

REVISTA COLOMBIANA DE
HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA



ACHO



EN

PRIMA

REFRACTARIO O EN RECAÍDA



DIFOLTA[®]
pralatrexato

Primero en
segunda línea!



Principio activo pralatrexato 20mg/1mL. Indicaciones Difolta[®] es un inhibidor metabólico análogo del folato, indicado para el tratamiento de adultos con linfoma periférico de linfocitos T (nodal, extranodal y leucémico/disenminado) que ha progresado después de al menos una terapia previa. Dosis y vía de administración -La dosis recomendada de Difolta[®] es 30 mg/m² de superficie corporal administrados como bolo intravenoso durante 3 a 5 minutos una vez a la semana durante 6 semanas, seguidos por 1 semana de reposo farmacéutico (ciclo de tratamiento de 7 semanas). Antes de iniciar Difolta[®], administrar suplemento con vitamina B12 (1mg) intramuscular no más de 10 semanas antes de la primera dosis de pralatrexato y posteriormente vitamina B12 cada 8-10 semanas después de la primera dosis de Difolta[®]. -Administrar suplemento de ácido fólico (1,0mg-1,25mg) vía oral diariamente. El ácido fólico deberá iniciarse 10 días antes de la primera dosis de pralatrexato, debe continuarse a la misma dosis durante el curso de la terapia y debe mantenerse a la misma dosis durante 30 días posterior a la última dosis de pralatrexato. Contraindicaciones: Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. Lactancia. Advertencias y Precauciones: Trombocitopenia, neutropenia y anemia: Controlar recuentos sanguíneos y omitir y/o reducir la dosis para las toxicidades hematológicas. Mucositis: Monitorear semanalmente. Si mucositis es \geq Grado 2, omitir y/o reducir la dosis. Reacciones dermatológicas: Control estricto. En casos severos, reducir o interrumpir la dosis de Difolta[®]. Síndrome de lisis tumoral: Anticipar, controlar y tratar oportunamente. Toxicidad hepática: Controlar toxicidad. Para pruebas de función hepática anormales \geq Grado 3, suspender hasta que se observe recuperación y posteriormente reducir o interrumpir el tratamiento según sea necesario. Evitar Difolta[®] en pacientes con enfermedad renal terminal, incluidos los sometidos a diálisis, a menos que el posible beneficio justifique el posible riesgo. Toxicidad fetal: Las mujeres deben evitar quedar embarazadas mientras estén recibiendo Difolta[®]. Informar a las mujeres embarazadas del potencial daño al feto. Uso pediátrico: Los pacientes pediátricos no fueron incluidos en los estudios clínicos con Difolta[®]. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Difolta[®] en pacientes pediátricos. Uso Geriátrico: El ajuste de dosis en pacientes ancianos debe realizarse con precaución pues debido a la contribución de la eliminación renal a la depuración total de pralatrexato (aproximadamente 34%), la disminución relacionada con la edad de la función renal puede conllevar a reducción de la depuración y un aumento proporcional en la exposición plasmática. Eventos adversos, efectos colaterales y efectos secundarios: Las reacciones adversas frecuentemente reportadas (>35%) son: Mucositis, trombocitopenia, síntomas gastrointestinales, fatiga y epistaxis. La mayoría de reacciones adversas serias son: Mielosupresión, mucositis, reacciones dermatológicas y síndrome de lisis tumoral. Interacciones: La administración concomitante con probenecid u otros medicamentos que puedan afectar sistemas de transporte relevantes (por ejemplo, AINEs) requiere control estricto para detectar signos de toxicidad sistémica. Deberá tenerse precaución durante la administración concomitante de medicamentos que afecten y/o se sometan a secreción tubular renal (por ejemplo medicamentos antiinflamatorios no esteroideos [AINE], penicilinas, omeprazol o pantoprazol) puesto que pueden reducir la depuración de pralatrexato. La administración concomitante de medicamentos neurotóxicos (por ejemplo aminoglucósidos, diuréticos de asa, compuestos de platino, ciclosporina) puede producir reducción de la depuración de pralatrexato. Se debe tener precaución durante la utilización concomitante de trimetoprim/sulfametoxazol con pralatrexato, porque puede aumentar la supresión de la médula ósea. Registro Sanitario INVIMA 2015M-0015661. Mundipharma Colombia S.A.S. Calle 100 N° 19A 10 piso 7 Edificio Torre Azul, Bogotá - Colombia. CO-DIF-199-V1-0416. Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico.

REVISTA COLOMBIANA DE
HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA



ACHO



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

JUNIO DE 2016 • VOLUMEN 3 - NÚMERO 2 [Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología]

Miembros de la Junta Directiva ACHO 2015-2017

Presidenta

Carmen Rosales Oliveros

Vicepresidenta

Virginia Abello Polo

Secretaria

Aylen Vanessa Ospina Serrano

Tesorero

Javier Mauricio Segovia Gómez

Vocales

Raimundo Manneh Amastha
Jaime Alberto González Díaz
Fernando Contreras Mejía
Claudia Lucía Sossa Melo
Manuel Enrique González Fernández
Jheremy Enrique Reyes Castellanos
José Fernando Lobatón Ramírez
Diego Emilio Lopera Cortés

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Cra. 12 N° 97-80, oficina 607
Bogotá, D.C., Colombia
Tels.: (571) 635 3656 y 635 3890

EDITOR EN JEFE

Pedro Luis Ramos Guette, MD, Esp., MSc
Oncocare
Bogotá, Colombia

MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

Adriana Linares Ballesteros, MD, Esp.
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, Colombia

Alicia María Henao Uribe, MD, Esp.
Clínica del Rosario
Medellín, Colombia

Andrés Ávila Garavito, MD, Esp.
Clínica Astorga
Medellín, Colombia

Andrés Yepes Pérez, MD, Esp., MSc
Clínica Vida
Medellín, Colombia

Diego Emilio Lopera Cortés, MD, Esp.
Oncólogos del Occidente
Armenia, Colombia

Gonzalo Gutiérrez García, MD, Esp., PhD
Hospital Clinic de Barcelona
Barcelona, España

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

Joaquín Donaldo Rosales Martínez, MD, Esp.
Clínica Valle del Lili
Cali, Colombia

José Fernando Lobatón Ramírez, MD, Esp.
IMAT
Montería, Colombia

José María Acostamadedo Vergara, MD, Esp.
Clínica Portoazul
Barranquilla, Colombia

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

Marco Antonio Torregroza Otero, MD, Esp.
IMAT
Montería, Colombia

Mauricio Lema Medina, MD, Esp., MSc
Clínica Astorga
Medellín, Colombia

Óscar Javier Peña Ardila, MD, Esp.
Clínica Los Fundadores
Bogotá, Colombia

Pedro Alejandro Reyes Almarino, MD, Esp.
Clínica Las Américas
Medellín, Colombia

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

EDITORES ASOCIADOS

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

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

Milton Alberto Lombana Quiñónez, MD, Esp.
Centro Médico Imbanaco
Cali, Colombia

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

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

ASESORÍA CIENTÍFICA

Instituto para la Evaluación de la Calidad
y la Atención en Salud - IECAS
Carrera 13 N° 32-51 Torre 3 Oficina 321
www.iecas.org

Producción editorial



www.comunicaciongraficalegis.com

Teléfonos: (571) 4255255, exts.: 1314, 1393, 1516
Av. calle 26 N° 82-70 Bogotá, D.C. - Colombia

Preprensa e impresión

LEGIS S.A.

Encuentre más información sobre
los temas publicados en este número en:

www.acho.com.co

Contáctenos para inquietudes y sugerencias en:

info@acho.com.co

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* es la publicación trimestral de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO); los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. Se prohíbe la reproducción total o parcial de su contenido sin la autorización acorde con las indicaciones dadas para cada artículo, so pena de sanciones establecidas en las leyes locales e internacionales, por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo público.

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Publicación oficial de la ACHO] JUNIO DE 2016 • VOLUMEN 3 - NÚMERO 2

EDITORIAL

- 8** Factores de crecimiento derivados de plaquetas:
del laboratorio a la aplicación clínica hemato-oncológica
Milton Lombana

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 10** Síndrome de lisis tumoral en adultos: revisión de la literatura
Luisa Galvis, Diego González, Natallie Jurado, Jesús Sánchez

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 17** Estadio de la enfermedad, receptores hormonales y sobreexpresión de HER2:
factores pronósticos en cáncer de seno para una cohorte de Bogotá (2005-2013)
Andrea Zuluaga-Liberato, Alirio Zuluaga-Cristancho
- 24** Niveles de EGF y VEGF en el plasma rico en plaquetas antes y
después de antiagregantes plaquetarios
Maczy González, Melvis Arteaga-Vizcaíno, Ana Ruiz, Olga Briceño,
Maribel Quintero, Jesús Estévez, José Urdaneta

REPORTE DE CASO

- 32** Hemofilia A adquirida secundaria a un carcinoma urotelial: reporte de caso
María Fernanda Álvarez, Nicolás Coronel, Santiago Patiño, Kenny Mauricio Gálvez

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

- 36** Manifestaciones radiológicas de leucemia linfoide aguda en niños
Edgar Cabrera, Isabel Sarmiento, Rubén Montoya, Gloria Uribe, Edna Quintero, Johnny García

39 INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

[Official publication of ACHO] JUNE 2016 • VOLUME 3 - NUMBER 2

EDITORIAL

- 8** Platelet-derived growth factors:
from laboratory to hemato-oncological clinical application
Milton Lombana

REVIEW ARTICLE

- 10** Tumor lysis syndrome in adults: literature review
Luisa Galvis, Diego González, Natallie Jurado, Jesús Sánchez

ORIGINAL ARTICLES

- 17** Stage of disease, hormone receptors and HER2 overexpression:
prognostic factors for breast cancer in a cohort of Bogotá (2005-2013)
Andrea Zuluaga-Liberato, Alirio Zuluaga-Cristancho
- 24** EGF y VEGF levels in platelet-rich plasma before and after antiplatelet drugs
Maczy González, Melvis Arteaga-Vizcaíno, Ana Ruiz, Olga Briceño,
Maribel Quintero, Jesús Estévez, José Urdaneta

CASE REPORT

- 32** Acquired haemophilia A, secondary to urothelial carcinoma: a case report
María Fernanda Álvarez, Nicolás Coronel, Santiago Patiño, Kenny Mauricio Gálvez

IMAGES IN HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

- 36** Radiologic manifestations of acute lymphoid leukemia in children
Edgar Cabrera, Isabel Sarmiento, Rubén Montoya, Gloria Uribe, Edna Quintero, Johnny García

39 INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Factores de crecimiento derivados de plaquetas: del laboratorio a la aplicación clínica hemato-oncológica

Platelet-derived growth factors: from laboratory to hemato-oncological clinical application

► Milton Lombana¹

¹ Centro Integral de Cáncer, Clínica de Occidente (Cali, Colombia).

El mejor conocimiento en la biología molecular de los diferentes procesos fisiopatológicos ha llevado al desarrollo de tratamientos más eficaces y mejor tolerados para algunas enfermedades, especialmente las de mayor prevalencia e impacto clínico y económico. La importancia de las plaquetas en la integridad de la función endotelial se ha demostrado desde hace ya más de 47 años¹.

En esta interacción juegan un rol principal ciertos factores intraplaquetarios relacionados con la activación de la angiogénesis, como lo son² el factor de crecimiento vascular endotelial —*vascular endothelial growth factor* (VEGF)—, factor de crecimiento derivado de plaquetas —*platelet-derived growth factor* (PDGF)—, factor de crecimiento de fibroblastos —*fibroblast growth factors* (FGFs)—, factor de crecimiento epidérmico —*epidermal growth factor* (EGF)—, factor de crecimiento de hepatocitos —*hepatocyte growth factor* (HGF)—, factor de crecimiento similar a insulina —*insulin-like growth factor* (IGF)—, angiopoyetina, fosfolípidos plaquetarios, ligando CD40, metaloproteinasas de la matriz y heparanasa.

El uso de antiagregantes plaquetarios como clopidogrel³ y aspirina⁴ ha demostrado afectar los niveles de estos factores y su interacción con el endotelio.

En esta edición, González y colaboradores analizan la interacción entre los niveles de estos factores en el plasma rico en plaquetas de 32 sujetos sanos antes y después del uso de aspirina y clopidogrel, concluyendo que existe poca variación detectable en términos generales. Si bien el estudio no tiene una hipótesis ni un diseño que permita hacer inferencia de sus conclusiones,

es de resaltar el interés actual en el estudio de estos factores de crecimiento secretados por las plaquetas, debido a que, aunque hace ya varias décadas conocemos su asociación con enfermedades cardiovasculares⁵ y cáncer⁶, hoy en día cobran mayor relevancia con el interés global de la terapia personalizada molecularmente dirigida.

En este sentido, el uso de antagonistas del PDGF, como el imatinib, podría tener implicaciones en el remodelamiento cardíaco posinfarto⁷⁻⁹ y el desarrollo de compuestos más específicos quizá pueda prevenir el deterioro miocárdico luego de eventos isquémicos serios.

De especial interés ha sido la comprobación de señales de crecimiento e iniciación por el PDGF y el desarrollo de ciertas neoplasias malignas¹⁰. Las alteraciones genéticas del PDGF relacionadas con cáncer son especialmente sobreexpresión o alteraciones de la función de los productos genéticos y se encuentran en diversos tipos de tumores, como el carcinoma de células renales, glioblastomas, tumores GIST, sarcomas y carcinoma de Merkel. Al mismo tiempo, antagonistas del PDGF, como el imatinib, ya han demostrado utilidad clínica en estudios fase III, y existen otros compuestos en desarrollo¹¹⁻¹³.

En conclusión, estudios como el de González y colaboradores, si bien pudieran no tener aplicabilidad mayor en nuestra práctica clínica diaria, sí son de interés al sumar información preclínica sobre las interacciones farmacológicas de estos factores y pueden generar motivaciones investigativas con direccionamiento a las tendencias actuales de la medicina molecular.

