 2005 Jul 15;106(2):447-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-05-1971>.
6. Woods AC, Norsworthy KJ. Differentiation Syndrome in Acute Leukemia: APL and Beyond. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023;15(19):4767. Disponible en <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.76>.
7. Shenoy SM, Di Vitantonio T, Plitt A, Perez-Johnston R, Gutierrez J, Knorr DA, et al. Differentiation syndrome-induced Myopericarditis in the induction therapy of acute Promyelocytic leukemia: a case report. *Cardiooncology* [Internet]. 2021;7(1):39. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40959-021-00124-9>.
8. Reyhanoglu G, Hughes B, King KE, Cambridge R. Differentiation Syndrome, a Side Effect From the Therapy of Acute Promyelocytic Leukemia. *Cureus* [Internet]. 2020;12(12):e12042. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s40959-021-00124-9>.
9. Alyami B, Alharbi AA, Patel B. A Rare Case of Acute Pericarditis as a Primary Presentation of Differentiation Syndrome. *Cureus* [Internet]. 2022;14(4):e24213. Disponible en <https://doi.org/10.7759/cureus.24213>.
10. Sanz MA, Montesinos P. [Internet] Tratamiento de la Leucemia Aguda de Nuevo Diagnóstico, Recomendaciones terapéuticas PETHEMA LPA 2012. F. PHEHEMA; 2012. Disponible en: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAL/LAL_AR_2011version-5-7-2013.pdf.
11. Vizcaíno M, Suárez A, Linares A, de los Reyes I, Martínez L, Castro M, Rengifo L, Guzmán P. [Internet]. Protocolo de tratamiento de leucemia promielocítica aguda, protocolo nacional ACHOP. ACHOP; 2007. Disponible en: <https://acho.com.co/2024/03/25/esquemas-pediatricos-parte-2/>.

12. Kutny MA, Alonzo TA, Abla O, Rajpurkar M, Gerbing RB, Wang YC, Hirsch BA, Raimondi S, Kahwash S, Hardy KK, Hardy S, Meshinchi S, Gamis AS, Kolb EA, Feusner JH, Gregory J Jr. Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group AAML1331 Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2022 Jan 1;8(1):79-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5206>.

Síndrome destructivo de línea media, a propósito de un caso de linfoma extranodal tipo T/NK asociado a infección por virus de Epstein-Barr en un paciente joven

Midline destructive syndrome, a case of extranodal T/NK lymphoma associated with Epstein-Barr virus infection in a young patient.

»Alejandra Rojas Ríos ¹



»Nicole Méndez Peñalosa ²



»Juan Carlos Trujillo-Cárdenas ¹



»Erika Brigitte Martínez ¹



»José Arias Correal ²



¹ Hospital Universitario de la Samaritana, Bogotá, Colombia.

² Universidad de la Sabana, Chia, Colombia.

Recibido el 01 de noviembre de 2024; aceptado el 26 de marzo de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.726>

Resumen

Introducción: El linfoma extranodal T/NK(ENKEL-NT) tipo nasal es una forma rara y agresiva del linfoma no Hodgkin (LNH), asociado a la infección por virus del Epstein Barr (VEB). Se caracteriza por una proliferación neoplásica del sistema linforreticular de células T/NK. Su incidencia es variable, siendo común en regiones como Asia y América Latina. **Caso clínico:** paciente masculino de 30 años, sin antecedentes patológicos o familiares de importancia, empleado de *call center*, quien consultó por pérdida involuntaria de 10 kg de peso asociado a sensación de masa, obstrucción en fosa nasal derecha y cacosmia. Se realizaron estudios imagenológicos que evidenciaron masa con compromiso de línea media, tejido celular subcutáneo, encías y paladar duro. Se obtuvo biopsia de la masa con hallazgos de proliferación linfoide atípica y material necrótico e inmunohistoquímica positiva para CD56, CD4, CD2 y CD8 que confirma ENKEL-NK tipo nasal. Se confirmó VEB mediante serología y carga viral. **Discusión:** el ENKEL-NT es un tumor de presentación inusual y dado su amplio rango de diagnósticos diferenciales puede generar dificultades en la precisión diagnóstica. Por su localización puede avanzar de forma indolente y autolimitada hasta una forma diseminada que puede impactar sobre el pronóstico y el manejo. Su diagnóstico definitivo se limita a la histopatología y la hibridación

* **Autor para correspondencia:** Alejandra Rojas. Médica Servicio Social Obligatorio, Hospital Universitario de la Samaritana.

Correo electrónico: arojas754023@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.726>

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/>

in situ para VEB. **Conclusión:** el ENKEL-NT es una forma poco usual y agresiva del LNH, siendo un reto diagnóstico por su amplio margen diferencial. Su diagnóstico histopatológico en etapas tempranas podría impactar en el control de la enfermedad y sobrevida.

Palabras clave: linfoma extranodal de células NK-T; infecciones por virus de Epstein-Barr; trastornos del olfato; pérdida de peso.

Abstract

Introduction: Extranodal T/NK lymphoma (ENKEL-NT) nasal type is a rare and aggressive form of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) associated with Epstein Barr virus (EBV) infection, characterized by a neoplastic proliferation of the T/NK cell lymphoreticular system. Its incidence is variable, being common in regions such as Asia and Latin America. **Clinical case:** 30-year-old male patient, with no significant pathological or family history, call center employee, who consulted for involuntary weight loss of 10 kg associated with mass sensation, obstruction in the right nostril and cacosmia. Imaging studies showed a mass with involvement of the midline, subcutaneous cellular tissue, gums and hard palate. A biopsy of the mass was obtained with findings of atypical lymphoid proliferation and necrotic material, positive immunohistochemistry for CD56, CD4, CD2 and CD8 confirming ENKEL-NK nasal type. EBV was confirmed by serology and viral load. **Discussion:** ENKEL-NT is a tumor of unusual presentation and given its wide range of differential diagnoses can generate difficulties in diagnostic accuracy. Due to its location it can progress from an indolent and self-limited form to a disseminated form that can impact prognosis and management. Its definitive diagnosis is limited to histopathology and *in situ* hybridization for EBV. **Conclusion:** ENKEL NT is an unusual and aggressive form of NHL, being a diagnostic challenge due to its wide differential margin. Its histopathologic diagnosis in early stages could have an impact on disease control and survival.

Keywords: lymphoma; extranodal NK-T-cell; epstein-barr virus infections; olfaction disorders; weight loss

Introducción

El linfoma extranodal de linaje T/NK con compromiso nasal, es una forma rara y agresiva de linfoma no Hodgkin asociado a la infección por virus del Epstein-Barr (VEB), o mal llamado granuloma letal de la línea media.¹ Afecta principalmente el tracto nasal y paranasal; se caracteriza por una proliferación neoplásica del sistema linforreticular de células T o células NK (*natural killer*) anormales en esta área, lo que puede llevar a síntomas como obstrucción nasal, epistaxis y aumento del tamaño de ganglios en el cuello.² Esta enfermedad tiene una incidencia geográ-

fica variable, pero es más común en regiones como Asia y América Latina.³ Presentamos el caso de un hombre de 34 años con linfoma no Hodgkin de células T/NK (EN KTL-NT) en quien llama la atención su presentación típica, localizada y en la primera etapa de la enfermedad.

Caso clínico

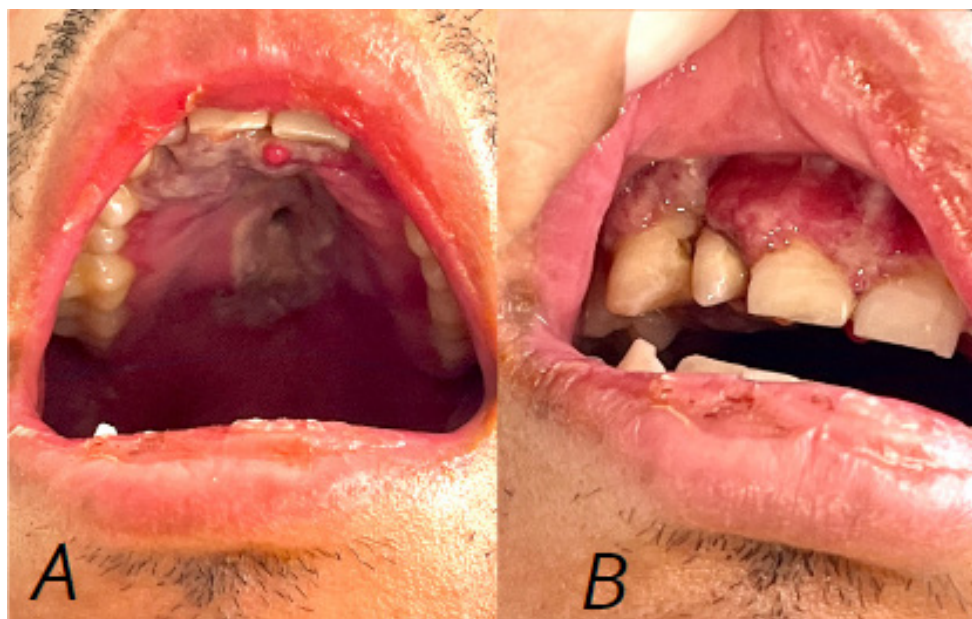
Hombre de 34 años originario de Bogotá, Colombia; consultó al servicio de urgencias por cuadro clínico de tres meses de evolución

de masa y obstrucción en fosa nasal derecha, asociado a cacosmia, astenia y adinamia relacionada con pérdida involuntaria de peso de 10 kg desde el inicio de los síntomas. Consultó a medicina general quien considera cuadro de sinusitis e inició manejo antibiótico empírico sin mejoría de los síntomas. Consultó en múltiples ocasiones recibiendo diferentes terapias antibióticas inefectivas, con empeoramiento del cuadro clínico dado aumento subjetivo de la masa, por lo que consulta al otorrinolaringólogo quien solicita una tomografía de senos paranasales, ante la sospecha de proceso neoplásico direccionando a urgencias en nuestra institución.

Al ingreso se observa en la rinoscopia una lesión infiltrativa necrotizante en línea media con compromiso del paladar (Figura 1). Debido a las características de la lesión se realizan estudios complementarios para descartar etiología infecciosa: hemograma sin alteraciones en líneas celulares, reactantes de fase aguda negativos, hemocultivos negativos. Por tratarse de paciente joven se descarta inmunocompromiso secundario mediante anticuerpos para VIH 1-2 y con pruebas complementarias de inmunodeficiencias primarias normales (inmunoglobulinas y conteo de linfocitos T CD3/CD4 +).

Figura 1.

Fotos de la lesión del paciente. (A) Visualización de compromiso de paladar duro en la imagen en región central. (B) Compromiso en región anterolateral de paladar duro y encías en imágenes.

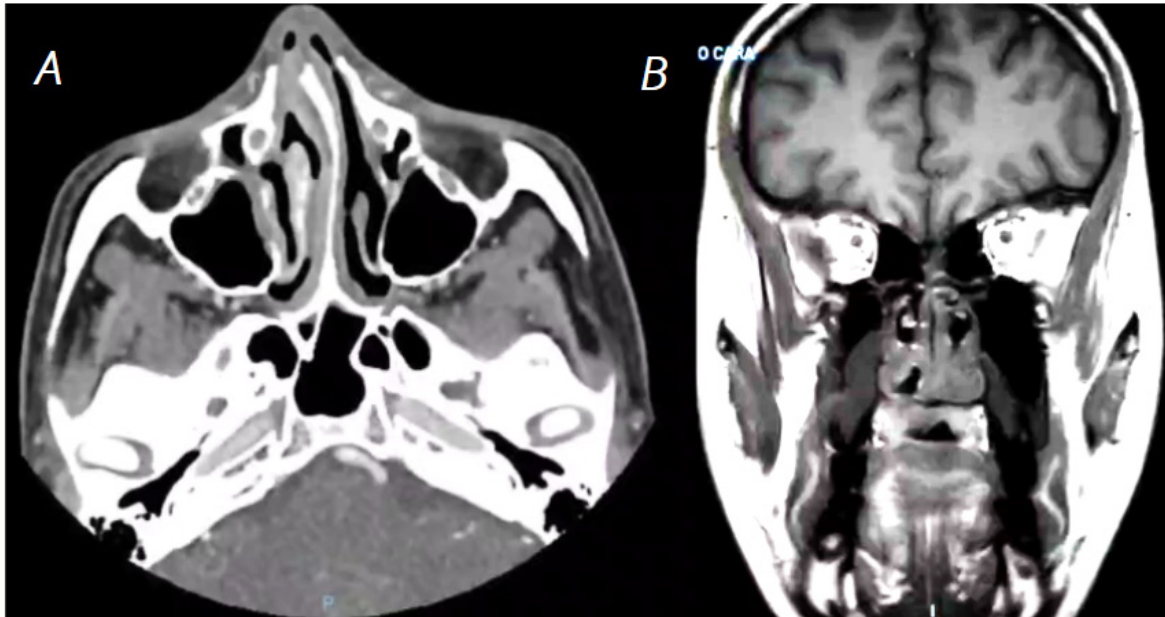


La tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear reportan masa de gran tamaño con compromiso destructivo de línea media, tejido subcutáneo, encías y paladar duro (Figura 2), obligando a descartar otros diferen-

ciales como las vasculitis de mediano/pequeño vaso. Se complementó con perfil autoinmune el cual fue negativo (ELISA para antimieloperoxidasa y antiproteinasas 3).

Figura 2.

(A) Tomografía computarizada de cráneo reporta enfermedad destructiva nasal, con sospecha diagnóstica de micosis vs TBC vs *Klebsiella spp.* (B) Resonancia magnética de cara muestra lesión destructiva en placa de paladar duro y tabique nasal, extendiéndose a los tejidos blandos de alas nasales y labio superior que sugieren lesión neoplásica tipo linfoma extranodal.



Se indica toma de biopsia de dicha lesión para estudios histopatológicos, incluyendo microbiología para determinar infección por *Mycobacterium tuberculosis* mediante bacil-

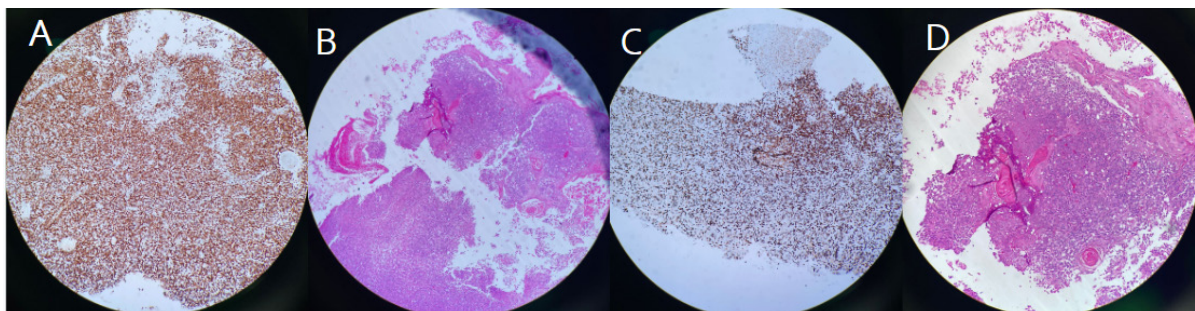
oscopias, RT-PCR para *M. tuberculosis* (Anyplex™ II MTB/MDR) y cultivo en medio líquido (BD BACTEC™ MGIT 960™) en citología todos negativos; cultivo para micosis profundas negativo. El reporte de histopatología informa proliferación linfoide atípica y material necrótico. Los marcadores de inmunohistoquímica son positivos para CD20, CD3, CD4 e índice de proliferación celular medido con Ki67 que alcanza el 80 % confirmando linfoma extranodal linaje T/

NK tipo nasal (Figura 3).

Se realizaron estudios de extensión con tomografía de tórax y abdomen que descartan compromiso extranasal. Se obtiene serología y carga viral para virus del Epstein-Barr (VEB) positiva considerando alta probabilidad de infección. Se refiere el paciente a otra institución para valoración y manejo integral por hematooncología.

Figura 3.

(A) Marcador CD3 positivo; (B) núcleos hipercromáticos con escaso citoplasma, que rodea vasos sanguíneos con abundante material necrótico; (C) marcador Ki 67 alto; (D) aspecto histopatológico del tumor con evidencia de multicelularidad. Fuente propia, patología del paciente.



Discusión

Para este reporte de caso encontramos esta forma inusual de presentación y abordaje del síndrome destructivo de línea media, así como el diagnóstico diferencial de otras patologías, contando con una demora diagnóstica que afecta el pronóstico al avanzar la enfermedad. El abordaje siempre se debe realizar con el fin de descartar compromisos infecciosos.⁴

Previamente era conocido como linfoma NK/T extranodal de tipo nasal, sin embargo, de acuerdo con la quinta edición de la clasificación de la OMS de tumores hematolinfoides (OMS-HAEM5) se denomina actualmente como linfoma NK/T extranodal y hace parte del grupo de linfomas de células NK/T positivos para VEB, junto con el linfoma NK/T nodal positivo para VEB.⁵ El ENKTL (*Extranodal NK/T Lymphoma*) genera obstrucción nasal en aproximadamente el 69 % de pacientes, rinitis en el 52 % y hasta un 39 % de pacientes tienen compromiso en la cavidad oral. Aunque este tipo de linfoma solo representa el 1 % de linfomas malignos, el 74 % son de origen nasal y de senos paranasales y se caracteriza por la destrucción local y la refractariedad en su tratamiento, ya que se comporta similar a una enfermedad clásica de otorrinolaringología, lo que demora su diagnóstico.⁶

Tiene una incidencia mayor en hombres entre los 40-80 años con una proporción 3:1 respecto a las mujeres; aunque nuestro paciente es de un grupo etario menor sigue perteneciendo al grupo poblacional mayormente afectado.^{7,8}

El ENKTL fue descrito en 1897 por McBride quien documentó el primer caso de “linfoma centrofacial”; después recibió el nombre de granulomatosis de Wegener, enfermedad infecciosa por leishmaniasis, reticulocitosis polimórfica y linfoma angiocéntrico de células T por su característica angiocentricidad y angioinvasión.^{2,6} No fue sino hasta 1990 que se mostró por primera vez la presencia de ADN de VEB y el antígeno nuclear del VEB (EBNA1) en las células de linfoma en cinco pacientes diagnosticados con la enfermedad. De esta manera se encontró la fuerte asociación de la presencia de este virus en este tipo de linfoma en más del 98 % de los pacientes, haciendo su asociación tan fuerte, que ante la ausencia de dicha infección se debería generar dudas con el diagnóstico.^{3,9} Hasta el momento no hay un mecanismo establecido por el cual estos se relacionan, pero la carga viral del VEB es inversamente proporcional al pronóstico y también sirve para el seguimiento una vez se inicie el tratamiento.^{3,10}

Su sintomatología es inespecífica y consiste

básicamente en la presencia de edema, necrosis y destrucción de estructuras adyacentes: cartílago, hueso y tejidos blandos, lo que provoca colapso de la pared lateral, hasta generar fístula oronasal como lo pudimos evidenciar en nuestro paciente con tan solo tres meses de evolución clínica aproximadamente. Aquí es importante tener en cuenta que la necrosis del tejido es progresiva, hace que el tejido sano sea menor y hace aún más difícil el diagnóstico histopatológico por muestra insuficiente y también aumenta el riesgo de infecciones oportunistas por hongos. Esto empeora significativamente el diagnóstico ya que contraindica la quimioterapia, de aquí la importancia de la sospecha temprana y la orientación del diagnóstico. Los sitios principalmente afectados son piel, laringe, testículo, tracto gastrointestinal y riñones; sin embargo, en nuestro paciente al estar en una etapa inicial de la enfermedad el compromiso era limitado a la cavidad oronasal. Se ha descrito que si la localización es usual puede avanzar como una enfermedad indolente, limitada, sin embargo, cuando se presenta de forma diseminada los pacientes pueden cursar con hemofagocitosis y coagulación intravascular diseminada. Llama la atención que los pacientes antes de llegar al diagnóstico reciben múltiples esquemas antibióticos, lo que hace que el diagnóstico se pueda tardar hasta un año.^{11,12}

La presencia de síntomas B como temperatura mayor de 38 °C sin foco, sudoración de predominio nocturno y la pérdida de peso de más del 10 % de la superficie corporal total en diez meses debe encender las alarmas, en este caso nuestro paciente presentaba todos los síntomas desde el ingreso.¹⁰

El diagnóstico definitivo de los linfomas nasales se limitan a la histopatología y la hibridación *in situ* para el VEB, ya que se ha documentado la existencia de proteínas oncogénicas en este virus. Se ha encontrado una fuerte relación con la glicoproteína P que es un producto del gen de

resistencia a múltiples fármacos (MDR1) que se expresa en las células tumorales de este linfoma, lo que genera un obstáculo en el tratamiento. Por esta razón se hace énfasis en la importancia de la toma de biopsia de manera temprana, ya que la necrosis de tejido progresa y esto hace que se dificulte más la toma de muestras útiles para el diagnóstico histopatológico.⁶ Adicionalmente, estos tumores están compuestos por células polimorfas inflamatorias mezcladas con linfocitos atípicos con núcleos hipercromáticos agrandados y contorneados y expresan con mayor frecuencia CD3, CD2, CD56, CD57¹⁰ de los cuales encontramos el primer positivo en nuestro paciente. En casi todos los pacientes se han documentado marcadores NK o en menor frecuencia células T y 10 o más moléculas citotóxicas como la granzima B (granB), el antígeno intracelular restringido de células T (TIA1), perforina, y en todos los casos se documentó presencia de VEB clonal en las células tumorales.⁹ Generalmente este tipo de tumores desarrolla una granulación necrótica progresiva; histopatológicamente se compone de un infiltrado linforreticular angiocéntrico y polimorfo. El VEB afecta el desarrollo del ENKTL-NT a través de proteínas como la de membrana latente LMP 1, por lo cual este es un objetivo para desarrollo de equivalentes terapéuticos; esta proteína a su vez categoriza este linfoma en latencia tipo II.

Los ENKTL-NT son tumores radiosensibles RTP y quimiosensibles (QTO) por lo que se puede lograr un control local de la enfermedad. El protocolo más utilizado es el CHOP, el cual usa combinaciones de segunda y tercera generación de RTP y QTP. También se ha descrito el uso de trasplante de médula ósea asociado a QTP ablativa, lo que ha mostrado mejor control tras fracasos con el manejo convencional, sin embargo, este tipo de tumores tienen una buena tasa de supervivencia a cinco años si el manejo se inicia en etapas tempranas de la enfermedad.^{8,10}

Conclusiones

El linfoma extranodal T/NK (ENKTL-NT) tipo nasa es una forma poco usual y agresiva del linfoma Nno Hodgkin, siendo un reto diagnóstico dado su amplio diagnóstico diferencial.

Es imperativo tener un abordaje diagnóstico claro, su confirmación histopatológica e inmunohistoquímica y la confirmación de asociación con el VEB, por lo que, ante un paciente con signos o síntomas similares a este, se debe priorizar la toma de biopsia y estudio histopatológico para llegar al diagnóstico y la toma de muestra para infección por EBV, ya que la ausencia de este nos debe hacer pensar en otro diagnóstico.

El pronto diagnóstico en etapas tempranas podría impactar en el control local de la enfermedad y su sobrevida a cinco años.

Agradecimientos

Al Hospital Universitario de la Samaritana, su comité de investigación, y al grupo de investigación RICAUTA.

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 colaboraron con la escritura del manuscrito y la revisión crítica de su contenido.

Alejandra Rojas colaboró con concepción del estudio, la adquisición y análisis de la información del caso.

Biografía de autores

Alejandra Rojas Ríos. Médica Servicio Social Obligatorio.

Nicole Méndez. Médica residente de Medicina Interna.

Juan Carlos Trujillo-Cárdenas. Médico Internista.

Erika Brigitte Martínez. Médica internista.

José Arias Correal. Médico residente de Medicina interna.

Referencias

1. Furuya G, Abe H, Shinozaki-Ushiku A, Yamashita A, Ihara S, Hirata Y, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma of the nasal cavity developed in a patient with intestinal Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder. *Pathol Res Pract* [Internet]. 2018 Jul;214(7):1051-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.05.022>
2. Miyake MM, Oliveira MV, Miyake MM, Garcia JO, Granato L. Clinical and otorhinolaryngological aspects of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2014 Jul-Aug;80(4):325-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.05.013>
3. Tse E, Zhao WL, Xiong J, Kwong YL. How we treat NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2022 Jun 3;15(1):74. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01293-5>
4. Arenas CM, Sánchez TL, Ballén SJ, Rodríguez G. Síndrome verrucoso tropical. *Piel (Barc)* [Internet]. 2016 Nov;7:1229. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.piel.2016.02.011>
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, de Jong D, de Leval L, et al. The 5th edition of the World Health Orga-

- nization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia [Internet]. 2022 Jul;36(7):1720-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
6. Yussef Y, Bougmiza I, Bouabid Z, Achour B, Regaieg H, et al. Nasopharyngeal/nasal type NK/T lymphoma: analysis of 23 cases and current review of the literature. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg [Internet]. 2012;22(5):275-82. Disponible en: <https://doi.org/10.5606/kbbihtisas.2012.053>
 7. Vijnovich A. Linfomas NK. Anatomía patológica. Hematología (BAires) [Internet]. 2008;12:46-7. Disponible en: <https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/vol12.n2.46-47.pdf>.
 8. Fernández M, Peixoto S, Da Silva N, Libório-Kimura T, De Lima L, De Oliveira J. Linfoma extranodal tipo nasal de células T/Natural Killer acometiendo mucosa oral de paciente con historial de leishmaniose. Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac [Internet]. 2015;56:251-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rpemd.2015.07.004>
 9. Haverkos B, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type (ENKTL-NT): an update on epidemiology, clinical presentation, and natural history in North American and European cases. Curr Hematol Malig Rep [Internet]. 2016;11(1):15-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11899-016-0355-9>
 10. Lee J, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. J Clin Oncol [Internet]. 2006;24(4):612-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.1384>
 11. Miyake MM, Oliveira MV, Miyake MM, Garcia JO, Granato L. Clinical and otorhinolaryngological aspects of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. Braz J Otorhinolaryngol [Internet]. 2014 Jul-Aug;80(4):325-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.05.013>
 12. Lamaison DB, Trindade MN, Lopes FV, Victorino JA, Pasa M, Bauer BM. Linfoma de células NK/T subtipo nasal – relato de caso. Rev Assoc Med Rio Gd Sul [Internet]. 2021;65(2):102-5. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/05/1369006/rc-2613.pdf>

Enfermedad de Castleman oligocéntrica, una presentación rara de una enfermedad infrecuente: reporte de caso

Oligocentric Castleman disease, a rare presentation of an infrequent disease: case report

»Efraín Santiago Guzmán-Bedoya^{1,3}



»Valentina Jaramillo-Aguirre^{1,3}



»David Gaviria-García^{1,3}



»Daniel Ricardo Arias-Jaramillo^{1,2,3}



¹ Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

² Hospital Universitario San Jorge, Pereira, Colombia.

³ Grupo de Investigación en Medicina Interna. Universidad Tecnológica de Pereira.

Recibido el 10 de octubre de 2024; aceptado el 13 de febrero de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.724>

Resumen

Introducción: La enfermedad de Castelán es un trastorno linfoproliferativo al que se le atribuyen lesiones de tipo tumoral con predominio de células B. Se han descrito dos formas principales de la enfermedad: la forma unicéntrica (ECU), caracterizada por la afectación de un solo ganglio o cadena ganglionar, y la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM), que afecta a múltiples cadenas ganglionares. Recientemente se ha descrito una forma intermedia entre la ECU y la ECM, conocida como enfermedad de Castleman oligocéntrica (ECO) o regional, que involucra de dos a tres cadenas ganglionares consecutivas, pero que no cumple con los criterios clínicos ni de laboratorio para ser considerada ECM. **Caso clínico:** presentamos el caso de una paciente de 39 años que consultó por sensación de masa abdominal en el hipocondrio izquierdo, sin síntomas locales o sistémicos y sin alteraciones en los estudios paraclínicos. La tomografía reveló una imagen hipodensa, ovalada, de contornos bien definidos, ubicada debajo del hilio renal izquierdo. En el abordaje terapéutico se realizó una cirugía laparoscópica, en la cual se encontró una masa adherida al retroperitoneo, con compromiso de la vena gonadal y de 18 ganglios linfáticos. El análisis anatomopatológico e inmuno-

* **Autor para correspondencia:** Efraín Guzmán. Grupo de Investigación en Medicina Interna. Universidad Tecnológica de Pereira.

Correo electrónico: efrao37@utp.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.724>

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/>

histoquímico confirmó el diagnóstico de enfermedad de Castleman. La paciente tuvo una evolución satisfactoria, sin necesidad de terapias adicionales. **Conclusiones:** la ECO es un subtipo descrito recientemente cuyo tratamiento de elección es quirúrgico, como en el caso clínico presentado y, si no es posible, se da manejo con farmacológico. Se necesitan más estudios para caracterizar la epidemiología, factores de riesgo, fisiopatología, comportamiento clínico y tratamiento de la ECO.

Palabras clave: enfermedad de Castleman; linfadenopatía; trastornos linfoproliferativos.

Abstract

Introduction: Castleman disease is a lymphoproliferative disorder characterized by tumor-like lesions predominantly involving B cells. Two main forms of the disease have been described: unicentric Castleman disease (UCD), characterized by the involvement of a single lymph node or lymph node chain, and multicentric Castleman disease (MCD), which affects multiple lymph node chains. Recently, an intermediate form between UCD and MCD has been described, known as oligocentric or regional Castleman disease (OCD), which involves 2 to 3 consecutive lymph node chains but does not meet the clinical or laboratory criteria to be classified as MCD. **Clinical case:** We present the case of a 39-year-old female patient who presented with a sensation of an abdominal mass in the left hypochondrium, without local or systemic symptoms, and without abnormalities in paraclinical studies. A CT scan revealed a hypodense, oval-shaped lesion with well-defined borders, located beneath the left renal hilum. Laparoscopic surgery was performed, during which a mass adherent to the retroperitoneum was found, involving the gonadal vein and 18 lymph nodes. Anatomopathological and immunohistochemical analyses confirmed the diagnosis of Castleman disease. The patient experienced a satisfactory recovery without the need for additional therapies. **Conclusions:** OCD is a recently described subtype whose treatment of choice is initially surgical, as in the clinical case presented, and if this is not possible, management with systemic medications is given. Further studies are needed to characterize epidemiology, risk factors, pathophysiology, clinical behavior, and treatment of OCD.

Keywords: Castleman's disease; lymphadenopathy; lymphoproliferative disorders

Introducción

La enfermedad de Castleman fue descrita por primera vez en 1956 por el Dr. Benjamin Castleman en la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, en Boston, Massachusetts, Estados Unidos. Este destacado médico documentó una serie de trece casos caracterizados por una hiperplasia angiofolicular de los ganglios linfáticos, con proliferación capilar,

hiperplasia de folículos linfoides e infiltración de células plasmáticas.¹

A lo largo de los años, se ha incrementado la descripción y comprensión de la fisiopatología de esta enfermedad. En la actualidad, se le considera como un trastorno linfoproliferativo y, según la última clasificación de la OMS, forma parte de las lesiones tumorales con predominio de células B.²

La enfermedad de Castleman se subdivide en dos grandes grupos según la afectación de las cadenas ganglionares: la forma unicéntrica (ECU), que afecta a un solo ganglio o cadena ganglionar, y la forma multicéntrica (ECM), que involucra múltiples cadenas ganglionares. A su vez, la ECM se clasifica en tres tipos: asociada al virus del herpes humano 8 (VHH-8), asociada al síndrome de POEMS, e idiopática.³⁻⁶ En cuanto a la histología, la enfermedad de Castleman presenta características particulares que se agrupan en tres patrones: hialino-vascular, plasmocítico y mixto.⁷⁻⁸ La epidemiología no está completamente estudiada y varía según la población, pero se reconoce como una patología infrecuente, con una incidencia anual estimada entre 4.300 y 5.200 casos en Estados Unidos, siendo la ECU la más común (75 %).^{3,9}

Recientemente se ha descrito otro subtipo de esta patología, denominado enfermedad de Castleman oligocéntrica (ECO). Este subtipo comparte características tanto con la ECU como con la ECM idiopática. La ECO afecta a más de una cadena ganglionar, pero con una distribución regional, y no presenta manifestaciones clínicas sistémicas.¹⁰ A continuación, se presenta el caso de una paciente con enfermedad de Castleman oligocéntrica.

Caso clínico

Paciente femenina de 39 años sin antecedentes de riesgo; consulta por presentar una sensación de masa abdominal no dolorosa en el hipocó-

ndrio izquierdo, con evolución de seis a ocho meses, sin síntomas adicionales. En el examen físico inicial, se palpa una masa no dolorosa, adherida a planos profundos en el hipocondrio izquierdo. Se solicitan paraclínicos e imágenes para un acercamiento diagnóstico que reportan hemograma, función hepática y renal dentro de los límites normales (Tabla 1). La ecografía abdominal reportó esplenomegalia (bazo 130 mm de longitud), adenomegalia retroperitoneal (28x8 mm y 26x6 mm) y masa retroperitoneal (lesión hipoecoica sólida de 71x53x75 mm). Posteriormente, se solicitó una tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis contrastada para una mejor caracterización, obteniendo los siguientes hallazgos: esplenomegalia homogénea, imagen hipodensa, ovalada, de contornos bien definidos por debajo del hilio renal izquierdo, con medidas de 65x61.2 mm, que realizaba con contraste endovenoso; se identificaron adenopatías intra y retroperitoneales en localización inter aortocava, paraaórtica izquierda, celiomesentéricas de hasta 18 mm (Figura 1). La paciente fue sometida a una cirugía laparoscópica un mes después de la primera consulta, en la cual se extrajo una masa de 160 gramos, 9.5 x7x5 cm que se encontraba adherida al retroperitoneo, con compromiso de la vena gonadal y 18 ganglios linfáticos.

Posteriormente, se solicitaron exámenes adicionales con el objetivo de descartar otras causas de esplenomegalia y linfadenopatía. Se descartaron causas autoinmunes e infecciosas entre otras etiologías potenciales (Tabla 1).

Tabla 1.

Paraclínicos

Examen	Resultado
Hemograma	Leucocitos 7600, neutrófilos 5860, linfocitos 1340, monocitos 280, eosinófilos 100, Hb 14.5, HtCO 43.28%, VCM 83 fl, HCHC 33.5 g/dl, plaquetas 259.000
Creatinina	0.81mg/dl
BUN	12 mg/dl
TGP/TGO	19 U/L (1-32)/18 U/L (1-31)
Bilirrubinas	BT 0.70 mg/dl (0.20-1.00), BD 0.20 mg/dl (0.01-0.20), BI 0.5 mg/dl (0.10-0.50)
Fosfatasa alcalina	130 VR <240
LDH	300 VR 207-414
PCR	0.1 mg/dL
Anticuerpos anti-DNA (IFI)	No reactivos
ANCAS Ac. (IFI)	No reactivos
Patrón cANCA	Negativo
Patrón pANCA	Negativo
Complemento sérico C3	137.40 mg/dL (VR 84.0-193.0)
Complemento sérico C4	29.00 mg/dL (VR 20.00-40.00)
Beta 2 glicoproteína I	<10 UMPL/ml (Normal: <10 U MPL/ml)
Cardiolipina IgG	<10 UMPL/ml (Normal: <10 U MPL/ml)
Cardiolipinas IgM (EIA)	7.30 UMPL/ml (Negativo: <13 UMPL/ml)
Citomegalovirus IgG (EIA)	34.4 (positivo >11)
Citomegalovirus IgM (EIA)	3.7 (negativo <9)
VIH 1 y 2, anticuerpos	No reactivo
Hepatitis C	Anti HVC no reactivo
Antígeno superficie hepatitis B	Negativo

Nota: IFI= inmunofluorescencia indirecta, EIA= inmunoensayo enzimático.

Figura 1.

TAC de abdomen con contraste oral y venoso. La flecha roja señala la masa retroperitoneal de 65x61.2 m

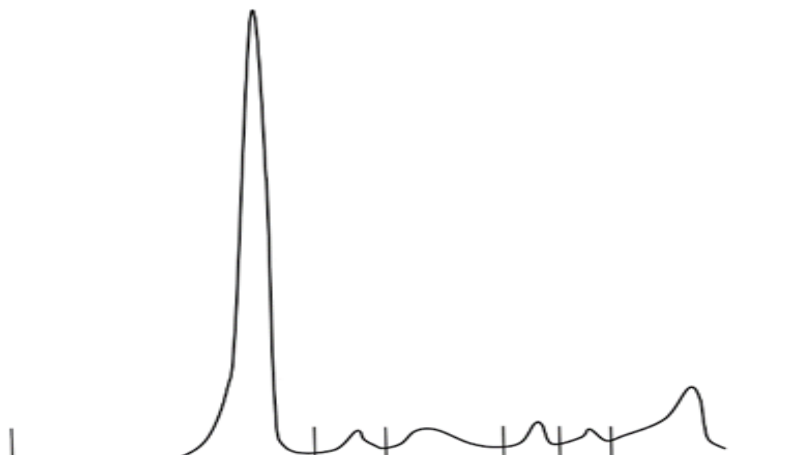


Adicionalmente, se solicitó electroforesis de proteínas en suero, donde se observó la presencia de una banda monoclonal en región gamma de muy baja concentración. La inmunofijación en suero determinó la presencia de banda monoclonal IgG Lambda (Figura 2). Por lo anterior, se realizó aspirado y biopsia de medula ósea, con reporte de citometría de flujo que describió 9.0 % de población linfocitoide T madura, 1.5

% de población linfocitoide B madura policlonal y 0.1 % de plasmocitos monoclonales con expresión de CD38, CD138, CD56, CD19(-), CD45(-) y cadenas ligeras lambda, además de 76.4 % de población mielocitoide madura y 3.2 % de la población monocítica. Mielograma con representación de las tres líneas celulares y estudio de cariotipo normal.

Figura 2.

Electroforesis de proteínas: de izquierda a derecha se reconocen fracción albúmina, alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2, gamma con presencia de banda monoclonal IgG Lambda.



El informe microscópico de la masa abdominal reportó una lesión de predominio linfoide, arquitectura histológica distorsionada, expansión paracortical, disposición difusa de células linfoides pequeñas atípicas e histiocitos. Se identificaron nódulos linfoides, centros germinales en regresión, algunos obliterados y otros con vaso central rodeado por halo linfocitos en un patrón de bulbo de cebolla concéntrico, con zonas del manto expandidos y abundantes vasos de paredes esclerosadas intrafoliculares. Se encontraron 14 ganglios linfáticos con hiperplasia folicular reactiva. Finalmente, el estudio concluyó la presencia de una proliferación linfoide atípica con patrón Castleman y ganglios linfáticos con hiperplasia folicular reactiva.

Se complementó el estudio con análisis de inmunohistoquímica para adecuada clasificación y descartar linfoma no Hodgkin. En este, se demostró que los folículos eran de fenotipo B positivos para CD79a y CD20. Centros germinales negativos para BCL 2 y levemente positivos para BCL6 y CD10. Escasos plasmocitos maduros positivos para MUM1 y IgG y redes de células dendríticas foliculares conservadas y concéntricas positivas para CD21 y CD23. El índice de proliferación celular Ki67 fue del 5 %. En conclusión, los hallazgos morfológicos y de inmunofenotipo fueron compatibles con enfermedad de Castleman de tipo hialino vascular. Adicionalmente, se solicitó electromiografía más neuroconducción de cuatro extremidades, negativa para polineuropatía, descartando así ECM asociada a síndrome de POEMS.

Por todos los hallazgos anteriores, se catalogó como enfermedad de Castleman de tipo oligocéntrica. La paciente presentó una evolución satisfactoria, sin requerimiento de terapias adicionales como corticoides o rituximab. Se realizaron seguimientos tomográficos por cinco años, sin nuevas lesiones o afectaciones ganglionares.

Discusión

La enfermedad de Castleman oligocéntrica, también llamada regional, es un subtipo de esta patología, que ha sido descrito recientemente. También ha sido denominada como intermedia, debido a que se caracteriza por la afectación de más de una cadena ganglionar; de forma adyacente, carece de signos, síntomas y marcadores inflamatorios paraclínicos y no cumple criterios para ECM. Su comportamiento clínico es similar a la ECO, al igual que su tratamiento.^{4,10,11}

Hay escasos reportes de esta patología, siendo la serie de casos descrita por Boutboul *et al.*, la más grande reportada hasta el momento.¹² En esta se describieron veintidós casos de ECO, siendo la mayoría de tipo histológico hialino vascular (quince casos). En ese estudio, el género de presentación más frecuente fue en mujeres, con una edad media de 32 años, lo cual se asemeja al reporte actual, siendo la edad de presentación de 39 años.¹²

En cuanto a otras características semejantes, en ese estudio gran parte de los pacientes presentaba gammapatía monoclonal y carecía de síntomas sistémicos o alteraciones paraclínicas. La mediana de seguimiento fue a 18.7 meses y en el reporte actual fue de cinco años; en ninguno de los dos hubo incidencia de linfoma, recidivas u otra complicación. El tratamiento de elección fue quirúrgico cuando era posible, con muy buena respuesta¹². En cuanto a las diferencias, la mayoría de los casos de ECO en el estudio en mención, fueron de presentación en mediastino y, en este caso, fue de ubicación retroperitoneal. Además, algunos pacientes presentaban signos o síntomas sistémicos, aunque representaban la minoría.¹²

En un reporte de casos, descrito por Pierson *et al.*, describió 130 pacientes con EC; se reportaron 29 pacientes con ECO, siendo el patrón histológico más frecuente el hialino vascular (75

%). Estos pacientes tenían unas características clínicas y paraclínicas similares a ECU, más que a la ECM idiopática. Llamativamente, un caso de ECO se asoció con síndrome de TAFRO, una variante de la ECM idiopática caracterizada por trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis reticular de médula ósea y organomegalia.¹³ Algunos de los pacientes con ECO es este estudio fueron tratados con medicamentos, incluidos corticoides y rituximab, con respuestas variables¹⁴. En otro reporte se describió un paciente con ECO, pero con manifestaciones sistémicas tales como fatiga, artralgias, exantema y anemia. Su presentación fue mediastínica y requirió manejo con quimioterapia y siltuximab con buena respuesta.¹⁵

En el caso clínico aquí descrito, la única alteración en las pruebas de laboratorio fue una gammapatía monoclonal de tipo Ig-G y se consideró como gammapatía de significado incierto.¹⁶ Esta alteración se ha reportado tanto en ECU como en ECM.^{3,8}

Conclusión

La enfermedad de Castleman es una enfermedad heterogénea, que si bien fue descrita hace más de 50 años, aún no se entiende completamente. La ECO, último subtipo descrito, tiene un comportamiento clínico, paraclínico e histológico similar al ECU, aunque puede tener algunas características de ECM idiopático, pero en menor proporción. El tratamiento de elección en estos casos es inicialmente quirúrgico y, en caso de no ser posible, requerirá manejo farmacológico. Se necesitan más estudios que permitan una mejor caracterización de la ECO, incluyendo epidemiológicos, factores de riesgo, fisiopatología, comportamiento clínico y tratamiento de elección.