Referencias

1. Gimbrone MA Jr, Aster RH, Cotran RS, Corkery J, Jandl JH, Folkman J. Preservation of vascular integrity in organs perfused in vitro with a platelet-rich medium. *Nature* 1969;222(5188):33-6.
2. Michelson A. *Platelets*. 3rd ed. Elsevier; 2012.
3. Smadja DM, Bura A, Szymezak J, Blanchard A, Remones V, Azizi M, et al. Effect of clopidogrel on circulating biomarkers of angiogenesis and endothelial activation. *J Cardiol*. 2012;59(1):30-5.
4. Etulain J, Fondevila C, Negrotto S, Schattner M. Platelet-mediated angiogenesis is independent of VEGF and fully inhibited by aspirin. *Br J Pharmacol*. 2013;170(2):255-65.
5. Nilsson J, Volk-Jovinge S, Svensson J, Landou C, De Faire U, Hamsten A. Association between high levels of growth factors in plasma and progression of coronary atherosclerosis. *J Intern Med*. 1992;232(5):397-404.
6. Currie GA. Platelet-derived growth-factor requirements for in vitro proliferation of normal and malignant mesenchymal cells. *Br J Cancer*. 1981;43(3):335-43.
7. Liu C, Zhao W, Meng W, Zhao T, Chen Y, Ahokas RA, et al. Platelet-derived growth factor blockade on cardiac remodeling following infarction. *Mol Cell Biochem*. 2014;397(1-2):295-304.
8. Zhao W, Zhao T, Huang V, Chen Y, Ahokas RA, Sun Y. Platelet-derived growth factor involvement in myocardial remodeling following infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;51(5):830-8.
9. Zymek P, Bujak M, Chatila K, Cieslak A, Thakker G, Entman ML, et al. The role of platelet-derived growth factor signaling in healing myocardial infarcts. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2315-23.
10. Yu J, Ustach C, Kim HR. Platelet-derived growth factor signaling and human cancer. *J Biochem Mol Biol*. 2003;36(1):49-59.
11. Wang Y, Appiah-Kubi K, Wu M, Yao X, Qian H, Wu Y, et al. The platelet-derived growth factors (PDGFs) and their receptors (PDGFRs) are major players in oncogenesis, drug resistance, and attractive oncologic targets in cancer. *Growth Factors*. 2016;34(1-2):64-71.
12. Appiah-Kubi K, Wang Y, Qian H, Wu M, Yao X, Wu Y, et al. Platelet-derived growth factor receptor/platelet-derived growth factor (PDGFR/PDGF) system is a prognostic and treatment response biomarker with multifarious therapeutic targets in cancers. *Tumour Biol*. 2016;37(8):10053-66.
13. Ehnman M, Östman A. Therapeutic targeting of platelet-derived growth factor receptors in solid tumors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(2):211-26.

Síndrome de lisis tumoral en adultos: revisión de la literatura

Tumor lysis syndrome in adults: literature review

► Luisa Galvis¹, Diego González², Natallie Jurado³, Jesús Sánchez⁴

¹ Médica especialista en formación Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá).

² Médico especialista en Oncología Clínica, Instituto de Cancerología Las Américas (Medellín).

³ Médica internista Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá).

⁴ Médico especialista en Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Centro Javeriano de Oncología, Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá).

Resumen

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una urgencia oncológica causada por la destrucción de células neoplásicas, que genera liberación al torrente sanguíneo de grandes contenidos intracelulares de potasio, fosfato y ácidos nucleicos, ocasionando falla renal, arritmias, convulsiones e, incluso, la muerte. El SLT es más frecuente en pacientes con neoplasias hematológicas, tumores con alto grado de proliferación o muy quimiosensibles, y se manifiesta usualmente 48 horas después del inicio de la terapia antineoplásica, o más infrecuente de manera espontánea. El objetivo del tratamiento consiste en la prevención mediante hidratación agresiva y el uso de agentes hipouricemiantes, y el diagnóstico se debe orientar según los factores de riesgo asociados a la neoplasia y al paciente.

Palabras clave: síndrome de lisis tumoral, adulto, revisión.

Abstract

Tumor lysis syndrome (TLS) is an oncologic emergency that is caused by massive tumor cell lysis with the release into the systemic circulation of large amounts of intracellular elements like potassium, phosphate and nucleic acids, causing renal failure, arrhythmias, seizures and death. TLS is more frequent in haematologic neoplasias or with high proliferative rate or highly chemo-sensitive, and usually occurs after 48 hours of the initiation of cytotoxic therapy, rarely spontaneously. The objective of management is prevention, which consists of aggressive hydration and the administration of hypouricemic agents, and the diagnosis should be oriented according to the risk factors associated with the neoplasia and to the patient.

Key words: tumor lysis syndrome, adult, review.

Introducción

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una urgencia oncológica, secundaria a la destrucción de células neoplásicas, que cursa con alteraciones metabólicas dadas por trastorno de electrolitos, hiperuricemia y alteraciones clínicas, cuya complicación más frecuente suele ser la lesión renal aguda; su importancia radica en la prevención identificando pacientes de riesgo, en el diagnóstico temprano y en el tratamiento oportuno para reducir morbilidad y mortalidad en pacientes con neoplasias tratables y curables.

Se realiza una revisión de la literatura utilizando las bases de datos PubMed, SciELO y Lilacs sobre la

incidencia, fisiopatología y estrategias de tratamiento, enfatizando en las medidas preventivas de manejo.

Epidemiología y fisiopatología

El síndrome de lisis tumoral (SLT) fue descrito por primera vez en 1929 por Bedrna y Polcák en pacientes con leucemia crónica, y consiste en un trastorno metabólico asociado a neoplasias que presentan una elevada tasa de replicación celular o alta sensibilidad al tratamiento que condiciona muerte celular masiva y resulta en la liberación al torrente sanguíneo del contenido intracelular, como grandes cantidades de ácidos nucleicos, potasio, fósforo y citocinas, condicionando la saturación

Derechos de reproducción: © 2016 Galvis et al. Este es un artículo de acceso libre distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons BY-NC-ND, la cual otorga permiso público para compartir y usar los artículos bajo la condición de atribución al autor, no modificación de su contenido y no uso con fines comerciales. Este artículo debe citarse como Galvis L, González D, Jurado N, Sánchez J. Síndrome de lisis tumoral en adultos: revisión de la literatura. Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2016;3(2):10-16.

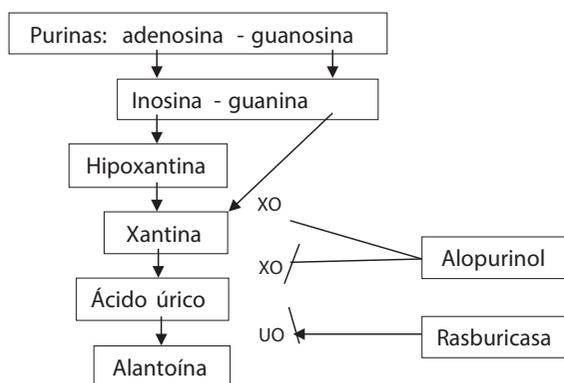
DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Luisa Galvis **Dirección:** Calle 1ª # 9-85 Bogotá. **Teléfonos:** 3004916040 / 3173794227 **Correo electrónico:** lagalvis@gmail.com

de los mecanismos de excreción, principalmente a nivel renal, dando lugar a alteraciones tóxicas y metabólicas a nivel sistémico, particularmente renal, cardíaco y en sistema nervioso central, llegando a progresar en algunos casos a falla orgánica múltiple y muerte¹⁻³.

La mayor parte de la literatura sobre SLT se refiere a estudios en niños y adolescentes, y debido a la heterogeneidad de las neoplasias que se pueden asociar a SLT, su incidencia varía dependiendo del tipo de neoplasia, quimioterapia y estrategia de prevención empleada, mas se ha establecido una mayor frecuencia en malignidades hematológicas, siendo mayor en linfoma no Hodgkin (LNH) con una incidencia global del 4,4%, para el linfoma/leucemia Burkitt y la leucemia linfoblástica aguda (LLA) del 8,4%⁴ y para la leucemia mieloide aguda se ha reportado una incidencia del 17% (5% clínico, 12% de laboratorio) y una mortalidad del 2%. El SLT clínico durante la terapia de inducción se asoció a mayor mortalidad, a mayor estancia hospitalaria y costos⁵.

El ácido úrico es un ácido orgánico débil (pKa 5,8) con baja solubilidad en agua y pH ácido, deriva de la dieta y de la biosíntesis endógena, y es el metabolito final del catabolismo de las purinas (figura 1), se elimina por vía entérica en un 25-30% y por vía renal en un 65-75%, y cuando la formación excesiva de ácido úrico y xantina supera la capacidad excretora de los túbulos renales distales y colectores, se precipita y obstruye el flujo urinario intrarrenal, lo cual, asociado a vasoconstricción e inflamación en relación con xanturia, genera nefropatía aguda e hiperuricemia. La urato-oxidasa (enzima presente en todos los mamíferos, excepto los primates superiores) cataliza el ácido úrico en alantoína, que es 10 veces más soluble y permite su excreción vía renal.



XO: xantina oxidasa; UO: urato-oxidasa.

Figura 1. Metabolismo del ácido úrico.

En el SLT, el principal catión intracelular-potasio es liberado al espacio intravascular y no es excretado adecuadamente por la insuficiencia renal concomitante, condicionando arritmias cardíacas por desestabilización del potencial de membrana de los miocardiocitos con alteraciones en el electrocardiograma (ECG) (taquicardia supraventricular, arritmias ventriculares, bloqueo nodo AV), y es la principal causa de muerte súbita en estos pacientes³.

La concentración de fósforo orgánico e inorgánico en las células malignas es aproximadamente cuatro veces mayor que en las células no neoplásicas, por lo que la liberación de fósforo en el SLT de una neoplasia con alta carga tumoral genera hiperfosfatemia, que es el principal mecanismo de lesión renal desde el uso de hipouricemiantes. Esta se produce con un producto fósforo-calcio mayor a 60mg/dl, y lleva a la precipitación de depósitos de cristales en túbulos renales (nefrocalcinosis), nefrolitiasis, uropatía obstructiva y, en algunas ocasiones, depósitos de fosfato cálcico en tejidos, lo cual, asociado a niveles bajos de vitamina D3 y a la inhibición de la hormona paratiroidea por la hiperfosfatemia, produce hipocalcemia^{3,6}.

Diagnóstico y factores de riesgo

El SLT es inducido comúnmente por la quimioterapia, pero puede aparecer con la radioterapia, terapia biológica o, incluso, esteroides a altas dosis en protocolos antitumorales, y se han descrito casos de SLT de manera espontánea en tumores de alto recambio celular, como en linfoma no Hodgkin de alto grado y leucemias agudas, y menos frecuente en tumores sólidos, siendo descrito en cáncer de mama inflamatorio, pulmón de células pequeñas, neuroblastoma, tumor de células germinales, meduloblastoma, sarcoma de Ewing, cáncer de ovario, cáncer de células escamosas de vulva, cáncer metastásico de colon, melanoma y hepatocarcinoma^{7,10,11}.

Los criterios diagnósticos más aceptados de SLT corresponden a los de Cairo y Bishop en 2004¹² y tienen en cuenta parámetros de laboratorio y criterios clínicos que se manifiestan de manera simultánea al tratamiento citotóxico, tres días antes hasta siete días después del inicio de terapia citotóxica.

El criterio de laboratorio incluye la presencia de al menos dos valores anormales de laboratorio (hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia)

y como criterio clínico uno o más de los siguientes: incremento en creatinina (1,5 veces por encima del límite superior normal —LSN—), convulsiones, arritmias cardíacas no atribuibles a agentes de quimioterapia y muerte súbita¹².

Se ha sugerido la modificación de los criterios para incluir dos o más anormalidades metabólicas, cambios en el 25% de los valores basales que ya estén por fuera de los valores normales y cualquier valor de hipocalcemia sintomática¹³ (tabla 1).

Tabla 1. Criterios de laboratorios para diagnóstico de SLT

Elemento	Valor	Delta cambio
Ácido úrico	≥ 8 mg/dl	25% de incremento
Potasio	≥ 6 mEq/l	25% de incremento
Fósforo	≥ 4,5 mg/dl	25% de incremento
Calcio	≤ 7 mg/dl	25% de disminución

A su vez, la gravedad de las manifestaciones clínicas puede ser clasificada, según criterios establecidos por el Instituto Nacional de Cáncer¹⁴ (tabla 2).

Tabla 2. Criterios clínicos y niveles de gravedad de SLT propuestos por Cairo y Bishop

Grado	Complicación		
	Creatinina	Arritmia cardíaca	Convulsión
0	≤ 1,5 LSN	No	No
1	1,5 LSN	Intervención no indicada	No
2	1,5-3 LSN	Intervención no urgente	Breve y generalizada controlada con medicación
3	3-6 LSN	Requiere desfibrilación	Mal controlada o con alteración del estado de conciencia
4	> 6 LSN	Arritmia asociada a falla cardíaca, hipotensión, síncope o choque	Estatus convulsivo
5	Muerte	Muerte	Muerte

Los síntomas y signos tienen relación con las diversas alteraciones bioquímicas en el momento del diagnóstico; las manifestaciones gastrointestinales náuseas, vómito y diarrea son comunes a la hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipercalemia. Las alteraciones neuromusculares, como debilidad, hiporreflexia y parálisis flácida, son secundarias a la hipercalemia y el temblor; las fibrilaciones musculares, hiperexcitabilidad, tetania y convulsiones se asocian a la hipocalcemia. El edema, la hipertensión arterial y la oliguria son signos de insuficiencia renal aguda³.

Chen y colaboradores en una serie de pacientes entre 2 y 37 años con linfoma de Burkitt encontraron que la hiperuricemia estaba presente antes de iniciar

quimioterapia en el 33% de los pacientes, pero las alteraciones en los niveles de potasio, fósforo y calcio no fueron clínicamente significativas. De manera similar, en el análisis retrospectivo de 102 pacientes adultos con linfoma no Hodgkin de alto grado donde se evaluaron diferentes alteraciones en las pruebas de laboratorio, se reportan alteraciones de laboratorio en el 42%, pero solo el 6% de pacientes presentó SLT clínico^{3,15}.

En resumen, los factores de riesgo se pueden asociar:

1. Relacionados con el tumor: alta tasa de proliferación celular, quimiosensibilidad, tumor voluminoso (mayor a 10 cm de diámetro y/o 50.000 cel/ul), deshidrogenasa láctica más dos veces LSN, infiltración de órganos, compromiso de médula ósea^{7,16}.

2. Relacionados con el paciente: hiperuricemia pretratamiento (por cada 1 mg/dl de aumento, el riesgo de SLT se incrementa 1,7 veces y de disfunción renal, 2,2 veces), nefropatía preexistente (36 vs. 2% de riesgo de SLT cuando la creatinina es mayor o igual a 1,5 mg/dl) o exposición a nefrotoxinas, hepatoesplenomegalia y deshidratación favorecida por vómitos, diarrea, anorexia en el paciente oncológico. En los pacientes de edad avanzada (> 65 años), la presencia de un SLT supone una mayor gravedad, determinada por las comorbilidades, fundamentalmente la insuficiencia renal crónica, y la presencia de cardiopatía, las cuales impiden una adecuada reposición de la volemia como estrategia de prevención.

Los tratamientos asociados con mayor frecuencia a SLT son citarabina, cisplatino, corticosteroides, y, en menor frecuencia, metrotexate, anticuerpos monoclonales, radioterapia, talidomida e imatinib^{12,15,17-19}.

Para estratificar el riesgo de SLT, existen diferentes escalas, siendo la más utilizada y la que incluye tumores sólidos y pacientes adultos la de Cairo y colaboradores (tabla 3), fundamental para identificar y vigilar a los pacientes que con mayor probabilidad desarrollarán el síndrome en un momento dado, pues el mejor abordaje del síndrome de lisis tumoral es la anticipación y su prevención⁶. Los pacientes de alto riesgo (riesgo mayor al 5%) especialmente deberían tener vigilancia estricta, controles de laboratorio (electrolitos, niveles de lactato deshidrogenasa y niveles de ácido úrico) en las primeras 72 horas del tratamiento citotóxico, y ser manejados con hidratación parenteral intensa y agente hipouricemiante, de preferencia rasburicasa previa

al inicio de tratamiento para vigilar la aparición SLT y progresión. Los pacientes de riesgo intermedio (1-5%) ameritan hidratación intensa asociada a alopurinol y los pacientes de bajo riesgo (< 1%) pueden ser tratados solo con hidratación parenteral sin hipouricemiante^{13,16}.

Tabla 3. Recomendaciones del panel de expertos 2010 de profilaxis según el riesgo de SLT⁶

<p><i>Riesgo alto (mayor al 5%)</i> Leucemia Burkitt Linfoma Burkitt estadio III/IV o cualquier estadio con DHL \geq 2 LSN LLA con \geq 100.000 cel/ul o DHL \geq 2 LSN LMA con \geq 100.000 cel/ul Linfoma linfoblástico estadio III/IV o temprano con DHL \geq 2 LSN Linfoma/leucemia adulto de células T, linfoma células B grande y difuso, linfoma periférico de células T, linfoma transformado o linfoma del manto voluminoso y DHL elevado Paciente con riesgo intermedio pero con falla renal y/o ácido úrico, potasio o fósforo por encima de LSN</p>
<p><i>Riesgo intermedio (1-5%)</i> Leucemia/linfoma de células T, linfoma difuso de célula B grande, linfoma transformado, linfoma periférico, linfoma del manto con DHL por encima de LSN pero sin enfermedad voluminosa LLA con < 100.000 cel/ul y DHL < 2 LSN LMA con 25.000 a 100.000 cel/ul o < 25.000 cel/ul y DHL \geq 2 LSN Linfoma Burkitt o linfoma linfoblástico estadio temprano con DHL < 2 LSN Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño tratado con fludarabina, rituximab o lenalidomida y aquellos con leucocitos \geq 50.000/ul Tumores sólidos voluminosos sensibles a quimioterapia: neuroblastoma, cáncer de células germinales, cáncer de pulmón de células pequeñas</p>
<p><i>Riesgo bajo (menor al 1%)</i> LMA < 25.000 cel/ul y DHL < 2 LSN LLC/LLS \leq 50.000/ul no tratados con fludarabina/rituximab Mieloma, LMC y LNH indolente Otros tumores sólidos</p>
<p>Recomendaciones profilaxis</p>
<p>Riesgo bajo: monitorizar, hidratación Riesgo intermedio: monitorizar, hidratación y alopurinol Riesgo alto: monitorizar, hidratación y rasburicasa en paciente sin contraindicación</p>

Estrategias de intervención

Están dirigidas a evitar las complicaciones y restaurar la homeostasis.

Prevención/tratamiento:

- **Líquidos:** la hidratación agresiva se consigue administrando solución salina normal al 0,9% a una relación de 2-3 litros/m² de superficie corporal/día para producir una diuresis de 100-200 ml/hora/m². Si con esta medida persiste flujo urinario bajo, es recomendable agregar al manejo un diurético de asa, como la furosemida. Esta diuresis promueve la excreción urinaria de fosfato, potasio y ácido úrico, mejora la función renal y minimiza la acidosis metabólica. Es preferible realizar la reposición de cristaloides con monitorización hemodinámica de presión arterial, frecuencia cardíaca, diuresis y, en los pacientes que lo ameriten, presión venosa central y saturación venosa de oxígeno^{18,20}.

- **Fármacos hipouricemiantes**

Alopurinol: funciona inhibiendo la xantina oxidasa (figura 1), con lo que disminuye la producción de ácido úrico, evitando su aumento en el 93% de los pacientes⁹. Se inicia 24 a 48 horas antes del inicio de quimioterapia y se mantiene por 3 a 7 días o hasta que se normalicen los valores de ácido úrico y alteraciones de laboratorio. La dosis es de 100 mg/m² cada 8 horas (máximo 800 mg/día), con reducción de la dosis al 50% en falla renal aguda. Reducir a 200 mg día si la depuración de creatinina es de 10-20 ml/minuto, 100 mg día si la depuración es menor a 10 ml/minuto y aumentar el intervalo si la depuración es menor a 3 ml/minuto. El alopurinol intravenoso se puede administrar de 200 a 400 mg/m²/día en tres dosis, máximo 600 mg/día.

Debido a que el inicio de acción es uno a dos días, y el alopurinol no reduce los niveles de ácido úrico previamente formado, la hiperxanturina puede condicionar tubulopatía²¹, por lo cual, en caso de hiperuricemia preexistente, se preferiría otra opción; sin embargo, en los sitios en donde no se cuenta con otros medicamentos, se utiliza el alopurinol a pesar de estar instaurado el síndrome, buscando evitar mayor formación de ácido úrico. La dosis debe ajustarse en presencia de quimioterapia a base de análogos de purinas y requiere ajuste de dosis con ciclofosfamida, ampicilina, carbamazepina, diuréticos, y no administrarse con capecitabina. También se han descrito reacciones de hipersensibilidad que incluyen vasculitis y síndrome de Stevens-Johnson^{9,22}.

Rasburicasa: forma no recombinante de la enzima urato-oxidasa que se utilizó en Europa desde 1975 tanto en prevención como en tratamiento, observando que disminuía los niveles de ácido úrico de manera más eficaz y rápida que el alopurinol; no obstante, se asociaba a reacciones de hipersensibilidad, por lo cual Sanofi-Synthelabo desarrolló la forma recombinante del *Aspergillus flavus* con *Saccharomyces cerevisiae*, disminuyendo estos eventos adversos hasta solo el 1% de los casos^{10,12,16}.

La rasburicasa no ha demostrado impactar en mortalidad o falla renal, pero disminuye los valores de ácido úrico en cuatro horas, no presenta interacciones medicamentosas, se metaboliza por hidrólisis peptídica, no tiene eliminación hepática o renal, su empleo se asocia con una reducción significativa en los requerimientos de terapia de reemplazo renal (TRR) cuando se compara con alopurinol, y ha mostrado ser costo-efectiva en la

prevención SLT niños y en adultos con LNH y LLA²³. La dosis en pacientes de riesgo alto es de 0,2 mg/kg/día intravenoso y en riesgo intermedio de 0,15 mg/kg/día el día antes o el día de inicio de quimioterapia con una duración de tratamiento de cinco días o según el control de ácido úrico, se recomienda el seguimiento de función hepática^{24-27,30,31}.

Es un medicamento de alto costo, no está disponible fácilmente en nuestro medio y está contraindicado en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa²⁵, pues produce metahemoglobinemia y anemia hemolítica. Actualmente se evalúa la disminución de días de tratamiento a 1 o 2 dosis para reducir sus costos; sin embargo, existen escasos trabajos que comparen ambos fármacos, y solo un estudio fase III en adultos^{5,26-28}.

Febuxostat: es un inhibidor potente selectivo oral de la xantina oxidasa aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la hiperuricemia crónica en la gota, que inhibe la forma oxidada y reducida de la xantina oxidasa, no requiere ajuste de dosis en alteración leve a moderada renal y presenta menos interacciones farmacológicas. El estudio fase III *Florence*²⁹ evaluó si febuxostat es superior a alopurinol en prevención de SLT en pacientes con neoplasias hematológicas con riesgo alto o intermedio, a dosis de 120 mg/día por 7 a 9 días, obteniendo menores niveles de ácido úrico que no se reflejaron en menor incidencia de SLT clínico o de laboratorio. Este medicamento requiere control de función hepática, limita el uso de azatioprina, mercaptopurina, asparaginasa, vincristina y antracíclicos.

- Otras medidas

Una medida adicional para evitar la precipitación de fosfato cálcico a nivel tubular es el empleo de agentes quelantes de fósforo, como hidróxido de aluminio o carbonato de calcio, aunque, en el contexto de falla renal aguda, la TRR es el método más efectivo para su tratamiento.

La alcalinización de la orina con acetazolamida o bicarbonato de sodio favorece la excreción de ácido úrico, pero reduce la solubilidad de xantina e hipoxantina, promoviendo su cristalización, puede agravar una hipocalcemia preexistente, no hay datos que demuestren su eficacia frente a la hidratación sola y su uso puede exacerbar la precipitación de los cristales fósforo-calcio, por lo cual no constituye en la actualidad una terapia recomendada^{20,30}.

Al menos el 5% de los pacientes en riesgo, a pesar de las medidas de prevención, presentarán el SLT, y su manejo se basa en el tratamiento de los desórdenes metabólicos y medidas de soporte (tabla 4), algunos con evolución al fracaso renal. Las indicaciones para el empleo de la TRR incluyen oliguria persistente pese a hidratación adecuada y uso de diuréticos, hiperpotasemia e hiperfosfatemia refractarias o que pongan en peligro la vida del paciente, así como la elevación de los niveles de creatinina sérica que no mejoren con las medidas farmacológicas convencionales. Las TRR pueden ser continuas, intermitentes o la combinación

Tabla 4. Manejo de alteraciones metabólicas

Hiperfosfatemia	Recomendación manejo
Moderada	Restringir ingesta de fósforo Quelantes: Carbonato de calcio 1 a 2 g cada comida Hidróxido de aluminio 300-600 mg cada comida Sevelamer 800-1.600 mg con cada comida
Grave	Diálisis, CAVH, CVWH, CAVHD, CVVHD
Hipocalcemia	Recomendación manejo
Asintomática	No dar manejo
Sintomática	Gluconato de calcio 1 g lento (50-100 mg/kg/min) Primero corregir hiperfosfatemia, vigilar con ECG
Hiperpotasemia	Recomendación manejo
Moderada y asintomática ≥ 6,0 mmol/l	Evitar potasio IV y por vía oral Monitorización de ECG y ritmo cardíaco Poliestireno sulfonato cálcico 15 a 30 g vía oral
Severa (> 7,0 mmol/l) y/o sintomática	Igual que el hiperpotasemia moderada y además: Paciente con cambios en el ECG (ensanchamiento del complejo o la pérdida de las ondas P, T no puntiagudas) Gluconato de calcio adultos: 1 gramo (10 ml de solución al 10%) máximo 50 a 100 mg por minuto. Se puede repetir después de 5 a 10 minutos si persisten cambios en el ECG Insulina y dextrosa IV: insulina regular (10 unidades) IV más 100 ml de una solución de dextrosa al 50% durante 30 minutos. Se puede repetir después de 30 a 60 minutos. Vigilar estrechamente la glucosa Bicarbonato de sodio. No debe ser administrado con calcio a través de la misma línea por incompatibilidad. 45 a 50 mEq. Infusión intravenosa lenta durante 5 a 10 minutos β2-agonista de inhalación del producto: albuterol por nebulización o inhalador de dosis medida Albuterol adultos: 10 a 20 mg en 4 ml de solución salina nebulizada durante 20 minutos o de 10 a 20 puffs durante 10 a 20 minutos Diálisis
Hiperuricemia	Recomendación manejo
	Manejo de líquidos y electrolitos Manejo de ácido úrico y fosfato Ajustar las dosis de fármacos de excreción renal Diálisis/hemofiltración (CAVH, CVWH, CAVHD o CVVHD)

CAVH: hemofiltración arteriovenosa continua; CVWH: hemofiltración venosa-venosa continua; CAVHD: hemodiálisis arteriovenosa continua; CVVHD: hemodiálisis venosa-venosa continua.

de ambas modalidades, y algunos autores favorecen su inicio precoz, puesto que de manera tardía se asocia a peores resultados y mortalidad mayor^{12,30,31}.

Conclusiones

La identificación correcta de los factores de riesgo para desarrollar síndrome de lisis tumoral es el factor más importante en su prevención, la cual, junto con el diagnóstico temprano, permitirá iniciar las medidas necesarias para evitar complicaciones y restaurar el equilibrio metabólico. Una vez que se presenta el SLT, deberá tener vigilancia estricta y preferiblemente en unidad de cuidados intermedios. Este trastorno continúa siendo un reto para el médico no familiarizado con su manejo, y actualmente no se cuenta con literatura en adultos sobre su incidencia real en tumores sólidos o hematolinfoides en nuestro medio. El efecto profiláctico y terapéutico de la hidratación, y el principal fármaco hipouricemiante disponible en nuestro medio (alopurinol) continúan siendo la piedra angular preventiva en el manejo de pacientes de riesgo alto e intermedio, y se requieren estudios multicéntricos de mayor nivel de evidencia para caracterizar la epidemiología local, tratamiento y desenlaces.

Referencias

- Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med.* 1980;68(4):486-91.
- Yarpuzlu AA. A review of clinical and laboratory findings and treatment of tumor lysis syndrome. *Clin Chim Acta.* 2003;333(1):13-8.
- Quintana M, Domínguez I. Síndrome de lisis tumoral. En: Carrillo E, Athié G. *Temas selectos en medicina crítica.* Volumen XX. Editorial Alfíl, S.A. de C.V.; 2014. Cap. 7, p. 75-85.
- Wossmann W, Schrappe M, Meyer U, Zimmermann M, Reiter A. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol.* 2003;82(3):160-5.
- Coiffier B, Mounier N, Bologna S, Fermé C, Tilly H, Sonet A, et al. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol.* 2003;21(23):4402-6.
- Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A; TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010;149(4):578-86.
- Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica.* 2008;93(1):67-74.
- Kim JO, Jun DW, Tae HJ, Lee KN, Lee HL, Lee OY, et al. Low-dose steroid-induced tumor lysis syndrome in a hepatocellular carcinoma patient. *Clin Mol Hepatol.* 2015;21(1):85-8.
- Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2767-78.
- Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, García Conde J, van den Berg H, Myint H, et al. Pan-European multicentre economic evaluation of recombinant urate oxidase (rasburicase) in prevention and treatment of hyperuricaemia and tumour lysis syndrome in haematological cancer patients. *Support Care Cancer.* 2003;11(4):249-57.
- Hochberg J, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica.* 2008;93(1):9-13.
- Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127(1):3-11.
- Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1844-54.
- National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
- Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 1993;94(2):133-9.
- Burghi G, Berrutti D, Manzanares W. Síndrome de lisis tumoral en terapia intensiva: encare diagnóstico y terapéutico. *Med Intensiva.* 2011;35:170-8.
- Pumo V, Sciacca D, Malaguarnera M. Tumor lysis syndrome in elderly. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;64(1):31-42.
- Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E, et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica.* 2008;93(12):1877-85.
- Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, Magrath IT. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. *Medicine (Baltimore).* 1981;60(3):218-29.
- Muslimani A, Chisti MM, Wills S, Nadeau L, Zakalik D, Daw H, et al. How we treat tumor lysis syndrome. *Oncology (Williston Park).* 2011;25(4):369-75.
- Band PR, Silverberg DS, Henderson JF, Ulan RA, Wensel RH, Banerjee TK, et al. Xanthine nephropathy in a patient with lymphosarcoma treated with allopurinol. *N Engl J Med.* 1970;283(7):354-7.
- Pais VM Jr, Lowe G, Lallas CD, Preminger GM, Assimios DG. Xanthine urolithiasis. *Urology.* 2006;67(5):1084.e9-11.
- Vadhan-Raj S, Fayad LE, Fanale MA, Pro B, Rodriguez A, Hagemester FB, et al. A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1640-5.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: non-Hodgkin's lymphoma. v.2.2014.
- Browning LA, Kruse JA. Hemolysis and methemoglobinemia secondary to rasburicase administration. *Ann Pharmacother.* 2005;39(11):1932-5.

26. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol.* 2001;38:4-8.
27. Campara M, Shord SS, Haaf CM. Single-dose rasburicase for tumor lysis syndrome in adults: weight-based approach. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34(2):207-13.
28. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4207-13.
29. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, Federico M, Aurer I, Jordan K, et al. Florence: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2155-61.
30. Rodríguez-Reimúndes E, Perazzo F, Vilches AR. Síndrome de lisis tumoral en un paciente con cáncer de riñón tratado con sunitinib. *Medicina (B. Aires)* [internet]. 2011;71:158-60. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802011000200008&lng=es.
31. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(6):835-48.

Estadio de la enfermedad, receptores hormonales y sobreexpresión de HER2: factores pronósticos en cáncer de seno para una cohorte de Bogotá (2005-2013)

Stage of disease, hormone receptors and HER2 overexpression: prognostic factors for breast cancer in a cohort of Bogotá (2005-2013)

Título corto: Factores pronósticos en cáncer de seno para una cohorte de Bogotá

► Andrea Zuluaga-Liberato¹, Alirio Zuluaga-Cristancho²

¹Residente de medicina interna, Universidad del Rosario. Epidemióloga clínica, Universidad El Bosque. Correo electrónico: azuluaga89@gmail.com
²Fundación Cardioinfantil, hematocólogo. Correo electrónico: aliriozuluaga@hotmail.com

Resumen

Introducción: el carcinoma de seno es el de mayor incidencia y mortalidad en mujeres en el mundo y tiene gran importancia conocer cómo el estadio de la enfermedad al diagnóstico, la presencia de receptores hormonales y la sobreexpresión de HER2 afectan la sobrevida libre de la enfermedad y la sobrevida global en nuestra población.

Métodos: se revisaron 228 historias clínicas de un centro oncológico de Bogotá (Colombia) de enero de 2005 a diciembre de 2013, se realizó un análisis de supervivencia con método de Kaplan-Meier, prueba log-rank y regresión de Cox.

Resultados: la mediana de tiempo de seguimiento fue de 49,6 meses (4 años), el 76,8% de las pacientes se diagnosticó en estadios tempranos (I y II) y el 22,8% con sobreexpresión de HER2. La supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue del 83,7% y la supervivencia global fue del 92,5%. El grado de diferenciación III (HR: 4,11; IC 95%: 1,8-9,6), la sobreexpresión de HER2 (HR: 2,41; IC 95%: 1,1-5,6) y ≥ 4 ganglios comprometidos (HR: 3,01; IC 95%: 1,3-7,1) fueron factores de riesgo para recaída local o sistémica, con receptores estrogénicos positivos como factor protector (HR: 0,71; IC 95%: 0,01-0,46); mientras que los receptores estrogénicos positivos fueron un factor protector para muerte (HR: 0,39; IC 95%: 0,002-0,5).

Conclusión: el grado de diferenciación, estatus de HER2 y el número de ganglios comprometidos son predictores de sobrevida libre de enfermedad, mientras que el estado de receptor hormonal es predictor de sobrevida global.

Palabras clave: neoplasia de mama, análisis de supervivencia, gen HER2, recaída, mortalidad.

Abstract

Background: Breast carcinoma has the highest incidence and mortality in women worldwide and is of great importance to know how the stage of disease at diagnosis, the presence of hormone receptors and HER2 overexpression affect disease-free survival and overall survival in our population.

Methods: 228 medical records of an oncological center of Bogotá, Colombia from January 2005 to December 2013 were reviewed, a survival analysis with Kaplan-Meier method, log-rank test and Cox regression was performed.

Results: The median follow-up time was 49.6 months (4 years), 76.8% of patients were diagnosed in early stages (I and II) and 22.8% overexpressing HER2. Disease-free survival at five years was 83.7% and overall survival was 92.5%. The degree of differentiation III (HR: 4.11; 95% CI: 1.8-9.6), overexpression of HER2 (HR: 2.41; 95% CI: 1.1-5.6) and ≥ 4 involved nodes (HR: 3.01; 95% CI: 1.3-7.1) were risk factors for local or systemic relapse with positive estrogen receptors as a protective factor (HR: 0.71; 95% CI: 0.01-0.46). While positive estrogen receptors were a protective factor for death (HR: 0.39; 95% CI: 0.002-0.5).

Conclusion: The degree of differentiation, HER2 status and number of lymph nodes involved are predictors of disease-free survival, while the hormone receptor status is a predictor of overall survival.

Key words: Breast neoplasm, survival analysis, HER2/neu, relapse, mortality.

Fuentes de financiación: recursos propios de los autores.

Conflictos de interés: ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

Derechos de reproducción: © 2016 Zuluaga-Liberato et al. Este es un artículo de acceso libre distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons BY-NC-ND, la cual otorga permiso público para compartir y usar los artículos bajo la condición de atribución al autor, no modificación de su contenido y no uso con fines comerciales.

Este artículo debe citarse como Zuluaga-Liberato A, Zuluaga-Cristancho A. Estadio de la enfermedad, receptores hormonales y sobreexpresión de HER2: factores pronósticos en cáncer de seno para una cohorte de Bogotá (2005-2013). Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2016;3(2):17-23.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Andrea Zuluaga-Liberato Correo electrónico: azuluaga89@gmail.com

Correspondencia: Alirio Zuluaga-Cristancho Correo electrónico: aliriozuluaga@hotmail.com

Introducción

El cáncer de seno representa un importante problema de salud pública, siendo el cáncer más común en mujeres en el mundo. Según los datos publicados por Globocan (2012), se estima que hubo 1,67 millones de nuevos casos en 2012 (25% de todos los cánceres), considerándose la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres en países en desarrollo (324.000 muertes, 14,3% del total) y en países desarrollados (198.000 muertes, 15,4%)¹.

En Latinoamérica, en 2012 se reportó una incidencia ajustada a la edad de cáncer de seno de 52,1 casos por 100.000 habitantes y una mortalidad de 14 por 100.000 habitantes¹. En Colombia, esta patología ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad, reportándose en los años 2007-2011 una incidencia anual de 7.627 casos en el país (33,8 por 100.000 mujeres) y una mortalidad de 2.226 casos cada año, estandarizada por edad de 9,9 casos por 100.000 mujeres².

La tasa de supervivencia de pacientes diagnosticadas con cáncer de seno en la década de los 80 en los Estados Unidos fue del 79%, mientras que la tasa de supervivencia ha aumentado hasta el 90% en las pacientes diagnosticadas a comienzos de siglo. Esto se debe principalmente a que en los últimos años el estudio y tratamiento del cáncer de mama ha tenido un gran desarrollo³. En 1987, Slamon y colaboradores encontraron que la amplificación del gen HER2/neu predecía el tiempo de recaída y supervivencia global; posteriormente, se realizaron estudios que lo comprobaron y encontraron adicionalmente que predecía la respuesta de la enfermedad al tratamiento^{4,5}. A su vez, se hizo común el uso de la terapia monoclonal anti-HER2, conocida como trastuzumab, la cual es recomendada por la *Guía de práctica clínica para el cáncer de mama 2013*, realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia⁶. Otro hito importante fue la extensión del uso de la terapia neoadyuvante, y la difusión del uso de la biopsia de ganglio centinela, lo cual redujo la morbilidad asociada a tratamiento quirúrgico^{3,6}. Se han efectuado análisis de supervivencia de las pacientes con cáncer de seno en el mundo⁷⁻⁹, sin embargo, la información en nuestro medio es escasa y los pocos estudios que hay han sido realizados previamente a los cambios sobre el manejo de la enfermedad, anteriormente descritos¹⁰. El objetivo del presente estudio es determinar cómo el estadio de la enfermedad al diagnóstico, la presencia

de receptores hormonales y el nivel de expresión HER2 al inicio del tratamiento afectan la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global del cáncer de seno, en una cohorte de un consultorio médico especializado en oncología de Bogotá (Colombia) de los años 2005-2013.

Materiales y métodos

Pacientes

Se tomó una cohorte retrospectiva donde se incluyeron pacientes que consultaron al centro oncológico entre el 1º de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2013 con diagnóstico de adenocarcinoma de mama dado por reporte de patología y que no recibieron tratamiento previo. Excluyendo a pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de mama más otro tipo de neoplasia, o pacientes con comorbilidades que pudieran modificar su tiempo de supervivencia, como falla cardíaca descompensada, infarto agudo del miocardio, diabetes mellitus descompensada y enfermedad renal crónica. Se revisaron las historias clínicas electrónicas de las pacientes incluidas en el estudio, consignando los datos de las variables por evaluar en un formato de captura de información en físico. Posterior a esto, se creó una base de datos en Excel con las variables de interés.

Los desenlaces del estudio fueron recaída local, recaída sistémica y mortalidad, definiendo recaída local como reaparición del tumor en el seno ipsilateral y/o ganglios linfáticos regionales ipsilaterales (axilares, supraclaviculares y/o infraclaviculares); y recaída sistémica como aparición de tumor en órganos a distancia.

El seguimiento para evaluación de los desenlaces fue así:

- Las pacientes que asistieron a control en el centro oncológico en los últimos tres meses del estudio (1º de octubre de 2013-31 de diciembre de 2013); se tomó esa fecha como el último contacto. Se evaluó la aparición de recaída local o recaída sistémica.
- Las pacientes que no consultaron en los últimos tres meses del estudio al centro oncológico se contactaron telefónicamente y se interrogaron acerca de los desenlaces de interés con un cuestionario predeterminado. El día de la llamada fue la fecha del último contacto si no había presentado el evento; si, por el contrario, la paciente presentó algún desenlace, se registró la fecha de este. En los casos de defunción, se validaron los datos con los familiares.

Métodos estadísticos

Las variables cuantitativas se describieron por medio de medidas de tendencia central, dispersión y distribución. Adicionalmente, se dividieron en estratos la edad y el número de ganglios comprometidos al diagnóstico. Las variables cualitativas se describieron por medio de distribución de frecuencias y proporciones. La estimación de probabilidad de supervivencia global y libre de la enfermedad para cada una de las variables en un período dado se realizó mediante el modelo no paramétrico del límite del producto (método de Kaplan-Meier). Posteriormente, se aplicó la prueba de log-rank como estadístico de contraste de hipótesis para comparar dos o más curvas de Kaplan-Meier de cada variable. Este tipo de análisis se aplicó para todas las variables independientes.

Se ingresaron al análisis multivariado las variables que presentaron valor de $p < 0,2$ con el estadístico de log-rank o que fueron variables clínicamente significativas. Se utilizó la regresión de Cox para el cálculo del estadístico *hazard ratio* como método de búsqueda de posibles factores pronósticos para la supervivencia global y libre de la enfermedad del cáncer de seno en esta cohorte. Se tomaron como valores estadísticamente significativos los que presentaron $p < 0,05$. Para el análisis de datos, se utilizó el programa estadístico Stata 12.0.

Aspectos éticos

Cumpliendo con las normas dadas por la Declaración de Helsinki, se tiene claro que la investigación biomédica en seres humanos debe ser realizada solo por

personas científicamente calificadas bajo la supervisión de un profesional médico competente (art. 16). Esta no puede llevarse a cabo legítimamente a menos de que la importancia de su objetivo esté en proporción con el riesgo que corre el sujeto de experimentación (art. 21). De igual manera, se preservaron con exactitud los datos de los resultados obtenidos, de acuerdo con los principios reconocidos científicamente.

Según la Resolución 8430 de 1993, en su capítulo 1, artículo 11, el estudio se consideró como una investigación con riesgo mínimo, puesto que se revisaron las historias clínicas y se registraron los hallazgos obtenidos de las variables de interés, no se realizó intervención sobre las pacientes.

Resultados

Fueron revisadas 228 historias clínicas de un centro oncológico de Bogotá de los años 2005 a 2013, con una mediana de tiempo de seguimiento de 49,6 meses (aproximadamente 4 años), con un mínimo de 2 meses y un máximo de 116 meses (9,6 años). En la tabla 1, se describen las características de la cohorte.

Aplicando el modelo no paramétrico del límite del producto, se realizaron las curvas de Kaplan-Meier; la supervivencia libre de enfermedad fue del 83,7% y la supervivencia global fue del 92,5% a cinco años (figura 1).

En el análisis simple, los factores asociados a la supervivencia libre de enfermedad fueron el estadio de la enfermedad al diagnóstico, el grado de diferenciación histológica, la presencia de receptores estrogénicos en

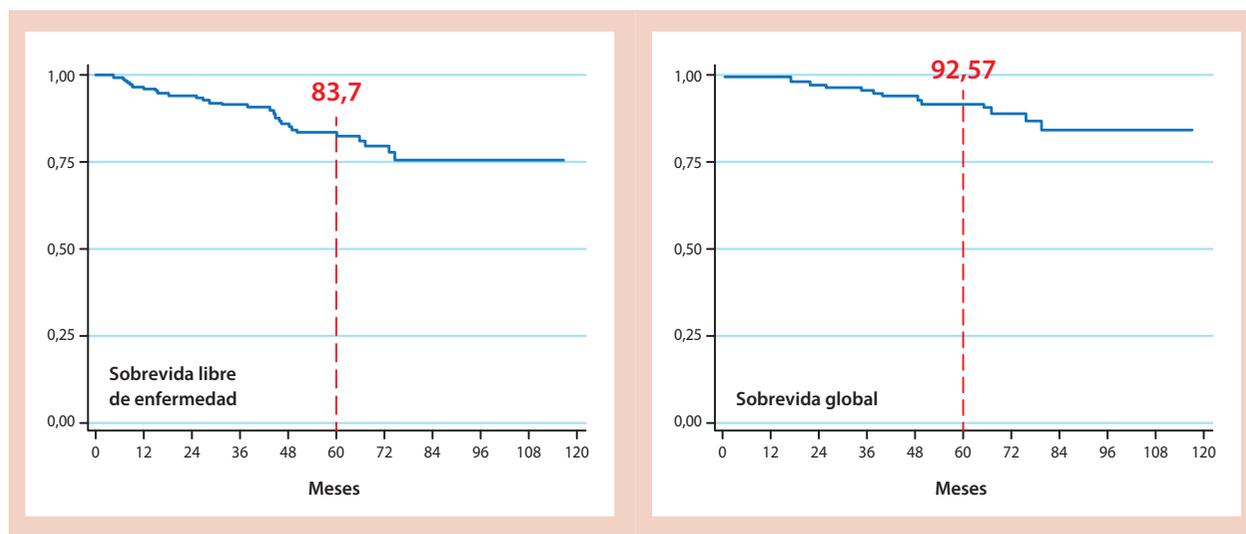


Figura 1. Sobrevivencia libre de enfermedad y supervivencia global en cáncer de seno.