Aspectos éticos

Se garantizó el anonimato para la protección de la identidad y la privacidad de la paciente, quien fue debidamente informada y autorizó la divulgación del presente reporte. Así mismo, los autores garantizan que la información presentada es completamente veraz, precisa y sin ninguna manipulación. El presente reporte de casos es de valor científico al describir una presentación rara de la enfermedad de Castleman, de la cual no existe bibliografía significativa por su reciente descripción. Se espera que el reporte de caso aporte al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Castleman oligocéntrica.

Fuente de financiación.

No se contó con ningún financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de interés.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Colaboraciones

Todos los autores colaboraron con el diseño del estudio, el análisis de la información y la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Efraín Santiago Guzmán-Bedoya, Residente de Medicina Interna, Grupo de Investigación en Medicina Interna, Universidad Tecnológica de Pereira.

Valentina Jaramillo-Aguirre, Estudiante de pregrado en Medicina, Grupo de Investigación en Medicina Interna, Universidad Tecnológica de Pereira.

David Gaviria-García, Estudiante de pregrado en Medicina, Grupo de Investigación en Medicina Interna, Universidad Tecnológica de Pereira.

Daniel Ricardo Arias-Jaramillo, Médico Internista, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Jorge. Grupo de Investigación en Medicina Interna, Universidad Tecnológica de Pereira.

Referencias

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* [Internet]. 1956;9(4):822-30. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195607/08\)9:4<822::aid-cn-cr2820090430>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195607/08)9:4<822::aid-cn-cr2820090430>3.0.co;2-4)
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBD, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* [Internet]. 2022;36(7):1720-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
3. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* [Internet]. 2020;135(16):1353-64. Disponible en; <https://doi.org/10.1182/blood.2019000931>
4. Carbone A, Borok M, Damania B, Gloghini A, Polizzotto MN, Jayanthan RK, et al. Castleman disease. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2021;7(1):84. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00317-7>
5. Saeed-Abdul-Rahman I, Al-Amri AM. Castleman disease. *The Korean journal of hematology* [Internet]. 2012;47(3):163-77. Disponible en: <https://doi.org/10.5045/kjh.2012.47.3.163>
6. Lomas OC, Streetly M, Pratt G, Cavet J, Royston D, Schey S, et al. The management of Castleman disease. *Br J Haematol* [Internet]. 2021;195(3):328-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.17688>
7. Haap M, Wiefels J, Horger M, Hoyer A, Müssig K. Clinical, laboratory and imaging findings in Castleman's disease—The subtype decides. *Blood Reviews* [Internet]. 2018;32(3):225-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.11.005>
8. Szalat R, Munshi NC. Diagnosis of Castleman disease. *Hematology/Oncology Clinics* [Internet]. 2018;32(1):53-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.005>
9. Simpson D. Epidemiology of Castleman disease. *Hematology/Oncology Clinics* [Internet]. 2018;32(1):1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.001>
10. Van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalovic G, Voorhees P, Lim M, Dispenzieri A, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood advances* [Internet]. 2020;4(23):6039-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003334>
11. Van Rhee F, Greenway A, Stone K. Treatment of idiopathic Castleman disease. *Hematology/Oncology Clinics* [Internet]. 2018;32(1):89-106. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.008>
12. Boutboul D, Fadlallah J, Chawki S, Fieschi C, Malphettes M, Dossier A, et al. Treatment and outcome of unicentric Castleman disease: a retrospective analysis of 71 cases. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2019;186(2):269-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.15921>
13. Takai K, Nikkuni K, Shibuya H, Hashidate H. [Thrombocytopenia with mild bone

- marrow fibrosis accompanied by fever, pleural effusion, ascites and hepatosplenomegaly]. [Rinsho ketsueki] The Japanese Journal of Clinical Hematology [Internet]. 2010;51(5):320-5. Disponible en: <https://doi.org/10.11406/rinketsu.51.320>
14. Pierson SK, Bagg A, Alapat D, Lim MS, Lechowicz MJ, Srkalovic G, et al. Characterization of Castleman Disease Reveals Patients with Oligocentric Adenopathy and Clinicopathologic Characteristics Similar to Unicentric Castleman Disease. *Blood* [Internet]. 2021;138:1622. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-153840>
 15. Beckham TH, Yang JC, Chau KW, Noy A, Yahalom J. Excellent outcomes with surgery or radiotherapy in the management of Castleman disease including a case of oligocentric disease. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* [Internet]. 2020;20(10):685-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.05.002>
 16. Schmidt TM, Callander NS. Diagnosis and management of monoclonal gammopathy and smoldering multiple myeloma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(12):1720-9. Disponible en: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7660>

Acute splenic sequestration in an adult patient with sickle cell trait and beta-thalassemia

Secuestro esplénico agudo en un paciente adulto con rasgo falciforme y beta-talasemia

»Leonardo José Enciso Olivera ¹



»Daniel Martín Arsanios ²



»Elías Quintero-Muñoz ²



»Federico González Mahecha ²



»Viviana Poveda-Hurtado ³



»María Camila Delgado Cañaveral ²



»Laura Perdomo ²



¹ Hospital Universitario la Samaritana, Bogotá, Colombia.

² Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

³ Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

Recibido el 26 de marzo de 2025; aceptado el 30 de abril de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.760>

Abstract

Introduction: Splenic sequestration (SE) crisis with sickle cell disease is a rare disease in adults. Its occurrence in patients with sickle cell trait and beta-thalassemia is unusual, particularly during pregnancy. This report aims to describe the case of an adult patient with a mixed hemoglobinopathy (HbS/β-thalassemia) who presented with SE crisis as the first manifestation of the disease. **Clinical case:** A descriptive study case report of a 35-year-old female patient with a history of anemia during her second pregnancy, presented two years later referring fatigue, weight loss, and dyspnea. During hospital stay, laboratory tests, including hemoglobin electrophoresis, and imaging studies revealed arregenarative anemia secondary to hemolysis, a mixed phenotype for sickle cell disease with B thalassemia and hepatosplenomegaly. Despite transfusional support, hemolysis persisted, requiring emergency splenectomy which improved symptoms and decreased hemolytic activity.

* **Autor para correspondencia:** Leonardo Enciso. Hematólogo, Hospital Universitario La Samaritana.

Correo electrónico: leonardo.joenol@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.760>

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/>

Histopathological analysis from splenic biopsy showed red pulp expansion with diminished white pulp. **Conclusions:** Splenic sequestration is a life-threatening complication primarily observed in children with sickle cell disease, but its occurrence in adults is exceptionally rare, particularly in patients with mixed hemoglobinopathy. In this case, splenic function was preserved due to high percentage of circulating HbA, which explained late presentation of the disease. In adult patients with severe anemia refractory to treatment, splenectomy should be considered to prevent severe complications and improve patient outcomes.

Keywords: beta-thalassemia; sickle cell disease; splenectomy; hemolytic anemia; hypersplenism.

Resumen

Introducción: La crisis de secuestro esplénico (SE) en la enfermedad de células falciformes es una complicación poco frecuente en adultos, su aparición en pacientes con rasgo falciforme y betatalasemia es inusual, particularmente durante el embarazo. Este estudio describe el caso de una paciente adulta con hemoglobinopatía mixta (HbS/ β -talasemia) que presentó una crisis de SE como primera manifestación de la enfermedad. **Caso clínico:** Paciente femenina de 35 años con antecedente de anemia durante su segundo embarazo, quien acudió dos años después refiriendo fatiga, pérdida de peso y disnea. Durante su hospitalización, los exámenes de laboratorio, incluyendo electroforesis de hemoglobina, e imágenes revelaron anemia arregenerativa secundaria a hemólisis, fenotipo mixto de enfermedad de células falciformes con B talasemia y hepatoesplenomegalia. A pesar del soporte transfusional, la hemólisis persistió, requiriendo esplenectomía urgente, cuya histopatología mostró expansión de pulpa roja con pulpa blanca disminuida. Tras la esplenectomía, hubo disminución significativa de la actividad hemolítica con mejoría de los síntomas y posterior alta hospitalaria. **Conclusiones:** El secuestro esplénico es una complicación potencialmente mortal reportada principalmente en niños con enfermedad de células falciformes, pero su aparición en adultos es excepcionalmente rara, en particular en pacientes con hemoglobinopatía mixta. En este caso, la función esplénica se conservó debido al alto porcentaje de HbA circulante, que provocó la presentación tardía de la enfermedad. En pacientes adultos con anemia grave refractaria al tratamiento, se debe considerar la esplenectomía para prevenir complicaciones graves.

Palabras clave: beta-talasemia; enfermedad de células falciformes; esplenectomía; anemia hemolítica; hipersplenismo.

Introduction

Acute splenic sequestration crisis typically occurs in the pediatric population with sickle cell disease and less frequently in other types of hemoglobinopathies¹. Adults with hemoglobin SS (HbSS) rarely have enough splenic function and distensibility to precipitate an acute splenic

sequestration crisis, as in early life the spleen loses functionality and decreases in size due to recurrent episodes of infarction and scarring²⁻⁴. We present the case of a 35-year-old female patient with sickle cell trait (HbS 23.7%) and beta-thalassemia (HbA₂ 3.4%), who presented with an anemic syndrome associated with splenic sequestration during the first trimester of her second pregnancy at the age of 32. This is

the 20th case—and the third pregnancy-related case—reported in the literature ^{2, 5}.

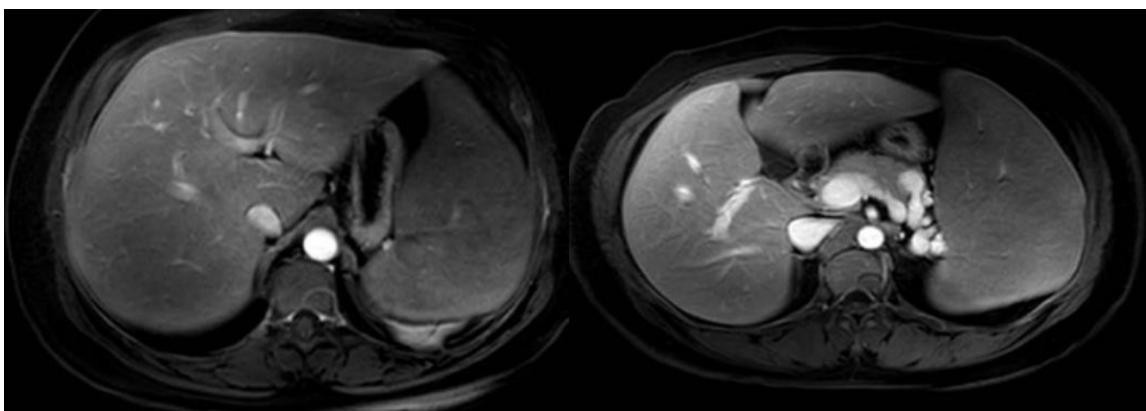
Clinical case

A 35-year-old female patient with no relevant family or medical history was diagnosed during the first trimester of her second pregnancy with anemia associated with HbSB+ (beta-thalassemia trait combined with sickle cell trait). As she exhibited no significant clinical or paraclinical manifestations at the time, no specific treatment was required. Two years later, she developed asthenia, adynamia, hyporexia, weight loss (5 kg) and painless dyspnea on slight exertion. Upon presentation to the emergency department, her vital signs included a blood pressure of 114/79 mmHg and a heart rate of 98 bpm. Physical examination was notable for mucocutaneous pallor, scleral icterus, and hepa-

tosplenomegaly; Paraclinical findings showed a hemoglobin level of 8.6 g/dL, hematocrit of 27%, MCV of 88.9 fL, and MCH of 28.5 pg. Lactate dehydrogenase (LDH) was elevated at 512 U/L. Indirect hyperbilirubinemia was present, with a total bilirubin of 3.68 mg/dL and an indirect fraction of 3.23 mg/dL. Reticulocyte count and reticulocyte production index indicated an aregenerative pattern (2.1% and <2, respectively). Haptoglobin was decreased (<4.96 mg/dL), while the deficiency profile—including serum iron, ferritin, vitamin B12, and folic acid—was within normal limits. Acute and chronic infectious processes were ruled out. Abdominal ultrasound, contrasted CT and abdominal MRI were performed, the latter reported in Figure 1. As complementary studies, flow cytometry and bone marrow biopsy were taken revealing erythroid hyperplasia. A new hemoglobin electrophoresis with HbA 71.7%, HbF 1.2%, HbS 23.7% and HbA2 3.4% confirmed a mixed phenotype for sickle cell disease and B thalassemia.

Figure 1.

Liver significantly enlarged with a length of 24 cm. The hepatic contours are well defined, no focal lesions are observed. The spleen is enlarged, measuring 20 x 16 x 9 cm, with an approximate volume of 500 cc. There is a diffuse decrease in the signal intensity of the hepatic and splenic parenchyma compared to other structures.



Given the high transfusion requirements—16 units of red blood cells within a month—ambulatory splenectomy was considered for symptom control and hemoglobin level regulation. However, the patient experienced persistent hemolysis, requiring massive transfusion within 24 hours and emergency laparoscopic splenectomy. The excised spleen measured $14 \times 10 \times 8$ cm and weighed 1,370 g. Microscopic examination showed marked expansion of the red pulp, with the presence of erythroid and myeloid lineage cells, as well as occasional cells resembling megakaryocytes. The white pulp was diminished and composed predominantly of reactive lymphocytes. No areas of necrosis, granulomas or metastatic lesions were identified. After splenectomy, there was a very significant decrease in hemolytic activity, an increase in hemoglobin levels and symptom improvement, leading to hospital discharge 13 days after the procedure without new transfusion requirements.

Discussion

Splenic sequestration involves the abrupt drop in hemoglobin levels due to entrapment in the spleen and is associated with high morbidity and mortality in children with sickle cell disease. The characteristics of the splenic microcirculation promote the polymerization of hemoglobin S (HbS) as it passes through this organ, leading to the thrombotic and ischemic complications observed in these patients⁶.

Also, splenic sequestration is characterized by an acute increase in splenic volume, accompanied by a decrease in hemoglobin and often platelet levels, followed by abdominal pain and signs of hypovolemia. This clinical presentation has typically been described in patients with sickle cell disease (HbSS and HbSC)⁷. However, only 19 cases of splenic sequestration associated with sickle cell disease and beta thalassemia (Hb S- β thalassemia) have been reported.

The occurrence of splenic sequestration in adults with sickle cell disease is unusual, as functional splenic tissue is typically lost due to fibrosis developed during childhood⁴. In individuals with Hb S- β^0 thalassemia, a similar process occurs. Due to the low percentage of HbA, the clinical presentation resembles that of patients with HbSS sickle cell anemia, who typically lack a functional spleen by adulthood as a result of autosplenectomy⁸.

This could explain the absence of case reports of splenic sequestration in older individuals within this population. One of the pathophysiological factors that allow the late presentation of splenic sequestration in patients with Hb S- β thalassemia is the high percentage of circulating HbA¹. In this condition, the percentage of HbA ranges between 20% and 30%, so splenic damage during infancy is less pronounced, allowing late presentation of¹. In our patient's scenario, HbA percentage was 71.7%, which is higher than the average reported and may explain the absence of symptoms until adulthood (Table 1).

Table 1.Reported cases of patients with HbS / β + -thalassemia and acute splenic sequestration crisis.

Author, year	N°	Sex	Age	% HbA	Comorbidity	Spleen weight	Splenic infarction	Splenectomy	Outcome
Current case	20	F	35	71.7	None	1370 g	No	Yes	Alive
Esterson, 2021 ¹⁴	19	M	32	NR	None	NR	NR	Yes	Alive
Edo-Osagie, 2019 ¹	18	F	20	48.0	None	NR	Yes	Yes	Alive
Di Vincenzo, 2018 ¹⁶	17	M	53	NR	Cholelithiasis	NR	NR	Yes	Alive
Naymagon, 2015 ⁴	16	M	24	NR	NR	NA	NA	No	Alive
	15	F	51	NR	NR	NA	Yes	No	Alive
	14	M	34	NR	NR	NR	Yes	Yes	Alive
	13	F	19	NR	NR	NR	Yes	Yes	Alive
	12	F	26	NR	NR	NR	Yes	Yes	Alive
Noreldeen, 2008 ⁵	11	F	23	NR	None	NA	Yes	No	Alive
Tsikrikas, 2008 ¹³	10	M	21	NR	None	NA	Yes	Yes	Alive
Koduri, 2006 ⁷	9	M	22	29.0	None	795 g	No	Yes	Alive
Aslam, 2005 ⁸	8	F	34	NR	Cholelithiasis	NA	No	No	Dead
Hutchins, 2001 ¹⁵	7	M	29	----	----	NA	----	No	Dead
Sheth, 2000 ⁶	6	NR	31	NR	NR	NA	NR	Unknown	NR
Van Rhee, 1991 ³	5	M	32	19.0	None	750 g	No	No	Dead
Berry, 1991 ⁹	4	M	22	NR	None	950 g	Yes	Yes	Alive
Roshkow, 1990 ¹¹	3	M	31	NR	None	880 g	Yes	Yes	Alive
Solanki, 1986 ²	2	F	30	NR	None	NA	Yes	Yes	Alive
	1	M	44	NR	None	NA	Yes	No	Alive

Note: F = Female; M = Male; NR = Not Reported; NA = Not Applicable

In most cases it is not possible to identify a clear etiology of splenic sequestration, some literature has mentioned changes in altitude and systemic infections could trigger this complication^{9,10}. In Solanki et. Al², the first case of splenic sequestration related to pregnancy is described; however, the cause of the decompensation could not be identified. Similarly, in our case, etiology could not be determined despite conducting all the relevant studies. Of the 19 reported cases of splenic sequestration in patients with sickle cell disease and B thalassemia, 11 were men, their age ranged from 19 to 53 years, with no relevant comorbidities reported and 15% died because of this complication.

In splenic sequestration, certain imaging features can be observed. On computed tomography, multiple peripheral or large diffuse areas of low attenuation within the splenic tissue, along with mild to moderate splenomegaly, may be evident. Once the acute process resolves, these low-attenuation areas should no longer be present as this may be related to splenic infarction¹¹.

On abdominal MRI, the spleen typically exhibits an abnormally low signal intensity due to iron deposition. A shortening of both T1 and T2 relaxation times is also observed. Splenic scintigraphy with Tc-99m is useful for assessing splenic function, as it can demonstrate functional asplenia when there is no Tc-99m uptake, even in the presence of a palpable spleen. In cases of splenic sequestration, an increased uptake of the same tracer (Tc-99m) may be observed. Likewise, it has been shown that spleen size, as assessed by ultrasound, does not correlate with its functional status when compared to scintigraphy findings¹².

Acute treatment consists on transfusional support expecting to increase HbA levels; however, splenectomy should be considered

in patients with recurrent acute splenic sequestration crises or in those who do not respond adequately to blood product administration¹³. Acute crises are recurrent in 50% of cases and are associated with mortality rates of 10-15%, therefore, elective splenectomy is recommended after the resolution of the crisis¹⁴. Of the 19 reported cases, 12 required elective splenectomy. All of them survived and presented a favorable clinical response. Our case required emergency splenectomy given the persistence of severe hemolysis despite multiple units of red blood cells transfused^{3,8,15}. There were no early complications, and both the clinical response and hemoglobin levels observed at day 13 were consistent with expected outcomes reported in other documented cases.

This patient's heterozygous HbS/ β -thalassemia pattern highlights the wide variety of phenotypes that can occur in hemoglobinopathies. Acute splenic sequestration crisis is not common as an initial manifestation of the disease, so it is not the first diagnostic consideration in patients with no pathological history; however, given the severity and clinical implications it should be considered to ensure an early diagnosis and treatment and prevent fatal outcomes.

Consent

Informed consent was obtained from the patient.

Funding sources

This work did not receive any grant from public, commercial or non-for-profit funding agencies.

Conflict of interests

There are no conflicts of interest to declare by any of the authors of this study.

Contributions

Contributors played a substantial role in conception, design, acquisition, analysis, interpretation, writing, and critical review of the manuscript.

Author's Bio

Leonardo José Enciso Olivera, médico especializado en medicina interna y hematología de la Universidad Nacional de Colombia, máster en ciencias biológicas de la Pontificia Universidad Javeriana.

Daniel Martin Arsanios, médico internista de la Universidad de La Sabana, actualmente cursando segundo año del programa de nefrología en la Pontificia Universidad Javeriana.

Elías Quintero Muñoz, médico especialista en medicina interna de la Universidad de La Sabana actualmente en el programa de reumatología de la Universidad de La Sabana.

Federico González Mahecha, médico especialista en medicina interna de la Universidad de la Sabana.

Viviana Poveda Hurtado, médico general de la Universidad Tecnológica de Pereira actualmente cursando tercer año del programa medicina interna en la Universidad de La Sabana.

María Camila Delgado Cañaveral, médico general de la Universidad de La Sabana

Laura Perdomo, médico general de la Universidad de La Sabana

References

1. Edo-Osagie E, Enofe I, Hakeem H, Rai M, Adomako E, Tismenetsky M, Janosky M. Splenic sequestration crisis as an index manifestation of heterozygous hemoglobinopathy in an adult. *Oxf Med Case Reports*. [Internet] 2019 12;2019(7):omzo69. Available from: <https://doi.org/10.1093/omcr/omzo69>.
2. Solanki DL, Kletter GG, Castro O. Acute splenic sequestration crises in adults with sickle cell disease. *Am J Med*. [Internet] 1986;80(5):985-90. Available from: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90604-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90604-4).
3. VanRhee F, Balsitis M, French EA. Fatal splenic sequestration crisis in adult sickle cell-beta thalassaemia. *Postgrad Med J*. [Internet] 1991;67(792):907-8. Available from: <https://doi.org/10.1136/pgmj.67.792.907>.
4. Naymagon L, Pendurti G, Billett HH. Acute Splenic Sequestration Crisis in Adult Sickle Cell Disease: A Report of 16 Cases. *Hemoglobin*. [Internet] 2015;39(6):375-9. Available from: <https://doi.org/10.3109/03630269.2015.1070131>.
5. Noreldeen SA, Oppenheimer C, Chapman C, Pavord S. Postpartum acute splenic sequestration in sickle cell disease. *J Obstet Gynaecol*. [Internet] 2008;28(4):440-1. Available from: <https://doi.org/10.1080/01443610802064788>.
6. Sheth S, Ruzal-Shapiro C, Piomelli S, Berdon WE. CT imaging of splenic sequestration in sickle cell disease. *Pediatr Radiol*. [Internet] 2000;30(12):830-3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s002470000341>.
7. Koduri PR, Kovarik P. Acute splenic sequestration crisis in an adult with sickle beta-thalassemia. *Ann Hematol*. [Internet] 2006;85(9):633-5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-006-0119-1>.

8. Aslam AF, Aslam AK, Dipillo F. Fatal splenic sequestration crisis with multiorgan failure in an adult woman with sickle cell-beta+ thalassemia. *Am J Med Sci*. [Internet] 2005;329(3):141-3. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000441-200503000-00004>.
9. Berry RA, Odumakinde EA, Lewis JP. Massive splenic infarction in doubly abnormal heterozygous sickling disorders. A new complication of acute splenic sequestration syndrome. *West J Med*. [Internet] 1991;155(5):531-2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1003162/>.
10. Koduri PR, Nathan S. Acute splenic sequestration crisis in adults with hemoglobin S-C disease: a report of nine cases. *Ann Hematol*. [Internet] 2006;85(4):239-43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-005-0056-2>.
11. Roshkow JE, Sanders LM. Acute splenic sequestration crisis in two adults with sickle cell disease: US, CT, and MR imaging findings. *Radiology*. [Internet] 1990;177(3):723-5. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiology.177.3.2217790>.
12. Dinan D, Epelman M, Guimaraes CV, Donnelly LF, Nagasubramanian R, Chauvin NA. The current state of imaging pediatric hemoglobinopathies. *Semin Ultrasound CT MR*. [Internet] 2013;34(6):493-515. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.sult.2013.07.002>.
13. Tsikrikas S, Sialevis K, Tsochatzis E, Deutsch M, Vassilopoulos D, Vgontza N, Archimandritis AJ. Acute splenic sequestration crisis (ASSC) in an adult patient with beta-thalassemia sickle cell disease: a life-threatening complication. *Ann Hematol*. [Internet] 2008;87(6):499-500. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0426-3>.
14. Esterson YB, Sheth S, Kawamoto S. Splenic sequestration in the adult: cross sectional imaging appearance of an uncommon diagnosis. *Clin Imaging*. [Internet] 2021;69:369-373. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.09.012>.
15. Hutchins KD, Ballas SK, Phatak D, Natarajan GA. Sudden unexpected death in a patient with splenic sequestration and sickle cell-beta+ thalassemia syndrome. *J Forensic Sci*. [Internet] 2001;46(2):412-4. Available from: <https://doi.org/10.1520/JFS15038J>.
16. Di Vincenzo A, Marson P, Puato M. Acute Splenic Sequestration Crisis After Red Blood Cell Exchange for Acute Chest Syndrome in an Adult With Sickle β -Thalassemia: What Went Wrong? *Ther Apher Dial*. [Internet] 2018;22(2):207-208. Available from: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12643>.

Coexistencia de síndrome de May-Thurner y hemoglobinuria paroxística nocturna: a propósito de un caso

Coexistence of May Thurner syndrome and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report.

» Mariana Montoya Castillo ¹



» Valentina Lahmann Herrera ²



¹ Universidad Cooperativa de Colombia

² Universidad Pontificia Bolivariana

Recibido el 28 de diciembre de 2024; aceptado el 21 de abril de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.739>

Resumen

Introducción: La trombosis venosa profunda (TVP) causa alta morbilidad y mortalidad en pacientes jóvenes. Dentro de las causas, el síndrome de May-Thurner, una malformación anatómica que comprime la vena ílfaca izquierda y la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), una enfermedad hematológica rara asociada a trombosis y citopenias, pueden explicar casos de TVP. **Caso clínico:** paciente femenina de 22 años quien consulta por dolor y edema en miembro inferior izquierdo. Se documenta TVP extensa e imagen sugestiva de síndrome de May-Thurner. Se realiza trombectomía e implantación de stent, con evolución inicial favorable. En el seguimiento, presenta recurrencia trombótica, anemia hemolítica y trombocitopenia. Los estudios descartan trombofilia hereditaria y confirman HPN por citometría de flujo. Se inicia eculizumab con mejoría clínica. **Discusión:** la coexistencia de síndrome de May-Thurner y HPN no ha sido previamente reportada. Ambas condiciones predisponen a eventos trombóticos, pero con mecanismos fisiopatológicos distintos. **Conclusión:** Este caso resalta la importancia de ampliar el estudio etiológico ante eventos trombóticos no provocados, especialmente en pacientes jóvenes y con hallazgos hematológicos anormales. La identificación y tratamiento específico, como el uso de eculizumab en la HPN, son claves para mejorar el pronóstico.

* **Autor para correspondencia:** Mariana Montoya Castillo. Epidemióloga, residente de medicina interna. Universidad Cooperativa de Colombia.

Correo electrónico: marimontoya13@gmail.com

Doi: <http://doi.org/10.51643/22562915.739>

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: trombosis de la vena; trombofilia; síndrome de May-Thurner; hemoglobinuria paroxística nocturna.

Abstract

Deep vein thrombosis (DVT) causes high morbidity and mortality in young patients. Among the causes, May Thurner syndrome, an anatomical malformation that compresses the left iliac vein, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), a rare hematologic disease associated with thrombosis and cytopenias, may explain cases of DVT. **Clinical case:** A 22-year-old female patient consulted for pain and edema of the left lower limb. Extensive DVT and an image suggestive of May Thurner syndrome was documented. Thrombectomy and stent implantation were performed, with favorable initial evolution. During follow-up, she presented thrombotic recurrence, hemolytic anemia and thrombocytopenia. Studies ruled out hereditary thrombophilia and confirmed PNH by flow cytometry. Eculizumab was started with clinical improvement. **Discussion:** The coexistence of May Thurner syndrome and PNH has not been previously reported. Both conditions predispose to thrombotic events, but with different pathophysiological mechanisms. **Conclusion:** This case highlights the importance of broadening the etiologic workup for unprovoked thrombotic events, especially in young patients with abnormal hematologic findings. Identification and specific treatment, such as the use of eculizumab in PNH, are key to improve prognosis.

Keywords: venous thrombosis; thrombophilia; May Thurner syndrome; paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Introducción

La trombosis venosa profunda (TVP) es una condición médica grave caracterizada por la formación de coágulos sanguíneos en las venas profundas, generalmente en las extremidades inferiores. La trombofilia, un trastorno hemostático hereditario o adquirido que predispone a la formación de trombos, ha sido identificada como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de TVP secundaria.¹

Numerosos estudios epidemiológicos han destacado la importancia de la trombofilia en la patogénesis de la TVP, tanto en casos primarios como secundarios. La variabilidad genética en factores como el factor V de Leiden, la protrom-

bina G20210A y las deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S, han sido extensamente estudiadas como contribuyentes a la predisposición trombótica hereditaria. Además, condiciones adquiridas como el síndrome antifosfolípido y la hiperhomocisteinemia también se asocian con un mayor riesgo de trombosis venosa, al igual que ciertas malformaciones anatómicas.²

Caso clínico

Se trata de una paciente femenina de 22 años, sin antecedentes de importancia, quien consultó al servicio de urgencias por cuadro clínico de una

semana de evolución consistente en dolor y edema de miembro inferior izquierdo, asociado a limitación para la marcha. Se realizaron estudios iniciales (Tabla 1) documentando anemia macrocítica, regenerativa, con presencia de anisocitosis y poiquilocitosis y dímero D elevado.

Debido a la sintomatología y a los hallazgos en los paraclínicos se hizo ecografía doppler de miembro inferior que mostró TVP aguda de unión iliofemoral con afectación en femoral superficial y unión femoropoplíteica y linfedema, con signos de May-Thurner.

Tabla 1.

Paraclínicos iniciales

Parámetro (unidades)	Resultado	Valor de referencia
Hemoglobina (gr/dl)	6.9	dic-16
Hematocrito (%)	20.4	36-47
VCM (fL)	103.7	80-100
HCM (pg)	34.6	27-32
Leucocitos (xmm ³)	7190	4000-11000
Neutrófilos (xmm ³)	3940	2500-7500
Linfocitos (xmm ³)	2820	800-3700
Plaquetas (xmm ³)	151000	150000-450000
TPTa (seg)	21.3	22.7-32.5
INR	1	-
% reticulocitos corregido (%)	5.18	-
IPR (%)	2.59	-
Ferritina (ng/ml)	180.1	6.9-282
Creatinina (mg/dl)	0.69	0.51-0.95
LDH (U/L)	497	135-214
VIH	No reactivo	-
VDRL	No reactivo	-
Antígeno de superficie VHB	No reactivo	-
Anticuerpos VHC	No reactivo	-
TSH (uUI/ml)	4.5	0.27-4.2
T4L (ng/dL)	1.31	0.71-1.85
Dímero D (ng/ml)	7751	0-500
Coombs directo	Negativo	Negativo
Vitamina B12 (pg/ml)	173	191-663

Nota: VCM= volumen corpuscular medio; HCM= hemoglobina corpuscular media; TPTa= tiempo parcial de tromboplastina activado; INR= *international normalized ratio*; IPR= índice de producción reticulocitaria; LDH= lactato deshidrogenasa; ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; VIH= virus de inmunodeficiencia humana; VDRL= *venereal diseases research laboratory*; VHB= virus de la hepatitis B; VHC= virus de la hepatitis C; TSH= *thyroid stimulating hormone*; T4L= tiroxina libre.

Se encontró deficiencia de vitamina B12, por lo que se inició reposición intramuscular y, además, se transfundieron tres unidades de glóbulos rojos.

Debido a los hallazgos ecográficos, se decidió llevar a la paciente a venografía de miembro inferior izquierdo observando trombosis de

todo el segmento iliofemoropoplíteo asociada a circulación colateral. Se hizo trombectomía, tromboaspiración manual e implantación de stent, las cuales fueron exitosas. Paralelamente se hicieron estudios de trombofilia, debido a que se trataba de una trombosis venosa profunda no provocada y no se encontraron alteraciones (Tabla 2).

Tabla 2.

Estudios de trombofilia

Parámetro (unidades)	Resultado	Valor de referencia
Anticoagulante lúpico (ratio lac screen)	1	<1.2 indica que no hay evidencia de anticoagulante lúpico
Beta 2 glicoproteína 1 IgG (U/ml)	1.39	0-20
Beta 2 glicoproteína 1 IgM (U/ml)	2.87	0-20
Cardiolipinas IgG (U/ml)	1.5	0-20
Cardiolipinas IgM (U/ml)	10.46	0-20
ANA por IFI	No reactivos	-
C3 (mg/dl)	217	90-180
C4 (mg/dl)	31	10-40
AntiSm (U/ml)	<2	0-20
AntiRo (U/ml)	4.88	0-20
AntiLa (U/ml)	<2	0-20
AntiRNP (U/ml)	<2	0-20
Proteína S (%)	164	70-140
Actividad funcional proteína C (%)	157	70-140
Antitrombina III	21	12-28
Factor V de Leiden	No portador	-

Se decidió, por lo tanto, dar de alta a la paciente en manejo anticoagulante con apixaban y manejo con ácido acetilsalicílico.

Durante el seguimiento, presentó empeoramiento de la anemia de las mismas características, requiriendo nuevamente transfusión de glóbulos rojos en varias oportunidades. Desarrolló trombocitopenia y, por reaparición del edema y dolor en miembro inferior izquierdo, se llevó a angioTC de miembros inferiores, observando trombosis del stent de la vena

ilíaca izquierda, que no fue posible recanalizar y se continuó con anticoagulación de forma indefinida.

Se ampliaron estudios para descartar alteraciones que explicarían su cuadro observando médula ósea normocelular para la edad (80 %) con cambios reactivos, hiperplasia de precur-

sores mieloides sin displasia y población eritroide sin evidencia de hiperplasia compensatoria, con cambios megaloblásticos. Se hizo citometría de flujo para hemoglobinuria paroxística nocturna confirmando su diagnóstico, con clonas tipo II y III, y clona monocitos 10 % y granulocitos 2 % por lo que se dio inicio con eculizumab.

Discusión

La TVP es una entidad frecuente (1-2 casos por 1.000 personas) y se sitúa en la tercera causa de muerte cardiovascular en países desarrollados.³ Tradicionalmente se ha recomendado el estudio de trombofilia en ciertos escenarios de eventos tromboembólicos venosos, y uno de ellos es en pacientes <50 años cuando no es provocada o cuando se asocia a factores de riesgo débiles (como cirugía menor, uso de anticonceptivos orales, o inmovilidad), como en el caso de nuestra paciente que no tenía ningún factor desencadenante.⁴

Entre las trombofilias asociadas al desarrollo de trombosis venosa existen tanto las causas adquiridas como las hereditarias, siendo las primeras las más prevalentes.⁵ De igual modo, existen las causas por malformaciones que aumentan el riesgo de desarrollo de trombosis venosa profunda, como el síndrome de May-Thurner (SMT) o también conocido como síndrome de compresión de la vena ilíaca. Se trata de una condición anatómica y patológica que consiste en la obstrucción del flujo venoso por una compresión extrínseca en el territorio de la vena ilíaca común izquierda, entre la columna lumbar inferior y la arteria ilíaca común derecha, sin embargo, se conocen casos en los que hay variación de la zona afectada.⁶ Fue descrita por primera vez en 1981 por Virchow, quién describió la predominante obstrucción de la vena ilíaca izquierda pero, fue hasta 1957 cuando May y Thurner determinaron una definición más precisa basada en autopsias, donde

observaron que también había un gran porcentaje de compromiso de la vena ilíaca común izquierda.⁷ La prevalencia e incidencia de esta patología aún es incierta y se estima que usualmente es subdiagnosticada. En Colombia se ha reportado que es más común en mujeres entre la tercera y cuarta década de la vida.⁸

La presentación clínica más común de los pacientes con síndrome de May-Thurner es la hipertensión venosa en la extremidad inferior, que tiene la capacidad de generar dolor, sensación de pesadez y edema episódico que se asocia a actividad, mejorando con el reposo y la elevación de la extremidad.⁶

La sospecha e iniciativa para el estudio diagnóstico del síndrome de May-Thurner suele ser originada por las trombosis venosas a repetición que no responden a terapia anticoagulante o después del fracaso del tratamiento estándar para las venas várices, como la ablación de la vena safena o de las venas perforantes. Sin embargo, a través de la ecografía doppler se pueden observar cambios sugestivos de la malformación. Ante la sospecha de SMT, lo ideal son imágenes transversales para evaluar la región íleo-cava e identificar la ubicación de la estenosis. Usualmente son utilizadas la venografía por tomografía computarizada multidetector (TCMD) o la venografía por resonancia magnética (RM), teniendo ambas una sensibilidad y especificidad mayor al 95 % para el diagnóstico del síndrome de May-Thurner. En Colombia es de elección la venografía ilíaca realizada por vía femoral, ya permite obtener la medición de los gradientes de presión, que además, puede realizarse para confirmar los hallazgos.⁸

Los tratamientos para el síndrome de May-Thurner han venido emergiendo en los últimos años, siendo de elección el manejo endovascular; esto consiste en la angioplastia venosa y la implantación de stents. También, posterior al implante se requiere anticoagulación y antia-

gregación por mínimo seis meses.^{6,8}

Con la instauración de este tratamiento es baja la probabilidad de presentar trombosis del stent, como sucedió en el caso de nuestra paciente, por lo que ante esta complicación, se deben descartar otras entidades.

Es claro que el síndrome de May-Thurner no se asocia a citopenias, como presentó nuestra paciente, por lo que entre los diagnósticos etiológicos que explican trombosis venosa a repetición, anemia y trombocitopenia, está la hemoglobinuria paroxística nocturna, patología que se le diagnosticó a la paciente. Esta enfermedad es un trastorno poco común que se da por una mutación del gen glicosilfosfatidilinositol clase A (PIG-A), el cual participa en la síntesis de proteínas de anclaje superficie celular, ocasionando activación crónica del complemento y hemólisis intravascular.⁹ La mutación de dicho gen conduce a la pérdida de los inhibidores del complemento ligados a GPI, CD55 y CD59, en los glóbulos rojos, lo que da como resultado una hemólisis intravascular crónica y/o paroxística y la predisposición a trombosis, disfunción orgánica y médula ósea hipocelular o displásica.

Su incidencia no es conocida con detalle, pero se estima en 0.1 a 0.2 casos por 100.000 personas al año.¹⁰ En Colombia, se ha considerado como una enfermedad huérfana que afecta a menos de 5 personas por 10.000 habitantes, resaltando su alta morbimortalidad, ya que entre 29 al 44 % de las personas que la padecen, presentan al menos un episodio de trombosis (lo cual es la principal causa de muerte en estos individuos).¹¹

La presentación clínica es bastante variable, sin embargo, con frecuencia se asocia a anemia hemolítica y a todos sus síntomas como fatiga y disnea. Con menos frecuencia se pueden presentar síndromes mielodisplásicos con manifestaciones como trombocitopenia y/o

neutropenia, como lo tenía nuestra paciente.¹² Es importante mencionar que para algunos autores el término “paroxística nocturna” denota un mal uso del concepto, ya que solo menciona un aspecto de la enfermedad, que se encuentra en menos del 25 % de quienes la presentan y, por el contrario, las citopenias no explicadas son un buen indicio para la búsqueda de esta condición.⁹

Según el consenso español, su diagnóstico debe realizarse mediante citología de flujo y está indicado en individuos que cursan con una o varias de las siguientes condiciones:¹³

- Anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa
- Hemoglobinuria
- Trombosis no explicadas
- Disfagia intermitente o dolor abdominal sin etiología clara
- Aplasia medular
- Síndrome mielodisplásico hipoplásico
- Citopenias idiopáticas y mantenidas sin causa clara

Se confirma el diagnóstico si la citometría de flujo demuestra una población de granulocitos y glóbulos rojos con deficiencia de proteínas, unidas a glicosilfosfatidilinositol (PIG) como CD55 o CD59, en un entorno clínico apropiado.¹³

El tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna tiene como objetivo reducir la hemólisis y disminuir el riesgo de complicaciones asociadas, esto puede incluir el uso de transfusión de hemoderivados, suplementos de hierro y ácido fólico y terapia anticoagu-

lante para la profilaxis de eventos trombóticos. También los corticoides se han usado por años en el manejo de la HPN, sin embargo, no tienen una evidencia clara en su indicación.¹³

Actualmente, el uso de anticuerpos monoclonales como el eculizumab puede representar una oportunidad terapéutica que permite controlar la hemólisis y las consecuencias fisiopatológicas de la hemoglobinuria paroxística nocturna,^{14,15} como se evidenció en nuestra paciente.

Conclusiones

La trombosis venosa profunda es una entidad frecuente, pero en muchas ocasiones no se logra dilucidar su causa. En muchos pacientes más de un factor de riesgo puede coexistir, sin embargo, hasta el momento no hay reportes de caso de pacientes que hayan cursado paralelamente con síndrome de May-Thurner y hemoglobinuria paroxística nocturna.

Aspectos éticos

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente para la publicación de este informe de caso.

Fuente de financiación

Las autoras declaran no haber recibido financiamiento

Conflictos de interés

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Colaboraciones

Ambas autoras colaboraron en la concepción, el diseño, la adquisición, el análisis, la inter-

pretación, la redacción y la revisión crítica del manuscrito.

Biografía de autoras

Mariana Montoya Castillo, Epidemióloga, Residente de Medicina Interna.

Valentina Lahmann Herrera, estudiante de Medicina.

Referencias

1. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, Fallarino A, Corso C, Valeriani E, Menichelli D, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2023;24(4):3169. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms24043169>
2. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020 May;49(4):618-629. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02090-y>
3. Muñoz Rodríguez FJ. Diagnosis of deep vein thrombosis. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2020 Jun 27:S0014-2565(20)30132-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.009>
4. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Sep 21;377(12):1177-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1700365>
5. Moran J, Bauer KA. Managing thrombotic risk in patients with hereditary and acquired thrombophilias. *Blood* [Internet]. 2020 30;135(5):344-350. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000917>.