Tabla 1. Características generales del estudio

Variable	n (%)
N	228
Edad*	49,61
Menopausia	
Premenopausia	109 (47,8)
Postmenopausia	102 (44,7)
ND	17 (7,46)
Estadio clínico	
0	3 (1,3)
I	28 (12,3)
IIA	72 (31,6)
IIB	72 (31,6)
IIIA	26 (11,4)
IIIB	17 (7,5)
IIIC	4 (1,6)
IV	6 (2,6)
Tipo histológico	
Ductal	198 (86,8)
Lobular	15 (6,6)
Mixto	1 (0,4)
Otros	10 (4,4)
ND	4 (1,8)
Grado diferenciación BR	
I	28 (12,3)
II	126 (55,3)
III	69 (30,3)
ND	5 (2,2)
Receptores estrogénicos	
Positivos	206 (90,4)
Negativos	19 (8,3)
ND	3 (1,3)
Receptores progestágenos	
Positivos	179 (78,5)
Negativos	46 (20,2)
ND	3 (1,3)
Sobreenpresión HER2	
+	137 (60,1)
++	30 (13,2)
+++	52 (22,8)
ND	9 (4,0)
Ganglios positivos al diagnóstico	
<4	167 (73,3)
≥4	42 (18,4)
ND	19 (8,3)
Cirugía de mama	
Conservadora	124 (54,4)
Radical	87 (38,2)
No	17 (7,5)
Cirugía de axila	
Solo GC	46 (20,2)
Vaciamiento axilar	163 (71,5)
No	19 (8,3)
Quimioterapia neoadyuvante	
AC	70 (30,7)
Taxanos	2 (0,9)
AC + taxanos	19 (8,3)
AC + taxanos + trastuzumab	14 (6,1)
Otro	2 (0,9)
No	115 (50,4)
N/A	6 (2,6)
Quimioterapia adyuvante	
AC	71 (31,1)
Taxanos	30 (13,2)
AC + taxanos	25 (11,0)
AC + trastuzumab	1 (0,4)
Taxanos + trastuzumab	12 (5,3)
AC + taxanos + trastuzumab	16 (7,0)
Hormonoterapia	45 (19,7)
Otros	7 (3,0)
No	15 (6,6)
N/A	6 (2,6)
Quimioterapia complementaria	
AC	2 (0,9)
Taxanos	8 (3,5)
AC + taxanos	4 (1,8)
Taxanos + trastuzumab	4 (1,8)
AC + taxanos + trastuzumab	1 (0,4)
Hormonoterapia	6 (2,6)
Otros	6 (2,6)
No	197 (86,4)
Hormonoterapia	
Tamoxifen adyuvante	130 (57,0)
Tamoxifen complementario	5 (2,2)
Tamoxifen - anastrozol	41 (18,0)
Anastrozol	13 (5,7)
Otro	1 (0,4)
No	38 (16,7)
Radioterapia	
Neoadyuvante	1 (0,4)
Adyuvante	176 (77,2)
Complementaria	10 (4,4)
Sin información	1 (0,4)
No	40 (17,5)

* Mediana; ND: no hay dato; BR: Bloom-Richardson; GC: ganglio centinela; N/A: no aplica por ser E IV; AC: doxorubicina-ciclofosfamida.

la patología, la sobreexpresión de HER2 y el número de ganglios comprometidos (figuras 2 a 4).

En la sobrevida libre de enfermedad con respecto a tratamiento con quimioterapia adyuvante, a pesar de tantos esquemas de tratamiento, la diferencia entre terapias resultó significativa con $p=0,0405$ con mejor sobrevida libre de enfermedad en las pacientes que recibieron quimioterapia con AC o taxanos. En hormonoterapia, las pacientes que la recibieron tuvieron mejor sobrevida ($p < 0,0001$).

Para el análisis de supervivencia global (que en este caso resultó ser igual al de supervivencia causa

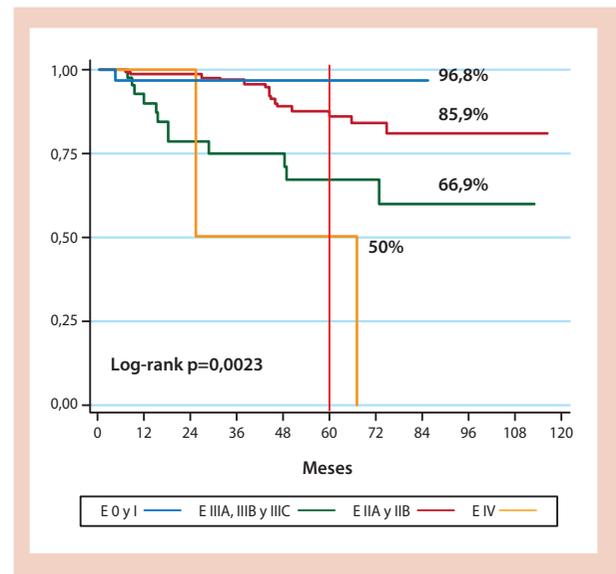


Figura 2. Sobrevida libre de enfermedad según estadio de la enfermedad.

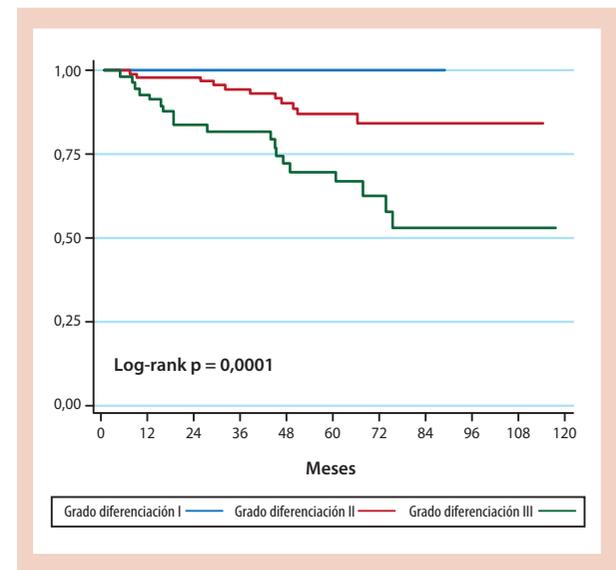


Figura 3. Sobrevida libre de enfermedad según grado de diferenciación histológica.

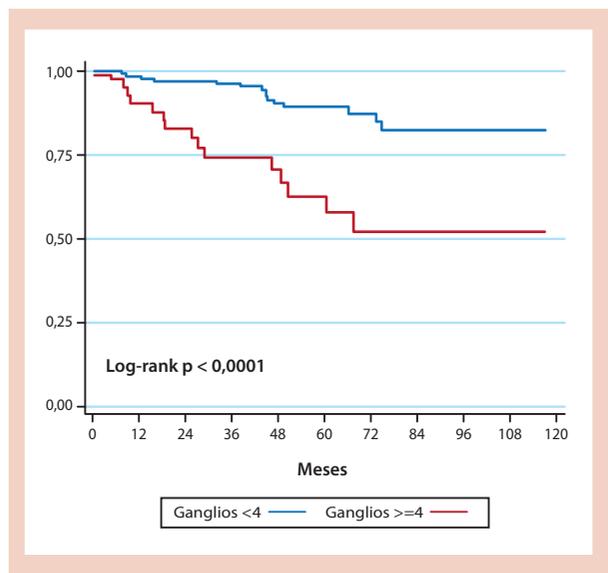


Figura 4. Sobrevida libre de enfermedad según ganglios comprometidos.

específica, pues todas las muertes fueron secundarias a la enfermedad), se detectaron 15 muertes debidas a la enfermedad entre las 228 pacientes incluidas en el estudio. Los factores asociados a la supervivencia global fueron los estadios de la enfermedad al diagnóstico, el grado de diferenciación histológica, la presencia de receptores estrogénicos y progestágenos en la patología, y el número de ganglios comprometidos.

Se encontraron diferencias de supervivencia global entre diferentes esquemas de tratamiento neoadyuvante ($p=0,0092$), con la mejor supervivencia en pacientes que recibieron protocolo AC + taxanos + trastuzumab, a pesar de solo tener cinco años de seguimiento. Además, se vio mejor supervivencia global en pacientes que recibieron hormonoterapia.

Para el análisis multivariado de regresión de Cox, se eliminaron las variables tratamiento neoadyuvante y adyuvante por considerarse colineales con el estadio de la enfermedad; también se eliminó la variable hormonoterapia por ser colineal con la presencia de receptores hormonales. Adicionalmente, se incluyeron variables clínicamente relevantes, como el estado menopáusico.

El análisis multivariado mostró que con respecto a la supervivencia libre de enfermedad los factores pronósticos fueron el grado de diferenciación, la presencia de receptores estrogénicos, la sobreexpresión de HER2 y el número de ganglios comprometidos. En supervivencia global, se demostró que el único factor protector era tener receptores estrogénicos positivos. El resto de variables eran confusas (tabla 2).

Tabla 2. Análisis multivariado por regresión de Cox de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, según factores pronósticos

Variable	HR SLE	IC 95%	HR SG	IC 95%
Edad				
<40 años	1			
≥40 años	0,48	0,10-2,29		
Menopausia				
Premenopausia	1		1	
Posmenopausia	1,27	0,25-6,39	0,39	0,08-1,82
Estadios				
I y 0	1		1	
IIA y IIB	2,09	0,24-18,38	3,27	0,14-77,89
IIIA, IIIB y IIIC	3,19	0,37-27,82	15,35	0,80-294,6
IV	5,24	0,33-82,73	67,67	1,91-2.399,8
Grado diferenciación BR				
I y II	1		1	
III	4,11	1,77-9,58	2,92	0,79-10,72
Receptores estrogénicos				
Positivos	0,71	0,01-0,46	0,39	0,002-0,53
Negativos	1		1	
Receptores progestágenos				
Positivos	2,19	0,49-9,75	1,27	0,14-11,94
Negativos	1		1	
Sobreexpresión HER2				
+ y ++	1		1	
+++	2,41	1,05-5,55	3,09	0,67-14,31
Ganglios positivos				
<4	1		1	
≥4	3,01	1,29-7,05	2,13	0,53-8,53

HR: hazard ratio; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; BR: Bloom-Richardson.

Discusión

El cáncer de seno es el más común de mujeres en el mundo, representando un importante problema de salud pública en países desarrollados y en desarrollo. En Colombia, se han realizado pocos análisis de supervivencia de esta enfermedad^{10,11} y todos hechos en años anteriores a cambios importantes, como son la medición, ahora universal, del HER2 y la implementación del trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante y adyuvante. Por eso este estudio provee información reciente y confiable del comportamiento de la enfermedad en una cohorte de Bogotá.

El estudio consistió en el seguimiento de pacientes con adenocarcinoma de seno desde el diagnóstico, con una mediana de seguimiento de cuatro años aproximadamente. Las limitaciones principales del análisis fueron atribuibles a la direccionalidad del estudio; al ser retrospectivo y extraer la información de registros de historias clínicas, hubo pérdida de algunos datos, como la historia familiar de cáncer de seno y la exposición a

estrógenos, información que no fue registrada en la historia de forma rutinaria; a pesar de esto, se contó con un buen seguimiento de las pacientes hasta presentar el evento de interés, gracias a que la población era de un solo centro oncológico, con un solo médico tratante y bajo una estructura administrativa que hacía muy predecible el seguimiento.

Se conoce que las mujeres jóvenes al diagnóstico tienen peor pronóstico en términos de recaída local, sistémica y muerte, en comparación con las mujeres mayores¹²; sin embargo, en nuestro estudio la edad <40 años no se encontró como factor de riesgo, sino como una variable de confusión.

Frente a las características del tumor, desde 2001 se recomendó la medición de HER2 de manera universal, y en nuestra población se realizó el estudio en el 96% de las pacientes, con un porcentaje de sobreexpresión de HER2 (22,8%), similar al reportado en la literatura mundial¹³. Así mismo, se halló que el peor pronóstico lo presentaron las pacientes con receptores estrogénicos negativos y sobreexpresión de HER2, como ya se conocía en el estudio de Parise y colaboradores, en donde evaluaron la sobrevida según el estado de receptores en 61.309 pacientes del Registro de Cáncer de California¹⁴.

También se observó que nuestra población consultó en su mayoría en estadios tempranos, con el 74% de pacientes en estadios I y II, comparándose con proporciones encontradas en países desarrollados que cuentan con aproximadamente el 80-90% de la población en estadios tempranos. Esto difiere de los resultados obtenidos en la investigación del Instituto Nacional de Cancerología (INC), donde la mayoría de la población consultó en estadios avanzados al diagnóstico¹⁰. El estadio de la enfermedad no fue estadísticamente significativo para factor pronóstico en sobrevida libre de enfermedad ni en sobrevida global, a pesar de ser un factor pronóstico ampliamente estudiado¹⁵, esto puede explicarse por el número pequeño de muestra en algunos subgrupos de estadios. Adicionalmente, observamos peor pronóstico cuando se presentaron con más de cuatro ganglios comprometidos al diagnóstico, así como se ha visto en otros estudios colombianos^{10,11}.

Las curvas de sobrevida según tratamiento pueden ser diferentes entre un esquema de manejo y otro no necesariamente porque una terapia sea mejor que otra,

sino porque el manejo está determinado por el estadio y receptores expresados en la patología, determinantes de sobrevida ya conocidos. Y, por último, las terapias diferentes a la quimioterapia, como son la radioterapia y la cirugía, al parecer no determinan el pronóstico independientemente, ya que son el reflejo del estadio inicial de la enfermedad.

Conclusión

Los factores pronósticos relevantes para la sobrevida libre de enfermedad fueron el grado de diferenciación tumoral, la presencia de receptores estrogénicos, la sobreexpresión de HER2 y el número de ganglios comprometidos. Con respecto a la sobrevida global, el único factor pronóstico estadísticamente significativo fue la presencia de receptores estrogénicos.

Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R. Globocan 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base N° 11 [internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia (2007-2011). 2015.
3. Van Ewijk RJ, Schwentner L, Wockel A, König J, Kreienberg R, Blettner M. Trends in patient characteristics, treatment and survival in breast cancer in a non-selected retrospective clinical cohort study of 2,600 patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(1):103-10.
4. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82.
5. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene: prognostic factor, predictive factor and target for therapy. *Semin Cancer Biol*. 1999;9(2):125-38.
6. Perry F, García O, Díaz S. Guía de práctica clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de cáncer de mama. 2013.
7. Tausch C, Taucher S, Dubsky P, Seifert M, Reitsamer R, Kwasny W, et al. Prognostic value of number of removed lymph nodes, number of involved lymph nodes, and lymph node ratio in 7502 breast cancer patients enrolled onto trials of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG). *Ann Surg Oncol*. 2012;19(6):1808-17.
8. Natarajan L, Pu M, Parker BA, Thomson CA, Caan BJ, Flatt SW, et al. Time-varying effects of prognostic factors associated with disease-free survival in breast cancer. *Am J Epidemiol*. 2009;169(12):1463-70.
9. Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1419-26.