6. Poyyamoli S, Mehta P, Cherian M, Anand RR, Patil SB, Kalva S, et al. May-Thurner syndrome. *Cardiovasc Diagn Ther* [Internet]. 2021;11(5):1104-1111. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/cdt.2020.03.07>
7. Fazel R, Froehlich JB, Williams DM, Saint S, Nallamotheu BK. Clinical problem-solving. A sinister development—a 35-year-old woman presented to the emergency department with a 2-day history of progressive swelling and pain in her left leg, without antecedent trauma. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;357(1):53-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMcps061337>
8. Saldarriaga, E., Vinasco, M., Jaimes, D. Síndrome de May-Thurner como diagnóstico diferencial en trombosis a repetición. *Acta Med Colomb* [Internet]. 2016;41(1):67-70. Disponible en: <https://doi.org/10.36104/amc.2016.580>
9. Milanés Roldán MT, Fernández Delgado N, Fundora Sarraff T, Jaime Facundo JC, Hernández Ramírez P. Hemoglobinuria paroxística nocturna: actualización / Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Rev. Cuba Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2003;19(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892003000100001
10. Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J, Drozd-Sokołowska J, Patkowska E, Nowak J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pol Arch Intern Med* [Internet]. 2022;132(6):16271. Disponible en: <https://doi.org/10.20452/pamw.16271>
11. Resúmenes X Congreso latinoamericano de Medicina Interna XXVI Congreso ACMI-ACP. Hematología. *Acta Médica Colombiana* [Internet]. 2017;42(2):67-76. Disponible en <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163152399010>
12. Shah N, Bhatt H. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. [Updated 2023 Jul 31]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562292/>
13. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Medicina Clínica* [Internet]. 2016;146(6):278.e1-278.e7. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.012>
14. Cançado RD, Araújo A da S, Sandes AF, Arrais C, Lobo CL de C, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [Internet]. 2021;43(3):341-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.006>
15. Kim JS, Jang JH, Jo DY, Ahn SY, Yoon SS, Lee JH, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and High Disease Burden: Real-World Data From Korea. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2023;38(41):e328. Disponible en: <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e328>

Carcinoma de pulmón de célula pequeña: reporte de un caso con respuesta clínica completa al tratamiento con quimioinmunoterapia

Small cell lung cancer: case report with complete clinical response to chemoimmunotherapy

»Handerson Rafael Osma Charris^{1,2}



»Daniel González Hurtado^{3,4}



»Susana Alzate⁵



»Miller Lasso Carlosama⁶



¹ Fundación Colombiana de Cancerología Clínica Vida, Medellín, Colombia.

² Hospital Alma Mater de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia.

⁴ Hospital Universitario San Vicente Fundación Rionegro, Rionegro, Colombia.

⁵ Universidad CES, Medellín, Colombia.

⁶ Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia.

Recibido el 12 de junio de 2024; aceptado el 14 de mayo de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.709>

Resumen

Introducción: el carcinoma de pulmón de célula pequeña (CPCP) corresponde al 15 % de los casos de cáncer de pulmón. Se clasifica como enfermedad extendida (CPCP-EE) si hay metástasis o si el volumen de enfermedad no puede ser abarcado en un campo único de radioterapia. Dos tercios de los casos debutan con enfermedad extendida y por ende con pobre pronóstico. A pesar de lograr altas tasas de respuesta objetiva (TRO) al tratamiento, las tasas de respuesta completa (RC) no superan el 3 % y la gran mayoría de pacientes recae tempranamente. Actualmente el bloqueo del eje PD-1 en combinación con quimioterapia a base de platinos es el estándar de cuidado. **Caso:** paciente de 57 años con CPCP-EE que tras cuatro ciclos con quimioinmunoterapia con durvalumab y carboplatino+etopósido logra RC, la cual mantiene luego veintidós meses de tratamiento. **Conclusión:** se ha encontrado relación entre la TRO y la supervivencia, pero se desconoce si la RC puede ser un subrogado de supervivencia global en CPCP en la era de la inmunoterapia. En este caso, la ausencia de factores de mal pronóstico como la enfermedad metastásica extratorácica, probablemente haya favorecido la RC. Biomarcadores como PD-L1 y TMB al día de hoy no permiten seleccionar el

* **Autor para correspondencia:** Handerson Osma. Especialista en Medicina Interna y en Oncología Clínica, Fundación Colombiana de Cancerología Clínica Vida y Hospital Alma Mater de Antioquia.

Correo electrónico: andersonosma@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.709>

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/>

tratamiento. En estudios de transcriptómica el subtipo inflamado (CPCP-I) parece tener un mayor beneficio derivado de la inmunoterapia, sin embargo, se requieren estudios de validación prospectiva.

Palabras clave: carcinoma de pulmón de células pequeñas; inhibidores de puntos de control inmunológico; durvalumab; tasa de respuesta objetiva; sobrevida; biomarcadores.

Abstract

Introduction: Small cell lung carcinoma (SCLC) accounts for 15% of lung cancer cases. It is classified as extensive stage (ES-SCLC) when there is metastasis or if the volume of disease cannot be covered in a single radiotherapy field. Two-thirds of cases present with extensive disease and therefore with a poor prognosis. Despite achieving high objective response rates (ORR) to treatment, complete response (CR) rates do not exceed 3% and the vast majority of patients relapse early. Currently, immunotherapy, especially PD-1 axis blockade in combination with platinum-based chemotherapy is the standard of care. **Case:** 57-year-old patient with stage ES-SCLC who achieved CR after four cycles of chemoimmunotherapy with durvalumab and carboplatin + etoposide, which is maintained after twenty-two months of treatment. **Conclusion:** A relationship has been found between ORR and survival, but it is unknown whether CR can be a surrogate for overall survival in SCLC in the era of immunotherapy. In this case, the absence of poor prognostic factors such as extra-thoracic metastatic disease probably favored CR. Biomarkers such as PD-L1 and TMB currently do not allow for treatment selection. In transcriptomic studies, the inflamed subtype (SCLC-I) appears to have a greater benefit from immunotherapy, however it requires prospective validation studies.

Keywords: small cell lung carcinoma; immune checkpoint inhibitors; durvalumab; overall response rate; survival; biomarkers.

Introducción

El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna con mayor incidencia y mortalidad en el mundo.¹ En el año 2022 se presentaron 2.480.675 nuevos casos y 1.817.469 muertes, representando el tipo de cáncer más frecuente en hombres, seguido del cáncer de próstata, y el segundo más frecuente en mujeres, luego del cáncer de mama.^{1,2} El CPCP representa aproximadamente el 15 % de los carcinomas pulmonares.³ Se encuentra fuertemente asociado a la exposición al tabaco y clínicamente se caracteriza por un curso altamente agresivo con rápido cre-

imiento tumoral, diseminación metastásica temprana y frecuente compromiso de hígado y cerebro.^{3,4}

Se clasifica en enfermedad limitada (CPCP-EL) cuando el volumen de enfermedad se encuentra en un hemitórax y puede abarcarse dentro de un campo único de radioterapia tolerable, o en enfermedad extendida (CPCP-EE) si no cumple estos criterios o hay enfermedad metastásica según el TNM.^{5,6} El pronóstico del CPCP-EE es pobre, con medianas de supervivencia global (SG) a cinco años que históricamente han sido menores de 7 %.^{3,7}

Por más de tres décadas la combinación de quimioterapia a base de platinos (cisplatino o carboplatino) más etopósido fue la única alternativa terapéutica en primera línea para los pacientes con CPCP-EE.³ Recientemente, la combinación de inhibidores de los puntos de control inmune, en especial el bloqueo del eje PD-1 con la quimioterapia, ha demostrado mejorar la SG y se ha convertido en el nuevo estándar de cuidado.^{8,9}

(Tabla 1). Atezolizumab y durvalumab, ambos anticuerpos anti PD-L1, fueron los primeros inhibidores de punto de control inmune en ser aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) en combinación con quimioterapia como tratamiento de primera línea para pacientes con CPCP-EE y su uso en Colombia está autorizado por el INVIMA con base en los resultados de los ensayos IMpower133 y CASPIAN, respectivamente.⁸⁻¹⁰

Tabla 1.

Ensayos fase 3 de quimioinmunoterapia para CPCP-EE en primera línea *

Estudio	Brazos de tratamiento	N	TRO (%)	RP (%)	RC (%)	mDR, meses	mSLP, meses (HR; IC 95 %)	mSG, meses (HR; IC 95 %)	2 años (%)	3 años (%)	5 años (%)
Impower133	-CE+atezolizumab	403	60.2	57.7	2.5	4.2	5.2 (0.77; 0.62-0.96; p= 0.02)	12.3 (0.70; 0.54-0.91; p= 0.007)	22	16	12
	-CE+placebo		64.4	63.4	1.0	3.9	4.3	10.3	16	NR	NR
CASPIAN	-PE+durvalumab	805	68.0	65.0	3.0	5.1	5.1 (0.80; 0.66-0.96)	12.9 (0.75; 0.62-0.91; p= 0.0032)	22.9	17.6	NR
	-PE+durvalumab+ tremelimumab		58.0	55.0	3.0	5.2	4.9 (0.84; 0.70-1.01)	10.4 (0.82; 0.68-1.00; p= 0.045)	22.9	15.3	NR
	-PE		58.0	57.0	1.0	5.1	5.4	10.3	13.9	5.8	NR
KEYNOTE-604**	-PE+ pembrolizumab	453	70.6	68.9	1.8	4.2	4.5 (0.75; 0.61-0.91; p= 0.0023)	10.8 (0.80; 0.64-0.98; p= 0.0164)***	22.5	15.5	NR
	-PE+placebo		61.8	60.9	0.9	3.7	4.3	9.7	11.2	5.9	NR

Nota: CE= carboplatino+etoposido; IC= intervalo de confianza; HR= hazard ratio; mDR= mediana de duración de respuesta; mSG= mediana de supervivencia global; mSLP= mediana de supervivencia libre de progresión; N=número de pacientes aleatorizados; NR= no reportado; PE= platino (carboplatino o cisplatino)+etopósido; RC= respuesta completa; RP= respuesta parcial; SG= supervivencia global; TRO= tasa de respuesta objetiva.

* Solo moléculas disponibles en Colombia.

** No aprobado para el tratamiento de CPCP-EE.

*** Límite de eficacia preespecificado no alcanzado (0.0128).

El CPCP es un tumor quimiosensible, con tasas de respuesta objetiva (TRO) entre 60 y 80 % en la enfermedad extendida en primera línea de tratamiento.^{8,9} Las respuestas completas, no obstante, son raras y no superan el 3 %^{8,9} (Tabla 1). Adicionalmente, la mediana de duración de la respuesta es corta, inferior a seis meses.^{8,9,11} Sin embargo, el bloqueo del eje PD-1 ha demostrado aumentar la supervivencia a cinco años hasta el 12 %.¹² Se han estudiado algunas características clínicas y moleculares para intentar identificar

aquellos pacientes que derivarán un mayor beneficio de la adición de la inmunoterapia y, por lo tanto, una mayor SG en CPCP-EE; entre estas, el número de órganos comprometidos por metástasis, la presencia de metástasis cerebrales o hepáticas, los niveles de LDH, el estado funcional y el subtipo molecular inflamado (CPCP-I).^{4,13-15} También se ha encontrado una asociación modesta entre la TRO y la supervivencia en pacientes con CPCP-EE tratados con quimioinmunoterapia.^{16,17}

A continuación, se presenta el reporte de caso de una paciente con CPCP-EE tratado en una institución oncológica de la ciudad de Medellín, Colombia, que ha logrado respuesta completa (RC) al tratamiento con quimioinmunoterapia con durvalumab.

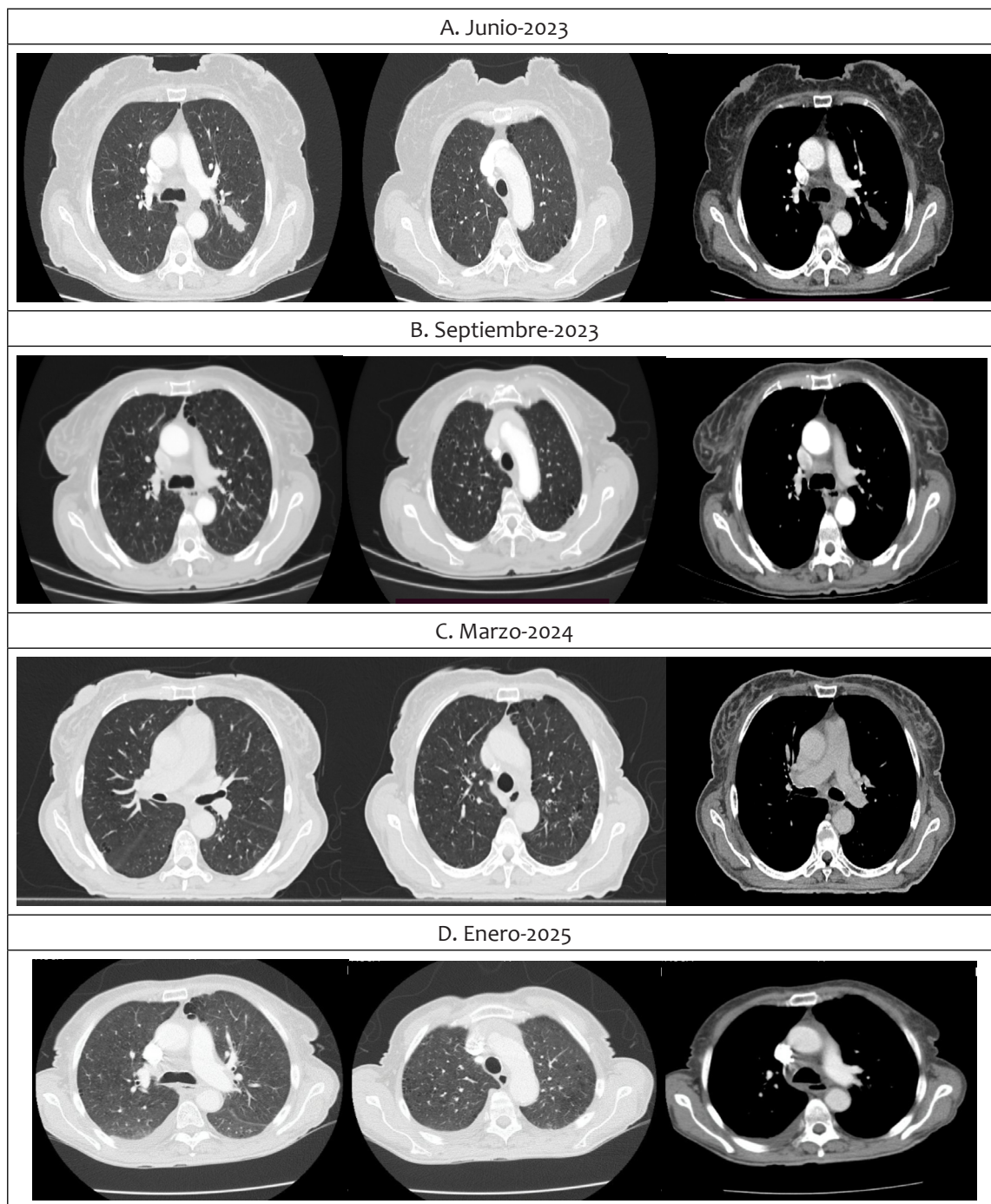
Caso clínico

Paciente femenina de 57 años de edad, con antecedente personal de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tabaquismo activo (índice paquete-año de 40) y estridor laríngeo, secuela de una intubación orotraqueal prolongada por falla respiratoria en diciembre de 2022. En junio de 2023 fue hospitalizada por empeoramiento de su disnea. Se realizó una TAC de tórax que reveló una lesión ovalada de contornos irregulares con densidad de tejido blando asociada a infiltrados en vidrio esmerilado de alrededor de 21x34x20 mm, localizada en el segmento posterior del lóbulo superior izquierdo y múltiples

lesiones de aspecto micronodular con densidad intermedia, de contornos irregulares en ambos lóbulos superiores de predominio en el izquierdo y en el segmento posteromedial del lóbulo inferior derecho de aspecto infiltrativo tumoral. Adicionalmente se reportaron adenopatías para-traqueales izquierdas y en la ventana aortopulmonar. La TAC de abdomen descartó metástasis a este nivel y la resonancia magnética nuclear de cerebro demostró ausencia de enfermedad metastásica en el sistema nervioso central. Su valor de LDH era de 253 U/L (valor normal hasta 246 U/L). Una biopsia percutánea confirmó el diagnóstico de un carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, con marcadores de inmunohistoquímica positivos para cromogranina y sinaptofisina, TTF-1 negativo y Ki67 del 80 %. Dada la presentación clínica y los hallazgos en las tomografías, se concluyó que se trataba de un CPCP y se clasificó como estadio extendido IVa por compromiso metastásico pulmón-pulmón (cT4N2M1a) (Figura 1A). Fue dada de alta y regresó en julio de 2023 por empeoramiento del estridor con una obstrucción vía aérea superior por parálisis vocal bilateral, requiriendo traqueostomía.

Figura 1.

Evolución radiológica de la tomografía de tórax de la paciente.



A) Al momento del diagnóstico se ilustra la masa pulmonar en el segmento posterior del lóbulo superior izquierdo asociado a nódulos metastásicos en pulmón contralateral y adenopatías en la ventana aortopulmonar. B) Tras cuatro ciclos de inducción con carboplatino+etopósido +durvalumab, se evidencia la práctica desaparición de la masa pulmonar, los nódulos contralaterales y las adenopatías mediastinales, hallazgos consistentes con respuesta completa al tratamiento. C) Tras completar once ciclos de tratamiento con durvalumab, se observa la respuesta completa mantenida. D) Última tomografía de revaloración realizada, donde mantiene la respuesta completa en la masa pulmonar y se evidencia el derrame pleural bilateral escaso.

En la primera evaluación por oncología presentaba un ECOG 1. Recibió cuatro ciclos de quimioterapia con carboplatino+etopósido+durvalumab entre julio y septiembre de 2023 con buena tolerancia a los dos primeros, presentando mejoría clínica dada por resolución de la disnea y disminución en los requerimientos de oxígeno suplementario. En el ciclo 4 experimentó toxicidad hematológica grave por anemia grado 3 que requirió transfusión de glóbulos rojos empacados. Las tomografías de revaloración de septiembre de 2023 mostraron RC al tratamiento y continuó en terapia de mantenimiento con durvalumab (Figura 1B). En enero de 2024 tuvo un episodio de broncoaspiración y neumonía posterior al retiro de la traqueostomía, por lo cual requirió nuevamente estancia en UCI. Durante ese proceso se descartó recaída y continuó con durvalumab (Figura 1C). En diciembre de 2024 estuvo hospitalizada por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); se realizó una TAC de tórax en enero de 2025 en la que se mantiene la RC, evidenciando un pequeño derrame pleural bilateral cuyo estudio reportó un trasudado y se interpretó secundario a la ICC (Figura 1D). Luego de este evento continuó con durvalumab sin nuevos síntomas sugestivos de progresión ni eventos adversos inmuno-relacionados en su última consulta en mayo de 2025.

Discusión

Si bien la mortalidad por cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) ha disminuido notablemente en los últimos años coincidiendo con la introducción de las terapias dirigidas y la inmunoterapia en el armamento terapéutico, la mortalidad por CPCP ha disminuido de forma más modesta, sin mejoría notable en la supervivencia a través del tiempo.¹⁸

Dos ensayos de fase 3 demostraron la eficacia de la inhibición del eje PD-1 como terapia de

primera línea en pacientes con CPCP-EE. En el IMpower133, 403 pacientes fueron aleatorizados a cuatro ciclos de atezolizumab o placebo más carboplatino y etopósido (CE), seguido de mantenimiento con atezolizumab o placebo. Una mejora significativa en la SG fue demostrada a favor del brazo de atezolizumab (HR, 0.70; IC 95 %: 0.54-0.91; p= 0.007).⁸ Por su parte, en el estudio CASPIAN, 805 pacientes fueron asignados aleatoriamente a cuatro ciclos de inducción con durvalumab más platino-etopósido (PE), durvalumab más tremelimumab más PE o PE. Se permitió el uso de cisplatino o carboplatino en todos los grupos y se continuó con durvalumab en los brazos de inmunoterapia en la fase de mantenimiento. Se permitía irradiación profiláctica cerebral (PCI) sólo en el brazo de PE. Durvalumab más PE demostró una mejoría significativa en la SG frente a PE (HR 0.73; IC 95 %: 0.59-0.91; p= 0.0047), mientras que la combinación de PE con durvalumab y tremelimumab no demostró mejoría en la SG frente a PE (HR 0.82; IC 95 %: 0.68-1.00; p= 0.045).^{9,19} Un tercer ensayo, el KEYNOTE-604, falló en demostrar beneficio en SG con pembrolizumab y por lo tanto su uso no está aprobado para esta indicación¹¹ (Tabla 1).

Tanto atezolizumab como durvalumab están aprobados en Colombia para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCP-EE.¹⁰ En este caso particular, la paciente recibió durvalumab con carboplatino y etopósido, logrando respuesta completa tras finalizar los cuatro ciclos de quimioinmunoterapia y la respuesta se mantiene en las últimas tomografías de enero de 2025. Se escogió este esquema con base en la evidencia del ensayo CASPIAN y a la disponibilidad de datos de seguimiento a largo plazo, con SG a tres años de 17.6 % con durvalumab+PE, en comparación con 5.8 % para PE.²⁰ Recientemente se publicaron los resultados del IMbrella A, un estudio fase IV observacional de brazo único como extensión del IMpower133 de los pacientes tratados en este ensayo con atezolizumab. En

este se reportó una SG a 5 años de 12 %¹² (Tabla 1). Adicionalmente, un estudio de vida real comparó la eficacia y seguridad de durvalumab y atezolizumab en combinación con quimioterapia en primera línea de tratamiento para pacientes con CPCP-EE, encontrando una mayor SG (mediana de SG 14.7 vs. 11.6 meses [HR 0.59; IC 95 %: 0.38-0.92; p= 0.020]) y una menor tasa de eventos inmuno-relacionados (32.7 % vs. 47.8 % vs. p= 0.157) en los que recibieron durvalumab.²¹ Sin embargo, estos resultados están limitados por la naturaleza retrospectiva del estudio en una muestra relativamente pequeña (n= 101). La paciente presentada superó la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) y de SG de los ensayos CASPIAN e IMpower133 y no ha presentado eventos inmuno-relacionados durante su tratamiento (Tabla 1).

Lo más llamativo del caso es la TRO alcanzada. Las respuestas completas al tratamiento son escasas y en general no superan el 3 % en ensayos clínicos contemporáneos.^{8,9,11} Uno de los factores que puede explicar esta TRO es la localización de las metástasis. Se ha documentado que los pacientes con compromiso metastásico en sistema nervioso central o en hígado, pobre estado funcional, pérdida significativa de peso y elevación de la LDH, tienen pronóstico adverso.^{8,9,22} En un análisis *post hoc* del ensayo CASPIAN, los pacientes con metástasis hepáticas tuvieron un menor beneficio del tratamiento con durvalumab vs. placebo (HR 0.87; IC 95 % 0.66-1.16) que aquellos sin estas (HR 0.68; IC 95 % (0.53-0.88)).¹⁹ También, los largos supervivientes tuvieron menos probabilidad de tener factores pronóstico adversos, como ECOG 1 (vs, ECOG 0) y presencia de metástasis hepáticas y cerebrales que la población global del estudio; la mayoría de largos supervivientes completó la fase de quimioterapia y tuvieron una mayor exposición global al tratamiento y una mayor TRO y SLP en comparación con la población con intención a tratar.¹³

Por otro lado, en el IMpower133 los pacientes

con metástasis hepáticas tuvieron una menor SG tanto en la rama de atezolizumab (9.3 vs. 16.8 meses) como en la rama de placebo (7.8 vs. 11.2 meses). Resultados similares se observaron en los pacientes con metástasis cerebrales (8.5 vs. 12.6 meses y 9.7 vs. 10.4 meses).⁸ Es de aclarar que estos resultados son netamente exploratorios y que la presencia de estos factores pronósticos no excluye el beneficio de la inmunoterapia. En el caso reportado, la paciente carecía de metástasis cerebrales y hepáticas y presentaba enfermedad metastásica exclusivamente a nivel pulmonar, lo cual pudo haber favorecido la RC. Resultados en estudios de validación retrospectiva o con un pequeño número de pacientes con CPCP también sugieren un pronóstico más favorable en quienes no tienen enfermedad metastásica extratorácica.^{22,23}

Se ha encontrado una posible asociación entre la TRO y la SG. Un estudio retrospectivo de más de 8.700 pacientes aleatorizados en ensayos clínicos fase III de primera línea en CPCP-EE en la era preinmunoterapia demostró una asociación favorable entre la TRO y la SG ($R^2= 0.3314$), siendo mayor cuando se analizaron estudios en los que la irradiación craneal profiláctica se daba a quienes tenían una TRO al tratamiento ($R^2= 0.6279$).¹⁶ De forma similar, en un análisis del ensayo CASPIAN se encontró que los pacientes respondedores a PE+durvalumab tuvieron menor posibilidad de tener eventos de SG a las seis semanas (HR: 0.77 [IC 95%: 0.63-0.95]) y veinte semanas (HR: 0.47 [IC 95 %: 0.28-0.79]) respecto a los no respondedores.¹⁷ Resultados equivalentes han sido evidenciados en ensayos de inmunoterapia en pacientes con CPCNP.^{24,25} Estos resultados pudieran explicar que la RC que logró la paciente con la quimioinmunoterapia puede ser un factor que esté favoreciendo una mayor probabilidad de supervivencia a largo plazo. Sin embargo, a la fecha no hay evidencia de que la TRO sea un subrogado de SG en CPCP.

En contraste con el CPCNP, en donde hay dianas terapéuticas específicas y biomarca-

dores predictivos de respuesta, en el CPCP se carece de estos. La expresión de PD-L1 y la carga mutacional tumoral (TMB) han sido los biomarcadores más estudiados, sin embargo, no han logrado demostrar utilidad sólida en ensayos clínicos contemporáneos.^{26,27} PD-L1 tiene baja reproducibilidad, y en el CPCP, su expresión es frecuentemente baja en comparación con otros tumores.²⁸ Por otro lado, un umbral de TMB por encima del cual se pueda predecir un mayor beneficio de la inmunoterapia no se ha podido confirmar en ensayos de quimioinmunoterapia de primera línea.²⁹

En línea con hallazgos previos de tres factores de transcripción clave (ASCL1, NEUROD1, POU2F3) que definieron tres subtipos moleculares predominantes de CPCP (CPCP-A, CPCP-N y CPCP-P, respectivamente), un análisis transcripcional ha revelado un cuarto subtipo biológicamente distinto con menor expresión de estos factores.¹⁵ Este subtipo inflamado (CPCP-I) representa aproximadamente el 18 % de las muestras de CPCP-EE humano, generalmente tiene una mayor expresión de moléculas de punto de control inmunitario, de genes que codifican HLA y presenta infiltrados inmunes y puntuaciones de actividad citolítica más altos en comparación con los otros subtipos. La validación posterior con secuenciación de ARN de muestras del ensayo IMpower133 reveló una SG significativamente mayor en CPCP-I en comparación con todos los demás subtipos (HR= 0.566, IC 95 % 0.321-0.998) en pacientes tratados con quimioinmunoterapia, y un beneficio relativo numéricamente mayor en la SG de atezolizumab más CE versus placebo más CE en este subtipo (18.2 vs. 10.4 meses), aunque todos los subtipos tuvieron algún grado de beneficio.¹⁵ Estos resultados, aunque ciertamente limitados por la naturaleza retrospectiva y no planificada del análisis, son prometedores y requieren validación prospectiva, preferiblemente en el marco de ensayos clínicos aleatorios.

Conclusiones

En conclusión, las tasas de respuesta completa al tratamiento con quimioinmunoterapia en primera línea en pacientes con CPCP-EE son escasas. Nuestro caso ilustra un beneficio mayor en la SG en los respondedores a quimioinmunoterapia en comparación con los no respondedores. Se ha encontrado una mayor proporción de pacientes con TRO en los largos supervivientes tratados con durvalumab+PE, usualmente en ausencia de factores de mal pronóstico. Sin embargo, esta evidencia se sustenta en análisis retrospectivos y no preplaneados de los ensayos pivotaes. Se han estudiado biomarcadores para intentar determinar aquellos pacientes que pueden derivar un mayor beneficio de la adición de la inmunoterapia, sin embargo, no se ha encontrado un marcador confiable.

Aspectos éticos

De acuerdo a las disposiciones de la legislación colombiana y amparados en el artículo 11 de la Resolución 008430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, “Investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”. De acuerdo con este enunciado y por tratarse de un reporte de caso en el cual no se realizan intervenciones sobre los pacientes, este estudio es considerado como investigación sin riesgo y sin potencial de causar daño biológico, psicológico o social. Los autores aportaron el consentimiento informado mediante el cual la paciente acepta la publicación del caso.

Agradecimientos

A nuestros pacientes.

Conflictos de interés

Los autores no tenemos conflictos de interés.

Fuente de financiación

Recursos propios.

Colaboraciones

Todos los autores colaboraron en la concepción y diseño del estudio, la adquisición y el análisis de los resultados, y en la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Biografía de autores

Handerson Rafael Osma. Médico Especialista en Medicina Interna, Especialista en Oncología Clínica.

Daniel González. Médico Especialista en Medicina Interna, Especialista en Oncología Clínica.

Susana Alzate. Médica General.

Miller Lasso. Médico Especialista en Medicina Interna, Especialista en Oncología Clínica.

Int Agency Res Cancer, World Health Organization; 2022. Consultado el 18 abril de 2024. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>

3. Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2017 Dec;17(12):725-737. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2020.03.002>
4. Zugazagoitia J, Paz-Ares L. Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: First-Line and Second-Line Treatment Options. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 Feb 20;40(6):671-680. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jco.21.01881>
5. Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh KM, Bittinger F, Hengstler JG, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer--what limits limited disease? *Lung Cancer* [Internet]. 2002 Sep;37(3):271-6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(02\)00072-7](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(02)00072-7)
6. Vallières E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, Shaikh Z, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2009 Sep;4(9):1049-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181b27799>
7. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA. Cancer J Clin* [Internet]. 2022;72(1):7-33. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21708>

Referencias

1. Globocan. Lung Cancer Fact Sheet. [Internet] Int Agency Res Cancer, World Health Organization; 2022. Consultado el 18 abril de 2024. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/15-trachea-bronchus-and-lung-fact-sheet.pdf>
2. Globocan. World Fact Sheet. [Internet].

8. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Dec 6;379(23):2220-2229. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064>
9. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6)
10. Invima.gov.co [Internet]. Consulta datos de producto. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Consultado el 20 de abril de 2024. Disponible en: https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
11. Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csösz T, et al. KEYNOTE-604 Investigators. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 Jul 20;38(21):2369-2379. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00793>
12. Liu SV, Dziadziuszko R, Sugawara S, Kao S, Hochmair M, Huemer F, et al. Five-Year Survival in Patients with ES-SCLC Treated with Atezolizumab in IMpower133: Imbrella a Extension Study Results. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2023;18(11):S44-S45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.025>
13. Reinmuth N, Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, Hotta K, Poltoratskiy A et al. Durvalumab (D) ± tremelimumab (T) + platinum-etoposide (EP) in 1L extensive-stage (ES) SCLC: Characteristics of long-term survivors in the CASPIAN study. *Ann Oncol* [Internet]. 2022;33(suppl 2):S97-S98 (abstr 1410). Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)00288-5/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)00288-5/fulltext)
14. Liu SV, Mok TSK, Nabet BY, Mansfield AS, De Boer R, Losonczy G, et al. Clinical and molecular characterization of long-term survivors with extensive-stage small cell lung cancer treated with first-line atezolizumab plus carboplatin and etoposide. *Lung Cancer* [Internet]. 2023 Dec;186:107418. Disponible en: <https://doi.org/j.lungcan.2023.107418>
15. Gay CM, Stewart CA, Park EM, Diao L, Groves SM, Heeke S, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell* [Internet]. 2021 Mar 8;39(3):346-360.e7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.12.014>
16. Hotta K, Kiura K, Fujiwara Y, Takigawa N, Oze I, Ochi N, et al. Association between incremental gains in the objective response rate and survival improvement in phase III trials of first-line chemotherapy for extensive disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2009 May;20(5):829-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp020>
17. Johal S, Fischer C, Cawston H, Jiang H, Brannman L. (EP14.04-002). The Impact of Response on Survival in Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer in the CASPIAN Study. ePoster. Presented at the IASLC 2022 World Conference of Lung Cancer (WCLC); Viena, Austria. 6-9 Aug 2022. Disponible en: <https://education.iaslc.org/Users/ChromelessAssetSingleViewer.aspx?LearningActivityAssetID=YykVoKhUw1A-055kXJRASYQ%3d%3d&FromLearningActivi->

tyAssetItemForList=1

18. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):640-649. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916623>
19. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Jan;22(1):51-65. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8)
20. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open* [Internet]. 2022 Apr;7(2):100408. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100408>
21. Vince M, Naqvi SMH, Pellini B, Verbosky M, Melzer D. Real-world comparison of the efficacy and safety of atezolizumab versus durvalumab in extensive-stage small cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2024 Dec;198:107999. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107999>
22. Tendler S, Grozman V, Lewensohn R, Tsakonas G, Viktorsson K, De Petris L. Validation of the 8th TNM classification for small-cell lung cancer in a retrospective material from Sweden. *Lung Cancer* [Internet]. 2018 Jun;120:75-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.03.026>
23. Shirasawa M, Fukui T, Kusuhaara S, Hiyoshi Y, Ishihara M, Kasajima M, et al. Prognostic significance of the 8th edition of the TNM classification for patients with extensive disease small cell lung cancer. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2018 Nov 21;10:6039-6047. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S181789>
24. Solomon BJ, Loong HH, Summers Y, Thomas ZM, French P, Lin BK, et al. Correlation between treatment effects on response rate and progression-free survival and overall survival in trials of targeted therapies in molecularly enriched populations. *ESMO Open* [Internet]. 2022 Apr;7(2):100398. Disponible en: <https://doi.org/j.esmoop.2022.100398>
25. Goulart BHL, Mushti SL, Chatterjee S, Larkins E, Mishra-Kalyani PS, Pazdur R, et al. Correlations of response rate and progression-free survival with overall survival in immunotherapy trials for metastatic non-small-cell lung cancer: an FDA pooled analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2024 Apr;25(4):455-462. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00040-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00040-8)
26. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol* [Internet]. 2021 Feb 20;39(6):619-630. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01055>
27. Paz-Ares L, Garassino MC, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Poltoratskiy A, et al. Durvalumab ± Tremelimumab + Platinum-Etoposide in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN): Outcomes by PD-L1 Expression and Tissue Tumor Mutational Burden. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2024 Feb 16;30(4):824-835. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-1689>

28. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, Girard N, Hirsch FR, Roden AC, et al. PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2020 Apr;15(4):499-519. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.107>
29. Poirier JT, George J, Owonikoko TK, Berns A, Brambilla E, Byers LA, et al. New Approaches to SCLC Therapy: From the Laboratory to the Clinic. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2020 Apr;15(4):520-540. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.01.016>

Necrosis cutánea inducida por heparina de bajo peso molecular en el paciente crítico cardiovascular: a propósito de un caso

Low molecular weight heparin-induced skin necrosis in the critically ill cardiovascular patient: a case report.

»Juan Santiago Serna-Trejos ¹



»Carlos Andrés Castro-Galvis ²



»Juan Manuel López-Vargas ²



»Laura Catalina Rodríguez-Fonseca ³



»Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano ^{4,5}



¹ Universidad ICESI, Cali, Colombia.

² Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

³ Universidad del Valle, Cali, Colombia.

⁴ Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

⁵ Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia.

Recibido el 26 de octubre de 2024; aceptado el 16 de mayo de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.727>

Resumen

Introducción: La necrosis cutánea inducida por heparina de bajo peso molecular es una reacción adversa infrecuente, pero potencialmente grave, observada principalmente en pacientes bajo tratamiento con este anticoagulante. Aunque la trombocitopenia es una complicación más habitual, la necrosis dérmica ocurre en menos del 0.2 % de los casos. **Caso clínico:** este reporte describe el caso de un paciente masculino de 78 años con antecedentes cardiovasculares, que presentó lesiones necróticas extensas tras la administración de heparina subcutánea para profilaxis tromboembólica. A los cinco días de tratamiento, el paciente desarrolló fiebre, eritema y equimosis dolorosas, lo que motivó su traslado a la unidad de cuidados intensivos. Tras la identificación de lesiones hemorrágicas necróticas, junto con trombocitopenia leve, se sospechó necrosis cutánea inducida por heparina, y el paciente fue sometido a varios procedimientos de lavado y desbridamiento por parte del servicio de cirugía plástica. La evolución fue favorable, logrando cicatrización por segunda intención y recuperación progresiva de las áreas afectadas. **Conclusión:** la identificación temprana de las lesiones inducidas por el medicamento, la suspensión inmediata de la heparina y un abordaje multidiscipli-

* **Autor para correspondencia:** Juan Santiago Serna. MD, MSc, PhD, Residente de medicina interna, Universidad ICESI.

Correo electrónico: juansantiagosernatrejos@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.727C>

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/>

nario para evitar complicaciones mayores y mejorar los resultados clínicos podría generar un mejor pronóstico en estos casos.

Palabras clave: heparina de bajo peso molecular; enfermedades cutáneas; necrosis; enoxaparina.

Abstract

Introduction: Low molecular weight heparin-induced skin necrosis is a rare but potentially serious adverse reaction observed mainly in patients under treatment with this anticoagulant. Although thrombocytopenia is a more common complication, dermal necrosis occurs in less than 0.2% of cases. **Clinical case:** This report describes the case of a 78-year-old male patient with a cardiovascular history, who presented extensive necrotic lesions after administration of subcutaneous heparin for thromboembolic prophylaxis. Five days after treatment, the patient developed fever, erythema and painful ecchymosis, which prompted his transfer to the intensive care unit. After identification of necrotic hemorrhagic lesions, together with mild thrombocytopenia, heparin-induced skin necrosis was suspected, and the patient underwent several washing and debridement procedures by the plastic surgery service. The evolution was favorable, achieving healing by second intention and progressive recovery of the affected areas. **Conclusion:** Early identification of drug-induced lesions, immediate discontinuation of heparin and a multidisciplinary approach to avoid major complications and improve clinical outcomes could generate a better prognosis in these cases.

Keywords: heparin, low-molecular-weight; skin diseases; necrosis; enoxaparin.

Introducción

La necrosis inducida por heparina es un evento adverso poco frecuente asociado a la administración de heparinas. Aunque la trombocitopenia inducida por heparina es una complicación relativamente común, tanto con las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como con las heparinas no fraccionadas (HNF), la necrosis cutánea sigue siendo extremadamente rara, usualmente precedida por trombocitopenia. No obstante, es importante señalar que el recuento de plaquetas puede ser normal, lo cual no descarta el diagnóstico de necrosis inducida por heparina.¹ Se estima que su incidencia es inferior al 0.2 %.^{2,3} Esta afectación puede presentarse en diversas situaciones,

incluso en individuos sin exposición previa a heparina, y puede afectar tanto áreas locales como distantes al sitio de inyección, con o sin trombocitopenia evidente.⁴

Presentamos el caso de un paciente con necrosis inducida por heparina, destacando la rareza de esta complicación y la necesidad de una vigilancia clínica cuidadosa durante el tratamiento con heparinas. Este caso se presenta con el objetivo de resaltar la importancia del reconocimiento clínico temprano de la necrosis cutánea inducida por HBPM, en un paciente con comorbilidades cardiovasculares, y aportar evidencia desde un contexto latinoamericano donde existe escasa documentación sobre esta complicación.

Presentación de caso

Paciente masculino de 78 años, remitido de consulta externa por hallazgos de perfusión miocárdica con estrés farmacológico, que fue positiva para isquemia leve en la pared anterior con un defecto de perfusión reversible del 4.4 % y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 67 %. Al ingreso, el paciente refirió dolor torácico. Su historial médico incluye hipertensión arterial, hipotiroidismo, cardiopatía isquémica con angina inestable, enfermedad coronaria multivaso revascularizada, y valvuloplastia mitral en 2022. Los medicamentos habituales del paciente incluyen levotiroxina, bisoprolol, empagliflozina, esomeprazol, ácido

acetilsalicílico, amlodipino, rosuvastatina y enalapril.

El examen físico inicial no mostró hallazgos significativos, sin evidencia de equimosis ni sangrados, salvo el dolor torácico. Dada la clínica, se administró una carga antiisquémica de ácido acetilsalicílico 300 mg, clopidogrel 300 mg, enoxaparina 60 mg subcutánea cada 12 horas, y se inició conciliación medicamentosa, añadiendo dinitrato de isosorbide. El diagnóstico de angina inestable con perfusión miocárdica positiva motivó el traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Paraclínicos de ingreso sin hallazgos clínicamente relevantes y/o significativos (Tabla 1).

Tabla 1.

Paraclínicos de ingreso

Prueba	Valor del paciente	Valores de referencia	Interpretación
PT (Tiempo de protrombina)	15	11-14 seg	Ligeramente elevado
INR	1.05	0.8-1.2	Dentro de los límites normales
PTT (Tiempo de tromboplastina parcial)	30.1	25-35 seg	Dentro de los límites normales
PRO-BNP	916.5	<125 pg/mL	Elevado, sugiere insuficiencia cardíaca o daño de pared
Leucocitos	6670	4500-11000/ μ L	Normal
Linfocitos	2980	1000-4800/ μ L	Linfocitos en el rango normal
Neutrófilos	2980	2000-7500/ μ L	Neutrófilos en el rango normal
Hemoglobina (HB)	10.1	12-16 g/dL	Anemia leve
Plaquetas	223000	150000-450000/ μ L	Recuento plaquetario normal
BUN	20.5	6-20 mg/dL	Dentro de los límites normales
Potasio	4.24	3.5-5.1 mmol/L	Dentro de los límites normales
Sodio	132.84	135-145 mmol/L	Leve hiponatremia
Creatinina	1.02	0.6-1.2 mg/dL	Dentro de los límites normales
Troponina	0	0-0.4 ng/mL	Negativa

En la unidad de cuidado intensivo (UCI), se indicó cateterismo cardíaco y se continuó el manejo con heparina de bajo peso molecular. Posteriormente, el cateterismo fue cancelado debido a un estudio reciente, por lo que se dejó profilaxis tromboembólica con 40 mg de enoxaparina subcutánea diaria, y el paciente fue trasladado a hospitalización.

Al quinto día de ingreso, el paciente presentó

fiebre de 38 °C, eritema y rubor periumbilical, asociado a un hematoma doloroso. Se realizó una ecografía de tejidos blandos, que no fue concluyente, por lo que se solicitó una tomografía contrastada. La lesión eritematosa progresó a equimosis (Figura 1), con diaforesis, taquipnea, cianosis distal, y alteración del estado de conciencia. Ante la sospecha de sepsis, se inició antibiótico de amplio espectro y el paciente fue trasladado nuevamente a la UCI.

Figura 1.

Lesiones eritematosas iniciales. a) Lesión extensa tipo placa equimótica en área periumbilical con dolor a la palpación. b) Placa equimótica con áreas de ampollas confluentes en tercio anterior de muñeca y de antebrazo izquierdo que compromete el antebrazo, muñeca y dorso de la mano.