10. Ospino R, Cendales R, Cifuentes J, Sánchez Z. Supervivencia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con radioterapia posterior a mastectomía en el Instituto Nacional de Cancerología. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2010;14(4):210-24.
11. Robledo J, Caicedo J, De Antonio R. Análisis de sobrevida en una cohorte de 1.328 pacientes con carcinoma de seno. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2005;20(1):4-20.
12. Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau SW, Taylor S, Smith TL, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2001;92(10):2523-8.
13. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6.556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer*. 2004;5(1):63-9.
14. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J*. 2009;15(6):593-602.
15. Höfelmann DA, Anjos JC, Ayala AL. [Survival for ten years and prognostic factors for women with breast cancer in Joinville in the State of Santa Catarina, Brazil]. *Cien Saude Colet*. 2014;19(6):1813-24.

Niveles de EGF y VEGF en el plasma rico en plaquetas antes y después de antiagregantes plaquetarios

EGF y VEGF levels in platelet-rich plasma before and after antiplatelet drugs

Título corto en español: EGF y VEGF en el plasma rico en plaquetas y los antiagregantes

► Maczy González¹, Melvis Arteaga-Vizcaino², Ana Ruiz³, Olga Briceño³, Maribel Quintero⁴, Jesús Estévez², José Urdaneta⁵

¹ Jefa de la Cátedra de Hematología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, LUZ.

² Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina.

³ Cátedra de Hematología, Facultad de Medicina.

⁴ Práctica profesional de Hematología, Facultad de Medicina.

⁵ Cátedra de Anatomía, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia (LUZ).

Resumen

Introducción: el plasma rico en plaquetas (PRP) es un producto autólogo rico en factores de crecimiento indispensables en la regeneración tisular.

Objetivo: cuantificar las concentraciones de VEGF y EGF en el PRP antes y después de los antiagregantes plaquetarios: aspirina (AAS) y clopidogrel; y su correlación con el recuento plaquetario.

Material y método: se estudiaron en 32 sujetos sanos concentraciones de EGF y VEGF (Elisa) en PRP, plasma pobre en plaquetas (PPP), exudado y lisado, antes y después de aspirina (AAS) y clopidogrel.

Resultados: la concentración de EGF en el PRP y sus subproductos antes y después del tratamiento con AAS o clopidogrel no mostró diferencia significativa para ninguno de los derivados plaquetarios analizados; no así para el VEGF, donde se encontró diferencia significativa en el subproducto 'lisado' ($p < 0,05$). Se apreció correlación entre el recuento plaquetario en el PRP basal ($578,25 \pm 125,33 \times 10^3 \times \text{mm}^3$) frente a la concentración basal de EGF ($296 \pm 203,6 \text{ pg/ml}$) ($r = 0,726$, $p < 0,01$), en el grupo tratado con AAS, pero no para el clopidogrel.

Conclusiones: las cifras plaquetarias, en los subproductos de concentrados plaquetarios o sangre periférica, no son predictivas de las concentraciones de FC, dado que otros elementos pueden influenciar la liberación final de estos. De igual manera, los datos obtenidos parecen apuntar la utilidad clínica que puede tener la aplicación de PRP en sujetos tratados con AAS o clopidogrel en el momento que así lo ameriten.

Palabras clave: PRP, EGF, VEGF, AAS, clopidogrel.

Abstract

Background: The platelet-rich plasma (PRP) is considered rich product autologous growth factors essential in tissue regeneration.

Objective: to quantify the concentrations of VEGF and EGF in the PRP before and after platelet aggregation: aspirin (ASA) and clopidogrel; and its correlation with the platelet count.

Material and methods: we studied in 32 healthy subjects, concentrations of EGF and VEGF (Elisa) in PRP, platelet-poor (PPP), exudate, lysate before and after of aspirin (AAS) and clopidogrel (CLO).

Results: the concentration of EGF in the PRP and its products before and after treatment with AAS or clopidogrel, showed no significant difference for none of the analyzed platelet derivatives; not so for the VEGF where significant difference was found in the 'lysate' by-product ($p < 0.05$). Appreciated correlation between platelet count in the basal PRP from healthy subjects ($578.25 \pm 125.33 \times 10^3 \times \text{mm}^3$) versus the baseline concentration of EGF in the group treated with ASA ($296 \pm 203.6 \text{ pg/ml}$) ($r = 0.726$, $p < 0.01$), but not for clopidogrel.

Conclusions: platelet numbers, both by-products of concentrated platelet or peripheral blood, no are predictive of the concentrations of FCs, since other elements can influence the final release of them. Similarly the data seem to point the clinical utility that can take the implementation of PRP in subjects treated with ASA or clopidogrel, at the time that needs you so.

Key words: PRP, EGF, VEGF, aspirin, clopidogrel.

Fuente de financiación: Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (Condes).

Conflictos de interés:

Derechos de reproducción: © 2016 González et al. Este es un artículo de acceso libre distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons BY-NC-ND, la cual otorga permiso público para compartir y usar los artículos bajo la condición de atribución al autor, no modificación de su contenido y no uso con fines comerciales.

Este artículo debe citarse como González M, Arteaga-Vizcaino M, Ruiz A, Briceño O, Quintero M, Estévez J et al. Niveles de EGF y VEGF en el plasma rico en plaquetas antes y después de antiagregantes plaquetarios. Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2016;3(2):24-31.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Maczy González Rincón. Cátedra de Hematología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia (Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela).

Final Avenida 20 al lado de la Maternidad Dr. Castillo Plaza. **Teléfonos:** 0261-412 7225 - 0424-669 2707.

Correos electrónicos: maczygonzalez@hotmail.com, maczy.gonzalez@gmail.com

Introducción

Las plaquetas cumplen un papel protector del organismo cuando ocurre un traumatismo vascular, no solo porque intervienen en la hemostasia primaria formando el coágulo plaquetario, sino también por el rol que juegan en la regeneración tisular debido a su alta concentración en factores de crecimiento (FC). Los FC son polipéptidos producidos y secretados por la mayoría de las células del organismo en respuesta a un estímulo específico, pero la rapidez con la cual las plaquetas se acumulan en los sitios de injuria las hace ser la fuente más relevante. Entre estos factores están: el vasculo-endotelial (VEGF), epidermal (EGF), derivado de las plaquetas (PDGF), transformante beta (TGF β) y el similar a la insulina (IGF)^{1,2}. De allí que el plasma rico en plaquetas (PRP) se reconoce como un poderoso agente hemostático-adhesivo³ y una fuente potente de estos factores⁴⁻⁹.

El PRP es una fracción del plasma que tiene una concentración de plaquetas, su número oscila entre 2 a 5 veces al reportado en sangre periférica. Este concentrado plaquetario se obtiene generalmente por centrifugación de la sangre, pudiéndose conseguir en forma líquida o en gel. Este último se logra al activar las plaquetas con trombina o calcio, resultando en un producto de consistencia gelatinosa que contiene fibrina además de moléculas de adhesión celular (fibronectina y vitronectina) y FC, los cuales participan en el proceso de la coagulación, cicatrización y regeneración tisular⁴⁻⁷. El PRP, al ser aplicado en forma tópica sobre una herida, potencia los mecanismos de regeneración, de manera rápida y eficaz, sin efectos secundarios, pues es obtenido del propio paciente^{8,9}.

Hoy día, los FC, como el EGF, VEGF y PDGF, son obtenidos a través de bioingeniería genética, y se emplean en la cicatrización de quemaduras, úlceras, aplicaciones pospeeling, entre otras situaciones médicas¹⁰.

El VEGF, también denominado factor de permeabilidad vascular (VPF), es el más poderoso de los promotores del crecimiento vascular conocidos, y ejerce un rol directo en el control del comportamiento de las células endoteliales, tal como proliferación, migración, especialización y sobrevivencia¹¹⁻¹⁶. Por su parte, el EGF o factor de crecimiento epidermal posee funciones mitogénica, proapoptótica, de migración y diferenciación de células epiteliales, fibroblastos, células renales y gliales a partir de células mesenquimales; también

estimula la proliferación y diferenciación de la epidermis, dermis, epitelio corneal, pulmones y de tráquea durante la reparación tisular¹⁷⁻¹⁸.

La aplicación de PRP en pacientes atendidos en diferentes áreas médicas ha demostrado ser de gran utilidad por su gran influencia en la regeneración tisular; no obstante, aquellos sujetos tratados con medicamentos que alteran la función plaquetaria no se consideran elegibles para la aplicación de PRP, entre ellos están los que padecen enfermedades cardiovasculares, quienes reciben antiagregantes plaquetarios, como el ácido acetilsalicílico (AAS) (aspirina) o tienopiridinas (clopidogrel/ticlopidina)¹⁹⁻²².

El AAS inhibe de manera irreversible la enzima ciclooxigenasa (COX-1) mediante acetilación en un residuo de serina del sitio activo de la COX de las plaquetas, interrumpiendo la transformación de ácido araquidónico en tromboxano A₂ (TXA₂), que tiene un potente efecto sobre la agregación plaquetaria. Se administra por vía oral y se absorbe rápidamente por el tracto digestivo. Es hidrolizada parcialmente a ácido salicílico durante su paso a través del hígado y se distribuye ampliamente por todos los tejidos del organismo. Después de la ingestión y dependiendo de las dosis administradas, se encuentran salicilatos en plasma a los 5-30 minutos y las concentraciones máximas se obtienen a los 0,25-2 horas; su efecto antitrombótico se observa con intervalos de 24 a 48 horas. A dosis bajas (30 a 325 mg) se produce el efecto antiagregante y a dosis mayores (500-1.300 mg/día) se condiciona su efecto analgésico y antipirético²³.

Por su parte, el clopidogrel inhibe la agregación plaquetaria por su acción sobre los receptores plaquetarios (P2Y₁₂)²⁴. Se administra por vía oral, su absorción es del 50% y no es afectada significativamente por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se consiguen una hora después de la dosis de 75 mg y dos horas después ya no son detectables en plasma. El clopidogrel y su principal metabolito se unen de forma reversible a las proteínas plasmáticas (98 y 94%, respectivamente). Luego de una dosis única, la agregación plaquetaria inducida por el ADP se ve inhibida de forma dependiente de la dosis en voluntarios sanos. Con dosis repetidas de 50 a 100 mg por día, la inhibición de la agregación plaquetaria suele iniciarse al segundo día, alcanzando su máximo nivel a los 3-7 días, y es inhibida en un 40-60%²⁵.

Tanto el AAS como el clopidogrel se utilizan para prevenir episodios de trombosis en pacientes con enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio, ictus, accidente cerebrovascular, cardio o perivasculares, en los cuales las plaquetas son el principal elemento en la formación de un trombo; se busca pues inducir un efecto inhibitorio sobre la agregación plaquetaria, pero esto podría a su vez interferir en la liberación de los FC contenidos en sus gránulos $\alpha^{23,24}$.

Se reporta aumento de la morbimortalidad en pacientes con las patologías antes señaladas, que cursan además con lesiones de tejidos (espontáneas o provocadas), por lo que se hace necesario acelerar la reparación tisular. Para ello se han empleado diferentes terapias que permitan la mejoría y curación del paciente, como se describe en áreas como medicina interna, traumatología, odontología, cirugía plástica y oftalmología. El objetivo de estas terapias es acelerar la curación de esas lesiones e incorporar al paciente a sus actividades cotidianas en el menor tiempo posible, como se reporta en la aplicación de PRP autólogo en forma tópica, líquida o en gel, en pacientes con DM con úlceras en miembros inferiores²⁶⁻²⁸.

Conociendo el mecanismo de acción y efecto terapéutico de una droga antiagregante plaquetaria en diversas patologías médicas y el empleo del PRP para acelerar la regeneración y reparación tisular, este trabajo se propone determinar las concentraciones de EGF y VEGF en el PRP y sus subproductos en sujetos sanos tratados con antiagregantes plaquetarios y su correlación con el recuento plaquetario.

Material y métodos

El diseño del presente estudio es de campo, el tipo es experimental y longitudinal²⁹.

La población objeto de estudio estuvo conformada por todos los sujetos adultos, de ambos sexos, aparentemente sanos, que acudieron al Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia. Esta población es de carácter finita, es decir, menos de 100 mil sujetos²⁹.

La muestra se calculó de manera no aleatoria e intencionada²⁹ y correspondió a 32 sujetos. Los criterios de selección que se tomaron en cuenta fueron los siguientes:

Inclusión

- Edad entre 18 y 50 años.
- En ayunas.
- Sin enfermedad clínica de base conocida.
- Aparentemente sanos.
- Resultados normales en el estudio de agregación plaquetaria que se realice antes de la ingestión de las drogas antiplaquetarias que se utilizaron en este análisis.

Exclusión

- Haber ingerido antiagregantes plaquetarios 11 días antes del estudio.

Para disminuir el sesgo de la muestra, en el muestreo la técnica que se utilizó correspondió a los 32 primeros sujetos que cumplieron con todos los criterios de inclusión y que deseaban participar en este estudio.

Todos los sujetos fueron sometidos a un examen clínico y de laboratorio exhaustivo, con el fin de descartar enfermedades sistémicas. Estos se distribuyeron de la siguiente manera:

- Grupo A: 32 sujetos sin tratamiento previo con drogas antiagregantes plaquetarias. Estos mismos conformaron el grupo B.
- Grupo B: se dividió a su vez en dos subgrupos:
 - B1: constituidos por 16 sujetos que recibieron aspirina a una dosis de 100 mg una sola por un día.
 - B2: 16 individuos que recibieron clopidogrel a una dosis de 75 mg en dosis única un solo día.

Técnicas de recolección de las muestras

Tanto a los sujetos del grupo A como B, a las 24 horas del consumo del fármaco respectivo, en ayunas y previa asepsia de la zona, se les extrajo 16 ml de sangre venosa antecubital; para ello se utilizaron mariposas N° 21, empleando la técnica de la doble jeringa para evitar la activación de las plaquetas.

1. La primera jeringa contenía 2,5 ml de sangre que fue dispensada en tubos de vidrio con EDTA para estudio de hematología, recogiendo los datos concernientes a plaquetas y glóbulos blancos, empleando un contador automático de células Beckman Coulter AC-T. Se consideraron valores normales para plaquetas entre 150.000 a 450.000 x mm³ en sangre periférica³⁰.

2. La segunda jeringa contenía 13,5 ml de sangre venosa, que se distribuyó como se describe a continuación:

a) 4,5 ml se dispensaron en un tubo plástico que contenía 0,5 ml de citrato de sodio al 3,8% y se centrifugó a 800 rpm (180 g) durante 10 minutos, a temperatura ambiente, para obtener PRP; luego el remanente de cada muestra se centrifugó a 4.500 rpm durante 20 minutos para obtener plasma pobre en plaquetas (PPP). Se realizó agregación plaquetaria según el método turbidimétrico de Born³¹, empleando un agregómetro Chrono-log (Corp. Haverton, PA, USA). El resultado obtenido se expresó en porcentaje.

b) 9 ml se colocaron en otro tubo plástico que contenía 1 ml de citrato de sodio al 3,8% y fueron sometidos a centrifugación, en centrífuga clínica a una velocidad de 1.400 rpm por 7 minutos, a 267 G para la obtención de PRP; del volumen total del PRP obtenido se extrajeron 0,5 ml que correspondieron a PPP, siguiendo la técnica de Anitua³². El resto se tomó con un pipeteado muy meticuloso y con una punta distinta, hasta la zona que se encuentra por encima de la fracción roja, representando el PRP; 1 ml de este PRP se alicuotó para recuento de plaquetas y medición de FC. A otro ml del PRP se le adicionó 50 ul de cloruro de calcio al 10% (CaCl₂) que se mezcló y se dejó reposar por 15-30 minutos para obtener un gel de PRP. Luego este se centrifugó a 2.500-3.000 rpm por 10 minutos, para obtener exudado (Ex). Otro ml del PRP sin activar se sometió a segunda centrifugación a 3.000 rpm x 10 minutos, se obtuvo un concentrado plaquetario que se sometió a un proceso repetido de congelación (-70°C) y descongelación (37°C), por cinco veces, y se obtuvo el producto que denominamos lisado plaquetario.