En la UCI, se documentaron áreas hemorrágicas cutáneas en los sitios de aplicación de heparina, junto con trombocitopenia leve y requerimiento de soporte vasoactivo, lo que llevó a sospechar necrosis cutánea inducida por heparina. Posteriormente se suspendió su uso. Las lesiones iniciales fueron descritas como placas extensas eritematosas confluentes, dolorosas, con bordes definidos, flictenas hemorrágicas y

áreas necróticas, cubriendo un 9 % de la superficie corporal en el área abdominal, y otras lesiones menores en las extremidades superiores (mano izquierda 3 %, brazos 6 %) (Figura 2). Tras varios procedimientos de lavado y desbridamiento, las lesiones evolucionaron favorablemente, logrando cicatrización por segunda intención (Figura 3).

Figura 2.

Evolución de lesiones equimóticas. a) Lesión equimótica extensa en región periumbilical, con áreas de hemorragia activa, esfacelación y dolor a la palpación. Se aprecia en mano izquierda lesión equimótica con flictena con área de necrosis. b) Lesión equimótica extensa en área periumbilical con áreas hemorrágicas y esfacelación con dolor a la palpación. Se aprecia en mano izquierda lesión equimótica con flictena con área de necrosis.

**Figura 3.**

Lesiones con cicatrización por segunda intención. a) Lesión periumbilical tipo úlceras extensa con áreas de hemorragia y de necrosis. b) En hombro derecho se observa lesión ulcerada con áreas hemorrágicas y de necrosis que compromete un tercio del brazo derecho. c) Antebrazo izquierdo: lesión ulcerada extensa con áreas necróticas y hemorrágicas con compromiso de dos tercios del antebrazo izquierdo y del dorso de la mano.



El desenlace del paciente fue favorable tras la intervención quirúrgica por parte del equipo de cirugía plástica. Las lesiones cutáneas, que habían evolucionado a necrosis, fueron sometidas a varios procedimientos de lavado y desbridamiento. Posteriormente, se logró una adecuada cicatrización de las lesiones por segunda intención, con resolución progresiva de las áreas afectadas en el abdomen y las extremidades superiores.

Actualmente, el paciente continúa en seguimiento ambulatorio por consulta externa, con una evolución positiva de sus lesiones. No ha presentado nuevas complicaciones, y las áreas previamente afectadas muestran una recuperación satisfactoria. Se mantiene bajo control dermatológico y cardiológico para monitorear su progreso y ajustar su tratamiento según sea necesario.

Discusión

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se han utilizado ampliamente en la práctica quirúrgica como profilaxis y tratamiento efectivos para trastornos tromboembólicos debido a su superioridad en perfil de seguridad y fácil administración, sobre todo en el paciente con afecciones cardiovasculares.⁵

Las lesiones cutáneas inducidas por heparina suelen observarse con mayor frecuencia en pacientes que reciben terapia subcutánea con este anticoagulante. Existen varios factores de riesgo asociados al desarrollo de estas lesiones, como el sexo femenino, un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m² y una terapia prolongada con heparina (más de nueve días). Se estima que la incidencia puede llegar hasta un 7.5 %. No obstante, la incidencia de necrosis cutánea inducida específicamente por HPBM aún es poco conocida.^{6,7}

Este tipo de necrosis se desarrolla entre cinco y once días después de la terapia con HBPM, y los casos que ocurren más allá de los once días son extremadamente raros. En nuestro caso, el paciente presentó las lesiones cutáneas al quinto día después de la aplicación de la primera dosis de la heparina, según lo descrito en la literatura, apoyando esta impresión diagnóstica.⁸

Handschin *et al.* llevaron a cabo una revisión sistemática sobre la necrosis cutánea inducida por heparina de bajo peso molecular, una complicación infrecuente y posiblemente subdiagnosticada. Se incluyeron 21 casos extraídos de 20 artículos, en los que las lesiones cutáneas se manifestaron tanto en el sitio de la inyección como en áreas distales. La presencia de anticuerpos anti-heparina se documentó en la mayoría de los casos, aunque la trombocitopenia severa fue observada en un número limitado de pacientes. Tras el cambio a anticoagulantes alternativos, la evolución clínica fue en su mayoría favorable, aunque algunos pacientes requirieron cirugía reconstructiva. Los autores sugieren que, si bien la necrosis cutánea puede estar relacionada con el síndrome de trombocitopenia inducida por heparina, otros mecanismos, como reacciones alérgicas o trauma local, también podrían estar involucrados.⁹

En el contexto cardiovascular es necesario recalcar el trabajo realizado por Dhawan *et al.*, quienes reportaron el caso de una mujer de 56 años que, tras desarrollar trombocitopenia inducida por heparina (HIT), fue tratada inicialmente con argatroban, lo que permitió la recuperación de sus plaquetas. Posteriormente, al cambiar a warfarina, la paciente experimentó un rápido aumento del INR y desarrolló necrosis cutánea inducida por warfarina (WISN), con lesiones purpúricas necrotizantes. El deterioro fue asociado a una deficiencia severa de proteína C, que potenció el estado procoagulante inducido por la warfarina. La paciente también presentaba antecedentes de trombosis venosa profunda y un infarto de miocardio.

sin elevación del ST, lo que vinculó el cuadro a complicaciones cardiovasculares. A pesar del tratamiento, la paciente falleció, resaltando la interacción compleja entre HIT, warfarina y el sistema cardiovascular, especialmente en pacientes con deficiencia de proteína C.¹⁰

Shen *et al.* presentan el caso de un hombre de 74 años que, tras someterse a una ablación por fibrilación auricular y cierre del apéndice auricular izquierdo, desarrolló HIT asociada a hemorragia subcutánea significativa. El paciente, con antecedentes de hipertensión y fibrilación auricular, fue tratado con enoxaparina y heparina no fraccionada durante el procedimiento. Posteriormente, experimentó una rápida caída de plaquetas, confirmándose el diagnóstico de HIT mediante un puntaje 4Ts de 5 y anticuerpos contra el factor 4 plaquetario. La transfusión de plaquetas y el tratamiento con rivaroxabán estabilizaron al paciente, sin eventos trombóticos. Este caso resalta la importancia crítica del manejo adecuado de HIT en el contexto de terapias cardiovasculares invasivas, donde el riesgo trombótico y hemorrágico debe ser cuidadosamente equilibrado.¹¹

La patogenia de la necrosis cutánea inducida por heparina no está completamente clara, aunque se sospecha que un mecanismo inmunológico desencadena este efecto adverso. Se cree que los anticuerpos antiplaquetarios inducidos por heparina provocan la agregación plaquetaria y la oclusión vascular subsecuente. Este proceso es parte del síndrome de trombocitopenia inducida por heparina, aunque la disminución de plaquetas se observa en solo el 50 % de los casos. Las lesiones iniciales suelen aparecer como máculas eritematosas o hemorrágicas bien delimitadas y dolorosas, que luego se endurecen y evolucionan a necrosis, formando llagas y ampollas serosanguinolentas. Los pacientes pueden presentar lesiones necróticas marcadas, además de otras lesiones abortivas eritematosas o cianóticas. Aunque la trombocitopenia y los anticuerpos anti-factor

plaquetario IV son comunes, su ausencia no descarta el diagnóstico, el cual es clínico y se confirma mediante biopsia en casos dudosos. Los diagnósticos diferenciales incluyen necrosis cutánea inducida por warfarina y reacciones de hipersensibilidad tipo IV inducidas por heparina. El tratamiento consiste en suspender de inmediato la heparina y reemplazarla por anticoagulantes como inhibidores directos de la trombina, evitando el uso de otras HPBM. La interrupción de la heparina suele llevar a una rápida recuperación plaquetaria y la progresiva curación de las lesiones.¹²⁻¹⁴

Conclusión

En este caso, la necrosis inducida por heparina ilustra una complicación poco común pero potencialmente mortal, especialmente en pacientes con comorbilidades cardiovasculares. La identificación temprana de los signos cutáneos, como las lesiones equimóticas y necróticas, y la correlación con el uso de heparina subcutánea, son cruciales para un manejo efectivo. Este reporte resalta la importancia de una vigilancia constante en el uso de la heparina, sobre todo en pacientes con riesgo tromboembólico alto, como aquellos con enfermedades cardiovasculares, donde el equilibrio entre anticoagulación y complicaciones hemorrágicas es delicado. El éxito en la evolución del paciente radica en la identificación temprana de las lesiones inducidas por el medicamento, su suspensión a tiempo y el abordaje multidisciplinario.

Es necesario incentivar nuevas investigaciones sobre la patogenia y factores predisponentes de esta entidad inducida por heparina, dada la falta de datos concretos, especialmente en lo que respecta a las heparinas de bajo peso molecular. La sensibilización de todas las especialidades médicas, particularmente en el ámbito cardiovascular y quirúrgico, es esencial para identificar rápidamente esta complicación

y adoptar las medidas terapéuticas adecuadas. Este caso también subraya la relevancia de seguir desarrollando guías para el manejo de estas complicaciones raras, con el fin de mejorar los desenlaces clínicos y prevenir morbilidad innecesaria.

Aspectos éticos

La publicación del caso se realizó con el permiso del paciente para la difusión de los datos clínicos, paraclínicos e imagenológicos que deriven de su historia clínica, asegurando de esta manera los principios de beneficencia, no maleficencia y justicia. Se diligenció oportunamente el consentimiento informado de la persona involucrada respetando el principio de la confidencialidad y privacidad, manteniéndose el anonimato. Se siguieron los protocolos dictaminados por el comité de ética institucional, considerándose como una investigación de bajo riesgo, por lo cual solo se empleó el consentimiento informado para la realización de la presente investigación.

Fuente de financiación

Autofinanciado.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

Colaboraciones

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción del borrador, redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

Biografía de los autores:

Juan Santiago Serna-Trejos. Médico, MSc, PhD, Residente de Medicina Interna.

Carlos Andrés Castro-Galvis. Médico, Residente de Medicina de Urgencias.

Juan Manuel López-Vargas. Médico, Residente de Medicina de Urgencias.

Laura Catalina Rodríguez-Fonseca. Médica, Residente de Radiología.

Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano. Médica.

Referencias

1. Pasha AK, McBane RD. Heparin Skin Necrosis in Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2021;96(9):2492. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.06.002>
2. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: A nested cohort study. *Chest* [Internet]. 2005;127(5):1857-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1857>
3. Firouzabadi D. Extensive arm skin necrosis following administration of unfractionated heparin. *Indian J Pharmacol* [Internet]. 2023;55(5):332-4. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/ijp.IJP>
4. Chidharla A, Rapoport EA, Naffakh N, Roberts JC. A challenging case of heparin-induced skin necrosis without thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 2022;33(2):134-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001112>
5. Bal dit Sollier C, Dillinger JG, Drouet L. Anti-coagulant activity and pleiotropic effects of heparin. *JMV-Journal Med Vasc* [Internet]. 2020;45(3):147-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2020.03.002>
6. Crow JR, Nam L, Chasler JE, Ong CS, Dane KE, Kickler T, et al. Association of Heparin

- Dose, Route, Timing, and Duration With Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2021;112(1):32-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.09.033>
7. Schindewolf M, Schwaner S, Wolter M, Kroll H, Recke A, Kaufmann R, et al. Incidence and causes of heparin-induced skin lesions. *C Can Med Assoc J* [Internet]. 2009;181(8):477-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1503/cmaj.081729>
 8. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* [Internet]. 2018;2(22):3360-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>
 9. Handschin AE, Trentz O, Kock HJ, Wanner GA. Low molecular weight heparin-induced skin necrosis - A systematic review. *Langenbeck's Arch Surg* [Internet]. 2005;390(3):249-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00423-004-0522-7>
 10. Dhawan N. Beware of Warfarin-Induced Skin Necrosis in the Setting of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Cureus* [Internet]. 2020;1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.8857>
 11. Shen L, Liu X, Chen L, Gao X, Xu Y. Heparin-induced thrombocytopenia post-cardiovascular interventional therapy: a case report. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2022;22(1):1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02796-2>
 12. Quiles-Recuenco A, Falcon-Vega S, Selles-Galiana N, Andreo-Galera M, Sempere-Mira A. Low-Molecular-Weight Heparin-Induced Skin Necrosis Without Thrombocytopenia. *Ann Intern Med Clin Cases* [Internet]. 2023;2(8):2022-5. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/aimcc.2022.1236>
 13. Kesieme EB, Buchan KG. Heparin induced skin necrosis. *Bmj* [Internet]. 2023;22-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075647>
 14. Gutiérrez López de Ocáriz X, Castro Quismondo N, Rodríguez Rodríguez M. Bullous hemorrhagic dermatosis induced by low molecular weight heparins. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020;155(3):137. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.05.015>

Leucemia de Burkitt, forma de presentación y sobrevida. Reporte de dos casos y revisión de literatura

Burkitt leukemia, presentation and survival. Report of two cases and review of the literature

»Bersayk Saykber Vásquez Cervera¹



»Arkin Bryan Villacis Franco²



»Jorge Luján Pinzón³



»Heidy Marsiglia Armella⁴



»Irina Suley Tirado Pérez⁴



¹ Universidad del Sinú, Cartagena de Indias, Colombia.

² Fort Belvoir, Virginia, USA.

³ Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.

⁴ Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja Casa del Niño, Cartagena de Indias, Colombia. Pediaequilibrio Dra. Irina, Sincelejo, Colombia.

Recibido el 25 de agosto de 2024; aceptado el 20 de mayo de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.706>

Resumen

Introducción: la leucemia de Burkitt también llamada leucemia linfoblástica aguda de tipo Burkitt (B-ALL por sus siglas en inglés), es una entidad infrecuente y se considera una variante del linfoma/ leucemia de Burkitt. Tiene características similares a la leucemia linfoblástica aguda, el cáncer más frecuente en niños, por lo cual se debe tener en cuenta en la práctica clínica. El objetivo de este artículo es presentar dos casos clínicos de esta entidad que representa aproximadamente el 2 % de las leucemias linfoblásticas agudas en pediatría. **Casos clínicos:** se presentan dos casos de leucemia de Burkitt con características típicas y presentación de predominio abdominal, concordando con lo descrito en la literatura como sitios de mayor aparición según subtipo. En este artículo los casos fueron confirmados histológica e inmunofenotípicamente. **Discusión:** esta entidad es un linfoma agresivo, descrito el siglo pasado por Denis Burkitt en África. Representa la mayoría de los linfomas no Hodgkin en edad pediátrica, siendo menos común, pero más letal cuando se diagnostica en adultos. Se desconoce su etiología, pero se han descrito factores de riesgo, como algunas infecciones virales. El pronóstico depende de la respuesta a la primera línea de manejo. Es difícil tratar con éxito el linfoma de Burkitt refractario o en recaída. **Conclusión:** El linfoma de Burkitt es

* **Autor para correspondencia:** Bersayk Saykber Vásquez. Médico, Universidad del Sinú.

Correo electrónico: bersayk@hotmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.706>

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/>

una enfermedad heterogénea; a pesar de su rápida progresión, es uno de los tipos de linfoma no Hodgkin con mejor pronóstico. Más del 90 % de niños con tumores localizados y más del 85 % con enfermedad diseminada se curan.

Palabras clave: linfoma; leucemia; linfoma de Burkitt; niño.

Abstract

Introduction: Burkitt leukemia is a rare entity, also called Burkitt acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), and is considered a variant of Burkitt lymphoma/leukemia (B-ALL). It has characteristics similar to acute lymphoblastic leukemia, the most common cancer in children, which is why it should be taken into account in clinical practice. The objective of this article is to present two clinical cases, a rare entity that represents approximately 2% of acute lymphoblastic leukemias in pediatrics. **Clinical cases:** Two cases of Burkitt leukemia with typical characteristics are presented., with abdominal predominance, consistent with what has been described in the literature as sites of greatest occurrence according to subtype. In this article, the cases were confirmed histologically and immunophenotypically. **Discussion:** This entity is an aggressive lymphoma, described last century by Denis Burkitt in Africa. It represents the majority of non-Hodgkin lymphomas in children, being less common but more lethal when diagnosed in adults. The etiology is unknown, but risk factors, such as some viral infections, have been described. The prognosis depends on the response to first-line management. Refractory or relapsed Burkitt lymphoma is difficult to successfully treat. **Conclusion:** Burkitt lymphoma is a heterogeneous disease; despite its rapid progression, it is one of the types of non-Hodgkin lymphoma with the best prognosis. More than 90% of children with localized tumors and more than 85% with disseminated disease are cured.

Keywords: lymphoma; leukemia; Burkitt lymphoma; child; Burkitt leukemia.

Introducción

El BL/L es una enfermedad infrecuente que constituye aproximadamente el 2 % de las leucemias linfoblásticas agudas en niños, con características que la asemejan más al linfoma de Burkitt que a la leucemia en sus rasgos clínicos, citológicos, inmunológicos y genéticos. El linfoma de Burkitt y la leucemia son consideradas dos formas clínicas de la misma enfermedad; se diferencian por la presencia de células blásticas menor o mayor al 25 % en médula ósea, respectivamente.^{1,2} El linfoma/leucemia de Burkitt, consiste en una neoplasia maligna agresiva de

células B maduras, caracterizada citogenéticamente por la translocación t(8;14)(q24;q32) o sus variantes, generando la yuxtaposición del oncogén MYC a uno de los tres loci de inmunoglobulina.^{3,4}

La Clasificación de Neoplasias Linfoides de la Organización Mundial de la Salud identifica el linfoma/leucemia de Burkitt como una neoplasia de células B maduras, que consta de variantes endémicas, esporádicas y asociadas con inmunodeficiencia.^{3,4} El BL/L es una forma rara de cáncer y se estima que en Estados Unidos la incidencia es de 0.3 a 0.5 casos por 100.000 casos

al año.⁵ Debido a que aún no se han declarado diferencias biológicas y genéticas entre el linfoma de Burkitt y la leucemia primaria de Burkitt, ambos se siguen denominando linfoma/leucemia de Burkitt. Los criterios diagnósticos han evolucionado para incorporar técnicas de diagnóstico inmunohistoquímico, citogenético y molecular.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por la aparición de un tumor primario, que generalmente se localiza en el abdomen, a nivel de la región ileocecal, apéndice y colon ascendente. Clínicamente los síntomas más comunes son dolor e hinchazón en el abdomen; sin embargo, también pueden acompañar al cuadro clínico: náuseas, vómitos, cambios en el patrón intestinal y pérdida de peso.⁶ Debido a la alta tasa de crecimiento del linfoma/leucemia de Burkitt, el tratamiento estándar emplea quimioterapia combinada intensiva de corta duración.⁷ El objetivo de este trabajo es compartir nuestra experiencia con esta rara entidad en la población pediátrica, resaltando el beneficio de la detección temprana para el inicio oportuno del tratamiento previniendo las principales complicaciones, lo cual impacta en el pronóstico y sobrevida.

Casos clínicos

Caso clínico 1

Paciente femenina de 5 años y 9 meses de edad, procedente de Maracaibo, Venezuela y residente en Cartagena, Colombia desde hace cinco años, quien ingresó al servicio de urgencias por cuadro clínico de quince días de evolución, consistente en dolor en miembros inferiores, astenia, adinamia, polifagia, aumento de peso y constipación. Además, la madre refiere que la niña duerme mucho y no quiere jugar en el colegio.

Al examen físico se observa palidez mucocutánea generalizada, facie abotagada, distensión abdominal, con abundante panículo adiposo, no doloroso; se palpa bazo por debajo del reborde costal izquierdo y hepatomegalia. Se realizan paraclínicos que evidencian pancitopenia, como se observa en la Tabla 1. Además, el extendido de sangre periférica muestra blastos en sangre periférica compatibles con leucemia linfoblástica aguda, por lo que se traslada a una unidad de cuidados intermedios y se realiza transfusión de glóbulos rojos y plaquetas.

Tabla 1.
Paraclínicos al ingreso

LEU (X 10 ³ /MM ³)	NEU (%)	LINF (%)	HB (G/DL)	HTC (%)	PQT (X 10 ³ /MM ³)	RAN	PCR (MG/DL)	LDH (UI/L)
4.690	9.7	87.8	5.4	16.6	30.000	745	16.3	275

Nota: LEU= leucocitos; NEU= neutrófilos; LINF= linfocitos; HB= hemoglobina; HTC= hematocrito; RAN= recuento absoluto de neutrófilos; PQT= plaquetas; PCR= proteína C reactiva; LDH= lactato deshidrogenasa.

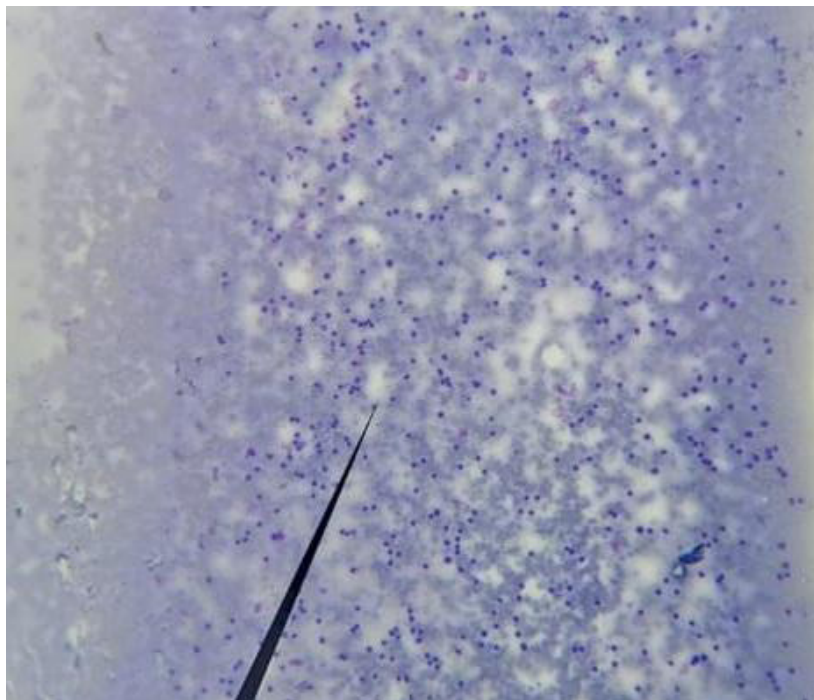
Se realizan estudios complementarios que muestran ecografía de tejidos blandos del cuello con adenopatías cervicales generalizadas de probable origen mieloproliferativo y ecografía de abdomen total con masas pélvicas hipervascularizadas. La tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y pelvis reporta lesión con aspecto de quiste en región anexial derecha, la cual mide 4 cm de diámetro. La ecografía pleural evidencia engrosamiento pleural derecho asociado a escasa cantidad de líquido, con volumen inferior a 20 centímetros. Durante la estancia hospitalaria la paciente cursa con mucositis grado IV, celulitis preseptal, colitis neutropénica y neumonía asociada a los cuidados de la salud, secundaria a bacteriemia por *Staphylococcus Aureus* meticilinoresistente,

lo cual supera posteriormente.

Se realiza mielograma que muestra linfocitos tumorales; la citometría de flujo en medula ósea mostró 96.60 % de linfocitos B maduros monoclonales de gran tamaño (Figura 1). Posteriormente la paciente presenta un episodio convulsivo, por lo que se realiza TAC de cráneo que muestra lesión hipodensa adyacente a ventrículo lateral izquierdo, con pérdida de relación cortico-subcortical a este nivel, con angiersonancia contrastada que reporta desmielinización y leucoencefalopatía atribuible a complicación leucémica. Con lo anterior, se realizó el diagnóstico de leucemia tipo Burkitt de células B maduras, estadio IV por compromiso a sistema nervioso central (SNC).

Figura 1.

Informe mielograma Caso 1. Presencia aumentada con 96.60 % de linfocitos tumorales maduros pequeños con cromatina homogénea de aspecto grumoso, núcleo redondo con presencia de 2-3 nucleolos pequeños con escaso citoplasma basófilo, sin granulaciones y con presencia de vacuolas pequeñas en núcleo y citoplasma. Impresión diagnóstica: médula ósea con marcada disminución de la línea granulocítica y eritroide. Se observa infiltración del 88 % de linfocitos con morfología descrita anteriormente.



Las Tablas 1 y 2 muestran el resumen de los resultados de los estudios de la química sanguínea y de medula ósea. Posteriormente se inicia quimi-

oterapia de prefase citoreductora y seis bloques de quimioterapia.

Tabla 2.

Estudios de medula ósea

Estudio	Resultado
Citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo	Infiltración a sistema nervioso central por linfocitos B
Citometría de flujo en médula ósea	96.60 % de linfocitos B maduros monoclonales de gran tamaño
Mielograma	88 % de linfocitos tumorales
Estudio citogenético	Se evidencia clona celular 32 % con duplicación intracromosómica 1 Q y adición de material genético de etiología desconocida 11 P. El 68 % de células analizadas presenta cariotipo femenino normal 46 XX

La paciente tuvo seguimiento con el equipo interdisciplinario, quienes en junta médica con el servicio de hematología consideraron que no era candidata a requerimiento de radioterapia holoencefálica y finalizó tratamiento con buen control, sin recaídas y sin nuevas complicaciones.

Caso clínico 2

Paciente femenina de 5 años, producto de tercer embarazo controlado, nacida en Venezuela, residente en Colombia (Santa Marta,

Magdalena) desde hace cuatro años, quien debutó con fiebre intermitente cuantificada en 38-39 °C, inapetencia, palidez mucocutánea generalizada, dolor abdominal periumbilical, se palpa hígado a 2 cm del reborde costal, masa en hipocondrio izquierdo, no dolorosa. Se realizan paraclínicos (Tabla 3) y TAC de abdomen que evidencia lesión sólida en epigastrio e hipocondrio izquierdo, con masas abdominales en mesogastrio compatible con proceso neoplasia y múltiples lesiones nodulares en hígado de aspecto sólido, de 10x40 mm, en número de 15 aproximadamente (Figura 2).

Tabla 3.

Paraclínicos al ingreso

LEU (x 10 ³ /mm ³)	NEU (%)	LINF (%)	HB (g/dl)	HTC (%)	PQT (x 10 ³ /mm ³)	RAN (mm ³)	PCR (mg/dl)	LDH (ui/l)
1.150	43	47	12.2	36.4	238.000	494	15.1	1.644

Nota: LEU= leucocitos; NEU= neutrófilos; LINF= linfocitos; HB= hemoglobina; HTC= hematocrito; RAN= recuento absoluto de neutrófilos; PQT= plaquetas; PCR= proteína C reactiva; LDH= lactato deshidrogenasa.

Figura 2.

TAC abdominal reportado como: lesión sólida en epigastrio e hipocóndrio izquierdo, derrame pleural bilateral en las bases pulmonares, y múltiples lesiones nodulares hepáticas (15 de aspecto sólido de 10x40 mm).



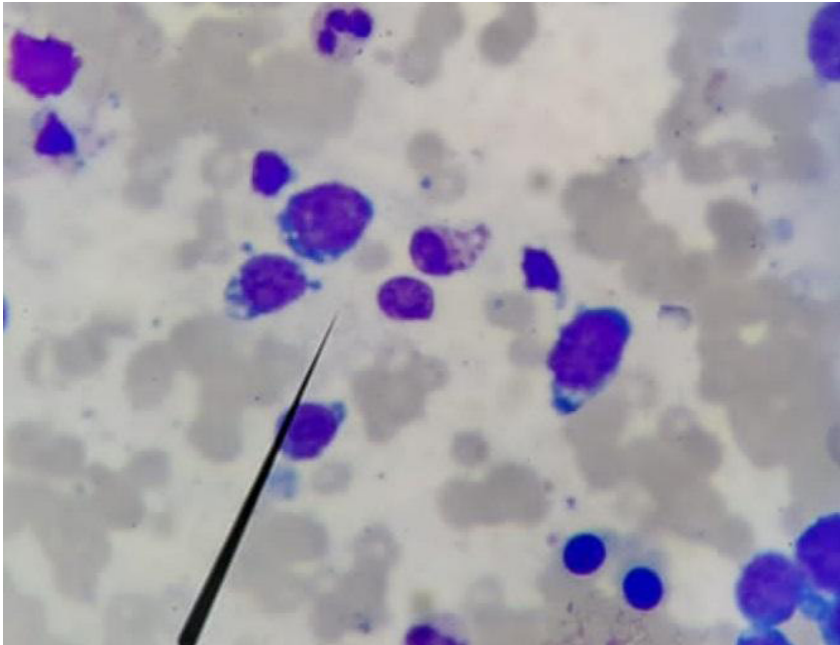
Se tomó biopsia de masa abdominal e inmunohistoquímica de lesión gástrica y de epiplón, que reportó tumor maligno a favor de linfoma no Hodgkin tipo Burkitt. Posteriormente la paciente cursó con múltiples estancias hospitalarias, con ingreso a la unidad de cuidados intermedios cursando con derrame pleural bilateral paraneoplásico, con citología de líquido pleural positiva para células malignas. Además, consultó al servicio de urgencias en diversas ocasiones por neutropenia febril grave, fungemia por blastoconidias, bacteriemia por *Staphylococcus Hominis*, urosepsis por *Klebsiella Pneumoniae*,

anemia con requerimiento transfusional, trombocitopenia con requerimientos transfusionales y neumonía adquirida en la comunidad.

Se realizaron estudios complementarios que reportaron biopsia de médula ósea derecha negativa y biopsia de médula ósea izquierda infiltrada por neoplasia hematolinfoidea. El mielograma mostró 62 % de blastos medianos de núcleo redondo en médula ósea, con lo cual se hizo el diagnóstico de leucemia de Burkitt riesgo IV (Figura 3).

Figura 3.

Informe mielograma Caso 2. Serie linfoplasmocitaria: presente con 68 % de blastos medianos de núcleo redondo, cromatina laxa, nucléolos prominentes, escaso citoplasma y algunos con presencia de vacuolas en núcleo y citoplasma presente con monocitos maduros. Impresión diagnóstica: medula ósea hiper celular con representación de todas las líneas hematopoyéticas. Medula ósea con 68 % de blastos con la morfología descrita anteriormente. Hallazgos compatibles con leucemia aguda.



Las Tablas 3 y 4 muestran resultados de los estudios de química sanguínea y de medula ósea. La paciente recibió quimioterapia de prefase y seis

ciclos de quimioterapia sistémica, finalizando tratamiento satisfactoriamente, con remisión completa.

Tabla 4.
Estudios de médula ósea

Estudio	Resultado
Biopsia de masa abdominal	Tumor maligno a favor de linfoma no Hodgkin tipo Burkitt
Citología de líquido pleural	Positiva para células malignas
Mielograma	62 % de blastos
Citológico de líquido ceforraquídeo	Acelular
Biopsia de médula ósea derecha	Negativa
Biopsia de médula ósea izquierda	Infiltrada por neoplasia hematolinfoide
Inmunohistoquímica de lesión gástrica y de epipión	Linfoma tipo Burkitt
Fish: T(1;19),T(12;21); T(4;11); T(9;22):	Negativas

Discusión

La LLA-B representa del 1 al 3 % de todos los casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA). Se caracteriza por morfología de células blásticas, la presencia de inmunoglobulinas monoclonales de superficie y por translocaciones cromosómicas, generalmente t(8;14) (q24;q32) y menos común sus variantes t(2;8) (p12;q24) o t(8;22) (q24;q11).⁸

Según la 5.^a edición de la Clasificación de Tumores Hematopoyéticos y Linfoides de la OMS (WHO-HEM5), la leucemia de Burkitt se encuentra dentro de las neoplasias de células B maduras; de la misma manera, se considera parte del linfoma de Burkitt y pertenece al grupo de los linfomas agresivos de células B maduras. Además, se destaca por su alta tasa de proliferación celular (índice Ki-67 >95 %) y por la presencia de reordenamiento de MYC. Se describen tres variantes principales: la endémica, la cual se asocia con el virus de Epstein Bar y es más frecuente en África; la esporádica, que se presenta principalmente en regiones no endémicas, y la asociada a inmunodeficiencias que es característica de los pacientes con VIH/SIDA.⁹

De acuerdo a la OMS (WHO-HEM5) la citometría de flujo y la inmunohistoquímica son determinantes a la hora de diferenciar los linfomas B maduros de las neoplasias de precursores B, ya que la neoplasia de células B maduras generalmente presenta marcadores como CD10, CD19, CD20, CD22, entre otros, y tiene una alta expresión de MYC, asociada a un Ki-67 elevado, lo que refleja su alta tasa de proliferación. Los linfomas B maduros se caracterizan por una actividad de la desoxinucleotidil transferasa nuclear terminal (Tdt) positiva y presenta marcadores como CD34, CD19, CD79a, PAX5 y HLA-DR, lo que se relaciona con células precursoras B.⁹ Esto además de ser biológicamente relevante, también es importante desde el punto de

vista clínico, ya que explica por qué estas dos patologías responden a diferentes regímenes de tratamiento.¹⁰

En los últimos años, los esfuerzos se han centrado en mejorar la terapia para esta neoplasia de rápida proliferación y, al mismo tiempo, minimizar los efectos secundarios enfocados en disminuir la toxicidad asociada al tratamiento. Estos esfuerzos han desarrollado una quimioterapia combinada de alta intensidad y corta duración, que ha demostrado ser eficaz para una proporción alta de pacientes con LB. El diagnóstico diferencial es amplio y el diagnóstico preciso basado en características histológicas, inmunofenotípicas y genéticas, sigue siendo el primer paso fundamental en la planificación del tratamiento adecuado.⁷

El diagnóstico de leucemia de Burkitt se realiza mediante varios criterios que consisten en hallazgos histológicos (infiltración linfoide difusa con macrófagos dispersos), inmunofenotípico (CD20, CD10, Bcl6 positivo, y Ki-67 cerca del 100 %), y tipos de alteraciones genéticas como la translocación de c-Myc. Estas características se documentaron en nuestros casos. La gran infiltración de blastos de Burkitt en la médula, cumple el principal criterio para que la enfermedad se considere una leucemia de Burkitt teniendo >25 % de blastos de Burkitt en médula ósea.³

No se ha establecido un papel definitivo del trasplante de células madre para la cura del LB. Sin embargo, varios estudios han sugerido que podría haber una justificación para intensificar la dosis con un autotrasplante realizado en la primera remisión. Este enfoque permite administrar dosis más altas de quimioterapia, que ya se ha demostrado como un componente clave de las terapias intensivas de corta duración que se utilizan actualmente. No obstante, faltan más estudios al respecto.⁸

En cuanto al pronóstico, un diagnóstico erróneo

y el inicio de terapias tradicionales para LLA o LNH, parecen conducir a la rápida aparición de resistencia a los medicamentos y al fracaso del tratamiento. Por lo tanto, es imperativo realizar una revisión hematopatológica cuidadosa con citogenética o pruebas FISH en el momento diagnóstico, con el fin de que en un futuro se obtenga una mayor discriminación de los casos difíciles mediante el perfil de expresión génica, como se describió anteriormente. Varios estudios han relacionado variables como edad avanzada, estadio avanzado, estado funcional deficiente, la afectación del SNC o de la médula ósea, la presencia de blastos circulantes y una LDH elevada como indicativos de mal pronóstico.¹¹

Desde la última década se han visto varios factores en población pediátrica que influyen en el pronóstico actual similares a población adulta como LDH. El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, que se ha utilizado con éxito para tratar el linfoma de Hodgkin en adultos. La quimioterapia convencional combinada con rituximab se considera actualmente el tratamiento estándar en adultos.¹²

No existe un consenso generalizado sobre el uso de rituximab para el LB pediátrico, pero estudios nacionales e internacionales han demostrado que el rituximab combinado con quimioterapia estándar puede mejorar significativamente el pronóstico. Las tasas de supervivencia han mejorado drásticamente en los últimos años, éxito atribuido a un mejor uso de la poliquimioterapia y la inmunoterapia dirigida. Sin embargo, la recaída es impredecible y conlleva un pronóstico desalentador.¹³

Conclusión

Durante las últimas décadas los pacientes que presentan leucemia de Burkitt (BL/L) han aumentado de gran manera la probabilidad de sobrevivir, si reciben un tratamiento oportuno,

llegando está a ser cercana al 80 % independientemente del protocolo de quimioterapia que reciban. Las recaídas ocurren rara vez después de los dos años del diagnóstico, pero se relacionan a un alto índice de mortalidad. Por esto, se recalca la importancia del reconocimiento y detección temprana de esta patología, para así, junto a un equipo interdisciplinario capacitado, realizar un abordaje oportuno y disminuir la mortalidad en quienes la padecen.

Los pacientes con recidivas tienen pocas posibilidades de sobrevivir después de las terapias de primera línea efectivas actuales. La progresión durante la quimioterapia inicial o de reinducción y la enfermedad de alto riesgo inicial, son factores de riesgo de recaída. La reinducción con infusión continua condensada en el tiempo, seguida del trasplante de células madre, constituye la base actual para probar nuevas opciones terapéuticas.

Un mejor entendimiento de la patogénesis en el futuro ayudará a dilucidar mecanismos de respuesta a los tratamientos disponibles y el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas, así como la estandarización de perfiles de expresión genética que nos lleven a mejores desenlaces, identificando de manera temprana los pacientes de alto riesgo, y llevando a pronósticos más favorables con el uso de nuevas terapias.

Divulgaciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran haber seguido los protocolos de su centro de trabajo en cuanto a la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos a los que se refiere el artículo. Este documento está en posesión del autor correspondiente.

Agradecimientos

Al Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (Casa del Niño), Cartagena, Colombia.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Colaboraciones

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción del borrador, redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

Biografía de los autores

Bersayk Saykber Vásquez Cervera, Médico.

Arkin Bryan Villacis Franco, Enfermero.

Jorge Luján Pinzón, Médico Residente de Pediatría.

Heidy Marsiglia Armella, Médica Pediatra Oncóloga.

Irina Suley Tirado Pérez, Médica Pediatra, Epidemióloga, Especialista en Docencia Universitaria, Máster Cuidado Paliativo Pediátrico.

Referencias

1. Mimery AH, Jabbour J, Sykes B, MacDermid E, Al-Askari M, De Clercq S. Burkitt Leukemia Presenting as Acute Appendicitis: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep* [Internet]. 2020; 13,21:e921568. Disponible en: <https://doi.org/10.12659/AJCR.921568>
2. Ganick, D. J., & Finlay, J. L. (1980). Acute lymphoblastic leukemia with Burkitt cell morphology and cytoplasmic immunoglobulin. *Blood* [Internet]. 1980;56(2):311-314. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.V56.2.311.311>
3. Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. *JCO* [Internet]. 1996;14(4):1252-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.4.1252>
4. Songrug T, Adler BA, Kahwash SB. Burkitt's Lymphoma/Leukemia in a 15-Year-Old Male. *Radiology Case Reports* [Internet]. 2008;3(2):179. Disponible en: <https://doi.org/10.2484/rcr.v3i2.179>
5. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* [Internet]. 2004;104(10):3009-3020. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-02-0405>
6. Gumustekin R, Urganci N, Yildirmak ZY. A Case of Burkitt Leukemia Presenting with Malnutrition. *JAREM* [Internet]. 2016;6(1):53-55. Disponible en: <https://doi.org/10.5152/jarem.2015.751>
7. Ferry JA. Burkitt's Lymphoma: Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *The Oncologist* [Internet]. 2006;11(4):375-383. Disponible en: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-4-375>

8. Kenkre VP, Stock W. Burkitt Lymphoma/Leukemia: Improving Prognosis. Clinical Lymphoma and Myeloma [Internet]. 2009;9:S231-S238. Disponible en: <https://doi.org/10.3816/CLM.2009.s.017>
9. Li S, Lew G. Is B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia With a Mature Phenotype and L1 Morphology a Precursor B-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma or Burkitt Leukemia/Lymphoma? Archives of Pathology & Laboratory Medicine [Internet]. 2003;127(10):1340-1344. Disponible en: <https://doi.org/10.5858/2003-127-1340-IBALLW>
10. Li Y, Gupta G, Molofsky A, Xie Y, Shihabi N et al. B Rearrangement: Report of 3 Cases in Adult Patients. American Journal of Surgical Pathology [Internet]. Febrero de 2018;42(2):269-276. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000982>
11. Wang YC, DU WC, Yin CY, Gong X, Li YF. Clinical features and prognosis of children with Burkitt's lymphoma: an analysis of 62 cases. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi [Internet]. 2022;15,24(5):561-565. Disponible en: <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2111064>
12. O'Rourke E, Malone A, O'Marcaigh A, Storey L, Betts D, McDermott M, Smith OP. Burkitt Lymphoma/Leukaemia in Children & Young Adolescents. Ir Med J [Internet]. 2020;16;113(1):6. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10147/640771>

In-House CAR-T: una revisión

In House CAR-T: a review

» Diego Fernando Martínez Moreno ¹



¹ Clínica IMAT AUNA, Montería, Colombia

Recibido el 13 de febrero de 2024; aceptado el 6 de diciembre de 2024

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

Resumen

Introducción: La terapia con CAR-T plantea múltiples barreras, como elevado costo y limitada disponibilidad de los productos comercialmente patentados. En diferentes centros hospitalarios y académicos, la producción de CAR-T in-house se ha venido desarrollando como alternativa para sobrepasar dichos obstáculos. El objetivo de esta revisión narrativa fue describir la información reportada en cuanto a fabricación, efectividad y seguridad de productos CAR-T in-house o “académicos”, mediante una búsqueda no sistemática de la literatura en bases de datos. **Métodos:** Se incluyeron series y reportes de casos, así como estudios fase I y II disponibles en inglés y español. **Resultados:** En esta revisión se identificaron reportes de España, India, Canadá, China, Israel y Brasil, mostrando la factibilidad de la producción de CAR-T en centros académicos con baja frecuencia de fallas en producción, con resultados clínicos favorables y perfil de toxicidad predecible, y potencial ahorro significativo de recursos. **Discusión:** En particular, el desarrollo de los CAR-T académicos como ARI-0001 y su aprobación para uso hospitalario en España, abre una gran oportunidad para mejorar el acceso de la terapia CAR-T en Europa, y potencialmente en países de menores recursos como los ubicados en Latinoamérica.

Palabras Clave: receptor de células T quimérico; mieloma múltiple; leucemia linfoblástica aguda; inmunoterapia celular adoptiva; estudios de factibilidad; centros médicos universitarios.

* **Autor para correspondencia:** Diego Fernando Martínez. Clínica IMAT AUNA.

Correo electrónico: dfmartinezmunal@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.688>

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

Introduction: CAR-T therapy poses multiple barriers, such as high cost and limited availability of commercially patented products. In different hospital and academic centers, the production of CAR-T “in house” has been developed as an alternative to overcome these obstacles. The objective of this narrative review is to describe the information reported regarding the manufacturing, effectiveness and safety of “in house” or “academic” CAR-T products. **Methods:** Through a non-systematic search of the literature in the NCBI-PUBMED databases, series and case reports were included, as well as Phase I and II studies available in English and Spanish. **Results:** In this review, reports from Spain, India, Canada, China, Israel, and Brazil have been identified, showing the feasibility of CAR-T production in academic centers with a low frequency of production failures, with favorable clinical results, predictable toxicity profile, and potential significant resource savings. **Discussion:** In particular, the development of academic CAR-Ts such as ARI-0001 and its approval for hospital use in Spain opens a great opportunity to improve access to CAR-T therapy in Europe, and potentially in lower-resource countries such as Latin America.

Keywords: chimeric antigen receptors; multiple myeloma; acute lymphoblastic leukemia; immunotherapy adoptive; feasibility studies; academic medical centers.

Introducción

En el campo de la inmunoterapia en cáncer, el desarrollo de células T modificadas ha sido un tratamiento de vanguardia; en particular, las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) han logrado aprobación en años recientes por las agencias reguladoras internacionales para el tratamiento de neoplasias hematológicas de tipo linfóide.¹ A pesar de ser una terapia altamente innovadora, las CAR-T plantean múltiples barreras y desafíos, como el elevado costo de los productos patentados por la industria farmacéutica y el limitado número de centros certificados para administrarla.² La fabricación es altamente dispendiosa y regulada y puede tardar varias semanas, con riesgo estimado en el 10 % de los casos de presentarse fallas en la producción. Como resultado, el tiempo “vena a vena” (entre la recolección de células T y la infusión de CAR-T) suele ser de tres a cinco semanas, llegando a ser muy prolongado para pacientes que necesiten tratamiento urgente.^{3,4} Una posible solución para estas barreras es la producción descentralizada

en sitios académicos/hospitalarios, con resultados favorables en el tiempo y costos reportados en varios países.⁵ Sigue existiendo así, la necesidad de fabricar células CAR-T “in-house”, con procesos más escalables, simplificados y rentables.⁶ En este trabajo se busca revisar el funcionamiento de las CAR-T, el proceso técnico de fabricación, la experiencia y resultados de producción local a nivel hospitalario-académico, para asegurar una terapia más accesible y potencialmente aplicable a países con menores recursos.

Materiales y métodos

Se trata de una revisión narrativa, que tiene como objetivo proporcionar una visión integral y actualizada sobre la terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T). Muchos de los estudios sobre CAR-T *in-house*/académicos son muy heterogéneos en cuanto a diseño, tamaños de muestra, tipos de enfermedad y resultados. Por este motivo se realizó

una revisión narrativa, para tener un abordaje más amplio.

Búsqueda de la Literatura

Se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos relevantes en diversas bases de datos científicas, tales como PubMed, Scopus y Google Scholar. Los términos de búsqueda utilizados incluyeron combinaciones de palabras clave como: “*In-house CAR-T therapy*”, “*academic CAR-T therapy*”, “*toxicities*”, “*clinical outcomes*”, “*cost and logistic*”, “*manufacturing*”. La búsqueda abarcó publicaciones desde el año 2010 hasta febrero de 2024. Se incluyeron estudios publicados solo en inglés, abarcando series de casos, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y narrativas. La selección de los artículos se realizó en dos etapas. En primer lugar, se revisaron los títulos y resúmenes de los estudios recuperados en la búsqueda (n= 222). Posteriormente, se procedió a la lectura completa de aquellos artículos preseleccionados para evaluar su relevancia de acuerdo con los criterios establecidos (n= 53).

Resultados

Aspectos generales: funcionamiento de la terapia CAR-T

Uno de los principales logros del desarrollo de las CAR-T es la capacidad de reconocer directamente al antígeno tumoral por medio de su receptor quimérico, independiente de la presentación a través del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Este receptor CAR se compone de un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular de señalización.¹ En el dominio extracelular se encuentra la zona de unión al antígeno, compuesto por un fragmento único de cadena variable (scFv), derivado de un anti-

cuerpo específico contra el antígeno diana. Luego se encuentra un dominio “bisagra”, que conecta el dominio de unión al antígeno con el dominio de anclaje transmembrana, derivados ambos de segmentos de las moléculas CD28 o CD8alfa.⁷ El dominio intracelular está conformado por la cadena Z de la molécula CD3. Los receptores de primera generación contienen solo CD3Z, pero los de segunda generación en uso clínico actual incluyen un dominio coestimulador (4-1BB o CD28).⁸

Cuando la región de unión al antígeno reconoce su epítipo, se forma una sinapsis inmunológica entre la célula CAR-T y la célula diana, generando una cascada de fosforilación de moléculas que conlleva a la activación y expansión clonal de la célula CAR-T. Este proceso se lleva a cabo a través de dos principales señales; la primera señal depende del dominio CD3Z, el cual contiene tres motivos ITAMS (motivos de activación de inmunorreceptores de tirosina), que son fosforilados por quinasas como Lyn, Fyn, Lck, activando vías de señalización cuesta abajo NFAT, NF-KB y mTOR. El mantenimiento y persistencia de la activación de la célula CAR-T depende también de una segunda señal, dada por la activación de dominios coestimuladores como CD28 o 4-1BB.^{7,9} Existen diferencias en sus características; CD28 se asocia a una activación más rápida y “explosiva” y a un fenotipo de memoria efector, mientras que 4-1BB tiene una activación menos intensa, pero se asocia a un fenotipo de célula T de memoria central y a una mayor persistencia.^{9,10,11} Finalmente, la destrucción de la célula diana se orquesta a través de dos grandes vías: la expresión de ligandos de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) y la exocitosis de perforina y granzima en las células CAR-T.^{12,13}

Para que las células CAR-T logren su objetivo terapéutico, deben ser infundidas en el paciente, previa administración de un régimen de quimioterapia de acondicionamiento. Para certificarse como centro de administración de

terapia CAR-T se debe cumplir con una normatividad estricta, siguiendo la aprobación y acreditación de la Fundación para la Acreditación de Terapia Celular (FACT)-JACIE.^{14,15}

Producción de CAR-T

La producción de los CAR-T incluye un número de pasos consecutivos, que inician cuando el paciente es identificado y autoriza su participación, y termina en la infusión.^{16,17}

Recolección de los linfocitos autólogos vía aféresis: los equipos homologados incluyen el COBE Spectra, el Spectra Optia (TerumoBCT Inc.) y el separador de células Amicus (Fenwal Inc./Fresenius Kabi AG).¹⁸ Se utiliza también el enriquecimiento de subconjuntos de células usando el sistema CliniMACS, a través de anticuerpos conjugados a esferas paramagnéticas, con el fin de obtener poblaciones específicas CD4/CD8 o CD62L memoria central.¹⁹

Producción celular, es núcleo central del proceso y se profundizará más adelante.¹⁷

Control de calidad del producto final: medición de la viabilidad celular, pureza, eficiencia de la transducción, potencia y esterilidad.¹⁷

Monitoria inmunológica del paciente: (i) citometría de flujo para poblaciones T-B-NK, (ii) cuantificación de células CAR-T+ por citometría de flujo y PCR cuantitativa, y (iii) determinación de anticuerpos anti-murino humano, también por citometría de flujo.¹⁷

En el tema de producción celular, el objetivo final es integrar en el genoma de la célula T el constructo o secuencia sintética de DNA que codifica para la molécula CAR. Se inicia con la activación de los linfocitos, siendo un paso requerido para la transducción lentiviral efectiva. In vitro se lleva a cabo por métodos como Dynabeads, compuesto por esferas superpara-

magnéticas unidas a anticuerpos CD3/CD28.²⁰

Para la modificación genética, los lentivirus son los vectores más usados por su capacidad de introducir e integrar material genético exógeno en células humanas que no estén en fase de división, con bajo riesgo de mutagénesis y alta estabilidad a largo plazo.²⁰ La fabricación del vector viral requiere de la línea celular HEK293T; dichas células son transfectadas con plásmidos que codifican la información genética necesaria para producir los componentes estructurales de la partícula lentiviral.²¹ Estos plásmidos se componen de: 1) secuencia empaquetamiento Gag/Pol; 2) secuencia que codifica glicoproteína de envoltura (VSV-G); 3) secuencia para la expresión de la proteína accesoria viral Rev y, 4) el plásmido vectorial que codifica el constructo CAR.²¹ Dentro de las 48 horas de la transfección, las células HEK293T comienzan a liberar el vector lentiviral, el cual es recolectado del medio de cultivo, de acuerdo a las normas GMP (Buenas Prácticas de Manufactura).²¹ Para transducir las células T autólogas, el vector viral se mezcla en cultivo con las células T, se adhiere a la membrana celular e introduce el material genético en forma de ARN que codifica el constructo CAR. El ARN se transcribe de forma inversa en ADN y se integra permanentemente en el genoma de las células T del paciente; finalmente las células T transcriben y traducen el CAR, generando la proteína funcional localizada en la superficie de la membrana lista para unirse a su antígeno diana.²¹

Para la expansión de las CAR-T existen varias plataformas con el fin de generar la cantidad terapéutica suficiente, siendo la tecnología de biorreactores ampliamente usada, con rápida expansión de más de 10^7 células soportando hasta volúmenes de 25 L de cultivo.²⁰ Entre las tecnologías más utilizadas se encuentra el biorreactor oscilante GE WAVE, el cual es un sistema de cultivo cerrado que comprende una bolsa de cultivo permeable a gases (Cellbag; GE Healthcare Life Sciences) colocada sobre una plata-

forma oscilante.²² En una revisión sistemática con 295 de 679 productos CART evaluables, la combinación de activación con esferas, transducción viral y expansión en el bioreactor fue el método de producción más común en un 43%.¹⁹ Teniendo en cuenta el panorama anterior donde gran parte de los estudios reportados de producción de CAR-T dependen de sistemas de múltiples pasos, se ha buscado que la fabricación de las células CAR-T se vuelva decididamente más automatizada con el desarrollo y despliegue de nuevos equipos que encapsulan una gama cada vez más diversa de funciones, como el sistema CliniMACS Prodigy de Miltenyi Biotec.^{23,24} Consiste en un sistema de 24 válvulas conectado a un sistema de tubos estériles, que contiene a su vez la cámara de cultivo y la unidad de centrifugación CentriCult. El proceso inicia con la transferencia al sistema de las células mononucleares suspendidas en Buffer PBS/EDTA; en el primer paso se adiciona el reactivo de separación CD4/CD8. Las células separadas se cultivan en un medio con IL-7 e IL-15 y se adiciona el reactivo de activación TransAct T. En las siguientes 24 horas se adicionan las partículas lentivirales las cuales se lavan luego de dos días. Las células finales se suspenden en medio TexMACS y se congelan con 5 % de albúmina y 10 % de DMSO.²⁵ Con este método se permite la consolidación de procesos clave más automatizados, reportando valores para la producción de dosis de CAR-T en iniciativas académicas con precios tan bajos como \$ 6.000 a \$ 20.000 dólares.²³

CAR-T in-house: experiencia y resultados

Los primeros estudios que se describen a continuación evaluaron la viabilidad técnica de fabricación de CAR-T funcionales en centros académicos; Mock *et al.* demostraron la factibilidad del sistema CliniMACS con el constructo CD19/4-1BB/CD3z, con una eficiencia de transducción media del 51.8 % y pureza media del 92.3 % de células T CD3. La cantidad total en promedio de células generadas fue óptima,

alrededor de $7.9 \times 10^8 \pm 4.0$ CAR-T. En cuanto al fenotipo, un 82.4 % se componía de T memoria central + T stem de memoria. Su función efectora fue verificada en cocultivo con la línea celular SupT1 CD19+, ante el estímulo antígeno se evidenció producción de TNF α e IFN γ . Los autores concluyen que el estudio demostró la eficacia de fabricación de células CAR-T por la metodología automatizada CliniMACS.²⁶ En el estudio de Loock *et al.*, también se utilizó el sistema CliniMACS para la producción de CAR-T anti CD20, logrando una expansión a escala terapéutica apropiada, con células fenotípica y funcionalmente activas en cuanto a actividad antitumoral.²⁷ La factibilidad técnica también se demostró con la misma plataforma en un estudio reportado de la Universidad de Colorado, con 65 % de efectividad en transducción y expansión de 16 veces la cantidad inicial. El costo reportado fue de 25.000 dólares y el tiempo de producción fue de ocho días.²⁸

Se publicaron los resultados de un estudio fase I en India con 17 pacientes con neoplasias B recaídas/refractarias (R/R). Las células CD3 fueron enriquecidas y activadas usando el sistema Dynabeads y transducidas con vector Lentiviral con CAR-T CD19. Todos los pasos se realizaron en bolsas cerradas permeables a los gases y en todos los pacientes elegidos para aféresis el producto fue fabricado exitosamente, en promedio en ocho días; aunque no se reportan datos clínicos, el estudio tiene como primer objetivo modelar los costos, con un estimado de 30.000 dólares por dosis incluyendo logística, costos del vector lentiviral y control de calidad.²⁹ En otro estudio de la India con datos del mundo real en un enfoque descentralizado para la fabricación de células CAR-T, se evaluó el costo del proceso de producción usando el sistema CliniMACS®. Partiendo de aféresis de linfocitos de dos pacientes y un voluntario sano, se generaron tres productos celulares CAR-T finales; se reportó una expansión final de 25-47 veces la cantidad inicial de células T y una eficiencia de transducción del 48.8 %. La suma del gasto final fue de 35.107 dólares EE.

UU. por producto.³⁰ Investigadores de España reportaron resultados con un constructo académico dual 4-1BB-CD22/CD19, combinando el reconocimiento de los dos antígenos en células de leucemia linfoblástica aguda, con el fin de evitar falla en la terapia. En este trabajo preclínico se demostró la factibilidad de producción académica de este tipo de CAR-T dual, su capacidad de expansión y actividad antitumoral en modelos murinos, lo cual demuestra potencial en el desarrollo clínico a futuro de este tipo de CAR-T duales.³¹

Entrando ya en el ámbito de aplicación y resultados clínicos, se describen estudios de series de casos y ensayos fase I/II; en el reporte del *Medical Center* en Israel de un estudio fase 1b/2, se evaluó en niños y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica recaída/refractaria (R/R) un producto CAR-T fabricado localmente, iniciando por aféresis en sangre periférica, activación y transducción de células T con vector Gama-retroviral, generando CAR-T anti CD19/CD28/CD3z. De 21 pacientes seleccionados, 20 fueron infundidos; solo se reportó una falla de producción, eficiencia de transducción del 77 %, expansión media de 28.7 veces la cantidad de las células T iniciales, y el tiempo de producción fue de nueve a diez días, con la ventaja de infusión del producto en fresco. Clínicamente, el 80 % experimentó síndrome de liberación de citoquinas (CRS), 60 % grado 1, 30 % de neurotoxicidad (ICANS) grado 2-4. En 18/20 pacientes se logró remisión completa, 78 % estatus de enfermedad mínima residual no detectable por PCR. Luego de nueve meses de seguimiento, cuatro pacientes recayeron, con 73 % de sobrevida libre de evento y un 90 % tuvo sobrevida global a un año.^{32,33}

En un estudio conjunto de investigadores de la Universidad de Washington y el centro pediátrico Dmitriy Rogachev, se reportaron 27 pacientes con uso compasivo de un CAR-T anti CD19 en leucemia linfoblástica aguda. La plataforma utilizada para la manufactura fue

CliniMACS con constructo CD19/4-1BB/CD3Z. La eficiencia de transducción reportada fue del 60 % y expansión celular de hasta 51 veces. El tiempo medio de producción fue de diez días y el producto fue infundido en fresco. Un 87 % logró respuesta con enfermedad mínima residual negativa, pero con recaída alrededor del 33 %.³⁴ Resultados similares se dieron a conocer en un reporte posterior en otros tres pacientes.³⁵

Buscando reducir los tiempos críticos de manufactura, un grupo de investigadores reporta los resultados del protocolo FasT CAR-T³⁶; inicia con leucoaféresis, aislamiento de CD3 con el sistema Dynabeads CD3/CD28 y transducción al siguiente día con el constructo CAR CD19 lentiviral. Las células CAR-T son recolectadas sin ser sometidas a cultivos de expansión, luego son lavadas y puestas a prueba de calidad. El proceso total es de un día de producción más siete días de control de calidad. Los pacientes seleccionados fueron 25 niños y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica R/R. Como control, en paralelo se procesaron células CAR-T con el protocolo de producción convencional; comparativamente *in vitro*, las células Fast CAR-T demostraron mayor expansión al contacto antigénico, con un fenotipo menos diferenciado y menos exhausto. La cantidad de células infundidas fue menor que CAR-T convencionales en el orden de 10^4 - 10^5 células/kg, con un tiempo medio vena a vena (tiempo desde la linfoaféresis hasta la infusión del producto CAR-T) de 14 días. Luego de siete a diez días de la infusión, la monitoría por citometría de flujo y PCR demuestran alta expansión *in vivo* de las Fast-CAR-T. El síndrome de liberación de citoquinas fue observado en 96 %, siendo en 72 % grado 1-2, ICANS 28 % y 8 % grado 3. El 100 % de los pacientes logró remisión morfológica y 92 % con enfermedad mínima residual negativa y 20 pacientes procedieron a alotransplante. Este estudio clínico reportado en China demostró que CD19 F-CAR-T mostró eficacia prometedora con un perfil de seguridad manejable en pacientes pediátricos y adultos con B-ALL. La plataforma de fabricación FasT

CAR-T podría representar una solución más rentable al reducir significativamente el tiempo de fabricación, costo y estancia hospitalaria de los pacientes.³⁶

El grupo del Hospital Clinic Barcelona decidió iniciar el desarrollo de un constructo CAR CD19 denominado ARI-0001, compuesto por un scFv anti CD19 propio (A3B1), unido a 4-1BB y CD3z, basando la producción en la plataforma CliniMACS. Inicia con la aféresis y selección de células CD4 y CD8, 100×10^6 células son cultivadas y activadas con anticuerpos anti CD3 y anti CD28 por 24 horas. Luego son transducidas con el vector lentiviral, seguido de cultivo con IL7 + IL15 por ocho a nueve días. El objetivo fue lograr 35×10^6 células con al menos 20 % de eficiencia de transducción. En los estudios preclínicos, se comprobó la citotoxicidad de las células CAR-T ARI-0001 en ensayo *in vitro* de erradicación de la línea celular NALM6 CD19+, al igual que su potencial de proliferación y producción de IL-2. Ensayos murinos demostraron la capacidad del CART de unión a células CD19 + y erradicación tumoral. Se reportó también la plataforma para producción a mayor escala del vector lentiviral y el desarrollo de la infraestructura necesaria para poner a la cabecera del paciente el producto final ARI-0001.^{37,38}

Con la aprobación de ARI-0001 por la agencia reguladora, se inició un ensayo clínico con 58 pacientes, 54 seleccionados finalmente con leucemia linfoblástica y neoplasias B maduras R/R. Se utilizó un régimen de acondicionamiento con fludarabina y ciclofosfamida, y tiempo de vena a vena hasta la infusión promedio de 42 días. EL CRS reportado en el 55.3 % de los pacientes y hasta 20 % grado al menos 3. En los pacientes con LLA, el 84.2 % tuvo enfermedad mínima residual negativa al día +100, sobrevida libre de progresión del 47 % y sobrevida global a un año de 47 y 68 %, respectivamente. En el caso de linfoma no Hodgkin la respuesta global fue del 75 % y respuesta completa del 50 %. Se completó así unos de los primeros ensayos

europeos de origen académico con CAR-T usando el constructo A3B1:CD8:4-1BB:CD3z, demostrando un perfil de seguridad similar al reportado en otros estudios y productos, al igual que en términos de efectividad.^{37,39} En un reporte más reciente del mismo grupo, se actualizan los desenlaces de todos los pacientes con LNH R/R tratados con ARI-0001 en el ensayo clínico CART19-BE-019 (10 pacientes) y posteriormente en uso compasivo (41 pacientes). Se trató de una población altamente pretratada, con una mediana de 4 líneas de terapia previas y trasplante autólogo y alogénico previo en el 35 % y el 16 %, respectivamente.

En cuanto a los resultados, la incidencia acumulada de mortalidad no relacionada a la enfermedad fue del 0 % en el día +100 y 7 % a los tres años. El CRS (cualquier grado) se produjo en 38/45 pacientes infundidos (84 %, IC 95 %: 71-94). Se reportaron dos casos de grado ≥ 3 de CRS (4 %) y tres casos de ICANS (7 %). La tasa de respuesta global evaluada en el día +100 fue del 73 % (IC del 95 %: 58-85), con una tasa de respuesta completa del 64 % (IC del 95 %: 49-78) para toda la población. A los tres años, la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global se estimaron en 40 % (IC 95 %: 26-61) y 52 % (IC 95 %: 36-76) respectivamente. El tiempo vena a vena es de 29 días en promedio, que muestra una mejora en comparación a los pacientes tratados originalmente en el estudio CART19-BE-01. En el ámbito económico, el precio del producto se acordó con el Ministerio de Sanidad español en 89.270 €, evidentemente menor a los productos comerciales.⁴⁰

En China, Relma-cel (JWCAR029) es un CAR-T de segunda generación dirigido a CD19 con un dominio coestimulador 4-1BB; se evaluó en un ensayo clínico multicéntrico en linfoma B difuso de célula grande R/R. Cincuenta y ocho pacientes fueron evaluables para resultados de eficacia, con el objetivo principal de valoración de tres meses con tasa de respuesta global del 60.3 %. Con una mediana de seguimiento de 8.9

meses, la mediana de sobrevida global no fue alcanzada (IC del 95 %, 10.3 a NA). Las medianas de sobrevida libre de progresión y duración de la respuesta fueron 7.0 y 8.0 meses. Las toxicidades comúnmente asociadas con anti-CD19 CAR-T fueron relativamente bajas con cualquier grado y CRS grave en 47.5 % y 5.1 %, respectivamente, y cualquier grado y neurotoxicidad severa en 20.3 % y 5.1 %, respectivamente.⁴¹

En un estudio fase 1 reportado en Canadá, se desarrolló el producto académico CD19/4-1BB CLIC-01, en pacientes adultos con leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica o linfoma B no Hodgkin R/R. En cuanto a la producción del constructo, el dominio de unión al antígeno fue derivado del anticuerpo murino FMC63, y el sistema de fabricación utilizado fue Miltenyi CliniMACS. La infusión fue con un mínimo de 1×10^6 CAR-T/Kg en fresco. Fueron seleccionados 35 pacientes y 30 infundidos. Un 23.3 % tuvo CRS grado 3 o 4, con tasas de respuesta global del 76.6 %, sobrevida global de 11 meses y mediana de sobrevida libre de progresión de 6 meses. El tiempo vena a vena informado fue en promedio doce días.⁴²

Fueron reportados resultados alentadores para pacientes en recaída luego de una terapia con CAR-T o con baja persistencia del producto celular, desde el Hospital Infantil de Filadelfia en Estados Unidos. Se desarrolló un CAR-T CD19/4-1BB creado con dominio de unión al antígeno completamente de origen humano producido localmente y denominado huCART19, en 79 pacientes niños y adultos jóvenes (33 ya tratados con CAR-T), con tasas de respuesta del 100 % a un mes en pacientes *naïve* y de 64 % en pretratados. A los seis meses se demostró persistencia del CAR-T en 73 % y 52 % en cada grupo. Se demuestra así la factibilidad de producción de un huCART a nivel académico, con menor riesgo de inmunogenicidad del producto CAR-T y potencial efectividad en pacientes pretratados.⁴³

La Universidad de Manchester reporta la actividad de un CAR-T de primera generación aCD19z T. El estudio incluyó pacientes con linfoma no Hodgkin CD19 positivo con evidencia de persistencia o recurrencia de la enfermedad después de un tratamiento previo. Los ocho pacientes recibieron quimioterapia de acondicionamiento seguida de las células T aCD19z y luego infusión de L2 intravenosa. Seis de ocho pacientes (75 %) lograron respuestas objetivas (todos fueron respuestas parciales), con una duración de la respuesta que oscila entre 3 y 28 meses. Las medianas de sobrevida libre de progresión y global fueron 5.3 y 16.25 meses, respectivamente. El tratamiento fue bien tolerado; dos pacientes desarrollaron CRS grado 2 y uno desarrolló ICANS grado 1 que se resolvió en menos de 48 h con medidas de soporte. En este reporte con CAR-T de primera generación, su actividad clínica y tasa de efectos adversos hacen interesante a este tipo de constructos como alternativa a evaluar a más a fondo en futuros estudios.⁴⁴

En el campo de las neoplasias de células plasmáticas también se han hecho propuestas de CAR-T académicos, como en el caso del ensayo fase I con el CAR-T HBL0101. En cuatro pacientes con amiloidosis primaria R/R, se mostraron respuestas completas, sostenidas por alrededor de 5.2 meses de seguimiento. La toxicidad por liberación de citoquinas fue similar a lo reportado en otros estudios, pero se debe usar con precaución por el riesgo de descompensación cardíaca.⁴⁵

La Universidad Hebrea de Jerusalén reporta los resultados de un estudio fase I, con un CAR-T académico anti BCMA designado como HBL0101; se incluyeron 20 pacientes con mieloma múltiple R/R al menos 3 líneas de tratamiento. Las células HBL0101 fueron infundidas en dosis escalonadas en tres cohortes, 150- (cohorte 1), 450- (cohorte 2) y 800×10^6 (cohorte 3). Se evidenció CRS grado 2 en 3/7, 4/7, 1/6 en los pacientes de cada cohorte. Se utilizó tocilizumab en el 40 % de los pacientes con una mediana de una

dosis administrada (rango 1-4). No se observó ningún evento ICANS y ninguno de los pacientes requirió glucocorticoides. La tasa de respuesta global fue del 75 %; las mejores respuestas de todos los pacientes se lograron un mes después de la infusión. Cabe resaltar que en este estudio una vez más se demostró la capacidad de un centro académico local en Israel de llevar a cabo todo el desarrollo del producto CAR-T, desde la prueba de concepto *in vitro* e *in vivo*, la gestión de aprobación por parte de las autoridades reguladoras, la producción local en una instalación GMP, hasta la entrega a los pacientes en la clínica.⁴⁶

CARTBCMA-HCB-01 es un estudio abierto de un solo brazo realizado en cinco centros académicos de España, en pacientes con mieloma múltiple recaído/refractario a al menos 2 líneas de terapia. A diferencia de estudios previos, los investigadores adoptaron tres estrategias para mejorar los resultados; en primer lugar, se humanizó el fragmento variable monocatenario murino (scFv) obtenido del anticuerpo J22.9, para reducir la inmunogenicidad. En segundo lugar, la primera dosis se dividió en tres alícuotas para reducir la toxicidad. Finalmente, se planificó una segunda infusión (dosis de refuerzo) de AR10002h al menos tres meses después de la primera infusión. Se incluyeron 30 pacientes que recibieron AR10002h, seis presentaban compromiso extramedular y cinco pacientes no recibieron la tercera fracción de la primera dosis de AR10002h debido al síndrome de liberación de citocinas. En los pacientes evaluados no se observaron casos de ICANS o eventos neurológicos tardíos, con síndrome de liberación de citoquinas en 24 (80 %) de 30 pacientes. La tasa de respuesta general durante los primeros 100 días desde la infusión fue del 100 %, incluidos 24 (80 %) de 30 pacientes con una respuesta parcial muy buena o mejor (15 [50 %] con respuesta completa, nueve [30 %] con respuesta parcial muy buena respuesta, y seis [20%] con respuesta parcial). A mayo del 2022,

la duración de la respuesta y la sobrevida global no tenían aun mediana alcanzada. En un análisis *post hoc*, el tiempo medio de vena a vena fue de 43 días. Se demostró así que AR10002h, una terapia de células T con CAR desarrollada en el mundo académico y administrada de manera fraccionada con la opción de agregar una dosis de refuerzo después del día 100, puede proporcionar respuestas profundas y sostenidas con toxicidad de bajo grado en pacientes con una enfermedad de alto riesgo.⁴⁷

Para finalizar, y de forma muy importante en el contexto latinoamericano, en 2021 se reportaron los resultados del grupo del Dr. Renato Guerino-Cunha de la Universidad de Sao Paulo, desarrollando una plataforma de producción de CAR-T basada en su experiencia previa en terapia celular con células *stem* mesenquimales. Primero, se llevó a cabo el desarrollo y validación *in vitro* e *in vivo* del constructo anti CD19, verificando su expresión, expansión y citotoxicidad. Luego se estandarizaron los protocolos de producción local lentiviral, para generar un producto CAR-T anti CD19 bajo las normas de regulación nacional de Brasil (ANVISA). Los dos pacientes mencionados en el reporte clínico del CAR-T fueron enviados al centro de referencia para considerar el uso compasivo del tratamiento en el contexto de linfoma B difuso refractario; se llevó a cabo la aféresis y criopreservación, luego de la terapia puente se administró acondicionamiento con ciclofosfamida y fludarabina. Al día 30, se registró una respuesta completa y una respuesta parcial, con CRS grado 3 y 4 respectivamente, y solo uno presentó ICANS. Los dos pacientes fallecieron, uno por infección y el otro luego de sangrado intracerebral por un accidente doméstico.⁴⁸ Más allá de los resultados, se demostró la factibilidad de desarrollar una plataforma CAR-T en países de medianos ingresos y el futuro potencial en Latinoamérica. A modo de resumen, se presentan los principales resultados en la Tabla 1.

Tabla 1.

Síntesis de resultados

Referencia	Pacientes/enfermedad	Sistema de producción	Toxicidad	Desenlaces	País
Molostova, et al., 2019 ^{34,35}	37, LLA-B R/R	CliniMACS Prodigy T cell transduction (TCT) process	CRS 59 %, ICANS 40 %	87 % RC & EMR Neg	Rusia
Jacoby et al., 2018 ³²	21, LLA-B R/R	CD19 CAR T de producción local, transducción y expansión retroviral en botellas de cultivo T175	CRS 80 %, ICANS 55 %	90 % CR, 78 % EMR Neg	Israel
Itzhaki et al., 2020 ³³	37 LL-B R/R; 53 LNH R/R	CD19 CAR T de producción local, transducción y expansión retroviral en botellas de cultivo T175	NR	67 % RC & EMR Neg LLA-B; 62 % CR LNH	Israel
Yang et al., 2022 ³⁶	25, LLA-B RR	(Fast-CAR-T) plataforma de fabricación al día siguiente	CRS 96 %, ICANS 28 %	87 % RC & EMR Neg	China
Ortiz-Maldonado et al., 2021 ³⁹	38 LLA-B R/R, 8 LNH R/R	CliniMACS Prodigy T cell transduction (TCT) process	CRS 55.3 % LLA-B, CRS 87.5 % LNH. ICANS (grado 3) 2.6 %	84.2 % RC & EMR Neg LLA-B; 50 % CR LNH	España
Martínez-Cibrián et al., 2021 ³⁹	51 LNH R/R	CliniMACS Prodigy T cell transduction (TCT) process	CRS 84 %, ICANS (grado 3) 7 %	64 % RC LNH. DOR 65 % tres años	España
Ying et al., 2021 ⁴¹	68 LNH R/R	vector lentiviral no replicativo autoinactivante (SIN) expandido en cultivo celular localmente	CRS 47.5 %, ICANS 20.3 %	51.7 % RC	China
Ketre et al., 2022 ⁴²	5 LL-B R/R; 25 LNH R/R	CD19 CAR T de producción local, transducción y expansión retroviral en botellas de cultivo	CRS 60 %, ICANS 6.7 %	76.7 % ORR	Canadá
Meyers et al., 2021 ⁴³	74 LLA-B RR	CD19 CAR T de producción local, transducción y expansión retroviral en botellas de cultivo	CRS 90 %, ICANS 41 %	98 % CR naive, 78 % CAR-T retratados	Estados Unidos
Shohdy et al., 2023 ⁴⁴	17 LNH R/R	CD19 CAR T 1.ª generación, de producción local, transducción y expansión retroviral en botellas de cultivo	CRS 2/17, ICANS 1/17	75 % ORR	Reino Unido
Kfir-Erenfeld et al., 2022 ⁴⁵	4 amiloidosis AL R/R	BCMA CAR T de producción local, transducción y expansión retroviral en botellas de cultivo	CRS 3/4, ICANS 0/4	4/4 CR	Israel
Asherie et al., 2023 ⁴⁶	20 mieloma múltiple R/R	BCMA CAR T de producción local, transducción y expansión retroviral en botellas de cultivo	CRS 90 % (grado 1-2)	75 % ORR	Israel
Oliver-Caldés et al., 2023 ⁴⁷	35 mieloma múltiple R/R	CliniMACS Prodigy T cell transduction (TCT) process	CRS 90 % (grado 1-2), ICANS 0 %	100 % ORR	España
Guerino-Cunha et al., 2021 ⁴⁸	2 LNH R/R	CD19 CAR T de producción local, transducción y expansión retroviral en botellas de cultivo	CRS 2/2, ICANS 1/1	1 RC; 1 RP	Brasil

Nota: LLA-B= leucemia linfoblástica aguda B; LNH= linfoma no Hodgkin. R/R, recaído/refractario; CRS= síndrome de liberación de citoquinas; ICANS= síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras; RC= repuesta completa; PR= respuesta parcial; DOR= duración de la respuesta; ORR= tasa de respuesta global.

Discusión

De acuerdo a la reflexión compartida por varios autores, hay una forma de disminuir los costos y tiempos inmersos en la logística de la terapia con CAR-T, que consiste en permitir que los hospitales realicen todo el proceso. Inicialmente, los centros hospitalarios y académicos fabricaban las células CAR-T, como la Universidad de Pensilvania, el Instituto Nacional del Cáncer, el Centro de Cáncer Memorial Sloan Kettering, el Centro de Cáncer Fred Hutchinson, la Universidad de Baylor y otros, los cuales descubrieron cómo diseñar células CAR-T y realizaron los ensayos iniciales para probarlas. Posteriormente, las compañías farmacéuticas se involucraron como un medio para aumentar la producción, pero esto disparó los costos. Reportes de varios países como Suiza, en donde ya se está implementada la producción hospitalaria de CAR-T, afirman que se podría llegar a un ahorro millonario con las CAR-T académicas, con otras ventajas logísticas por el hecho de contar con los sitios de fabricación lo más cerca posible de los pacientes, facilitando la administración, la disponibilidad de células “frescas”, sin tener que criogenizar, y así reducir drásticamente el tiempo vena a vena.^{49,50}

En el ámbito legal, en los Estados Unidos la regulación de la terapia CAR-T se rige por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). En la Unión Europea las células CAR T se clasifican como medicamento de terapia avanzada (ATMP) y la responsabilidad regulatoria recae en el Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En 2021 el producto medicina avanzado ARI-0001 fue aprobado bajo exención hospitalaria por la Agencia Española de Medicinas y dispositivos médicos, quedando el uso del producto determinado por las siguientes condiciones: 1) se limita a cada estado miembro de la Unión Europea bajo normativa específica; 2) es limitada al hospital autorizado y, 3) se utiliza bajo la responsabilidad de miembros del personal del hospital. De esta manera, el formato de exención hospitalaria es una oportunidad muy importante para la apro-

bación nuevos productos CAR-T académicos, expandiendo la terapia a otras indicaciones clínicas y a un número mayor de pacientes, que además conllevaría a un ahorro significativo de recursos.⁵¹

En esta revisión se han identificado reportes de España, India, Canadá, China, Israel y Brasil, mostrando la factibilidad de la producción de CAR-T en centros académicos con baja frecuencia de fallas en producción, cumpliendo con las normas técnicas de GMP. En la mayoría de pacientes incluidos de neoplasias B R/R, se registraron resultados clínicos muy prometedores como tasas de respuesta en linfomas mayores al 50 %, y en leucemia linfoblástica remisión completa con enfermedad mínima residual alrededor del 80 %. En los principales estudios reportados se concluye también perfil de toxicidad inmune como síndrome de liberación de citoquinas y neurotoxicidad en el rango de frecuencia reportado en los grandes ensayos de la industria. Sin embargo, aún hacen falta datos más claros sobre los costos reales que pueden tener las CAR-T a escala académica y hospitalaria, el seguimiento a largo plazo y una necesidad de poner en marcha estudios fase 3 internacionales para globalizar el acceso a la terapia especialmente en Latinoamérica.^{52,53}

Conclusión

Gracias a la creciente disponibilidad de sistemas de fabricación cerrados capaces de procesar el ciclo de producción de CAR-T en condiciones controladas, se logra que muchas instituciones académicas y hospitalarias puedan cumplir con los altos estándares de las *Good Manufacturing Practices* (GMP) para generar CAR-T descentralizados, que potencialmente puedan garantizar un acceso sostenible y equitativo a los tratamientos, especialmente en países en desarrollo con menor disponibilidad de recursos. Adicionalmente, es evidente la reducción en tiempos de fabricación, lo cual es altamente crítico en la evolución de la enfermedad de los pacientes

con neoplasias B recaídos/refractarios que requieren de tratamientos con rápida disponibilidad.

Agradecimientos

Al Dr. Carlos Solano, jefe del Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España, por su revisión y comentarios a este manuscrito, el cual fue presentado como trabajo de final del Máster Propio en Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos-Inmunoterapia y Terapia Celular (2.ª Edición).

Conflictos de Interés

El autor declara que no presenta conflictos de interés en la redacción de este manuscrito.

Biografía del autor

Diego Fernando Martínez Moreno, Clínica IMAT AUNA, Montería Especialista en Hematología y Oncología Clínica, Universidad Militar Nueva Granada Máster en Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos-Inmunoterapia y Terapia Celular, Universidad de Valencia Fellowship Trasplante de Células Hematopoyéticas/Terapia Celular, Instituto Catalan de Oncología

Referencias

1. June C, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jul 5;379(1):64-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1706169>
2. Kamal-Bahl S, Puckett J, Bagchi I, Miller-Sonet E, Huntington S. Barriers and solutions to improve access for chimeric antigen receptor therapies. *Immunotherapy* [Internet]. 2022;14(9):741-753. Disponible en: <https://doi.org/10.2217/imt-2022-0037>.
3. Westin J, Kersten M, Salles G, Abramson J, Schuster S, et al. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *Am J Hematol* [Internet]. 2021 Oct 1;96(10):1295-1312. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.26301>.
4. Mikhael J, Fowler J, Shah N. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies: Barriers and Solutions to Access. *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2022 Dec;18(12):800-807. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/OP.22.00315>.
5. Geethakumari P, Ramasamy D, Dholaria B, Berdeja J, Kansagra A. Balancing Quality, Cost, and Access During Delivery of Newer Cellular and Immunotherapy Treatments. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2021 Aug;16(4):345-356. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11899-021-00635-3>.
6. Zhu F, Shah N, Xu H, Schneider D, Orentas R, Dropulic B, Hari P, Keever-Taylor C. Closed-system manufacturing of CD19 and dual-targeted CD20/19 chimeric antigen receptor T cells using the CliniMACS Prodigy device at an academic medical center. *Cytotherapy* [Internet]. 2018 Mar;20(3):394-406. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.09.005>.
7. Lu J, Jiang G. The journey of CAR-T therapy in hematological malignancies. *Mol Cancer* [Internet]. 2022 Oct 8;21(1):194. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01663-0>.
8. Feins S, Kong W, Williams E, Milone M, Fraietta J. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol* [Internet]. 2019 May;94(S1):S3-S9. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.25418>.
9. De Marco R, Monzo H, Ojala P. CAR T Cell Therapy: A Versatile Living Drug. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Mar 27;24(7):6300. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms24076300>.
10. Lindner S, Johnson S, Brown C, Wan L. Chimeric antigen receptor signaling: Functional consequences and design impli-

- cations. *Sci Adv* [Internet]. 2020 May 20;6(21):eaaz3223. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz3223>.
11. Honikel M, Olejniczak S. Co-Stimulatory Receptor Signaling in CAR-T Cells. *Biomolecules* [Internet]. 2022 Sep 15;12(9):1303. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom12091303>.
 12. Benmeharek M, Karches C, Cadilha B, Lesch S, Endres S, Kobold S. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Mar 14;20(6):1283. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20061283>.
 13. Ivica N, Young C. Tracking the CAR-T Revolution: Analysis of Clinical Trials of CAR-T and TCR-T Therapies for the Treatment of Cancer (1997-2020). *Healthcare (Basel)* [Internet]. 2021 Aug 19;9(8):1062. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/healthcare9081062>.
 14. Neelapu S. CAR-T efficacy: is conditioning the key? *Blood* [Internet]. 2019 Apr 25;133(17):1799-1800. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-03-900928>.
 15. Hayden P, Roddie C, Bader P, Basak G, Bonig H, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol* [Internet]. 2022 Mar;33(3):259-275. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.003>.
 16. Gajra A, Zalenski A, Sannareddy A, Jeune-Smith Y, Kapinos K, Ankit Kansagra A. Barriers to Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies in Clinical Practice. *Pharmaceut Med* [Internet]. 2022;36(3):163-171. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40290-022-00428-w>.
 17. Martinez-Cibrian N, Español-Rego M, Pascal M, Delgado J, Ortiz-Maldonado V. Practical aspects of chimeric antigen receptor T-cell administration: From commercial to point-of-care manufacturing. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Sep 27;13:1005457. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1005457>.
 18. Harrison R, Zylberberg E, Ellison S, Levine B. Chimeric antigen receptor-T cell therapy manufacturing: modelling the effect of offshore production on aggregate cost of goods. *Cytotherapy* [Internet]. 2019 Feb;21(2):224-233. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.01.003>.
 19. Vormittag P, Gunn R, Ghorashian S, Veraitch F. A guide to manufacturing CAR T cell therapies. *Curr Opin Biotechnol* [Internet]. 2018 Oct;53:164-181. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2018.01.025>.
 20. Wang X, Rivière I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. *Mol Ther Oncolytics* [Internet]. 2016 Jun 15;3:16015. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/mto.2016.15>.
 21. Levine B, Miskin J, Wonnacott K, Keir K. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev* [Internet]. 2017 Mar 17;4:92-101. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2016.12.006>.
 22. Scholler J, June C. Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells. *Sci Transl Med* [Internet]. 2012 May 2;4(132):132ra53. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003761>.
 23. Harrison R, Zylberberg E, Ellison S, Levine B. Chimeric antigen receptor-T cell therapy manufacturing: modelling the effect of offshore production on aggregate cost of goods. *Cytotherapy* [Internet]. 2019 Feb;21(2):224-233. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.01.003>.
 24. Zhu F, Shah N, Xu H, Schneider D, Orentas R, Dropulic B, Hari P, Keever-Taylor C. Closed-system manufacturing of CD19 and dual-targeted CD20/19 chimeric antigen receptor T cells using the CliniMACS Prodigy device at an academic medical center. *Cytotherapy* [Internet]. 2018 Mar;20(3):394-

406. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.09.005>.
25. Blaeschke F, Stenger D, Kaeuferle T, Willie rS, Lotfi R, Kaiser A, et al. Induction of a central memory and stem cell memory phenotype in functionally active CD4+ and CD8+ CAR T cells produced in an automated good manufacturing practice system for the treatment of CD19+ acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2018 Jul;67(7):1053-1066. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2155-7>.
 26. Kaiser A, Assenmacher M, Schröder B, Meyer M, Orentas R, Bethke U, Dropulic B. Towards a commercial process for the manufacture of genetically modified T cells for therapy. *Cancer Gene Ther* [Internet]. 2015 Mar;22(2):72-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/cgt.2014.78>.
 27. Mock U, Nickolay L, Philip B, Weng-Kit Cheung G, Zhan H, Johnston I, et al. Automated manufacturing of chimeric antigen receptor T cells for adoptive immunotherapy using CliniMACS prodigy. *Cytotherapy* [Internet]. 2016 Aug;18(8):1002-1011. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2016.05.009>.
 28. Lock D, Mockel-Tenbrinck N, Drechsel K, Barth C, Mauer D, Schaser T, et al. Automated Manufacturing of Potent CD20-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cells for Clinical Use. *Hum Gene Ther* [Internet]. 2017 Oct;28(10):914-925. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/hum.2017.111>.
 29. Karulkar A, Jain H, Shah S, Khan A, Jaiswal A, et al. Making Anti-CD19 CAR-T Cell Therapy Accessible and Affordable: First-in-Human Phase I Clinical Trial Experience from India. *Blood* [Internet]. 2022;140(Supplement 1):4610-4611. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-168928>.
 30. Palani H, Arunachalam A, Yasar M, Venkatraman A, Kulkarni U, Lionel S, et al. Decentralized manufacturing of anti CD19 CAR-T cells using CliniMACS Prodigy®: real-world experience and cost analysis in India. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2023 Feb;58(2):160-167. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01866-5>.
 31. Zanetti S, Velasco-Hernandez T, Gutierrez-Agüera F, Díaz V, Romecín P, Roca-Ho H, et al. A novel and efficient tandem CD19- and CD22-directed CAR for B cell ALL. *Mol Ther* [Internet]. 2022 Feb 2;30(2):550-563. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.08.033>.
 32. Jacoby E, Bielorai B, Avigdor A, Itzhaki O, Hutt D, Nussboim V, et al. Locally produced CD19 CAR T cells leading to clinical remissions in medullary and extramedullary relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* [Internet]. 2018 Dec;93(12):1485-1492. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.25274>.
 33. Itzhaki O, Jacoby E, Nissani A, Levi M, Nagler A, Kubi A, et al. Head-to-head comparison of in-house produced CD19 CAR-T cell in ALL and NHL patients. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2020;8(1):e000148. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000148>.
 34. Molostova O, Shelikhova L, Muzalevsky Y, Kazachenok A, Pershin D, Elena Kurnikova E, et al. Point-of-Care Production of CD19 CAR-T Cells in an Automated Closed-System: Report of First Clinical Experience. *Blood* [Internet]. 2018;132(Supplement 1):5202. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-118282>.
 35. Molostova O, Maschan M et al. Local Manufacture of CD19 CAR-T Cells Using an Automated Closed-System: Robust Manufacturing and High Clinical Efficacy with Low Toxicities. *Blood* [Internet]. 2019;134(Supplement 1):2625. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-130370>.
 36. Yang J, He J, Zhang X, Li J, Wang Z, Zhang Y, et al. Next-day manufacture of a novel anti-CD19 CAR-T therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia: first-in-human clinical study. *Blood Cancer J* [Internet]. 2022 Jul 7;12(7):104. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00694-6>.
 37. Castella M, Boronat A, Martín-Ibáñez R, Rodrí-

- guez V, Suñé G, Caballero M, et al. Development of a Novel Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor: A Paradigm for an Affordable CAR T Cell Production at Academic Institutions. *Mol Ther Methods Clin Dev* [Internet]. 2019 Mar 15;12:134-144. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.11.010>
38. Castella M, Caballero-Baños M, Ortiz-Maldonado V, González-Navarro E, Suñé G, Antofiana-Vidósola A, et al. Point-Of-Care CAR T-Cell Production (ARI-0001) Using a Closed Semi-automatic Bioreactor: Experience From an Academic Phase I Clinical Trial. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Mar 20;11:482. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00482>.
 39. Ortíz-Maldonado V, Rives S, Castellà M, Alonso-Saladrigues A, Benítez-Ribas D, Caballero-Baños M, et al. CART19-BE-01: A Multi-center Trial of ARI-0001 Cell Therapy in Patients with CD19+ Relapsed/Refractory Malignancies. *Mol Ther* [Internet]. 2021 Feb 3;29(2):636-644. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.09.027>.
 40. Martínez-Cibrián N, Ortiz-Maldonado V, Español-Rego M, Blázquez A, Cid J, Lozano M, et al. The academic point-of-care anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell product varnimcabtagene autoleucel (ARI-0001 cells) shows efficacy and safety in the treatment of relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* [Internet]. 2023 Oct 31. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.19170>.
 41. Ying Z, Yang H, Guo Y, Li W, Zou D, Zhou D, et al. Relmacabtagene autoleucel (relma-cel) CD19 CAR-T therapy for adults with heavily pretreated relapsed/refractory large B-cell lymphoma in China. *Cancer Med* [Internet]. 2021 Feb;10(3):999-1011. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cam4.3686>.
 42. Kekre N, Hay K, Webb J, Mallick R, Balasundaram M, Sigrist M, et al. CLIC-01: Manufacture and distribution of non-cryopreserved CAR-T cells for patients with CD19 positive hematologic malignancies. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Dec 19;13:1074740. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1074740>.
 43. Myers R, Li Y, Leahy A, Barrett D, Teachey D, Callahan C, et al. Humanized CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells in CAR-Naive and CAR-Exposed Children and Young Adults With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021 Sep 20;39(27):3044-3055. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03458>.
 44. Shohdy K, Pillai M, Guest R, Rothwell D, Kirillova N, Chow S, et al. Evidence of clinical efficacy of a first generation CD19 CAR T cell in B cell malignancies. *EJHaem* [Internet]. 2023 Jun 24;4(3):882-885. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jha2.731>.
 45. Kfir-Erenfeld S, Asherie N, Grisariu S, Avni B, Zimran E, Assayag M, et al. Feasibility of a Novel Academic BCMA-CART (HBI0101) for the Treatment of Relapsed and Refractory AL Amyloidosis. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2022 Dec 1;28(23):5156-5166. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0637>.
 46. Asherie N, Kfir-Erenfeld S, Avni B, Assayag M, Dubnikov T, Zalcman N, et al. Development and manufacture of novel locally produced anti-BCMA CAR T cells for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: results from a phase I clinical trial. *Haematologica* [Internet]. 2023 Jul 1;108(7):1827-1839. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281628>.
 47. Oliver-Caldés A, González-Calle V, Cabañas V, Español-Rego M, Rodríguez-Otero P, Reguera J, et al. Fractionated initial infusion and booster dose of ARI0002h, a humanised, BCMA-directed CAR T-cell therapy, for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTBCMA-HCB-01): a single-arm, multicentre, academic pilot study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2023 Aug;24(8):913-924. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00222-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00222-X).
 48. Guerino-Cunha R, Clé D, Carvalho L, Dermínio C, Oliveira L, Oliveira P, et al.

- Viability of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Latin America. *Blood* [Internet]. 2021;138(Supplement 1):4843-4843. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-154217>.
49. Mitchell D, Kenderian S, Rajkumar V. Letting academic medical centers make CAR-T drugs would save billions. [Internet] [Nov. 20, 2019]. Available from: <https://www.statnews.com/2019/11/20/car-t-drugs-academic-medical-centers-save-billions/>.
50. Arnaudo L. On CAR-Ts, decentralized in-house models, and the hospital exception. Routes for sustainable access to innovative therapies. *J Law Biosci* [Internet]. 2022 Jul-Dec; 9(2):lsac027. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jlb/lsac027>.
51. Juan M, Delgado J, Calvo G, Trias E, Urbano-Ispizua A. Is Hospital Exemption an Alternative or a Bridge to European Medicines Agency for Developing Academic Chimeric Antigen Receptor T-Cell in Europe? Our Experience with ARI-0001. *Hum Gene Ther* [Internet]. 2021 Oct;32(19-20):1004-1007. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/hum.2021.168>.
52. Wang V, Gauthier M, Decot V, Loïc Reppel L, Bensoussan D. Systematic Review on CAR-T Cell Clinical Trials Up to 2022: Academic Center Input. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Feb 4;15(4):1003. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers15041003>.
53. Picanço-Castro V, Bonamino M, Ramos R, Guerino-Cunha R, Oliveira T, Rego E, et al. CAR-T cells: preclinical development-Safety and efficacy evaluation. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2021;43(S2):S54-S63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.09.008>

El papel de la interculturalidad en la superación de la inequidad en salud y la atención del cáncer: una revisión narrativa

The Role of Interculturality in Overcoming Health Inequity and Cancer Care: A Narrative Review

»Angela Zambrano Harvey^{1,2,3}

»Andrés Pérez Bustos⁴

»Lina Marcela Galvis Cataño^{5,2}



¹ Departamento de Hematología y Oncología Clínica, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

² Universidad Icesi, Cali, Colombia.

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

⁴ Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

⁵ Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Recibido el 17 de junio de 2024; aceptado el 25 de febrero de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.705>

Resumen

Introducción: La medicina tradicional es clave para la identidad y salud de las comunidades indígenas, con un enfoque holístico que conecta cuerpo, mente, espíritu y entorno. Sin embargo, su integración con la medicina occidental enfrenta desafíos debido a enfoques monoculturales y el limitado reconocimiento de las perspectivas indígenas. **Objetivos:** analizar cómo las prácticas médicas tradicionales y occidentales se intersectan en el manejo del cáncer, considerando su integración y las percepciones de los profesionales de salud. **Métodos:** se realizó una revisión narrativa con búsquedas sistemáticas en Redalyc, Google Scholar y PubMed, utilizando términos sobre competencia cultural, inequidades, pueblos indígenas y cáncer. Se seleccionaron y analizaron 41 estudios relevantes. **Resultados:** las comunidades indígenas enfrentan barreras geográficas, culturales y sistémicas en el acceso a la salud. La integración de prácticas tradicionales en oncología ha mostrado beneficios, como una mejor calidad de vida y satisfacción de los pacientes. Sin embargo, la competencia cultural de los profesionales de salud sigue siendo limitada, requiriendo capacitación y reformas para superar el escepticismo y la falta de recursos. **Conclusiones:** un modelo de salud intercultural

* **Autor para correspondencia:** Angela Zambrano. Departamento de Hematología y Oncología Clínica, Fundación Valle del Lili. Universidad Icesi

Correo electrónico: angela.zambrano@fvl.org.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.705>

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/>

es vital para reducir inequidades y promover la colaboración entre sistemas médicos. Se recomienda capacitar a profesionales, implementar políticas inclusivas y garantizar la participación activa de las comunidades indígenas para mejorar los resultados en salud.

Palabras Clave: competencia cultural; inequidad en salud; pueblos indígenas; cáncer.

Abstract

Introduction: Traditional medicine plays a vital role in the cultural identity and health of Indigenous communities, offering a holistic approach that connects body, mind, spirit, and environment. However, its integration with Western medicine faces challenges due to monocultural approaches and limited recognition of Indigenous perspectives. **Objectives:** To analyze how traditional and Western medical practices intersect in cancer management, focusing on their integration and healthcare professionals' perceptions. **Methods:** A narrative review was conducted using systematic searches in Redalyc, Google Scholar, and PubMed, with terms related to cultural competence, health inequities, Indigenous peoples, and cancer. Forty-one relevant studies were selected and analyzed. **Results:** Indigenous communities face systemic geographic, cultural, and structural barriers to accessing healthcare. Integrating traditional practices into oncology care has shown benefits, including improved quality of life and patient satisfaction. However, healthcare professionals lack cultural competence, highlighting the need for training and policy reforms to address skepticism and resource limitations. **Conclusions:** An intercultural health model is essential to reduce inequities and foster collaboration between medical systems. Recommendations include training healthcare professionals, implementing inclusive policies, and ensuring active participation of Indigenous communities to enhance health outcomes.

Keywords: cultural competence; health inequity; indigenous peoples; cancer.

Introducción

La medicina ancestral/tradicional dentro de las comunidades indígenas se configura como un pilar fundamental de su identidad cultural y bienestar.¹ Estos sistemas médicos han evolucionado a lo largo de siglos en respuesta a las necesidades de salud específicas de estas comunidades, arraigándose profundamente en sus cosmovisiones y prácticas espirituales. La medicina ancestral se basa en conocimientos transmitidos oralmente y en la observación empírica de la naturaleza, las plantas, los animales y los patrones climáticos.^{1,2}

La medicina ancestral es apreciada por su enfoque holístico, que considera la conexión entre cuerpo, mente, espíritu y entorno.¹ Para las comunidades indígenas, la medicina ancestral constituye un recordatorio palpable de su herencia cultural y una forma de empoderamiento en su propia salud y bienestar;³ la salud se entiende desde una perspectiva más amplia en la cual se vinculan las emociones, el diálogo y la escucha durante el proceso de cura.⁴

Por otra parte, el sistema de salud occidental puede tener opiniones diversas sobre la medicina ancestral. Mientras algunos profesionales de la salud pueden considerarla una forma

legítima y complementaria de atención médica, otros pueden mostrar escepticismo debido a la falta de evidencia científica. La falta de comprensión acerca de los principios y prácticas de la medicina ancestral también puede generar malentendidos y prejuicios.² Sin embargo, en los últimos años ha surgido un creciente reconocimiento de la importancia de la medicina ancestral, como parte de la diversidad del patrimonio médico y cultural de un país.³

En América Latina habitan alrededor de 800 pueblos indígenas⁵ y, a pesar del reconocimiento de la diversidad cultural en la región, los servicios de atención en salud han sido diseñados desde un enfoque monocultural.^{6,7} Como resultado de esto, la medicina occidental y la medicina tradicional de los pueblos originarios han estado separadas ante el reto que representa atender la salud de las comunidades. Los intentos por integrarlas se han traducido en procesos de subordinación de la medicina de los pueblos originarios, lo cual no contribuye al fortalecimiento de sus saberes⁸ ni a la superación de la inequidad en el acceso a la salud de las comunidades indígenas.

La literatura señala que las comunidades indígenas históricamente han contado con menos centros de salud en sus territorios,⁹ a causa de esto, las distancias que deben recorrer para recibir atención, los costos, la diferencia de lenguaje y de valores al interior de los centros de salud, se convierten en barreras que junto a la pobreza y a los bajos niveles educativos, afectan y acrecientan los problemas en salud de la población y su acceso a una atención de calidad.⁷

La integración exitosa de la medicina ancestral/tradicional en el sistema de salud requiere colaboración intersectorial y una adaptación cuidadosa.¹⁰ La colaboración entre profesionales de la salud occidental y médicos tradicionales es esencial para garantizar atención integral y bien fundamentada para los pacientes.²

La comunicación abierta y el respeto mutuo son esenciales para superar barreras culturales y asegurar que ambas partes se beneficien del intercambio de conocimientos.

En síntesis, el enfoque intercultural de la salud tiene como propósito transformar los servicios de salud para garantizar el acceso efectivo, la atención médica de calidad y la promoción de la participación de la población en las diferentes etapas de los proyectos en salud.¹¹ La participación de la comunidad en el modelo de salud intercultural es fundamental para el reconocimiento y la comprensión de su cosmovisión.¹²

Abordar los aspectos biológicos, ecológicos, sociales, culturales y emocionales de manera holística permite aprovechar los beneficios de ambas tradiciones médicas en beneficio del bienestar de todas las poblaciones. En ese sentido, este documento busca ahondar en la producción científica generada sobre las formas como se articulan las prácticas medicinales tradicionales y occidentales para el manejo del cáncer.⁴

El objetivo de esta revisión narrativa es indagar acerca de la relación entre el conocimiento tradicional y las prácticas de salud de diferentes culturas y las perspectivas modernas de tratamiento y cuidado del cáncer, con el fin de identificar estrategias interculturales que puedan enriquecer la atención oncológica. Esto, en el marco del desarrollo de un proyecto de tesis doctoral sobre el manejo del cáncer en comunidades indígenas en Colombia.

Materiales y métodos

Para realizar esta revisión narrativa se adoptó un enfoque sistemático con el objetivo de identificar y analizar estudios relevantes que abordan la interacción entre la competencia cultural, la

inequidad en salud, los pueblos indígenas y el cáncer.

Se empleó el operador de búsqueda “competencia cultural AND inequidades en salud AND pueblos indígenas AND cáncer” en Redalyc, [“Competencia cultural” AND “inequidades en salud” AND “pueblos indígenas” AND “cáncer”] en Google Scholar y “*traditional medicine AND cancer AND integrative medicine*” en PubMed. Esta combinación de términos fue seleccionada para capturar la intersección de estas áreas temáticas críticas, asegurando que los estudios identificados fueran pertinentes para la pregunta de investigación.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión:

- Idiomas: español e inglés.
- Ámbito geográfico: mundial
- Temas: abordaje simultáneo de la competencia cultural, inequidades en salud, pueblos indígenas y el cáncer.

La búsqueda en español arrojó 92 resultados en Redalyc, 29 resultados en Google Scholar y 0 resultados en PubMed. Cada artículo fue sometido a una revisión preliminar basada en la lectura de sus resúmenes. En cuanto a la búsqueda en inglés se encontraron 77 registros y se incluyeron 21 documentos.

Después de la revisión de los resúmenes, se seleccionaron 41 estudios que cumplieran de manera integral con los criterios de inclusión. Estos se caracterizaron por su enfoque directo en las intersecciones de interés y proporcionaron insights significativos sobre las dinámicas de competencia cultural, inequidad en salud, pueblos indígenas y el manejo o prevención del

cáncer en América Latina.

Los estudios seleccionados fueron sometidos a un análisis detallado, extrayendo los hallazgos más relevantes en metodologías y conclusiones. Se buscó identificar patrones, temas comunes, así como diferencias significativas en los enfoques y resultados.

Resultados

La presente investigación sintetiza los hallazgos de diversos estudios centrados en la interacción entre los sistemas de salud y los pueblos indígenas, destacando la influencia de múltiples factores en la atención sanitaria y la necesidad de estrategias interculturales. En el Anexo 1 se listan los documentos incluidos. Los resultados se presentan en torno a dos grandes bloques: interculturalidad en los sistemas de salud y la medicina tradicional como elemento cultural.

Interculturalidad en los sistemas de salud

La integración de la medicina tradicional en los sistemas de salud biomédicos sigue siendo un desafío global. La literatura revisada resalta diversas barreras que dificultan esta integración, entre ellas, la falta de reconocimiento institucional, la escasez de financiamiento y la ausencia de protocolos claros para la colaboración entre profesionales de la salud y practicantes de la medicina tradicional.

La política de salud y programas específicos, en Chile, han creado un imaginario de igualdad entre los saberes médicos, ocultando la participación del Estado en la perpetuación de asimetrías y subordinaciones, especialmente en el contexto del neoliberalismo. Esto refleja una desconexión entre las políticas públicas y la

realidad vivida por los pueblos originarios.¹³ El diseño de los servicios de salud, predominantemente monoculturales, genera barreras significativas para los grupos minoritarios, y factores como la distancia a los centros de salud, los costos, diferencias idiomáticas, y valores culturales se suman a determinantes sociales como la pobreza y la educación, impactando negativamente en la salud de estas comunidades.^{7,14}

La integración de prácticas de salud tradicionales en el tratamiento y cuidado del cáncer es factible y puede ser beneficiosa. Se encontraron ejemplos de clínicas y hospitales que incorporan asesores de medicina tradicional en sus equipos de oncología, permitiendo que los pacientes reciban una atención más personalizada y culturalmente adecuada. Esta integración ha mostrado potencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes, aumentar su satisfacción con la atención recibida y, en algunos casos, complementar la eficacia de los tratamientos convencionales.⁴

Los profesionales carecen de capacitación específica en interculturalidad y desconocen la cultura de las comunidades indígenas locales. Además, no existe un enfoque culturalmente adaptado en la atención, lo que lleva a una percepción negativa por parte de las comunidades indígenas sobre los servicios recibidos. Estos hallazgos subrayan la necesidad de desarrollar competencias interculturales en los profesionales de salud y de implementar estrategias que integren el conocimiento cultural en la atención sanitaria.¹⁵⁻¹⁷ Las enfermeras enfrentan diversos desafíos al brindar cuidado a pacientes indígenas, tales como barreras lingüísticas, diferencias culturales y limitaciones en los recursos disponibles. Ellas describieron su experiencia como un proceso complejo que requiere adaptaciones culturales, estrategias de persuasión y el uso de recursos comunitarios para facilitar la comunicación. Además, se destacó la importancia de construir relaciones de confi-

anza con los pacientes indígenas,¹⁸ es decir que los casos exitosos dependen de la gestión de los profesionales, más que por el efecto de las políticas en salud.¹⁴

Se identifican desafíos como la resistencia al cambio por parte de profesionales biomédicos y las comunidades indígenas, y el riesgo de “folklorización” de las medicinas tradicionales, sin un verdadero reconocimiento de su valor. Además, se enfatiza en la importancia de la competencia cultural y lingüística en los servicios de salud, así como en la necesidad de participación de las comunidades en la gestión de su salud. Se concluye que, para lograr una atención sanitaria equitativa y eficaz, es fundamental integrar la interculturalidad de manera efectiva en las políticas de salud, garantizando que todos los ciudadanos, independientemente de su origen, tengan acceso a servicios de calidad.^{19,20}

Cabe resaltar que las percepciones de los profesionales de la salud occidental son diversas. Mientras que algunos profesionales ven el valor de incorporar prácticas tradicionales y están abiertos a aprender y colaborar con curanderos tradicionales, otros mantienen una postura escéptica o desconocen el potencial de estas prácticas. La investigación identificó la necesidad de una mayor educación y capacitación en interculturalidad para los profesionales de la salud, lo que podría facilitar una mayor apertura y colaboración entre las distintas modalidades de atención médica.²¹

Varios estudios han identificado que los pacientes con enfermedades crónicas, particularmente cáncer, tienden a combinar tratamientos convencionales con prácticas tradicionales. En Australia, ha sido incorporada la oncología integrativa de manera limitada en hospitales, principalmente a través de terapias complementarias como masajes y apoyo psicológico, aunque la falta de financiamiento y la resistencia institucional limitan su expansión.²² De manera similar, si bien en Pakistán la satisfacción con

la medicina tradicional sigue siendo alta entre los pacientes con cáncer, la percepción de su efectividad es menor en comparación con la medicina alopática, lo que refleja una coexistencia más que una integración efectiva.²³

En otros contextos, la medicina tradicional representa el primer punto de contacto de los pacientes con el sistema de salud, lo que sugiere una oportunidad para mejorar la detección temprana de enfermedades. En Taiwán, la combinación de la medicina china tradicional y la medicina occidental en pacientes con cáncer responde a patrones culturales y a la especialización percibida en cada enfoque. Sin embargo, la falta de regulación y de mecanismos de referencia formal, dificulta su integración efectiva.²⁴ En el mismo sentido, Trimble y Rajaraman enfatizan en la necesidad de establecer canales de comunicación y colaboración entre los sistemas médicos, destacando que la formación en competencia cultural para los profesionales de la salud podría mejorar la atención y reducir las tensiones entre ambos modelos.²⁵

En el caso de Sudáfrica, la medicina tradicional basada en el uso de plantas medicinales se mantiene como una práctica extendida entre la población. Sin embargo, la falta de reconocimiento por parte del sistema de salud impide su adecuada integración en los servicios médicos, lo que genera desconfianza en los pacientes y limita su acceso a terapias complementarias efectivas.²⁶

En la misma línea, las diferencias culturales en la toma de decisiones pueden generar conflictos en la atención oncológica, especialmente en pacientes de Asia, donde las familias suelen desempeñar un papel central en la determinación de los tratamientos;²⁷ aunque se destaca la importancia de la personalización del tratamiento mediante la combinación de terapias convencionales con enfoques culturales específicos.²⁸ En África, la integración de la medicina tradi-

cional en el tratamiento del cáncer se enfrenta a barreras como la falta de estandarización y la escasez de regulación. Sin embargo, modelos colaborativos han demostrado ser prometedores para mejorar la accesibilidad a la atención médica en comunidades rurales.²⁹ En esa línea se destacan las experiencias de Sudáfrica, donde, aunque existen colaboraciones informales como educación en salud y provisión de insumos médicos para sanadores tradicionales, la falta de reconocimiento formal y la desconfianza entre médicos y sanadores obstaculizan una integración efectiva.^{30,31}

Medicina tradicional como elemento cultural

Se encontró también que la medicina tradicional y ancestral es preferida y considerada más legítima por las comunidades indígenas, en contraste con la medicina occidental. Sin embargo, existe una falta de comprensión y reconocimiento por parte de los organismos estatales de salud sobre las cosmovisiones indígenas, especialmente en temas como el control de la natalidad.⁴

La revisión reveló una rica diversidad en las percepciones y prácticas asociadas al tratamiento y cuidado del cáncer en comunidades, con un fuerte trasfondo de medicina tradicional. Muchas de estas comunidades ven el cáncer no solo como una enfermedad física, sino como una condición con profundas implicaciones emocionales y espirituales. En este contexto, las prácticas de salud tradicionales a menudo enfatizan un enfoque holístico, que incluye la sanación espiritual, el uso de hierbas medicinales y rituales de curación. Aunque estas prácticas difieren significativamente de los métodos convencionales de tratamiento del cáncer, en algunos casos se observó una coexistencia y complementariedad con los enfoques modernos, especialmente en lo que respecta al apoyo emocional y espiritual de los pacientes.^{6,12}

En el contexto de la pandemia originada por el COVID-19, se observó que comunidades originarias evitaron los servicios médicos convencionales por temor al contagio, optando por la medicina tradicional, lo que subraya la desconfianza hacia el sistema de salud y la marginación socioeconómica.³² Además, se identificó una relación entre las emociones y el desarrollo de enfermedades orgánicas, como el cáncer, en pacientes indígenas. El miedo, la ansiedad y el estrés se vinculan con la progresión de patologías, resaltando la necesidad de un enfoque holístico en la atención médica que considere aspectos emocionales y culturales.³³

La interculturalidad en salud se presenta como un enfoque crucial para abordar las desigualdades en el acceso y calidad de la atención sanitaria en contextos culturalmente diversos. Las prácticas tradicionales ofrecen beneficios emocionales y sociales para los pacientes, aunque su integración con la biomedicina enfrenta barreras significativas debido a la falta de comunicación y colaboración efectiva entre ambos sistemas.³⁴

Otros autores identifican como obstáculos el desconocimiento cultural y las dificultades regulatorias que impiden el desarrollo de la oncología integrativa, proponiendo estrategias multifacéticas que incluyan educación comunitaria y capacitación profesional.³⁵ La integración basada en evidencia entre la medicina tradicional y la alopática puede mejorar los resultados clínicos y la confianza de los pacientes en los servicios de salud,²⁵ y la colaboración efectiva requiere respeto mutuo y reconocimiento de los sistemas de conocimiento, aunque las dinámicas de poder y el escepticismo representan desafíos persistentes.³⁶

El papel de la medicina tradicional en la atención sanitaria no se limita a la dimensión terapéutica, sino que también cumple funciones emocionales, espirituales y sociales. En Malasia, los sanadores tradicionales no solo ofrecen tratamientos a

base de hierbas, sino que proporcionan apoyo emocional, guía espiritual y cuidados paliativos a los pacientes con cáncer. Esta multifuncionalidad sugiere que la integración de estos actores en los sistemas de salud podría mejorar la adherencia a los tratamientos y la calidad de vida de los pacientes.³⁶ En el ámbito de la oncología integrativa, la medicina china ha sido utilizada en Canadá como un enfoque complementario para el tratamiento del cáncer. Su filosofía holística, basada en el equilibrio del cuerpo y la mente, ha mostrado beneficios en el control de síntomas y en la mejora del bienestar emocional de los pacientes.³⁷

En cuanto a los cuidados paliativos, se ha identificado que en Ghana la integración de estos servicios en el sistema de salud es limitada debido a barreras institucionales, económicas y socioculturales. La literatura sugiere que incluir estos servicios en los sistemas de seguro de salud y capacitar a los profesionales en enfoques culturalmente sensibles podría mejorar su aceptación y eficacia.³⁸

En síntesis, la medicina tradicional no solo es vista como un sistema terapéutico, sino también como una parte fundamental de la identidad cultural de muchas comunidades. Por ejemplo, el uso de plantas medicinales en el tratamiento del cáncer no solo responde a una necesidad médica, sino que también refuerza el sentido de autonomía y continuidad cultural de las poblaciones que la practican.²⁶ Esta conexión entre medicina y cultura sugiere que su exclusión de los sistemas de salud puede generar desconfianza en los servicios biomédicos y reducir la adherencia a los tratamientos convencionales.

Conclusiones

La presente revisión de literatura evidencia que la integración de la medicina tradicional en los sistemas de salud biomédicos sigue siendo un

desafío global, influenciado por factores estructurales, culturales y políticos. Si bien existe un reconocimiento creciente de la importancia de los saberes ancestrales en la atención médica, la falta de marcos regulatorios y la persistencia de enfoques monoculturales limitan su implementación efectiva en contextos formales de salud.

Los hallazgos destacan que la medicina tradicional no solo desempeña un papel terapéutico, sino que también cumple funciones emocionales, espirituales y sociales dentro de las comunidades indígenas. Su uso se mantiene debido a su accesibilidad, su alineación con las creencias locales y su enfoque holístico de la salud. No obstante, su reconocimiento en los sistemas biomédicos sigue siendo parcial, lo que genera barreras en la colaboración entre sanadores tradicionales y profesionales de la salud occidental. La falta de formación en competencia intercultural y la ausencia de mecanismos de articulación entre ambos sistemas, refuerzan la segregación de estas prácticas, en lugar de favorecer su complementariedad.

En el ámbito oncológico, los estudios revisados evidencian que muchos pacientes recurren simultáneamente a la medicina tradicional y a la convencional. Se ha documentado que la combinación de ambas prácticas puede mejorar la adherencia a los tratamientos y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la integración efectiva requiere abordar desafíos como la estandarización de los tratamientos tradicionales, la validación científica de su eficacia y la garantía de su seguridad.

Las experiencias de distintos países reflejan que los modelos de oncología integrativa pueden ser una vía viable para articular ambas prácticas médicas. No obstante, el éxito de estas iniciativas depende de la implementación de políticas públicas inclusivas, la capacitación en competencia cultural de los profesionales de salud y la participación activa de las comuni-

dades indígenas en la toma de decisiones sanitarias. Además, se requiere mayor investigación para comprender las dinámicas de colaboración y los efectos de la medicina tradicional en el tratamiento del cáncer, con el fin de desarrollar estrategias basadas en evidencia para su integración en los sistemas de salud.

En conclusión, los sistemas de salud requieren una transformación que permita la convergencia de la medicina tradicional y la biomédica a través de un enfoque intercultural. La implementación de modelos de salud inclusivos y colaborativos puede contribuir a reducir inequidades, mejorar el acceso a la atención médica y garantizar que los servicios de salud sean culturalmente pertinentes. Para lograrlo, es imprescindible el diálogo entre actores de ambos sistemas, el respeto mutuo y la generación de marcos normativos que regulen y promuevan la complementariedad de estos enfoques terapéuticos.

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

Angela Zambrano colaboró en la adquisición y análisis de la información, y con la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Andrés Pérez colaboró en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis de la información, la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Lina Marcela Galvis colaboró con la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Biografía de autores

Angela Zambrano. Médica Internista, Fellow de Hematología y Oncología, Estudiante de Doctorado en Salud.

Andrés Pérez. Sociólogo, Magíster en Salud Pública.

Lina Marcela Galvis. Médica.

Referencias

1. Smith LT. Decolonizing Methodologies. 3rd ed. New York: Blomsbury Academic; 2022.
2. Bodeker G, Kronenberg F. A public health agenda for traditional, complementary, and alternative medicine. *Am J Public Health* [Internet]. 2002;92(10):1582-1591. Disponible en: <https://doi.org/10.2105/ajph.92.10.1582>
3. Reid P, Robson B. Understanding health inequities. In: *State of the Māori Nation: Twenty-First Century Issues in Aotearoa*. Otago University Press; 2007. [Internet]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/265754486_Understanding_Health_Inequities
4. Patiño Suaza AE, Sandín Vásquez M. Diálogo y respeto: bases para la construcción de un sistema de salud intercultural para las comunidades indígenas de Puerto Nariño, Amazonas, Colombia. *Salud Colect* [Internet]. 2014;10(3):379-396. Disponible en: <https://doi.org/10.18294/sc.2014.400>
5. Comisión Económica para América Latina y el Caribe-CEPAL. [Internet]. *Panorama Social de América Latina 2014*. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/publicaciones/37626-panorama-social-america-latina-2014>
6. Casasa García P. Cuidados culturales de los pueblos originarios y salud intercultural. *Rev NuestrAmérica* [Internet]. 2021;9(17). Disponible en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6371715>
7. Cortés-García CM. Etnicidad y salud. Una reconceptualización necesaria. *Rev Cienc Salud* [Internet]. 2020;18(1):6-9. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/562/56262799001/>
8. Gavilán V, Vigueras P, Parra M, et al. La sociedad y la cultura andina contemporánea: estudio de los saberes para la salud y la enfermedad en los pueblos originarios del norte de Chile. *Rev Indias* [Internet]. 2011;71:571-600. Disponible en: <https://doi.org/10.3989/revindias.2011.019>
9. Martínez-Hernández A. Acerca de la producción de un sujeto crítico. En: Menéndez Spina E, Madariaga Araya C, Oyarce Pisani A, Martínez-Hernández A. *Antropología médica modelos, articulaciones y exclusiones*. 1ª Ed. Editorial Chile: ContraCorriente; 2023 [Internet]. p. 21-24. Disponible en: <https://acortar.link/MTkoSu>
10. World Health Organization. [Internet]. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. [Consultado 2 may 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-direct/9789241506096>
11. Maya AP, Sánchez MC. De eso que se ha llamado interculturalidad en salud: un enfoque reflexivo. *Rev Univ Ind Santander Salud* [Internet]. 2018;50(4):366-384. Disponible en: <https://doi.org/10.18273/revsal.v50n4-2018010>
12. Salazar L, Benavides M, Valencia S. Papel de la interculturalidad en el control del cáncer en pueblos indígenas. *Rev Investig Andina* [Internet]. 2018;20(36):123-143. Disponible en: <https://doi.org/10.33132/01248146.973>
13. Piñones Rivera CP, Mansilla Agüero M, Arancibia Campos R. El imaginario de la horizontalidad como instrumento de subordinación:

- la Política de Salud pueblos indígenas en el multiculturalismo neoliberal chileno. *Saúde E Soc* [Internet]. 2017;26(3):751-763. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0104-12902017169802>
14. Chavira Razo LG. Política de Interculturalidad en Salud: Evaluación Cualitativa de la Implementación de Competencias Culturales. Tesis de Maestría. Instituto Nacional de Salud Pública; [internet] 2013. Disponible en: <http://catalogo.espm.mx/files/tes/053702.pdf>
15. Vargas González EY. Visiones del grupo interdisciplinario de salud de una IPS-I del municipio de Chaparral Tolima sobre las acciones de promoción, prevención y atención en salud que se realizan en las comunidades indígenas. Tesis de Pregrado. [internet] [consultado 11 ago 2024]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/4030>
16. Rodríguez Gómez V. Competencia cultural del personal de salud en atención primaria con grupos culturalmente diversos, Bogotá DC. Tesis de Maestría. [internet] [consultado 10 ago 2024]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/63695>
17. Orozco Castillo L. Competencia cultural en profesionales de enfermería en salud pública cuando cuida a la población indígena y la percepción de ambos frente al cuidado realizado y recibido. [internet]. PhD Thesis. 2017. [consultado 10 ago 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.15446/av.enferm.v37n1.68513>
18. Rojas JG. Significado de la experiencia de cuidar a pacientes indígenas en las salas de hospitalización del Departamento de Antioquia-Colombia. [Internet] [consultado 10 ago 2024]. Disponible en: https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/24158/1/Juan_Guillermo_Rojas.pdf
19. Fernández Juárez G. Claroscuros de la salud intercultural en América Latina. *Nuevo Mundo Mundos Nuevos* [Internet]. 2011. [consultado 31 mar 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.4000/nuevomundo.61188>
20. Velásquez-Jiménez CM, Sarmiento MI, Vargas S, et al. Estrategia educativa intercultural para la prevención del cáncer de cuello cérvico uterino en el resguardo de Paujil, Amazonia Colombiana. *Rev UDCA Act. & Div. Cient* [Internet]. 2022;25(Supl.1):e2159. Disponible en: <https://doi.org/10.31910/rudca.v25.nsopl.1.2022.2159>
21. Menéndez EL. De omisiones especializadas: la biomedicina como parte intrínseca de la vida de los pueblos originarios. *Salud Colect* [Internet]. 2023;19:e4539. Disponible en: <https://doi.org/10.18294/sc.2023.4539>
22. Smith C., Hunter J., Delaney G., et al. Integrative oncology and complementary medicine cancer services in Australia: findings from a national cross-sectional survey. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2018;18:289. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2357-8>
23. Tovey P., Broom A., Chatwin J., Hafeez Muhammad, M. S. Ahmad Salma. Patient Assessment of Effectiveness and Satisfaction With Traditional Medicine, Globalized Complementary and Alternative Medicines, and Allopathic Medicines for Cancer in Pakistan. *Integr Cancer Ther* [Internet]. 2005;4(3):242-248. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1534735405279600>
24. Wang SY, Windsor C, Yates P. The process and patterns of combining the use of Traditional Chinese Medicine and Western medicine in Taiwanese people with cancer. *J Nurs Educ Pract* [Internet]. 2012;2(4):134-144. Disponible en: <https://doi.org/10.5430/jnep.v2n4p134>
25. Trimble E., Rajaraman P. Integrating Traditional and Allopathic Medicine: An Opportunity to Improve Global Health in Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* [Internet].

- 2017;52:lgx011 Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgx011>
26. Xego S., Kambizi L., Nchu Felix. Recognising the impact of traditional herbal medicine in managing cancer: The South African context. *J Med Plants Econ Dev* [Internet]. 2021;5(1):a121. Disponible en: <https://doi.org/10.4102/jomped.v5i1.121>
 27. J. Ong K., F. Back Michael, J. Lu Jiade, Shakespeare T., Wynne C. Cultural attitudes to cancer management in traditional South-East Asian patients. *Australas Radiol* [Internet]. 2002;46(4):370-374 Disponible en: <https://doi.org/10.1046/J.1440-1673.2002.T01-1-01085.X>
 28. Ben-Arye E., Cassileth B., Heusser P., Afifi F., Saad B., Selvan S. Complementary and Integrative Oncology in the Cross-Cultural Region of the Middle East and South Asia. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2012;940961:3. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2012/940961>
 29. Nambi NH. Traditional Cancer Treatments in West Africa: Historical Practices, Current Approaches, and Future Directions. *Res Output J Biol Appl Sci* [Internet]. 2024;4(2):5-10. Disponible en: <https://doi.org/10.59298/rojbas/2024/42510>
 30. Mutale W., T. M, Ryan GW, Elise MC, C. A. Integrating Traditional Healers into the Health Care System: Challenges and Opportunities in South Africa. *Med J Zambia* [Internet]. 2020;47(4):305-312. Disponible en: <https://doi.org/10.55320/mjz.47.4.124>
 31. Muller A., Steyn M. Culture and the feasibility of a partnership between westernized medical practitioners and traditional healers. *Society in Transition* [Internet]. 1999;30(2):142-156. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10289852.1999.10520179>
 32. Juárez Herrera y Cairo LA, Maqueo Chew AG, Fierro Fimbres NG, Aguayo Patrón SV, Jiménez Castillo EM. Pandemia, diagnóstico comunitario, activos para la salud y detección de cáncer cervicouterino en pueblos originarios. Un estudio en Sonora. *Región Soc* [Internet]. 2023;35:e1672. Disponible en: <https://doi.org/10.22198/rys2023/35/1672>
 33. Varela Vega CG. Cáncer de estómago – páncreas. En defensa de la vida ante la cultura de la competencia. *Rev Latinoam Estud Sobre Cuerpos Emociones Soc* [Internet]. 2018;10(27):21-37. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/2732/273267157003/>
 34. Mugerwa FN. Utilization of Traditional Healing Practices for Cancer Treatment: Benefits, Risks, and Integration with Modern Medicine. *Res Output J Biol Appl Sci* [Internet]. 2024;4(1):5-11. Disponible en: <https://doi.org/10.59298/rojbas/2024/41511>
 35. Ming HK, L. H, A. L, et al. Integrative oncology in cancer care – implementation factors: mixed-methods systematic review. *BMJ Support Palliat Care* [Internet]. 2024;14:e183-e199. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/spcare-2022-004150>
 36. Merriam S., Muhamad M. Roles traditional healers play in cancer treatment in Malaysia: implications for health promotion and education. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2013;16(6):3593-3601. Disponible en: <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.6.3593>
 37. Raimond W, C. S, S. MS. Integration of Chinese medicine into supportive cancer care: a modern role for an ancient tradition. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2001;27(4):235-246. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/CTRV.2001.0227>
 38. Okyere J., Kissah-Korsah K. Barriers to the integration of palliative care in Ghana: evidence from a tertiary health facility. *Palliat Care Soc Pract* [Internet]. 2023;17. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/26323524231179980>

Relación clínica entre *helicobacter pylori* y la púrpura trombocitopénica inmune: revisión de tema

Clinical relationship between *helicobacter pylori* and immune thrombocytopenic purpura: a topic review

» Damary Jaramillo-Aguilar ¹



» Rubén Darío Mosquera Monroy ²



» Jhony Alejandro Díaz Vallejo ^{2,3}



» Wendy Dayanna Cuji Galarza ¹



¹ Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

² Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

³ Grupo de Investigación en Nutrición, Metabolismo y Seguridad Alimentaria, Manizales, Colombia

Recibido 27 de agosto de 2024; aceptado 26 de marzo de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.716>

Resumen

Se realizó una revisión temática acerca de los aspectos fisiopatológicos, características clínicas y diagnóstico que fundamentan la relación entre *Helicobacter pylori* (HP) y la púrpura trombocitopénica inmune (PTI). Mecanismos como el mimetismo molecular y la modulación de la actividad fagocítica han sido propuestos para explicar esta asociación. El diagnóstico de PTI implica una evaluación detallada que considera la historia clínica y pruebas de laboratorio específicas. A pesar de los avances, persisten desafíos en la comprensión de estos mecanismos y en el desarrollo de tratamientos efectivos y personalizados para los pacientes.

Palabras clave: trombocitopenia; *helicobacter pylori*; diagnóstico clínico; protocolos clínicos.

* **Autor para correspondencia:** Jhony Alejandro Díaz. Grupo de investigación en Nutrición, Metabolismo y Seguridad Alimentaria, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Correo electrónico: alejandrodiazval@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.716>

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

A thematic review was conducted on the pathophysiological aspects, clinical characteristics, and diagnostic criteria underlying the relationship between *Helicobacter pylori* (HP) and Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). Mechanisms such as molecular mimicry and the modulation of phagocytic activity have been proposed to explain this association. The diagnosis of ITP requires a comprehensive evaluation, including a detailed medical history and specific laboratory tests. Despite recent advances, challenges remain in understanding these mechanisms and in developing effective, personalized treatments for patients.

Keywords: thrombocytopenia; *helicobacter pylori*; clinical diagnosis; clinical protocols.

Introducción

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (HP) es un bacilo gramnegativo en forma de espiral conocido por ser el agente causal principal de diversas enfermedades del tracto gastrointestinal superior.¹⁻³ Más del 50 % de la población mundial está infectada por *H. pylori*; su prevalencia es significativamente mayor en países en desarrollo, donde factores como condiciones sanitarias deficientes, hacinamiento, acceso limitado a agua potable y menor uso de antibióticos favorecen su transmisión, como es el caso de las regiones de América Latina y el Caribe y Asia Sahariana.⁴ Los factores de riesgo incluyen condiciones socioeconómicas desfavorables, alta densidad poblacional y consumo de agua contaminada con heces de individuos infectados.⁵⁻⁸

Además de sus efectos gastrointestinales, algunos estudios han vinculado la infección por *H. pylori* con el desarrollo de condiciones fuera del tracto gastrointestinal, como anemia por déficit de hierro, deficiencia de vitamina B12, síndrome metabólico, diabetes, enfermedad de Alzheimer y enfermedad coronaria.⁹⁻¹²

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es otra enfermedad que múltiples investigaciones han asociado con *H. pylori*. Se ha observado que

en pacientes con PTI e infección por *H. pylori*, el recuento de plaquetas aumenta después de la erradicación bacteriana;¹³⁻¹⁶ sin embargo, los resultados varían. En algunos casos, el recuento plaquetario no mejora tras la erradicación de *H. pylori*. Por ejemplo, países como Japón e Italia muestran una alta tasa de mejora en el recuento plaquetario, en contraste con los Estados Unidos y el resto de Europa.¹⁷

La PTI es un trastorno hematológico autoinmune en el cual el número de plaquetas está disminuido por su destrucción, así como hay un deterioro en la producción de megacariocitos dentro de la médula ósea.¹ El diagnóstico se basa en un recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/L$; puede presentarse de manera aguda cuando la duración es hasta tres meses, persistente de tres a doce meses o crónica cuando es mayor a doce meses.¹⁸ El origen es primario cuando no hay una causa subyacente o es secundaria a diferentes etiologías como pueden ser infección, enfermedad autoinmune o neoplásica.¹⁹

La incidencia de la PTI es de 2.7 casos por cada 100.000 personas aproximadamente en la población adulta, y de 5 casos por cada 100.000 personas en pacientes pediátricos y es más prevalente en el sexo femenino con 1.7 casos por cada hombre.^{15,20-22}

La variabilidad en la respuesta al tratamiento

podría estar influenciada por diferencias genéticas, características de la cepa de *H. pylori* y factores ambientales y dietéticos que podrían afectar la respuesta inmune del huésped. Estos hallazgos subrayan la complejidad de la relación entre *H. pylori* y las enfermedades sistémicas, destacando la necesidad de realizar estudios adicionales para comprender mejor estos mecanismos y optimizar los enfoques terapéuticos.

De acuerdo con lo anterior, el objetivo de este artículo es revisar los principales aspectos fisiopatológicos, clínicos y paraclínicos a la hora de abordar los aspectos más relevantes, en la relación existente entre la infección por HP y la PTI.

Materiales y métodos

Para esta revisión temática se aplicó la metodología propuesta por Gómez Luna *et al.* en 2014, que consiste en una revisión integrativa de la literatura en cuatro pasos 1) definición del problema, 2) búsqueda de la información, 3) organización de la información y, 4) análisis de la información.²³

Durante el periodo comprendido entre noviembre y diciembre de 2024, se consultaron artículos científicos escritos en inglés y español, publicados revistas científicas entre 2004 y 2024 en las bases de datos científicas PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando palabras clave a partir de los Descriptores de Salud (DeCs-MeSH). Se establecieron como criterios de inclusión: artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos controlados aleatorizados y guías de práctica clínica publicados en los últimos veinte años, que abordaran la relación entre PTI y HP en aspectos de fisiopatología, características clínicas y de diagnóstico. Una vez revisados los artículos completos, se analizaron un total de 72 artículos que cumpli-

eron con todos los criterios de selección.

Para organizar la información, se elaboró una matriz de análisis documental en Excel, en la que se categorizaron las ideas principales, permitiendo así identificar los aspectos más relevantes de los hallazgos. Finalmente, se consolidaron los principales resultados, agrupados por categorías, para el desarrollo del tema.

Desarrollo del tema

A la hora de presentar la temática de la revisión se consideró fundamental, primero, describir los principales mecanismos fisiopatológicos identificados para explicar cómo el HP induce a la PTI, seguido de los aspectos clave para el diagnóstico clínico de la PTI, incluyendo la clasificación de la PTI en relación con diferentes características. Se consideró de importancia precisar las diferencias en la semiología de las lesiones como equimosis, hematomas y otras, y los parámetros de laboratorio. Finalmente, se presenta el protocolo de diagnóstico y los aspectos relacionados con la erradicación de HP y sus efectos en la PTI.

Resultados

Se ha investigado la posible relación entre la infección por *Helicobacter pylori* (HP) y la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), una enfermedad autoinmune caracterizada por la destrucción acelerada de plaquetas. Esta revisión temática aborda los aspectos fisiopatológicos, clínicos y diagnósticos que sustentan dicha relación, así como la posible implicación terapéutica de la erradicación de HP en pacientes con PTI.

A partir de la revisión realizada se pudo determinar que la relación entre la infección por *H. pylori* y la PTI ha sido ampliamente documen-

tada en estudios de diversos países, llegando al punto en que las guías de tratamiento para la PTI en regiones con alta prevalencia de HP, como Japón, recomiendan la erradicación de la bacteria como parte del manejo terapéutico.²⁴⁻²⁶

En términos epidemiológicos, no se ha demostrado que la tasa de infección por HP en pacientes con PTI sea mayor que en la población general. Además, la asociación entre HP y PTI no muestra diferencias significativas según el sexo en los grupos etarios estudiados.²⁸⁻³² En población pediátrica, la prevalencia de la infección por HP en pacientes con PTI varía; algunos estudios reportan una mayor prevalencia de HP en estos pacientes comparados con la población sana, mientras que en otros no se ha observado esta asociación.³³⁻³⁵ Respecto a la edad, se ha observado que los pacientes con PTI e infección por HP suelen ser significativamente mayores que aquellos con PTI no infectados,³⁶ reflejando la tendencia general de aumento de la prevalencia de HP con la edad en la población general.³⁷

En cuanto a las características clínicas como la duración de la PTI, el recuento inicial de plaquetas y la tendencia al sangrado, no se han encontrado diferencias significativas entre pacientes infectados por HP y no infectados.^{29-31,38} Estos hallazgos subrayan la complejidad de la relación entre HP y PTI, sugiriendo que otros factores, además de la presencia de la bacteria, podrían influir en la manifestación y severidad de la trombocitopenia en estos pacientes.

Desde el punto de vista de la fisiopatología son diferentes los mecanismos propuestos por los cuales el HP induce a la PTI. Entre los que se analizaron en la presente revisión se destacan: el mimetismo molecular, la modulación de la función fagocítica y la agregación plaquetaria, descritos a continuación.

Mimetismo molecular: el HP posee distintos genes que cumplen la función de codificar

factores de virulencia como la citoxina asociada al gen A (CagA), que es altamente antigénica e induce anticuerpos anti-CagA (Abs), los cuales son capaces de reaccionar de forma cruzada con el antígeno de superficie de plaquetas GPIIb/IIIa, generando inmunocomplejos y posteriormente la eliminación plaquetaria en el sistema retículo endotelial del huésped.³⁹ Algunos estudios han demostrado que los títulos de anticuerpos anti-CagA disminuyeron después de un tratamiento exitoso en pacientes con PTI asociada a HP.⁴⁰

Modulación de la actividad fagocítica: los monocitos de los seres humanos expresan dos tipos de FcγRII, un receptor activador, FcγRIIA y un receptor inhibidor, FcγRIIB.⁴¹ Un estudio prospectivo analizó las diferencias de estos receptores entre pacientes con PTI asociado a HP y aquellos con PTI negativos para HP. Se encontró que antes de iniciar tratamiento erradicador los pacientes con HP presentaban monocitos con una capacidad fagocítica mejorada y niveles más bajos del receptor inhibidor FcγRIIB, respecto a los pacientes negativos para HP. A las doce semanas de iniciado el tratamiento la expresión de FcγRIIB aumentó significativamente en los pacientes con HP y hubo respuesta plaquetaria; este aumento no se vio reflejado en los pacientes HP positivos pero que no tuvieron respuesta plaquetaria así como también con los HP negativos.⁴² El resultado de este estudio resalta la importancia de los monocitos y cómo su actividad o inactividad afecta la fisiopatología de la PTI asociada a HP.

Otros regímenes de tratamiento utilizados en la PTI como la inmunoglobulina intravenosa y las dosis altas de dexametasona, también han mostrado un cambio del receptor FcγRII en los monocitos hacia una mayor expresión del receptor inhibidor FcγRIIB.⁴³⁻⁴⁴

Agregación plaquetaria: la agregación plaquetaria es otro mecanismo propuesto como parte de la fisiopatología del PTI asociado a HP. Se plantea que debido a la interacción del factor

de von Willebrand unido al HP con antígenos de superficie plaquetaria (GPIb), se produce una mayor activación y eliminación de plaquetas en el sistema retículo endotelial del húsped.⁴⁵

Pautas para el diagnóstico de la PTI

El diagnóstico de la trombocitopenia es clínico. Este dependerá de los antecedentes tanto personales como familiares del paciente y de las características del cuadro de debut en términos de evolución y severidad. De tal forma, en el proceso diagnóstico y de abordaje de la trombocitopenia, es importante aclarar su etiología. A continuación, se describen algunas pautas a considerar.

Antecedentes: en todos los pacientes con trombocitopenia se debe realizar una historia clínica detallada y una exploración física completa, con la finalidad de identificar la etiología de dicha entidad. De tal forma, es importante tener en cuenta algunas características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de trombocitopenia.⁴⁶

Síntomas: aparte de los sangrados o hemorragias, el síntoma más frecuente entre los pacientes que debutan con trombocitopenia es la fatiga, seguida por trastornos depresivos

y ansiedad. Estos trastornos pueden afectar significativamente la calidad de vida del paciente e, incluso, requerir tratamiento.⁴⁷⁻⁴⁹

Signos: clínicamente, los pacientes con trombocitopenia debutan con sangrados o hemorragias, pero también pueden no presentarlos. Esto dependerá del conteo total de plaquetas y el riesgo de sangrado asociado (Tabla 1), aunque no existe un consenso bien establecido. De tal forma, las hemorragias en el paciente trombocitopénico se clasifican en cuatro grandes grupos: 1) sin sangrado, 2) con sangrado únicamente cutáneo, 3) con sangrado mucoso o cutáneo-mucoso y, 4) con hemorragias graves. Así, la mayoría de las hemorragias se presentan a nivel cutáneo, en mucosas o ambos, en forma de hematomas, petequias, equimosis o púrpura (64.8 %)⁵⁰; las cuales deben ser buscadas a nivel de los miembros inferiores, paladar y en el fondo de ojo.

En adición, el examen físico debe orientarse a la identificación de linfadenopatías, organomegalias principalmente en bazo e hígado, trombosis, alteraciones de la piel, malformaciones esqueléticas y alteraciones neurológicas.⁵¹ Otra alteración común a la exploración es la pérdida de peso.⁵² Sin embargo, el hallazgo de estas u otras alteraciones dependerá de la etiología de la trombocitopenia.

Tabla 1.

Clasificación de la trombocitopenia y principales características

Clasificación de la trombocitopenia		Características biológicas/clínicas/laboratorio
Según su etiología	Inmune	Primaria o secundaria Producción de anticuerpos Trombocitopenia de moderada a severa Asintomáticos o sintomáticos
	Congénita	Precoz (<72 horas, por hipoxia) o tardía (>72 horas, por sepsis o enterocolitis necrotizante) Producción de anticuerpos Trombocitopenia de leve a severa Historia de plaquetopenia o historia familiar de trombocitopenia
	Enfermedad microangiopática	Púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico Producción de anticuerpos inhibidores, alteraciones del complemento o por toxinas Trombocitopenia de moderada a severa Síntomas inespecíficos (abdominales, neurológicos, debilidad, etc.)
	Trastornos medulares	Primaria (aplasia, otros síndromes) o secundaria (radiación, quimioterapia, neoplasias) Insuficiencia medular Trombocitopenia de moderada a severa Fatiga, debilidad, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, etc.
	Coagulación intravascular diseminada	Secundaria a sepsis, trauma, quemaduras o cáncer Depleción de los factores de coagulación y de fibrinógeno plasmático Trombocitopenia severa De lenta (tromboembolia venosa) o rápida evolución (hemorragia, trombosis, hemólisis)
Secundaria	Enfermedades autoinmunes	Síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico, enfermedad tiroidea, etc. Producción de anticuerpos Trombocitopenia de leve a severa Clínica variable

Clasificación de la trombocitopenia		Características biológicas/clínicas/laboratorio
Secundaria	Infecciones	Virus (VIH, hepatitis B o C, citomegalovirus, varicela zóster, COVID). Debutan con pródromos Bacterianas (<i>H. pilory</i> , <i>Rickettsiae</i> spp). Debutan con fiebre, cefalea, artralgias, rash, etc. Producción de autoanticuerpos Trombocitopenia de leve a moderada
	Inducida por heparina	Precoz, a los 5-14 días posheparinización Producción de anticuerpos Trombocitopenia de moderada a severa Puede cursar con trombosis
	Inmune inducida por drogas	Antibióticos, antiagregantes plaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, etc. Producida por múltiples mecanismos (haptenos, autoanticuerpos, etc.) Trombocitopenia de moderada a severa Precoz. De asintomático a sintomático
	Inmune pos-transfusional	Precoz, a los 5-12 días postransfusión Producción de aloanticuerpos antiplaquetarios específicos Trombocitopenia severa Diátesis hemorrágica trombocitopénica grave (hemorragia intracraneal), fiebre
	Inmunodeficiencias	Primarias o secundarias Mecanismos variables, asociados a defectos de la inmunidad innata y adquirida Trombocitopenia de leve a severa Síntomas variables (asociados a infecciones, enfermedades autoinmunes y cáncer)
	Síndromes linfoproliferativos	Leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin y linfoma Hodgkin Producción de anticuerpos, insuficiencia medular por infiltración Trombocitopenia de leve a severa Fiebre, sudoración, linfadenopatías, etc. Trombocitopenia gestacional, preeclampsia, síndrome HELLP
Otras	Gestacional	Hemodilución, incremento de la activación plaquetaria, destrucción acelerada, etc. Trombocitopenia de moderada a severa Hipertensión arterial, síntomas visuales, cefalea, dolor abdominal, etc.

Clasificación de la trombocitopenia		Características biológicas/clínicas/laboratorio
Otras	Hepatopatías	Enfermedad hepática crónica por cirrosis o falla hepática
		Hiperesplenismo, disminución de la producción de la trombopoyetina hepática, etc.
		Trombocitopenia de leve a severa
		Síntomas variables (ascitis, hemorragia digestiva, hepatomegalia, convulsiones, etc.)
	Postrasplante	De órganos sólido o de células madre hematopoyéticas
		Mecanismos multifactoriales (anticuerpos, esplenomegalia, inmunosupresión etc.)
		Trombocitopenia de moderada a severa
		Síntomas variables
Según su severidad		
Leve		100-150'000 plaq/uL. Riesgo de sangrado nulo o con trauma mayor
Moderada		50-100'000 plaq/uL. Riesgo de sangrado con trauma mayor
Severa		<50'000 plaq/uL. Riesgo de sangrado con trauma leve o cirugía menor <20'000 plaq/uL. Riesgo de hemorragia espontánea <10'000 plaq/uL. Riesgo de hemorragia grave, potencialmente mortal
Según fase de diagnóstico reciente		
Persistente		< a tres meses de evolución
Crónica		3-12 meses desde el diagnóstico
Severa		> a 12 meses de evolución
		Hemorragia importante que obliga a iniciar o a modificar el tratamiento (<20'000 plaq/uL)
Según su clínica		
Sin sangrado		>50'000 plaq/uL. Diagnóstico incidental
Con sangrado únicamente cutáneo		>30-50'000 plaq/uL. Petequias y equimosis
Con sangrado mucoso o cutáneo-mucoso		>10-30'000 plaq/uL. Petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragia, metrorragia espontáneas
Con hemorragias graves		<10'000 plaq/uL. Hemorragias internas (urinaria, digestivo, intracraneal)

Nota: elaboración propia a partir de *Guidelines of the Spanish ITP Group for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with immune thrombocytopenia. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia.*

En la Tabla 2 se describen las diferencias semiológicas entre dichas lesiones, que pueden orientar sobre la etiología de la trombocitopenia. En orden de frecuencia, siguen gingivorragia importante (20.2 %), epistaxis que precisa de taponamiento (12.4 %), hematuria

(6.2 %), hemorragia digestiva macroscópica (6.1 %), menorragia (6-55 %) y hemorragia intracranial (20.5 % en niños vs. 1.5 % en adultos). Esta última es rara; sin embargo, es una complicación mortal.^{53,54}

Tabla 2.

Diferencias semiológicas entre hematomas, petequias, equimosis o púrpura y posibles causas

Lesión	Características semiológicas	Posibles causas
Equimosis	Lesión superficial, planas (“moretes”) Coloración rojo-violácea No desaparece por presión De tamaño variable	Comunes en los trastornos de la coagulación (una o más lesiones). Característico de las enfermedades purpúricas (pequeñas y múltiples). Otros: traumatismo, vasculitis
Hematomas	Lesión profunda, abultada o nodular Coloración variable No desaparece por presión, dolorosos Diámetro >0.5 cm	Característico de los trastornos de la coagulación. Raro en las enfermedades purpúricas. Otros: traumatismo
Petequias	Lesión superficial, puntiformes Coloración rojo-violácea No desaparece por presión Diámetro <0.5 cm	Característico de las alteraciones plaquetarias, no se suelen ver en trastornos de la coagulación
Púrpura	Coloración rojo-violácea No desaparece por presión Diámetro >0.5 cm	Característico de las enfermedades purpúricas. Otros: trauma, vasculitis

Nota: Elaboración propia a partir de Semiología Médica, Argente & Álvarez; 2021.

Hallazgos de Laboratorio: el recuento plaquetario normal oscila entre 150’000 a 450’000 plaquetas/uL de sangre, pero su interpretación dependerá de los rangos establecidos por cada laboratorio. El recuento plaquetario por debajo del límite inferior se conoce como trombocitopenia o plaquetopenia. Los hombres, adultos mayores y de etnia blanca, tienden a tener recuentos plaquetarios más bajos⁵⁵

considerados normales. Así, la trombocitopenia se clasifica en leve, moderada o severa cuando el recuento plaquetario oscila entre 100-150’000 plaquetas/uL, 50-100’000 plaquetas/uL o <50’000 plaquetas/uL, respectivamente.⁵⁶ Lo mencionado anteriormente junto con las manifestaciones clínicas asociadas, determinarán o no la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, cuando el recuento plaquetario cae por debajo

de las 50'000 plaquetas/uL, puede producirse hemorragia aún después de una lesión menor o sin esta. Mientras que los pacientes con un recuento plaquetario <10'000 plaquetas/uL, tienen un alto riesgo de hemorragia en órganos vitales.⁵⁷

Ante el hallazgo de trombocitopenia, primero se deben excluir lecturas erróneas del laboratorio o también la denominada pseudotrombocitopenia. Las causas de este falso positivo pueden ser presencia de ácido etilendiaminotetraacético o EDTA, punciones traumáticas y anomalías plaquetarias congénitas.⁵⁸ Para ello, se recomienda realizar un recuento plaquetario manual inmediato mediante frotis de sangre periférica en una muestra de sangre citratada o heparinizada. Además, el estudio de la

morfología y la caracterización de las células rojas, blancas y plaquetas también será de utilidad en el proceso diagnóstico de la trombocitopenia.⁵⁹

Se recomienda además realizar hemograma y recuento de reticulocitos, morfología en sangre periférica, tiempos de coagulación y fibrinógeno, bioquímica sérica, inmunoglobulinas, serología para citomegalovirus, virus de Epstein Barr, parvovirus B19, herpes simple, herpes 6, VHI, hepatitis B, tipificación sanguínea, factor Rh, test de Coombs directo y sedimento urinario. También se sugiere realizar el estudio morfológico de médula ósea por punción aspirativa. Sin embargo, esto dependerá de la edad del paciente, otras citopenias asociadas y la respuesta al tratamiento (Tabla 3).

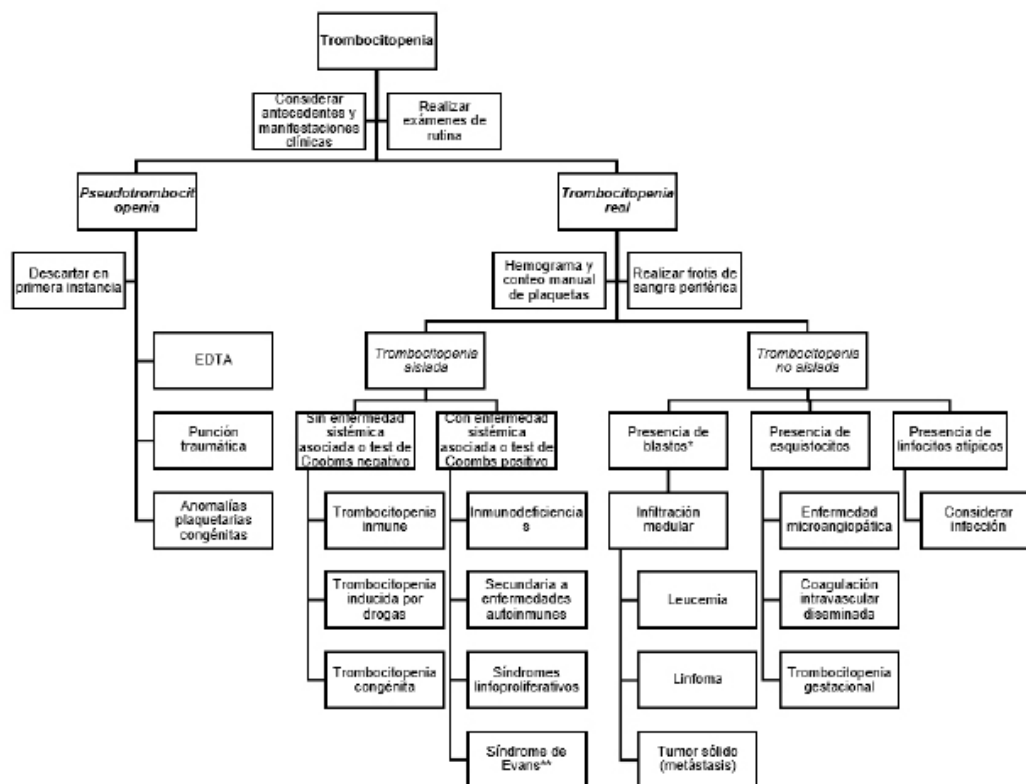
Tabla 3.

Indicaciones del estudio de médula ósea en pacientes adultos y pediátricos

Pacientes adultos	Pacientes pediátricos
>60 años	Citopenias asociadas (no anemia ferropénica)
Citopenias asociadas	No respuesta a inmunoglobulina endovenosa
No respuesta al tratamiento de primera línea	No remisión a los 3-6 meses
Presentación atípica	Previo al empleo de corticoides (opcional)
Previo a esplenectomía	-

Nota: elaboración propia a partir de *Guidelines of the Spanish ITP Group for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with immune thrombocytopenia*. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia.

En la Figura 1 se detallan una serie de consideraciones en lógica de flujograma para el diagnóstico de la trombocitopenia.⁵⁹

Figura 1. Protocolo diagnóstico de la trombocitopenia.

Nota: *Considerar realizar estudio morfológico de médula ósea. **El síndrome de Evans presenta anemia, trombocitopenia y neutrofilia. A la microscopía se evidencian microesferocitos.

Erradicación del *H. Pylori* y sus efectos en la PTI: implicaciones terapéuticas

Múltiples estudios han explorado el impacto de la erradicación de HP en la recuperación plaquetaria de pacientes con PTI. Algunos hallazgos relevantes incluyen: mejoría en el recuento plaquetario tras la erradicación de HP, especialmente en poblaciones donde la infección es prevalente; reducción en la necesidad de tratamientos inmunosupresores en algunos pacientes; respuestas variables según factores como la edad, la duración de la enfermedad, y la presencia de anticuerpos antiplaquetarios.

La elección del régimen terapéutico para erradicar el HP se basa principalmente en los

patrones locales de resistencia bacteriana.⁶⁰ La terapia triple es una de las combinaciones terapéuticas de primera línea usada en aéreas con baja resistencia a la claritromicina (<15%);²⁵ consiste en un inhibidor de bomba de protones IBP (omeprazol 20 mg dos veces al día, esomeprazol 40 mg una vez al día), claritromicina 500 mg dos veces al día y amoxicilina 1000 mg dos veces al día.^{61,62} La duración de esta terapia por catorce días ha demostrado mayor tasa de erradicación, en comparación con siete días de tratamiento.⁶³

Se ha evidenciado que la tasa de aumento del recuento plaquetario después de erradicar el HP varía entre distintos países. Estudios de España, Francia y Estados Unidos mostraron poca o

ninguna respuesta plaquetaria después de la erradicación,^{38,64-65} mientras que en Italia y Japón los pacientes con PTI e infección por HP presentaron un aumento en el recuento plaquetario posterior a erradicar la bacteria de hasta un 50 a 80 % de la población estudiada.^{28,31,36,39,66-67}

El aumento del número de plaquetas en infectados con HP parece estar relacionado con el tipo de trombocitopenia autoinmune. En pacientes con HP y trombocitopenias secundarias a enfermedades como el lupus eritematoso sistémico o el síndrome de Evans, no se encontró mejora en el conteo plaquetario aún después de erradicar la bacteria; en contraste, los pacientes con trombocitopenia autoinmune primaria sí mostraron mejora en el número de plaquetas.^{29,38} Este hecho en particular orienta a la búsqueda de más medidas terapéuticas que solo eliminar la infección por HP; además, se debe ampliar la búsqueda de otras posibles causas de la trombocitopenia en curso.

Un factor para tener en cuenta durante el tratamiento es el grado de trombocitopenia; algunos pacientes con trombocitopenia severa ($<50 \times 10^3$) han presentado una tasa disminuida de aumento del número de plaquetas, incluso llegando a tener solo una respuesta parcial, definida como aumento plaquetario de $>30 \times 10^3$ a los seis meses.⁶⁸

Discusión y posibles líneas de investigación en la temática

La relación entre HP y la PTI ha sido ampliamente documentada, destacando la capacidad del tratamiento erradicador del HP para mejorar el recuento plaquetario en algunos pacientes con PTI. Sin embargo, esta mejoría no es uniforme y varía significativamente entre diferentes regiones geográficas, con tasas más altas de respuesta en países como Italia y Japón, en

comparación con Estados Unidos y Europa.

Los mecanismos propuestos para explicar esta asociación incluyen el mimetismo molecular, la modulación de la actividad fagocítica y la agregación plaquetaria inducida por HP. Estos hallazgos sugieren una complejidad en la interacción entre la bacteria y el sistema inmunitario del huésped, influyendo en la variabilidad de la respuesta al tratamiento y la severidad de la PTI.

Desde un punto de vista clínico, el diagnóstico de PTI requiere de una evaluación exhaustiva que considere tanto la historia clínica del paciente como pruebas de laboratorio específicas. La identificación precisa de la etiología subyacente, como la infección por HP, es crucial para orientar el manejo terapéutico adecuado y mejorar los resultados del paciente.

A pesar de los avances, persisten desafíos en la comprensión completa de los mecanismos fisiopatológicos y en la optimización de las estrategias terapéuticas dirigidas a la PTI asociada a HP. Se necesitan estudios adicionales para identificar biomarcadores predictivos y desarrollar enfoques terapéuticos personalizados que puedan abordar eficazmente esta compleja interacción entre la infección bacteriana y el trastorno autoinmune.

Conclusión

Si bien la relación entre HP y PTI no está completamente elucidada, existe evidencia que sugiere un posible vínculo a través de mecanismos inmunopatogénicos. La detección y erradicación de HP podría representar una estrategia terapéutica beneficiosa en ciertos pacientes con PTI, aunque se requieren más estudios para definir con precisión su impacto clínico.

Conflictos de Interés

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

Colaboraciones

Todos los autores colaboraron desde la concepción y diseño del estudio, hasta la escritura del manuscrito y su revisión de contenido.

Biografía de autores

Damary Jaramillo-Aguilar. Médica.

Rubén Darío Mosquera Monroy. Médico.

Jhony Alejandro Díaz Vallejo. Médico, Doctorando en Ciencias Biomédicas, Docente Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas.

Wendy Dayanna Cuji Galarza. Estudiante de Medicina.

Referencias

1. Neunert CE. Current management of immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2013;2013:276-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.276>
2. Semple JW, Rebetz J, Maouia A, Kapur R. An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* [Internet]. 2020 Nov;27(6):423-429. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000612>
3. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* [Internet]. 2009;83(2):83-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01247.x>
4. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Aug;153(2):420-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
5. Yong M, Schoonen WM, Li L, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* [Internet]. 2010;149(6):855-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08176.x>
6. Fischbach W, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* Infection. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2018;115(25):429-36. Disponible en: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0429>
7. Ouyang Y, Zhang W, Huang Y, Wang Y, Shao Q, Wu X, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on hyperplastic gastric polyps: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* [Internet]. 2021;26(3):e12838. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12838>
8. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2000;22(2):283-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040>
9. De Korwin JD, Ianiro G, Ghibilino G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases in 2017. *Helicobacter* [Internet]. 2017;22 Suppl 1:e12411. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12411>
10. Pellicano R, Ianiro G, Fagoonee S, Settanni CR, Gasbarrini A. Review: Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* [Internet]. 2020;25 Suppl 1:e12741.

Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12741>

11. Qiang L, Hu J, Tian M, Li Y, Ren C, Deng Y, et al. Extracellular vesicles from *Helicobacter pylori*-infected cells and *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles in atherosclerosis. *Helicobacter* [Internet]. 2022;27(1):e12877. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12877>
12. Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, Gasbarrini A. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;11(4):234-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.32>
13. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* [Internet]. 1998;352(9131):878. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)60004-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)60004-9)
14. Kuwana M, Ikeda Y. *Helicobacter pylori* and immune thrombocytopenic purpura: unsolved questions and controversies. *Int J Hematol* [Internet]. 2006;84(4):309-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1532/IJH97.06083>
15. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia. *Platelets* [Internet]. 2006;17(2):71-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09537100500441214>
16. Stasi R, Provan D. *Helicobacter pylori* and Chronic ITP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2008;206-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.206>
17. Kuwana M. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia: clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(3):714-23. PMID: 24574745. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i3.714>
18. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* [Internet]. 2009;113(11):2386-93. PMID: 19005182. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>
19. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* [Internet]. 2009;46(1 Suppl 2):S2-S14. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2008.12.005>
20. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune thrombocytopenia-current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2018;41(Suppl 5):1-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000492187>
21. Aljarad S, Alhamid A, Tarabishi AS, Suliman A, Aljarad Z. The impact of *Helicobacter pylori* eradication on platelet counts of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *BMC Hematol* [Internet]. 2018;18:28. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12878-018-0119-y>
22. Psaila B, Bussel JB. Immune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2007;21(4):743-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2007.06.007>
23. Gómez-Luna E, Fernando-Navajas D, Apon-te-Mayor G, Betancourt-Buitrago LA. Metodología para la revisión bibliográfica y la gestión de información de temas científicos, a través de su estructuración y sistematización. *Dyna* [Internet]. 2014;81(184):158-63. Disponible en: <https://doi.org/10.15446/dyna.v81n184.37066>
24. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan

- G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* [Internet]. 2019;3(23):3829-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>
25. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—The Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* [Internet]. 2017;66(1):6-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
26. Kim SG, Jung HK, Lee HL, Jang JY, Lee H, Kim CG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *Korean J Gastroenterol* [Internet]. 2013;62(2):3-26. Disponible en: <https://doi.org/10.4166/kjg.2013.62.2.3>
27. Kashiwagi H, Kuwana M, Hato T, Takafuta T, Fujimura K, Kurata Y, et al. Reference guide for management of adult immune thrombocytopenia in Japan: 2019 Revision. *Int J Hematol* [Internet]. 2020;111(3):329-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02790-z>
28. Emillia G, Longo G, Luppi M, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2001;97(3):812-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.V97.3.812>
29. Kohda K, Kuga T, Kogawa K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* [Internet]. 2002;118(2):584-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03635.x>
30. Hashino S, Mori A, Suzuki S, et al. Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Int J Hematol* [Internet]. 2003;77(2):188-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF02983219>
31. Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, et al. Can eradication therapy for *Helicobacter pylori* really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review. *Int J Hematol* [Internet]. 2003;77(3):239-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF02983779>
32. Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* [Internet]. 1992;102(3):760-6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90152-H](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90152-H)
33. Abdollahi A, Shoar S, Ghasemi S, Zohreh OY. Is *Helicobacter pylori* Infection a Risk Factor for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children? *Ann Afr Med* [Internet]. 2015;14(4):177-81. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/1596-3519.149894>
34. Rajantie J, Klemola T. *Helicobacter pylori* and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children. *Blood*. 2003;101(4):1660. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/sangre-2002-10-3201>
35. Kim CY, Lee EH, Yoon HS. High Remission Rate of Chronic Immune Thrombocytopenia in Children: Result of 20-Year Follow-Up. *Yonsei Med J* [Internet]. 2016;57(1):127-31. Disponible en: <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.1.127>
36. Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, Imamura M, Harada H, Sakamaki H, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol* [Internet]. 2005;81(2):162-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1532/IJH97.04079>

37. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med. [Internet]. 2002;347(15):1175-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra020542>
38. Michel M, Cooper N, Christelle J, Frissora C, Bussel JB. Does Helicobacter pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? Blood [Internet]. 2004;103(3):890-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-03-0807>
39. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, et al. Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol [Internet]. 2004;124(1):91-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2004.04735.x>
40. Jackson S, Beck PL, Pineo GF, Poon MC. Helicobacter pylori eradication: Novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. Am J Hematol [Internet]. 2005;78(2):142-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.20255>
41. Pricop L, et al. Differential modulation of stimulatory and inhibitory Fc receptors on human monocytes by Th1 and Th2 cytokines. J Immunol [Internet]. 2001;166(1):531-7. Disponible en: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.1.531>
42. Asahi A, Nishimoto T, Okazaki Y, Suzuki H, Masaoka T, Kawakami Y, et al. Helicobacter pylori eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. J Clin Invest [Internet]. 2008;118(8):2939-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI34496>
43. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. Science [Internet]. 2001;291(5503):484-6. PMID: 11161202. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.291.5503.484>
44. Liu XG, Ma SH, Sun JZ, Ren J, Shi Y, Sun L, et al. High-dose dexamethasone shifts the balance of stimulatory and inhibitory Fcγ receptors on monocytes in patients with primary immune thrombocytopenia. Blood [Internet]. 2011;117(6):2061-9. PMID: 21131591. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-295477>
45. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, Atherton JC, Murray FE, Fitzgerald DJ, et al. Helicobacter pylori binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. Gastroenterology [Internet]. 2003;124(7):1846-54. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00397-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00397-4)
46. Andersson NG, Rossing M, Fager Ferrari M, Gabrielaite M, Leinøe E, Ljung R, et al. Genetic screening of children with suspected inherited bleeding disorders. Haemophilia [Internet]. 2020;26(2):314-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hae.13921>
47. Hill QA, Newland AC. Fatigue in immune thrombocytopenia. Br J Haematol [Internet]. 2015;170(2):141-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.13409>
48. Kruse C, Kruse A, DiRaimo J. Immune thrombocytopenia: the patient's perspective. Ann Blood [Internet]. 2021;6:9. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/aob-20-35>
49. DiRaimo J, Kruse C, Lambert MP, Kruse A. Impact of Therapy Choice on Fatigue in Adults with Immune Thrombocytopenia. Blood [Internet]. 2020;136(Suppl 1):19-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-139746>
50. Arnold DM. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. Hematol Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2015;2015(1):237-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.237>

51. Izak M, Bussel J. Management of thrombocytopenia. *F1000Prime Rep* [Internet]. 2014;6:45. Disponible en: <https://doi.org/10.12703/P6-45>
52. Hato T, Shimada N, Kurata Y, Kuwana M, Fujimura K, Kashiwagi H, et al. Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. *Blood Adv* [Internet]. 2020;4(8):1648-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001319>
53. van Dijk WEM, Punt MC, van Galen KPM, van Leeuwen J, Lely AT, Schutgens REG. Menstrual problems in chronic immune thrombocytopenia: A monthly challenge - a cohort study and review. *Br J Haematol* [Internet]. 2022;198(4):753-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.18336>
54. Gauer RL, Braun MM. Thrombocytopenia. *Am Fam Physician* [Internet]. 2012;85(6):612-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318256deab>
55. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, De Curtis A, Donati MB, Cerletti C, et al. Age- and sex-based ranges of platelet count and cause-specific mortality risk in an adult general population: prospective findings from the Moli-sani study. *Platelets* [Internet]. 2018;29(3):312-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1411584>
56. Buckley MF, James JW, Brown DE, Whyte GS, Dean MG, Chesterman CN, et al. A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count. *Thromb Haemost* [Internet]. 2000;83(3):480-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613813>
57. Uhl L, Assmann SF, Hamza TH, Harrison RW, Gernsheimer T, Slichter SJ. Laboratory predictors of bleeding and the effect of platelet and RBC transfusions on bleeding outcomes in the PLADO trial. *Blood* [Internet]. 2017;130(10):1247-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-734236>
58. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* [Internet]. 2019;3(22):3780-817. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>
59. Eyden B, Yong-Xin R, Dong SX, Liu J, Liu XF. Ultrastructural alterations of megakaryocytes in thrombocytopenia: A review of 43 cases. *Blood Sci* [Internet]. 2021;3(4):107-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
60. Shiotani A, Roy P, Lu H, Graham DY. Helicobacter pylori diagnosis and therapy in the era of antimicrobial stewardship. *Ther Adv Gastroenterol* [Internet]. 2021;14:17562848211064080. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/17562848211064080>
61. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017;112(2):212-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>
62. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007;102(8):1808-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x>
63. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013;12:CD008337. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008337.pub2>
64. Jarque I, Andreu R, Llopis I, et al. Absence of platelet response after eradication of Helicobacter pylori infection in patients

- with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* [Internet]. 2001;115(3):1002-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03194.x>
65. M. Michel et al. Autoimmune thrombocytopenic Purpura and Helicobacter pylori infection Archives of internal medicine [Internet]. 2002;162(9) 1033-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archinte.162.9.1033>.
66. Ando T, Tsuzuki T, Mizuno T, et al. Characteristics of Helicobacter pylori-induced gastritis and the effect of H. pylori eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* [Internet]. 2004;9(5):443-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1083-4389.2004.00261.x>.
67. Sato R, Murakami K, Watanabe K, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004;164(17):1904-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.17.1904>
68. Payandeh M, Raeisi D, Sohrabi N, Zare ME, Kansestani AN, Keshavarz N, et al. Poor platelet count response to Helicobacter pylori eradication in patients with severe idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* [Internet]. 2013;7(3):9-14. Disponible en: <https://doi.org/10.6091/ijhoscr.2013.7.3.9>.

Infección por adenovirus en receptores pediátricos de trasplante de progenitores hematopoyéticos

Adenovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients

»Javier Alexander Brito Moreno^{1,2}



»Alejandra Calderón Gasca³



¹ Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

² Hospital Militar, Bogotá, Colombia.

³ Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Recibido el 03 de septiembre de 2024 Aceptado 27 de mayo de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.707>

Resumen

Introducción: la infección por adenovirus se produce entre el 14-16 % de los pacientes en los primeros tres a cuatro meses tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH), siendo más frecuente en la población pediátrica que en adultos. Esto se correlaciona con mayor riesgo de desarrollar enfermedades por adenovirus y mortalidad global a los seis meses. La prevención de la enfermedad por adenovirus se basa en la identificación temprana de la replicación vírica en sangre o heces y la intervención. El cidofovir, un análogo del nucleótido monofosfato de citosina, es actualmente el único antiviral recomendado para la infección por adenovirus. **Métodos:** se realizó una revisión sistemática sobre la infección por adenovirus en receptores de trasplante de células hematopoyéticas. Los estudios seleccionados fueron revisados a texto completo. Se extrajo información clave como tipo de estudio, población, diagnóstico, tratamiento y desenlaces clínicos. Los resultados se presentaron de forma narrativa por la heterogeneidad entre los estudios. **Resultados:** en pacientes pediátricos con trasplante, se recomienda tamizaje fecal antes y después del procedimiento. El tratamiento incluye reducción de inmunosupresión, cidofovir o brincidofovir. La inmunoterapia con linfocitos T específicos es prometedora, aunque limitada por acceso y tiempo de producción. La vigilancia temprana mejora el pronóstico. **Conclusión:** la infección por adenovirus en TPH requiere diagnóstico y tamizaje oportunos, con tratamiento antiviral e inmunoterapia adoptiva. En Colombia estas terapias no están disponibles, por lo que debemos visibilizar su importancia para mejorar el manejo de estos pacientes inmunosuprimidos.

* **Autor para correspondencia:** Javier Brito. Hematooncólogo Pediatra, Clínica del Country, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: tinhobrito86@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.707>

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: trasplante de médula ósea; adenovirus humanos; cidofovir; células madre hematopoyéticas; morbilidad; terapia de inmunosupresión.

Abstract

Introduction: Adenovirus infection occurs in approximately 14–16% of patients within the first 3–4 months following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), with higher incidence in the pediatric population compared to adults. This is associated with an increased risk of adenovirus disease and overall mortality at 6 months. Prevention of adenovirus disease relies on early detection of viral replication in blood or stool and timely intervention. Cidofovir, a cytosine monophosphate nucleotide analog, is currently the only antiviral agent recommended for adenovirus infection. **Method:** A systematic review was conducted on adenovirus infection in hematopoietic cell transplant recipients. Full-text articles were assessed, and key information was extracted, including study design, population, diagnosis, treatment, and clinical outcomes. Due to heterogeneity among studies, findings were summarized narratively. **Results:** In pediatric transplant recipients, fecal screening is recommended both before and after the procedure. Treatment strategies include immunosuppression reduction, cidofovir or brincidofovir administration. Immunotherapy with virus-specific T cells shows promise, although its use is limited by accessibility and production time. Early monitoring improves prognosis. **Conclusion:** Adenovirus infection in HSCT requires timely diagnosis and screening, along with antiviral treatment and adoptive immunotherapy. In Colombia, these therapies are currently unavailable; therefore, it is essential to raise awareness of their importance to improve care for these immunosuppressed patients.

Keywords: bone marrow transplantation; adenovirus human; cidofovir; hematopoietic stem cells; morbidity; immunosuppression therapy.

Introducción

El adenovirus (AdV) es una amenaza cada vez más reconocida para el éxito de los resultados, tras un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH). La infección o reactivación de este virus es frecuente después de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, debido a las terapias inmunosupresoras necesarias para el trasplante.^{1,2}

Sin embargo, las infecciones por AdV son menos frecuentes que otras infecciones por virus ADN, como el citomegalovirus y el virus Epstein-Barr. Sin embargo, la infección por AdV puede causar

enfermedades potencialmente mortales que afectan el curso del trasplante (tiempo de recuperación y duración de la hospitalización) y los desenlaces (morbilidad y mortalidad asociadas con el trasplante), así como el aumento de los costos en la atención de estos pacientes.^{3,4}

La infección por AdV se produce hasta en el 16% de los pacientes pediátricos que se someten a un TPH.⁵ En una encuesta realizada en Estados Unidos entre 2015 y 2017, en 15 centros de TPH pediátricos (1.230 pacientes) y 6 centros de TPH para adultos (1815 pacientes), se documentó que en la población pediátrica la incidencia de infección por AdV fue del 23 %, la viremia por AdV fue del 16 % y la viremia AdV $\geq 10^3$ copias/mL fue

del 9 % en los seis meses posteriores al primer TPH alogénico, versus la incidencia en adultos que fue del 5 %, 3 % y 2 %, respectivamente.

En los pacientes con viremia AdV >1000 copias/ml, la mortalidad se incrementó en los pacientes adultos, siendo el 23 % frente al 17 % en los niños, en comparación con aquellos que no la presentaban, 10 % y 23 %, respectivamente.⁶

En un estudio retrospectivo de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT) realizado en 2018, donde participaron 91 centros de trasplante, la incidencia anual de infección por AdV (entendida como cualquier positividad de viremia por AdV) tuvo una mediana del 7 %, (5.8% y el 9 %), con una incidencia en pacientes pediátricos del 15.9 % comparada con población adulta de 4.1 %.⁷

El estudio ADVace, un estudio retrospectivo multicéntrico que reclutó retrospectivamente a 4.276 pacientes en 50 centros europeos, en el periodo 2013-2015, se enfocó en determinar la prevalencia de cualquier tipo de infección por AdV en los primeros seis meses posterior al TPH, encontrando en la población pediátrica hasta un 32 %, comparado con los adultos cuya prevalencia fue del 6 %. En los pacientes con viremia significativa por AdV ($\geq 10^3$ copias/mL), la prevalencia en niños fue del 14 % y en adultos de 1.5 %, similar a los hallazgos reportados por la EBMT.⁸

Materiales y Métodos

Se planteó una pregunta sobre la epidemiología, diagnóstico, manejo y desenlaces clínicos de la infección por adenovirus en receptores de trasplante de células hematopoyéticas, con énfasis en población pediátrica. Se establecieron criterios de elegibilidad para

seleccionar los estudios relevantes, estudios originales, revisiones, ensayos clínicos, estudios observacionales y reportes multicéntricos sobre infección por adenovirus en el contexto de trasplante hematopoyético (aloinjerto o autoinjerto), incluyendo población pediátrica y adulta, y artículos en inglés o español. Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos biomédicas como PubMed, Scopus, y Google Scholar, utilizando combinaciones de términos MeSH y libres como “Adenovirus”, “Hematopoietic Stem Cell Transplantation”, “Immunocompromised Host”, “Antiviral Therapy”, “Brincidofovir”, “Cidofovir”, “Viremia”, “Pediatrics”, entre otros.

Los títulos y resúmenes fueron evaluados de manera independiente por dos revisores para identificar estudios potencialmente elegibles. Los artículos seleccionados pasaron a revisión completa del texto para confirmar su inclusión. En caso de discrepancia, esta se resolvió por consenso.

Se utilizó una plantilla estandarizada para extraer información relevante de cada estudio, incluyendo: tipo de estudio y diseño metodológico, número de pacientes incluido, características de la población (edad, tipo de trasplante), incidencia de infección por adenovirus, métodos diagnósticos utilizados, estrategias terapéuticas (profilaxis, tratamiento) y desenlaces clínicos (mortalidad, resolución viral).

Los hallazgos fueron organizados temáticamente y sintetizados de manera narrativa, dada la heterogeneidad entre los estudios incluidos (en términos de diseño, población y desenlaces). Se identificaron patrones comunes en cuanto a incidencia, factores de riesgo, diagnóstico precoz, y tratamientos como cidofovir y brincidofovir, así como terapias celulares emergentes.

Resultados

Patógeno

Los adenovirus humanos (HAdV) son miembros de la familia *Adenoviridae*. Su nombre se debe al aislamiento inicial del virus en adenoides humanas en 1953 descritos por Rowe.⁹ Los adenovirus son virus de tamaño entre 70 y 100 nm, sin envoltura, que poseen una nucleocápside icosaédrica la cual contiene un genoma de ADN lineal bicatenario de 34-36 kbp de longitud. La estructura icosaédrica se compone de 240 capsómeros de trímeros de hexones, 12 capsómeros pentaméricos en cada vértice de la estructura. Además, posee 12 fibras que se extienden desde los pentones, las cuales contienen proteínas de adherencia vírica y puede actuar como una hemaglutinina.¹⁰

Los adenovirus se clasifican en siete especies (A a G), cada una de las cuales agrupa diversos serotipos con afinidad por diferentes sitios anatómicos y manifestaciones clínicas características. La especie A, que incluye los serotipos 12, 18, 31 y 61, se asocia principalmente con infección del tracto gastrointestinal. La especie B comprende los serotipos 3, 7, 11, 14, 16, 21, 34-35, 50, 55 y 66, y se vincula con infecciones del tracto respiratorio y urinario. Por su parte, la especie C (serotipos 1, 2, 5, 6 y 57) se relaciona principalmente con infecciones respiratorias.^{11,12}

La especie D, que presenta la mayor diversidad serotípica (8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22, 30, 32, 33, 36-39a, 42-49, 51, 53, 54, 56, 58-60, 63-67), está implicada en infecciones del tracto gastrointestinal y ocular. La especie E, representada por el serotipo 4, también se asocia con enfermedad del tracto respiratorio. Finalmente, las especies F (serotipos 40 y 41) y G (serotipo 52) están vinculadas a infecciones del tracto gastrointestinal.¹²

Al unirse a través de receptores de la superficie celular, (receptores de coxsackie-adenovirus de tipo A y C, y CD46/DSG-2 de tipo B y D), los AdV se adhieren a las células diana. Los receptores de coxsackie presentan tropismos principalmente respiratorios, oculares y gastrointestinales; por otro lado, los receptores CD46 se van a distribuir en células renales y respiratorias.¹³ Posteriormente, tras la adhesión, la bicapa fosfolipídica de la membrana celular copa hacia el interior las partículas víricas y forma un endosoma. En el momento en que los AdV se unen a los receptores, se expone la proteína lítica VI de la membrana, que convierte la esfingomielina de la membrana en ceramida, lo que provoca la ruptura del endosoma. Los virus parcialmente desintegrados en el endosoma, son transportados al núcleo con la ayuda de los microtúbulos celulares. En el interior del núcleo de la célula huésped, el genoma vírico se duplica y transcribe en ARNm, que se transfiere al citoplasma y, posteriormente, se traduce en proteínas víricas. El ADN y las proteínas víricas recién sintetizadas se ensamblan en el núcleo, produciendo nuevas partículas víricas. Finalmente, la célula entrará en proceso de lisis, favoreciendo la liberación de partículas virales.¹³

La infección por AdV provoca la liberación de citocinas mediada por los macrófagos y las células dendríticas, las cuales presentan receptores FcγR en la superficie citoplasmática, que endocitan la célula, uniéndose al receptor tipo Toll 9 (TLR9) para inducir la liberación de citocinas a través de la vía del factor nuclear kappa-beta o por la vía de la activación de las kinasas MAPK.^{13,14} La activación de estos factores de transcripción conlleva al reclutamiento y la activación de las caspasas, induciendo la activación de la caspasa-1, y a la activación de la interleucina 1β, favoreciendo la aparición de lesiones del endotelio y la microvasculatura a nivel local, así como el daño de la barrera epitelial.^{13,14}

Manifestaciones clínicas

Los AdV pueden causar epidemias de infecciones respiratorias febriles, faringoconjuntivitis, queratoconjuntivitis o infecciones del tracto gastrointestinal. Además, puede producir enfermedad diseminada, infrecuente en pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, su frecuencia es más alta en pacientes con alteraciones de la inmunidad (síndrome de inmunodeficiencia congénita o infección por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos u órganos sólidos etc.) y es infrecuente en pacientes inmunocompetentes.^{15,16}

El AdV es responsable de al menos entre el 5 y el 10 % de las infecciones del tracto respiratorio en niños y del 1 y el 7 % en adultos. Los pacientes inmunocompetentes presentan síntomas respiratorios altos que autoresuelven en dos semanas. Dentro de los síntomas relacionados con la infección están: fiebre, faringitis, amigdalitis, tos y dolor de garganta.^{15,16}

Existen casos mortales descritos por una infección severa de AdV asociada a neumonía en pacientes pediátricos. Los serotipos de AdV más frecuentes asociados a infecciones respiratorias son AdV-3, 4, 7, 14, 55.¹⁵ La queratoconjuntivitis por AdV es una causa significativa de morbilidad ocular y puede provocar pérdida de visión. Las manifestaciones de la infección ocular por AdV incluyen la queratoconjuntivitis, la fiebre faringoconjuntival y la conjuntivitis no específica. Los serotipos comúnmente asociados son AdV-8, 19 y 37.¹⁶

Las manifestaciones gastrointestinales (enteritis y diarrea) se pueden presentar cuando la infección gastrointestinal es local o pueden ser síntomas asociados a una infección de vías respiratorias; los serotipos que más se relacionan con la aparición de diarrea son los

AdV 40 y 41. Se describen complicaciones como la colitis hemorrágica, hepatitis, colecistitis y pancreatitis.¹⁷ Con respecto al compromiso del tracto genitourinario, este es más frecuente en pacientes inmunocomprometidos; las manifestaciones típicas incluyen disuria, hematuria, cistitis hemorrágica y pérdida del aloinjerto en el contexto de receptor de trasplante renal. La mayoría de las infecciones del tracto urinario por AdV son autolimitadas. Sin embargo, puede producirse nefritis tubulointersticial, insuficiencia renal y/o uropatía obstructiva. Los serotipos más comunes asociados con la cistitis hemorrágica son AdV-7, 11, 13, 21, 34 y 35.¹⁸

Las infecciones diseminadas por AdV son raras entre los huéspedes inmunocompetentes, pero la diseminación ocurre en el 10 al 30 % de los receptores de TPH con infección por AdV-1, 3, 21, 22, 79, 117 y 119. Existen otras manifestaciones menos frecuentes, las cuales incluyen miocarditis y cardiomiopatía, encefalitis, síndromes similares a la mononucleosis, displasia pulmonar, invaginación intestinal en niños y muerte súbita del lactante.¹⁹

Además de las infecciones clínicas comentadas, en pacientes inmunocomprometidos la infección por AdV aprovecha la deficiencia del sistema inmune para establecer infecciones persistentes y diseminadas.²⁰ Pueden llegar a causar eventos infecciosos con fiebre prolongada y elevación de los marcadores inflamatorios, simulando ciertas enfermedades sistémicas, como la sepsis bacteriana o la enfermedad de Kawasaki.²¹

La infección por AdV ha sido una de las complicaciones más comunes en los receptores de un TPH, debido a factores como la inmunosupresión de estos pacientes y la capacidad de algunos tipos de AdV de permanecer en estado de latencia en los tejidos linfoides y los riñones de su huésped. Por esto se teoriza que muchas de las enfermedades clínicas en pacientes inmu-

nocomprometidos son en realidad infecciones reactivadas por el AdV.²²

Factores de riesgo

Los factores de riesgo clásicos para la infección y la enfermedad por AdV en el TPH alogénico son la edad temprana, y los procedimientos o tratamientos que inducen un compromiso grave de la inmunidad de las células T y/o una linfopenia grave en la fase temprana posterior al TPH ($>0.2 \times 10^9/L$). Estos factores son la depleción de células T del injerto mediante la selección *ex vivo* de CD34+ o el uso *in vivo* de alemtuzumab o inmunoglobulina antitimocítica, el desarrollo de la enfermedad injerto contra receptor (EICR) de grado III-IV, el uso de dosis altas de corticoides y el tipo de donante (no emparentado, sangre de cordón umbilical, progenitor haploidéntico o con HLA incompatible).^{8,23}

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por AdV requiere analizar la presencia del virus en muestras biológicas como la sangre periférica, secreciones respiratorias, heces o biopsia de tejido. La detección de ADN-AdV mediante reacción de cadena de polimerasa (PCR) es el método más utilizado debido a su sensibilidad, la capacidad de la prueba de detectar todos los serotipos de AdV y el tener los resultados en corto tiempo, comparado con métodos basados en la detección de antígenos víricos.²⁴ Una de las grandes ventajas es que se puede hacer monitorización de la carga viral mediante técnica de PCR, con el objetivo de cuantificar la carga viral en la sangre periférica en pacientes con alto riesgo de infección por AdV durante el periodo de riesgo, para así realizar intervenciones tempranas una vez la carga viral exceda el umbral con el que se iniciarían las intervenciones farmacológicas.^{24,25}

Tamizaje previo a trasplante

Los métodos de tamizaje recomendados para niños y adultos que reciben TPH son diferentes.²⁶ El intestino es un reservorio del AdV durante la infancia, por lo que la cuantificación del AdV en las heces es más adecuada para los pacientes pediátricos con TPH.

Por esa razón, el grupo europeo de enfermedades infecciosas de la Sociedad Europea de Trasplante Médula Ósea, presenta algunas recomendaciones para el diagnóstico de AdV en niños que van a recibir un TPH. La primera es la realización del tamizaje en heces mediante PCR cuantitativa (qPCR), al menos en dos días diferentes previo al inicio del acondicionamiento, lo que justificaría intensificar la monitorización del AdV o aplazar el trasplante.²⁷

Monitorización durante el trasplante

En los niños, el AdV es detectable en las heces antes de la reactivación, diseminación y detección en el torrente sanguíneo. En un estudio de 2019, en una muestra de 300 pacientes pediátricos se correlacionaron los niveles plasmáticos de AdV en sangre, y la relación con los parámetros de diagnóstico y pronóstico en receptores de TPH, encontrando que el umbral crítico de 10^6 copias/g de AdV en heces, coincidía con la aparición de viremia en casi todos los pacientes con infección invasiva.²⁸

Por otro lado, en un estudio retrospectivo desarrollado por Hum en 2018,²⁹ fueron incluidos 341 pacientes con el objetivo de evaluar si la monitorización seriada de la PCR fecal podría predecir el riesgo de viremia, encontrando que la concentración en heces de AdV superior a $5 \log^{10}$ copias/g se asociaba a viremia. Se concluyó que la PCR fecal es adecuada para la detección precoz de niños y adultos jóvenes con riesgo de

adenoviremia, y su uso podría ayudar a reducir la mortalidad por no recaída en los receptores de TPH.²⁹

Con base en las anteriores consideraciones, el grupo europeo de expertos recomienda el tamizaje semanal de heces entre los receptores pediátricos de TPH, hasta al menos cien días después del TPH o hasta que las células T CD3 sean superiores a 300/ml.²⁷ El tamizaje seriado en sangre con qPCR se puede iniciar cuando la concentración de AdV en las heces haya superado las $10E^6$ copias del virus/g de heces.^{27,28} No hay datos suficientes para recomendar el tamizaje en heces en pacientes adultos; en este grupo se puede monitorizar la sangre mediante qPCR hasta que los linfocitos T CD3 superen los 300/ml o se interrumpa el tratamiento inmunosupresor.²⁷ Si se detecta AdV en sangre en menos de 1.000 copias/ml del virus mediante qPCR, la frecuencia de la monitorización puede aumentarse a dos veces por semana. La monitorización con qPCR una o dos veces por semana debe continuar en pacientes con terapia anti-AdV para monitorizar la respuesta al tratamiento.²⁷

En los pacientes con TPH, el riesgo de infección por AdV está relacionado con la inmunosupresión grave y la lenta recuperación de la inmunidad de las células T durante los dos a tres primeros meses tras el trasplante.³ El aislamiento estricto, el lavado de manos y la desinfección ambiental, están dentro de las medidas que se contemplan para evitar la transmisión de la enfermedad de forma horizontal y disminuir el riesgo de un brote nosocomial.³⁰

La mayoría de las infecciones por AdV en este tipo de pacientes, son causadas por una reactivación de un virus latente durante el periodo posterior a la infusión de progenitores hema-

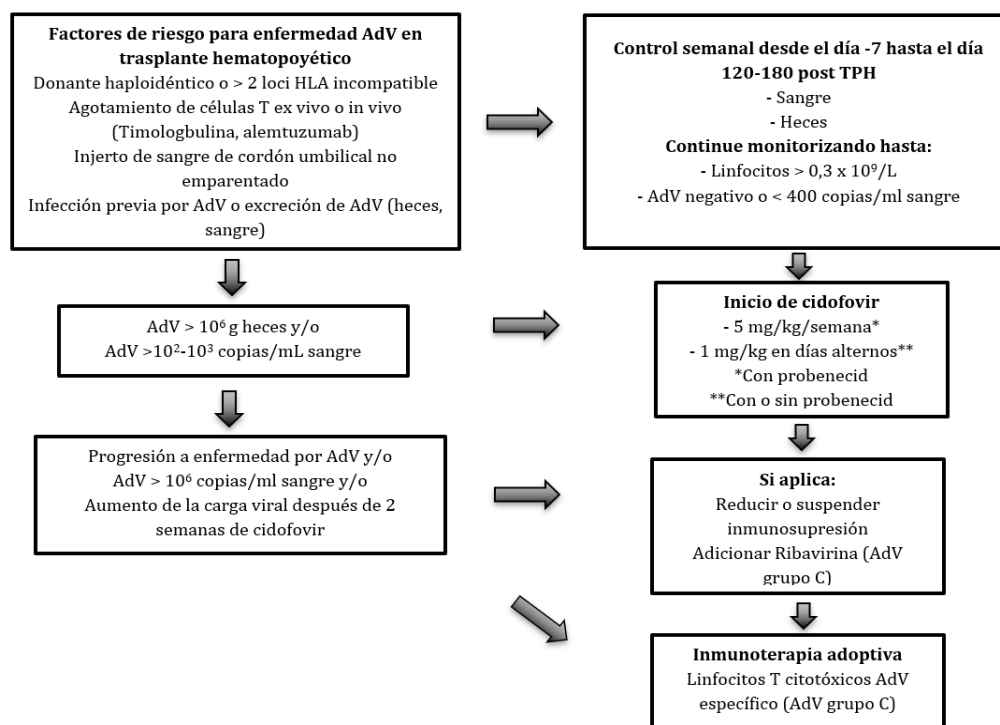
topoyéticos.^{13,31} La identificación mediante qPCR de una carga viral creciente tiene el potencial de seleccionar a los pacientes que merecen un tratamiento preventivo, y reducir el riesgo de progresión a enfermedad por AdV.²⁷

El objetivo de la monitorización semanal, o dos veces por semana de la carga de AdV, es iniciar rápidamente la terapia médica antivírica o la inmunoterapia y detener o reducir la replicación vírica, ya que la progresión de la viremia por AdV a la enfermedad puede ser rápida.²⁷

Tratamiento

Con el objetivo de evitar la progresión de la enfermedad por AdV, es importante intervenir tempranamente con el objetivo de impedir o al menos reducir la replicación del AdV y así prevenir la diseminación de la enfermedad o el compromiso de órganos. Entre las estrategias de tratamiento se encuentran la disminución progresiva de la inmunosupresión, el uso de antivirales y la mejora de la recuperación inmunitaria mediante inmunoterapia adoptiva.^{32,33} La disminución gradual de la inmunosupresión para ayudar a restaurar la inmunidad específica de las células T es útil en el TPH con injerto no manipulado, el cual requerirá de administración de inmunosupresión postrasplante. Sin embargo, a los pacientes que reciben progenitores con depleción de células T ex vivo,²⁴ no es aplicable dado que estos no van a requerir inmunosupresión tras el trasplante. Una de las recomendaciones establecidas por los diferentes grupos es la reducción progresiva de la inmunosupresión en los pacientes con linfopenia o recuento de $CD3+ < 0.2 \times 10^9$ /L con niveles séricos de AdV $\geq 10^3$ copias/mL, o con una concentración de virus en las heces superior al umbral crítico de 10^6 copias/g.^{24,27,28} Ver Figura 1.

Figura 1. Esquema de seguimiento y tratamiento de pacientes pediátricos con alto riesgo de enfermedad por AdV. AdV: adenovirus, HLA: antígeno leucocitario humano, ATG: globulina antitimocítica; TPH, trasplante de progenitores hematopoyéticos.



Cidofovir. Es un nucleótido monofosfato cuyo metabolito activo inhibe la ADN polimerasa viral, reduciendo así la replicación del AdV. Inicialmente fue aprobado por la agencia europea y norteamericana para el tratamiento de retinitis por citomegalovirus en pacientes VIH positivos. Dentro de los efectos adversos relacionados con el uso de cidofovir se encuentran: náusea, vómito, diarrea, astenia, fiebre, erupción cutánea, cefalea y neutropenia; sin embargo, el efecto adverso que limita la dosis del cidofovir es la nefrotoxicidad, que puede ocurrir como consecuencia de su eliminación renal.³⁵ El fármaco penetra desde la sangre en las células renales a través de transportadores de aniones orgánicos presentes en la membrana basolateral de las células tubulares, alcanzando concentración elevada y tóxica, induciendo la muerte celular. Para prevenir la nefrotoxicidad se recomienda la hiperhidratación, que diluye la concentración intracelular del cidofovir. Se

aconseja el uso de probenecid, una molécula de ácido orgánico que inhibe competitivamente la captación de cidofovir en las células tubulares renales a través del transportador de aniones orgánicos del riñón.^{36,37}

Varios estudios demostraron que el cidofovir es eficaz cuando se utiliza tempranamente, como tratamiento preventivo, en combinación con la disminución de la inmunosupresión; sin embargo, cuando se utiliza en fases avanzadas, viremia >10⁴ copias /L de AdV o enfermedad por AdV su eficacia es limitada.³⁷⁻³⁹ Hasta la fecha, ningún ensayo clínico ha establecido la dosis óptima de cidofovir para esta indicación. Hiwarkar *et al.*²⁷ recomiendan iniciar el cidofovir intravenoso a una dosis de 5 mg/kg por semana durante dos a tres semanas, seguido de 5 mg/kg cada una a dos semanas con probenecid oral e hidratación.

En caso de no contar con el probenecid, se puede usar una dosis de cidofovir intravenoso a dosis de 1 mg/kg, tres veces por semana e hidratación intravenosa. El cidofovir se debe iniciar cuando la viremia por AdV es mayor a las 1.000 copias/ml o más de 10^6 copias/g de heces y está aumentando rápidamente. La estrategia de dosificación tres veces por semana se ha asociado con una menor nefrotoxicidad y una eficacia similar en comparación con la dosificación semanal.³⁹⁻⁴¹ El tratamiento continúa hasta que se produce la reconstitución inmunitaria: el umbral recomendado es: viremia del AdV <400 copias/mL, recuento de CD3+ > 0.3×10^9 /L.^{27,42}

Brincidofovir. Es un conjugado lipídico del cidofovir que se transforma a nivel intracelular en el metabolito activo; está disponible para administración oral o intravenosa. Su ventaja son sus propiedades farmacocinéticas (buena absorción intestinal, mayores concentraciones intracelulares de fármaco activo, concentraciones plasmáticas más bajas) que aumentan su potencia antivírica frente a varios virus de ADN de doble cadena.⁴³

Brincidofovir no presenta nefrotoxicidad ni mielotoxicidad significativas, aunque el efecto adverso más común es la toxicidad intestinal y la presencia de diarrea, que en pacientes con TPH hace que esta no se pueda distinguir fácilmente de una enfermedad de injerto contra huésped intestinal.^{43,44} Aunque faltan datos definitivos sobre la dosis óptima de brincidofovir, Hiwarkar *et al.*²⁷ recomendaron 2 mg/kg dos veces por semana, con una dosis máxima de 100 mg dos veces por semana.

Otros Fármacos. La ribavirina es un nucleósido análogo de la guanosina que tiene actividad *in vitro* contra los virus de ADN y ARN, al inhibir la actividad de la polimerasa viral. Se ha evidenciado que tiene actividad *in vitro* contra el serotipo C de AdV, pero *in vivo* la eficacia es muy discutida.⁴⁵ A pesar de ello, teniendo en cuenta

la baja nefrotoxicidad, las guías de manejo recomiendan su uso en conjunto con cidofovir en pacientes en los que se sospeche refractariedad de la respuesta por una infección por un serotipo C.²⁷ Otros antivirales, como el ganciclovir o el foscarnet, no se utilizan contra las infecciones por AdV porque su efecto es cuestionable o nulo. Por lo tanto, no se encuentran recomendados.²⁷

Inmunoterapia. Teniendo en cuenta que la actividad de los linfocitos T citotóxicos es uno de los pilares del control de la infección por AdV, potenciar este tipo de inmunidad de las células T específicas del virus en los primeros meses posterior al TPH representa una opción innovadora de intervención.⁴⁶ La terapia celular se ha utilizado principalmente en pacientes con enfermedad ADV refractaria.

La transferencia de la inmunidad frente al AdV se realizó inicialmente mediante la infusión de linfocitos de donantes no seleccionados (DLI). No obstante, este tipo de terapia tiene dos desventajas principales: la primera, es la baja frecuencia de linfocitos T específicos de AdV en el donante y, la segunda, es el alto contenido de linfocitos T aloreactivos no específicos del patógeno, lo que conlleva a aumentar el riesgo de provocar una EICR aguda.⁴⁷ Los protocolos actuales de inmunoterapia adoptiva se basan en la obtención de células T específicas de AdV, a partir de la sangre periférica del donante del trasplante o de un tercer donante mediante procedimientos de selección y expansión de células T específicas de virus *ex vivo*.⁴⁸ Los principales inconvenientes de la preparación de células T específicas de AdV a partir de un donante para trasplante, son el tiempo necesario para el procesamiento celular y la necesidad de un donante seropositivo para AdV, lo que implica en primer lugar un posible retraso en caso de requerir tratamiento urgente en pacientes que presenten enfermedad por AdV refractaria o en progresión y, en segundo lugar, no siempre tener disponible un labora-

torio autorizado para terapia celular.^{46,47} Por esto, en los últimos años se han desarrollado protocolos basados en la creación de bancos de células T específico, obtenidas de terceros donantes seropositivos, las cuales están con disponibilidad inmediata.⁴⁹

Para superar las barreras de acceso a este tipo de terapia, especialmente tiempo de producción y costos, se ha planteado una estrategia de obtención de productos celulares específicos enfocada en la estimulación de los linfocitos del donante. Estos se obtienen por aféresis del donante del trasplante o de un tercer donante, con antígenos víricos y la posterior separación magnética de las células T específicas del virus reaccionantes marcadas por la expresión de interferón-gamma, permitiendo la disponibilidad del productor celular en un plazo mucho menor.⁵⁰

Dado lo anterior, la inmunoterapia adoptiva tiene el potencial de reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por AdV posterior a un TPH y de prevenir la toxicidad asociada al uso prolongado de antivirales. Sin embargo, es una terapia en la cual aún faltan estudios aleatorizados con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad, fuera de contextos experimentales y académicos.

Conclusiones

La infección por adenovirus representa una amenaza significativa para los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, especialmente en población pediátrica, donde la reactivación viral es más frecuente. La detección temprana del virus mediante técnicas sensibles como la PCR cuantitativa en heces y sangre, permite una intervención oportuna que puede reducir la morbimortalidad asociada. La implementación de estrategias de tamizaje y monitorización

seriada, junto con criterios claros para el inicio de tratamiento, son fundamentales para prevenir la progresión hacia enfermedad invasiva. Cidofovir continúa siendo el antiviral más utilizado, aunque su efectividad depende del inicio temprano del tratamiento y requiere medidas para mitigar su nefrotoxicidad. La reducción de la inmunosupresión y el monitoreo inmunológico son pilares complementarios en el manejo. La estandarización de protocolos y la individualización del abordaje según el tipo de injerto y el estado inmunológico del paciente son necesarios para mejorar los desenlaces clínicos en esta población de alto riesgo.

En Colombia, aunque algunas instituciones han comenzado a implementar en contextos de investigación métodos diagnósticos avanzados como la PCR cuantitativa para la detección y seguimiento del AdV, actualmente no se cuenta con disponibilidad de estos estudios, así como tampoco se cuenta con terapias antivíricas específicas como el cidofovir. Esta limitación impide aplicar de manera integral las estrategias recomendadas por guías internacionales y subraya la necesidad urgente de fortalecer la infraestructura diagnóstica y terapéutica en el país, con el fin de ofrecer a los pacientes inmunocomprometidos alternativas efectivas y oportunas para el manejo de esta infección potencialmente letal.

Conflictos de Interés

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

Colaboraciones

Ambos autores colaboraron desde la concepción y diseño del estudio, hasta la escritura del manuscrito y su revisión de contenido.

Biografía de autores

Javier Alexander Brito Moreno. Médico, Hematocólogo Pediatra.

Alejandra Calderón. Médica, Especialista en Pediatría, Especialista en Hemato oncología pediátrica, Maestría en Trasplante de Progenitores Hematopoyético e Inmunoterapia, Maestría en Oncología Neurológica.

Referencias

1. Baldwin A, Kingman H, Darville M, Foot A, Grier D, Cornish J, et al. Outcome and clinical course of 100 patients with adenovirus infection following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2000;26(12):1333-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702716>
2. Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, Collingham KE, Fegan CD, Klapper PE, et al. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood* [Internet]. 2002;100(5):1619-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-02-0377>
3. Hill JA, Mayer BT, Xie H, Leisenring WM, Huang ML, Stevens-Ayers T, et al. The cumulative burden of double-stranded DNA virus detection after allogeneic HCT is associated with increased mortality. *Blood* [Internet]. 2017;129(16):2316-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-748426>
4. Hill JA, Moon SH, Chandak A, Zhang Z, Boeckh M, Maziarz RT. Clinical and Economic Burden of Multiple Double-Stranded DNA Viral Infections after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther* [Internet]. 2022;28(9):619.e1-619.e8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.06.016>
5. Cesaro S, Porta F. Adenovirus Infection in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: A Challenge Still Open for Survival. *J Clin Med* [Internet]. 2022;11(16):4827. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm11164827>
6. Papanicolaou GA, Dvorak CC, Dadwal S, Maron G, Prasad VK, Giller R, et al. Practice patterns and incidence of adenovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Multicenter survey of transplant centers in the United States. *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2020;22(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tid.13283>
7. Cesaro S, Berger M, Tridello G, Mikulska M, Ward KN, Ljungman P, et al. A survey on incidence and management of adenovirus infection after allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2019;54(8):1275-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0421-0>
8. Sedláček P, Petterson T, Robin M, Sivaprakasam P, Vainorius E, Brundage T, et al. Incidence of Adenovirus Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Findings from the AdVance Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2019;25(4):810-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.753>
9. Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, Parrott RH, Ward TG. Isolation of a Cytopathogenic Agent from Human Adenoids Undergoing Spontaneous Degeneration in Tissue Culture. *Exp Biol Med* [Internet]. 1953;84(3):570-3. Disponible en: <https://doi.org/10.3181/00379727-84-20714>
10. Shieh WJ. Human adenovirus infections in pediatric population - An update on clinicopathologic correlation. *Biomed J* [Internet].

- 2022;45(1):38-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.08.009>
11. Cruz Jiménez AE, Quintanar Vera L, Lujan-Montelongo JA. An Overview of Antivirals for Treating Lower Respiratory Tract Infections. *J Mex Chem Soc* [Internet]. 2021;66(1). Disponible en: <https://doi.org/10.29356/jmcs.v66i1.1657>
 12. Ison MG, Hayden RT. Adenovirus. Hayden RT, Wolk DM, Carroll KC, Tang YW, editors. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016;4(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0020-2015>
 13. Chen RF, Lee CY. Adenoviruses Types, Cell Receptors and Local Innate Cytokines in Adenovirus Infection. *Int Rev Immunol* [Internet]. 2014;33(1):45-53. Disponible en: <http://doi.org/10.3109/08830185.2013.823420>
 14. Greber UF, Flatt JW. Adenovirus Entry: From Infection to Immunity. *Annu Rev Virol* [Internet]. 2019;6(1):177-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092818-015550>
 15. Zhang J, Zhu Y, Zhou Y, Gao F, Qiu X, Li J, et al. Pediatric adenovirus pneumonia: clinical practice and current treatment. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2023;10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1207568>
 16. Garcia-Zalisnak D, Rapuano C, Sheppard JD, Davis AR. Adenovirus Ocular Infections: Prevalence, Pathology, Pitfalls, and Practical Pointers. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice* [Internet]. 2018;44(1):S1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000226>
 17. Mayindou G, Ngokana B, Sidibé A, Moundélé V, Koukouikila-Koussounda F, Christevy Vouvoungui J, et al. Molecular epidemiology and surveillance of circulating rotavirus and adenovirus in Congolese children with gastroenteritis. *J Med Virol* [Internet]. 2016;88(4):596-605. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1207568>
 18. Masutani K. Viral infections directly involved in kidney allograft function. *Nephrology* [Internet]. 2018;23(S2):31-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/nep.13285>
 19. Lynch J, Fishbein M, Echavarria M. Adenovirus. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011;32(04):494-511. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1283287>
 20. Tebruegge M, Curtis N. Adenovirus Infection in the Immunocompromised Host. In: Finn A, Curtis N, Pollard AJ, editors. *Hot Topics in Infection and Immunity in Children VI* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2010. p. 153-74. Disponible en: http://doi.org/10.1007/978-1-4419-0981-7_13
 21. Jaggi P, Kajon AE, Mejias A, Ramilo O, Leber A. Human Adenovirus Infection in Kawasaki Disease: A Confounding Bystander? *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2013;56(1):58-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/cis807>
 22. Kojaoghlanian T, Flomenberg P, Horwitz MS. The impact of adenovirus infection on the immunocompromised host. *Rev Med Virol* [Internet]. 2003;13(3):155-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.386>
 23. Thomas SJ, Young RT, Steinbach WJ, Lugo DJ. Risks and outcomes of adenovirus disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients-Comparison of current antiviral treatment options. *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2021;23(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tid.13505>
 24. Cesaro S, Porta F. Adenovirus Infection in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: A Challenge Still Open for Survival. *J Clin Med* [Internet]. 2022;11(16):4827. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm11164827>
 25. Cesaro S. Adenovirus infection in allogeneic

- neic hematopoietic cell transplantation. *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2023;25(S1). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tid.14173>
26. González-Vicent M, Verna M, Pochon C, Chandak A, Vainorius E, Brundage T, et al. Current practices in the management of adenovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in Europe: The AdVance study. *Eur J Haematol* [Internet]. 2019;102(3):210-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ejh.13194>
27. Hiwarkar P, Kosulin K, Cesaro S, Mikulska M, Styczynski J, Wynn R, et al. Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation: State-of-the-art and real-life current approach. *Rev Med Virol* [Internet]. 2018;28(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/rmv.1980>
28. Kosulin K, Pichler H, Lawitschka A, Geyeregger R, Lion T. Diagnostic Parameters of Adenoviremia in Pediatric Stem Cell Transplant Recipients. *Front Microbiol* [Internet]. 2019;10(Feb). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00414>
29. Hum RM, Deambrosis D, Lum SH, Davies E, Bonney D, Guiver M, et al. Molecular monitoring of adenovirus reactivation in faeces after haematopoietic stem-cell transplantation to predict systemic infection: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2018;5(9):e422-9. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30130-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30130-3)
30. Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, Engelhard D, Hirsch HH, Cordonnier C, et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of recommendation (2011). *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2012;14(6):555-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tid.12022>
31. Dailey Garnes NJM, Ragoonanan D, Aboul-hosn A. Adenovirus infection and disease in recipients of hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2019;32(6):591-600. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000605>
32. Lee YJ, Chung D, Xiao K, Papadopoulos EB, Barker JN, Small TN, et al. Adenovirus Viremia and Disease: Comparison of T Cell-Depleted and Conventional Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients from a Single Institution. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2013;19(3):387-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.10.014>
33. Feghoul L, Chevret S, Cuinet A, Dalle JH, Ouachée M, Yacouben K, et al. Adenovirus infection and disease in paediatric haematopoietic stem cell transplant patients: Clues for antiviral pre-emptive treatment. *Clinical Microbiology and Infection*. [Internet]. 2015;21(7):701-9. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.011>
34. Kosulin K, Pichler H, Lawitschka A, Geyeregger R, Lion T. Diagnostic parameters of adenoviremia in pediatric stem cell transplant recipients. *Front Microbiol*. [Internet]. 2019;10:414. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00414>
35. Lea AP, Bryson HM. Cidofovir. *Drugs* [Internet]. 1996;52(2):225-30. Disponible en: <http://doi.org/10.2165/00003495-199652020-00006>
36. Lacy SA, Hitchcock MJM, Lee WA, Tellier P, Cundy KC. Effect of oral probenecid coadministration on the chronic toxicity and pharmacokinetics of intravenous cidofovir in cynomolgus monkeys. *Toxicological Sciences* [Internet]. 1998;44(2):97-106. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/toxsci/44.2.97>

37. Lash LH, Lee CA, Wilker C, Shah V. Transporter-dependent cytotoxicity of antiviral drugs in primary cultures of human proximal tubular cells. *Toxicology* [Internet]. 2018;404–405:10-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.05.002>
38. Thomas SJ, Young RT, Steinbach WJ, Lugo DJ. Risks and outcomes of adenovirus disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients-Comparison of current antiviral treatment options. *Transplant Infectious Disease*. 2021;23(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/tid.13505>
39. Chandorkar A, Anderson AD, Morris MI, Natori Y, Jimenez A, Komanduri K V., et al. Viral kinetics and outcomes of adenovirus viremia following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Transplant* [Internet]. 2021;35(12):e14481. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ctr.14481>
40. Symeonidis N, Jakubowski A, Pierre-Louis S, Jaffe D, Pamer E, Sepkowitz K, et al. Invasive adenoviral infections in T-cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: high mortality in the era of cidofovir. *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2007;9(2):108-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2006.00184.x>
41. Perruccio K, Menconi M, Galaverna F, Pagliara D, Carraro F, Fagioli F, et al. Safety and efficacy of brincidofovir for Adenovirus infection in children receiving allogeneic stem cell transplantation: an AIEOP retrospective analyses. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2021;56(12):3104-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01285-y>
42. Lindemans CA, Leen AM, Boelens JJ. How I treat adenovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood* [Internet]. 2010;116(25):5476-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-259291>
43. Alvarez-Cardona JJ, Whited LK, Chemaly RF. Brincidofovir: Understanding its unique profile and potential role against adenovirus and other viral infections. *future microbiol* [Internet]. 2020;15(6):389-400. Disponible en: <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0288>
44. Grimley MS, Chemaly RF, Englund JA, Kurtzberg J, Chittick G, Brundage TM, et al. Brincidofovir for asymptomatic adenovirus viremia in pediatric and adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: A randomized placebo-controlled phase ii trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2017;23(3):512-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.12.621>
45. Lion T. Adenovirus Infections in Immunocompetent and Immunocompromised Patients. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2014;27(3):441-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/CMR.00116-13>
46. Motta CM, Keller MD, Bollard CM. Applications of virus-specific T cell therapies post-BMT. *Semin Hematol* [Internet]. 2023;60(1):10-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2022.12.002>
47. Heinz AT, Calkoen FGJ, Derbich A, Miltner L, Seitz C, Doering M, et al. Automated production of specific T cells for treatment of refractory viral infections after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* [Internet]. 2023;108(8):2080-90. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281996>
48. Feucht J, Opherck K, Lang P, Kayser S, Hartl L, Bethge W, et al. Adoptive T-cell therapy with hexon-specific Th1 cells as a treatment of refractory adenovirus infection after HSCT. *Blood* [Internet]. 2015;125(12):1986-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-573725>
49. Withers B, Clancy L, Burgess J, Simms R, Brown R, Micklethwaite K, et al. Establishment and Operation of a Third-Party Virus-Specific T Cell Bank within an Allogeneic Stem Cell Transplant Program.

Biology of Blood and Marrow Transplantation [Internet]. 2018;24(12):2433-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.08.024>

50. Kállay K, Kassa C, Réti M, Karászi É, Sinkó J, Goda V, et al. Early Experience With Clin-iMACS Prodigy CCS (IFN-gamma) System

in Selection of Virus-specific T Cells From Third-party Donors for Pediatric Patients With Severe Viral Infections After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Journal of Immunotherapy [Internet]. 2018;41(3):158-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000197>



Agradecimientos a los evaluadores

Volumen 12 Número 1 de 2025

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.

Heidy Johanna Contreras M	Universidad CES
Rocío Orduz Rodríguez	Clínica Colsanitas
Jaime Fernando Valdés Céspedes	Instituto Nacional de Cancerología
Diego Andrés Gómez Abreo	Fundación Universitaria FCV
Daniela Patiño Hernández	Hospital Universitario San Ignacio
Magda Alejandra Calderón	Universidad de Los Andes
Jessica Flechas Afanador	HOMI Fundación Hospital De La Misericordia
Ariel Orozco Arbeláez	Universidad EIA
Jesús Ardila	Clínica Imbanaco
Angela María Trujillo	Clínica Las Américas AUNA
Kelly Paz	Hospital Internacional de Colombia
Diego Mauricio González	Clínica Las Américas AUNA

Yamil Lizcano	Universidad Santiago de Cali
Noiver Graciano Vera	Clínica Las Américas AUNA
José David Sanabria Vanegas	Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
Melisa Alejandra Quintero	Ayudas Diagnósticas Sura
Jorleth Agudelo Forero	Fundación POHEMA
Eliana Andrea González	IDIME PET CT
Santiago Gómez Jordán	Universidad Del Norte
Anelys García Salgado	Facultad de Ciencias Médicas
Daniel Efrén Rodríguez	Clínica de Oncología Astorga



ACHO

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