El PPP, PRP sin activar, el exudado del PRP gelificado y el lisado se distribuyeron en alícuotas y se almacenaron en tubos plásticos Eppendorf a -70°C en un ultracongelador vertical (Forma Scientific U95-18), lugar donde se conservaron hasta el análisis del FC, empleando Elisa³³.

Método para la determinación de factores de crecimiento

Las concentraciones del factor de crecimiento EGF y VEGF se midieron en muestras y estándares, empleando el método de Elisa, cuyos kits fueron suministrados por

Abcam (Abcam Inc., Cambridge, USA: 1 Kendall Square, Ste B2304 Cambridge, MA 02139-1517, USA) con números de lote: GR 85403-1, GR85404-1 y GR 56644-1, y fueron ejecutados de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Análisis de los resultados

Los datos se muestran en tablas en valores absolutos y porcentajes, así como media +/- 1 desviación estándar. Para la comparación de las variables en estudio, se utilizó la prueba *t* de student, y, para el estudio de correlación, se aplicó la prueba de Pearson, se consideró $p < 0,05$ como la menor probabilidad estadística³⁴.

Aspectos éticos

A todos los sujetos se les requirió consentimiento informado por escrito antes de ser incluidos en el estudio, y se les identificó a través de números; se contó, así mismo, con la aprobación del Comité de Ética de la institución (Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, LUZ)³⁵ y se procedió conforme con los principios de la Declaración de Helsinki de 1975³⁶ (actualizada en 2013) y las recomendaciones elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, por su sigla en inglés) en 2002³⁷.

Resultados

La tabla 1 muestra las concentraciones de EGF en el PRP y sus respectivos subproductos de sujetos sanos antes y después del tratamiento con AAS/clopidogrel. Tanto en el grupo tratado con AAS como el de clopidogrel los niveles de este FC no mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon antes y después de la ingestión de estos medicamentos, para ninguno de los diferentes derivados plaquetarios analizados.

Los valores del VEGF se presentan en la tabla 2. Se encontró que los niveles plasmáticos de este factor luego del tratamiento con AAS solo presentaron diferencia estadísticamente significativa para el subproducto 'lisado' ($p < 0,05$). Mientras que para el grupo tratado con clopidogrel, se observó diferencia estadísticamente significativa en relación con el lisado ($p < 0,05$) y se notó que los valores más altos se encontraron en el PRP y lisado, tanto antes como después del tratamiento.

Tabla 1. concentración de EGF (pg/ml) en el PRP y sus subproductos de sujetos sanos, antes y después del tratamiento con aspirina (AAS) y clopidogrel

Subproducto	Basal	AAS	p	Basal	Clopidogrel	p
PPP n= 16	96 ± 141,1	172,75 ± 167,4	0,1711	11,9 ± 6,8	8,25 ± 2,75	0,0557
PRP n= 16	296,1 ± 203,6	353,95 ± 204,5	0,4289	51,75 ± 14,35	58,75 ± 29,15	0,3956
Exudado n= 16	150,25 ± 120,8	159,7 ± 71,1	0,7893	29,75 ± 12,95	36,8 ± 11,95	0,1200
Lisado n= 16	280 ± 70	275 ± 35	0,8000	37 ± 18,9	48 ± 13	0,0647

n= número de casos

Tabla 2. concentración de VEGF (pg/ml) en el PRP y sus subproductos de sujetos sanos, antes y después del tratamiento con aspirina (AAS) y clopidogrel

Subproducto	Basal	AAS	p	Basal	Clopidogrel	p
PPP n= 16	658,8 ± 262,68	708,8 ± 353,88	0,6532	504 ± 288,52	542 ± 272,12	0,7042
PRP n= 16	833,6 ± 446,4	913,6 ± 380,84	0,5895	663,2 ± 419,2	680,4 ± 383,6	0,9044
Exudado n= 16	756,4 ± 375,56	870 ± 387,76	0,4066	568 ± 366,24	568,4 ± 309,32	0,9974
Lisado n= 16	632,8 ± 212	801,6 ± 151,72*	0,0147	728,8 ± 387,88	1076,8 ± 534*	0,04343

n= número de casos

Diferente de su control: * p < 0,05

Tabla 3. Correlación del recuento plaquetario en PRP de los sujetos sanos estudiados con los niveles de EGF antes del tratamiento

Plaquetas 10 ³ x mm ³ en PRP (Basal) grupo AAS	Niveles promedio y DS EGF (basal) grupo AAS (pg/ml)	Correlación (r)
578,25 ± 125,33	296 ± 203,6	0,726*

* p < 0,01

En la tabla 3, se aprecia el estudio de correlación entre el recuento plaquetario en el PRP basal de sujetos sanos (578,25 ± 125,33 x 10³ x mm³) frente a los niveles basales promedio de EGF en el grupo del AAS (296 ± 203,6 pg/ml) analizados en este estudio. Observándose que se pudo establecer correlación entre ambos parámetros (r=0,726, p<0,01). No así para el clopidogrel.

Discusión

De los FC presentes en el PRP, el PDGF (en sus diferentes isoformas), EGF y VEGF se han constituido en los más estudiados, debido principalmente al efecto determinante en la estimulación de la regeneración tisular. Su secreción durante la agregación plaquetaria y coagulación puede llegar a estimular la quimiotaxis y la multiplicación celular, de allí su rol protagónico en el proceso de regeneración tisular y cicatrización³⁸⁻⁴¹.

Al considerar los niveles de EGF antes y después del tratamiento tanto con AAS como con clopidogrel, se observa que no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los derivados plaquetarios. Los valores

basales de este FC fueron similares a los citados por otros autores^{42,43}. Al respecto, Eppley y colaboradores (2004) determinaron el número de plaquetas y FC como el EGF en el PRP y sangre completa de 10 sujetos sanos que se someterían a cirugía plástica y se halló un incremento de 129 ± 61 pg/ml a 470 ± 320 pg/ml (sangre completa y PRP, respectivamente), siendo estos niveles aproximados a los valores basales y postratamiento para el grupo del AAS, no así para el grupo del clopidogrel.

Para el grupo clopidogrel, las concentraciones lucieron más bajas que las del AAS, por lo que se indica que existe una alta variabilidad individual en la producción celular, almacenamiento y secreción de los FC por parte de las plaquetas y de otras células, y que cada individuo necesitaría diferentes concentraciones de estas células, en especial de las plaquetas, para lograr una secreción de FC con efecto biológico comparable⁴²⁻⁴⁴.

Cuando se observan las concentraciones promedio del EGF en los grupos postratamiento con AAS y clopidogrel, se nota que los valores de este FC son más altos en el PRP con respecto al resto de los derivados plaquetarios, en el PPP son los más bajos y hay similitud entre las concentraciones arrojadas para el PRP y lisado, sin diferencias significativas para ningún derivado plaquetario. Este hallazgo no permite establecer diferencia relevante entre estos subproductos plaquetarios, pero sí confirmar lo asegurado por Woo y colaboradores (2013), quienes afirman que no existe influencia importante de la trombina o cloruro de calcio sobre la

activación del PRP y la secreción de los FC, así como en la cantidad de plaquetas concentradas en el PRP, y, por lo tanto, la adición de estas sustancias resulta innecesaria para lograr su efectiva preparación⁴³.

Por otro lado, se puede apreciar que los niveles postratamiento de EGF en el grupo del AAS son más elevados que los del grupo del clopidogrel, esto podría estar revelando un mayor grado de afectación de los niveles de este FC en los sujetos tratados con este último, a consecuencia posiblemente del mecanismo farmacológico diferencial que exhiben ambos fármacos²³.

Al observar las concentraciones promedio del VEGF en el PRP y sus subproductos plaquetarios antes y después de la administración de AAS/clopidogrel, se puede apreciar que los valores basales coinciden con los reportados por otros investigadores^{19,21,45}. Al respecto, Agren y colaboradores (2013) determinaron, entre otros FC, el VEGF en PRF en 10 donantes voluntarios; el PRF se obtuvo a través de un sistema comercial denominado Vivostat®. Los niveles de VEGF estuvieron en 406 ± 141 pg/ml; así mismo, reportan cierta variabilidad en la concentración de los FC medidos, indicando que esto es debido a las diferencias individuales que se pueden presentar entre donantes¹⁹. También Barsotti y colaboradores (2013) midieron el efecto del lisado plaquetario en las diferentes fases del proceso de cicatrización de heridas, obteniendo valores promedio de VEGF de 740 ± 110 pg/ml, similares a los de esta investigación²².

Cuando se aprecian los niveles promedio de VEGF en los grupos de estudio de acuerdo con el fármaco empleado, se nota que en el grupo del AAS los valores promedio más altos se encuentran en el PRP (antes y después), mientras que en el grupo del clopidogrel están en el lisado con diferencia estadísticamente significativa, tanto para el grupo del AAS como para el clopidogrel. Esto permite confirmar lo asegurado por otros autores, como Weibrich y colaboradores (2002), Perseghin y colaboradores (2005) y Barsotti y colaboradores (2013), quienes destacan que el congelamiento a muy bajas temperaturas (-70°C) y su rápida descongelación (37°C) es un método común y efectivo para lograr la liberación de los FC, sin afectación de sus concentraciones, ni de los niveles biológicamente activos^{21,22,44}, gracias en gran medida a la lisis masiva de las plaquetas presentes en el derivado plaquetario. Este aspecto es de utilidad clínica a la hora de considerar la utilización

de concentrados de PRP congelados de pacientes que reciban antiagregantes plaquetarios, como los empleados en el presente estudio.

Conjuntamente, se puede apreciar que en ambos grupos de estudio (AAS/clopidogrel) se experimentó un incremento de los valores promedio de VEGF luego del tratamiento respectivo, el cual se hace más evidente en el grupo del AAS. Esto parecería estar indicando alteración de los FC que parecen ser específicos para cada fármaco.

Es significativo resaltar que en la literatura revisada no se encontraron trabajos científicos que hubiesen llevado a cabo las determinaciones de EGF y VEGF posterior a los tratamientos con los antiagregantes plaquetarios aquí empleados, por lo cual no se pudo establecer comparación alguna con otra experiencia similar.

Al realizar los estudios de correlación entre el recuento plaquetario en el PRP y PPP de cada grupo de estudio con los niveles pre y postratamiento de cada FC, se pudo constatar que solo se estableció una correlación significativa para el conteo plaquetario del PRP basal frente a los valores pretratamiento de EGF en el PRP del grupo del AAS ($r: 0,726$), siendo estadísticamente significativa ($p < 0,01$), lo cual permite deducir que solo para esta relación una alteración de las cifras plaquetarias estaría directamente relacionada (o condicionaría) con un aumento o disminución de los niveles basales de EGF en el PRP de sujetos sanos, antes de ser sometidos a tratamiento con AAS.

En el mismo sentido, para el VEGF no se encontró correlación en lo que respecta a las cifras plaquetarias del PRP/PPP para cada grupo de estudio. Estos resultados coinciden con los reportados por varios autores^{42,45}; Zimmermann y colaboradores (2001) no encontraron correlación entre el conteo de plaquetas en concentrados plaquetarios obtenidos de 15 donantes voluntarios y la concentración de los FC⁴⁶.

Los resultados aquí presentados revelan que las cifras plaquetarias tanto en los concentrados o sangre periférica no son predictivas de los FC, en virtud de que existen otros factores que pueden influenciar su liberación final, como son: la activación plaquetaria y la contaminación con leucocitos⁴⁶. Sin embargo, para considerar a profundidad una correlación más concluyente, se necesitaría diseñar nuevos experimentos que permitiesen comparar el recuento plaquetario y

los niveles de FC, analizados a partir de diversos PRP provenientes de varios protocolos de centrifugación diferencial.

De igual manera, los datos obtenidos parecen tener utilidad clínica en cuanto a la aplicación de PRP en pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios como AAS o clopidogrel en cualquier momento que así lo ameriten.

Agradecimiento

Esta investigación fue financiada por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad del Zulia (Condes), a través del proyecto VAC-CONDES-CC-0019-12. Los autores agradecen la dotación de materiales reactivos y equipo necesario para la ejecución de este trabajo de investigación. Así mismo, se contó con la colaboración del Laboratorio de Hematología del Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, en cuyos laboratorios se llevó a cabo el análisis de las muestras recolectadas.

Referencias

- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e45-50.
- Dohan DM, Choukroun J, Diss J, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e51-5.
- Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T, Koyano K. The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor- β 1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblast-like cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(6):724-9.
- Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sport Med.* 2009;37(11):2259-72.
- Anitua E, Sánchez M, Prado R, Orive G. Plasma rich in growth factors: the pioneering autologous technology for tissue regeneration. *J Biomed Mat Res A.* 2011;97(4):536.
- Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18(1):93-103.
- Fernández-Barbero JE, Galindo-Moreno P, Ávila-Ortiz G, Caba O, Sánchez-Fernández E, Wang HL. Flow cytometric and morphological characterization of platelet rich plasma gel. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(6):687-93.
- Anitua E, Andía I, Sánchez M, Azofra J, del Mar Zaldueño M, de la Fuente M, et al. Autologous preparations rich in growth factors promotes proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res.* 2005;23(2):281-6.
- Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials* 2007;28(31):4551-60.
- González M, Arteaga-Vizcaino M, Benito M, Benito M. Aplicación del plasma rico en plaquetas (PRP) y sus derivados en implantología dental y cirugía plástica. *Invest Clín.* [internet]. 2012 dic [citado 2016 jul 27]; 53(4):408-18.
- Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. Platelet-rich plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *J Periodontol.* 2003;74(6):858-64.
- Kawase T, Okuda K, Saito Y, Yoshie H. In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming-growth factor-beta or platelet-derived growth factor. *J Periodontol.* 2005;76(5):760-7.
- Giuffrè G, Caputo G, Misso S, Peluso F. Platelet-rich plasma treatment and hemostasis in patients with hemorrhagic risk. *Minerva Stomatol.* 2006;55(11-12):599-609.
- Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(9):745-56.
- Zachary I. VEGF signalling: integration and multi-tasking in endothelial cell biology. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(Pt 6):1171-7.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9(6):669-76.
- Berlanga-Acosta J, Gavilondo-Cowley J, López-Saura P, González-López T, Castro-Santana MD, López-Mola E, et al. Epidermal growth factor in clinical practice - a review of its biological actions, clinical indications and safety implications. *Int Wound J.* 2009;6(5):331-46.
- Yates RA, Nanney LB, Gates RE, King LE Jr. Epidermal growth factor and related growth factors. *Int J Dermatol.* 1991;30(10):687-94.
- Agren MS, Rasmussen K, Pakkenberg B, Jorgensen B. Growth factor and proteinase profile of Vivostat® platelet-rich fibrin linked to tissue repair. *Vox Sang.* 2014;107(1):37-43.
- Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M, Strasser E, Schlegel A, Wiltfang J, et al. Different preparation methods to obtain platelet components as a source growth factors for local application. *Transfusion* 2001;41(10):1217-24.
- Durante C, Agostini F, Abbruzzese L, Toffola RT, Zanolin S, Sui-ne C, et al. Growth factor release from platelet concentrates: analytic quantification and characterization for clinical applications. *Vox Sang.* 2013;105(2):129-36.
- Barsotti MC, Losi P, Briganti E, Sanguinetti E, Magera A, Al Kayal T, et al. Effect of platelet lysate on human cells involved in different phases of wound healing. *PLoS One.* 2013;8(12):e84753.
- Molina V, Arruzazabala L, Carbajal D, Más R. Farmacología de los agentes antiagregantes plaquetarios. *Revista Cenic Ciencias Biológicas.* 2005;36(1):3-12.
- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Grupo de trabajo sobre el uso de agentes antiplaquetarios en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica de la Sociedad Europea de Cardiología. Documento de consenso de expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Card.* 2004;57:963-80.

25. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf.* 1999;21(4):325-35.
26. Salazar-Álvarez AE, Riera-del-Moral LF, García-Arranz M, Álvarez-García J, Concepción-Rodríguez NA, Riera-de-Cubas L. Uso de plasma rico en plaquetas para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(6):597-604.
27. Martínez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolibar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD006899.
28. Rodríguez-Zendejas NJ, Contreras-Ruiz J, Garrido-Espíndola X, Romero-Valdivinos M, Lozano-Platonof A. Uso de plasma autólogo rico en plaquetas en úlceras de difícil cicatrización. Reporte de un caso. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2014;42(1-3):62-4.
29. Tamayo M. El proceso de la investigación científica: incluye evaluación y administración de proyectos de investigación. 3a ed. México: Limusa Noriega Editores; 2005.
30. Beutler E, Lichtman M. *Williams's hematology.* 5th ed. New York, USA: McGraw-Hill; 1995.
31. Born GV, Cross MJ. The aggregation of the blood platelets. *J Physiol.* 1963;168:178-95.
32. Anitua E. La utilización de los factores de crecimiento plasmáticos en cirugía oral, maxilofacial y periodoncia (PRGF). *RCOE.* 2001;6:305-15.
33. Engvall E, Perlman P. Immunosorbent assay. *Immunochem.* 1971;8(9):871-4.
34. Daniel WW. *Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud.* 2a ed. México, D.F.: Editorial Limusa; 1991.
35. Instituto Venezolano de Investigaciones Clínicas (IVIC). Consentimiento informado. 2012 [citado 2015 jun 26]. Disponible en: www.ivic.gob.ve/bioetica
36. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4.
37. Council for International Organizations of Medical Sciences. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra: CIOMS; 2002.
38. Antoniades HN. Human platelet-derived growth factor (PDGFBB): purification of PDGFBB-I and PDGFBB-II and separation of their reduced subunits. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981;78(12):7314-7.
39. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.* 2009;23(4):177-89.
40. Ledent E, Wasteson A, Berlin G. Growth factor release during preparation and storage of platelet concentrates. *Vox Sang.* 1995;68(4):205-9.
41. Reigstad LJ, Varhaug JE, Lillehaug JR. Structural and functional specificities of PDGF-C and PDGF-D, the novel members of the platelet-derived growth factors family. *FEBS J.* 2005;272(22):5723-41.
42. Eppley BL, Woodwell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2004;114(6):1502-8.
43. Lee JW, Kwon OH, Kim TK, Cho YK, Choi KY, Chung HY, et al. Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch Plast Surg.* 2013;40(5):530-5.
44. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factors levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg.* 2002;30(2):97-102.
45. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G. Growth factor levels in the platelet-rich plasma produced by 2 different methods: curasantype PRP kit versus PCCS PRP system. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17(2):184-90.
46. Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M, Strasser E, Schlegel A, Wiltfang J, et al. Different preparation methods to obtain platelet components as a source growth factors for local application. *Transfusion* 2001;41(10):1217-24.
47. Perseghin P, Sciorelli G, Belotti D, Speranza T, Pogliani Em, Ferro O, et al. Frozen-and-thawed allogeneic platelet gels for treating postoperative chronic wounds. *Transfusion.* 2005;45(9):1544-6.

Hemofilia A adquirida secundaria a un carcinoma urotelial: reporte de caso

Acquired haemophilia A, secondary to urothelial carcinoma: a case report

► María Fernanda Álvarez¹, Nicolás Coronel², Santiago Patiño³, Kenny Mauricio Gálvez⁴

¹ Residente de medicina interna, Universidad Pontificia Bolivariana.

² Internista, Universidad CES.

³ Internista, Hospital Pablo Tobón Uribe.

⁴ Hematólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe.

Resumen

La hemofilia adquirida es un trastorno de difícil diagnóstico, poco prevalente, con una edad de aparición bifásica. En el 40-50% de los casos suele existir una causa subyacente. Se presenta el caso de un paciente de 79 años con equimosis atraumáticas generalizadas y hematuria de dos meses de evolución. Se documentó TTPa prolongado con TP normal, factor VIII (0,3%) y IX (53,1%); título de inhibidores contra factor VIII de 48 U Bethesda. Inició manejo con complejo coagulante antiinhibidor asociado a ciclofosfamida y prednisolona. Se documentó carcinoma urotelial de bajo grado que se resecó, posterior a lo cual se logró control del sangrado, normalización de los niveles de factor VIII y desaparición del inhibidor.

Palabras clave: deficiencia factor VIII adquirida, hemofilia A adquirida, neoplasias urológicas, inhibidores de los factores de la coagulación, síndromes paraneoplásicos.

Abstract

Acquired hemophilia is a disorder difficult to diagnose, with scarce prevalence, biphasic age distribution and most common in females at early ages. In 40-50% of cases there is often an underlying cause. We present the case of a 79 years old patient with two months of widespread atraumatic bruising and hematuria. It was documented prolonged aPTT with normal PT, VIII factor 0.3% and IX factor 53.1%; title inhibitors against VIII factor of 48 U Bethesda. He received treatment with anti-inhibitor coagulant complex associated with cyclophosphamide and prednisone. Low-grade urothelial carcinoma that was resected, after which control bleeding was achieved, and normalization of factor VIII levels and inhibitor disappearance was documented.

Key words: factor VIII deficiency acquired, hemophilia A acquired, urologic neoplasms, blood coagulation factor inhibitors, paraneoplastic syndromes.

Introducción

La hemofilia adquirida es un trastorno raro que se caracteriza por sangrado espontáneo en un paciente sin historia previa familiar o personal de hemorragia, asociado a la presencia de autoanticuerpos circulantes que inhiben la actividad de un factor en particular, más frecuentemente contra el factor (F) VIII, de Von Willebrand (FVW) y menos usual contra los factores V, IX, XI o XIII¹. Tiene una distribución bifásica: entre los 20 a los 37 años (edad media: 33,9 años) es más común

en mujeres y entre los 40 a los 90 años (edad media: 73,9 años) la relación hombre:mujer no varía de forma significativa².

El tratamiento se ha extrapolado del manejo de la hemofilia A congénita con presencia de inhibidores y hay pocos estudios grandes que den recomendaciones contundentes, las cuales incluyen el uso de agentes puente como terapia de primera línea y la terapia inmunosupresora para la erradicación del inhibidor y la resolución del factor etiológico³.

Derechos de reproducción: © 2016 Coronel *et al.* Este es un artículo de acceso libre distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons BY-NC-ND, la cual otorga permiso público para compartir y usar los artículos bajo la condición de atribución al autor, no modificación de su contenido y no uso con fines comerciales. Este artículo debe citarse como Coronel N, Patiño S, Gálvez KM, Álvarez MF. Hemofilia A adquirida secundaria a un carcinoma urotelial: Reporte de caso. Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2016;3(2):32-35.

Financiación: recursos propios.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés y la aprobación por el comité científico y de ética del Hospital Pablo Tobón Uribe.

Agradecimientos: al Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Colombia).

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: María Fernanda Álvarez **Dirección:** Hospital Pablo Tobón Uribe Calle 78B No. 69 - 240 (Medellín, Colombia).

Correo electrónico: mariafda_12@hotmail.com

Presentación de caso

Paciente de 79 años, quien fue remitido a la institución para valoración por hematología, por sangrado grave posterior a una venopunción. Dos semanas antes había presentado hematuria con requerimiento transfusional y de crioprecipitado. Traía como paraclínicos un TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activada) prolongado que no corregía, una medición de factor VIII en un 0,3%, factor IX 53,1%. Se repitieron mediciones de los factores de coagulación con resultado de factor VIII 0,1%, factor IX normal, inhibidor del factor VIII 48 unidades Bethesda (UB). Fue valorado por urología por la hematuria y se ordenó urotomografía, que mostró vejiga con engrosamiento focal en su pared superior, se propuso hacer cistoscopia, la cual se difirió por sangrado. El día posterior al ingreso se inició complejo coagulante antiinhibidor a dosis de 2.000 unidades, tres veces al día (50 UI/kg), pero por

persistencia de la caída de la hemoglobina se comenzó prednisolona oral 60 mg y ciclofosfamida oral 50 mg/día. Trece días después del ingreso se pudo realizar la cistoscopia, que mostró un carcinoma urotelial de bajo grado, sin compromiso linfovascular. Se dio de alta con ciclofosfamida y prednisolona, con lo cual evolucionó satisfactoriamente y no recayó en seis meses de seguimiento.

Discusión

La hemofilia adquirida es un desorden raro caracterizado por sangrado espontáneo, con autoanticuerpos que inhiben la actividad particular de algún factor, siendo los más comunes contra el FVIII y FVW¹.

No están totalmente claros los factores que predisponen al desarrollo de la enfermedad, siendo una mezcla de causas genéticas y ambientales⁴. La mayoría de la información viene de la recolección de casos y estudio

Tabla 1. Manejo terapéutico¹⁵⁻¹⁸

Medicamento	Dosis inicial	Comentarios
1. Control de sangrado: primera línea		
rFVIIa*	90 mcg/kg cada 2 horas hasta control del sangrado	Dosis más espaciadas pueden ser dadas para evitar recurrencias cuando haya control del sangrado. Pacientes que no responden en las primeras 24 horas, generalmente no lo hacen después. Puede ser usado en conjunto con ácido tranexámico en sangrado por mucosas.
aPPC**	50 a 100 UI/kg dos o tres veces al día, máx. 200 U/kg/día	Dosis adicionales pueden ser dadas si en el paciente persiste el sangrado.
Segunda línea		
FVIII humano	Dosis de carga = título del inhibidor (UB) x volumen plasmático (ml) (Usualmente = Bolo 20-50 IU/kg) Seguido de bolo 20-50 IU/kg tres veces al día	Menos efectivo que el rFVIIa o Feiba. Respuesta no predecible. Útil con títulos bajos de inhibidor o cuando falla la primera línea. Altas dosis junto con inmuoabsorción tienen mejor respuesta.
Desmopresina	0,3 mcg/kg IV o SC (máx. 24 mcg)	Limitaciones similares al FVIII. Experiencia anecdótica. Respuesta no predecible, taquifilaxia. Hiponatremia y convulsiones. Puede ser útil en sangrados menores y títulos bajos de anticuerpos.
Tercera línea		
Inmuoabsorción y plasmaféresis		
2. Erradicación del inhibidor		
Prednisolona	1 mg/kg/día por 4 a 6 semanas	Puede ser usada sola o en combinación con ciclofosfamida.
Ciclofosfamida	1,5-2 mg/kg/día, máximo por 5 semanas	Efectos secundarios: 1) Aumenta la posibilidad de cáncer de próstata 2) Hematuria 3) Hiponatremia dilucional 4) Disuria 5) Cambio de la fertilidad 6) Náuseas 7) Neutropenia 8) Amenorrea
Otros agentes	Rituximab (375 mg/m ² semanal por 4 semanas) Azatioprina Ciclosporina Micofenolato Vincristina Inducción de inmunotolerancia (ITI) con productos de FVIII	

* Factor VII recombinante activado (NovoSeven).

** Concentrado de complejo de protrombina activado (Feiba contiene FVIIa, FIXa y FXa).

de poblaciones con esta enfermedad⁵⁻⁷; en el momento el estudio más grande es el *EACH2 (European Acquired Haemophilia Registry)*, donde el 60% de los pacientes no tenía un desencadenante claro y se encontró que era más probable tener una causa subyacente en la población joven que en la anciana. En los pacientes que se tenía una etiología, los tumores sólidos estaban relacionados con el desarrollo de la enfermedad hasta en un 67,8% de los casos, por encima de las neoplasias hematógenas que se registraron hasta en un 32,2%². De la presentación clínica es importante anotar que el sangrado generalmente es en piel, músculo y mucocutáneo, y no articular⁸; usualmente los casos más graves están asociados a malignidad y los más leves a autoinmunidad⁷.

Para iniciar la búsqueda se debe tener TTPa prolongado, con este se pasa a realizar una prueba de mezclas 1:1, aquellas que no corrigen serán secundarias a presencia de un inhibidor; se debe adicionalmente realizar un test sensible de fosfolípidos, para descartar o confirmar un anticoagulante lúpico^{9,10}. Una vez se tenga demostrada la presencia de inhibidor, el siguiente paso es efectuar una medición de la actividad del FVIII y de los propios inhibidores; los anticuerpos en la hemofilia adquirida tienen una cinética de segundo orden que se caracteriza por una rápida inactivación inicial, seguida por una fase lenta, no hay inhibición completa del FVIII aun con concentraciones muy altas del inhibidor, por lo que no existe una correlación directa entre los niveles de FVIII y sangrado, es decir que los anticuerpos y el FVIII deben ser medidos simultáneamente en el plasma de los pacientes¹¹.

Con respecto al tratamiento se debe tener en cuenta corregir el sangrado, erradicar el inhibidor, manejar la enfermedad subyacente, establecer medidas profilácticas para evitar el trauma y evitar procedimientos invasivos; se debe iniciar trombotprofilaxis en caso de ser necesario, de acuerdo con la guía del Colegio Americano de Médicos, una vez se haya erradicado el inhibidor y se tenga una respuesta sostenida¹². Las recaídas pueden ocurrir hasta en un 20% de los pacientes, lo cual obliga a volver a buscar una causa secundaria¹³.

Para controlar el sangrado hay múltiples medidas terapéuticas, teniendo como primera línea el factor VII recombinante activado (rFVIIa) y el complejo activado de protrombina (tabla 1). Aunque hasta el 25% de los

pacientes puede llegar a tener una remisión espontánea, se debe dar terapia para erradicar el inhibidor con el fin de evitar las recurrencias, incluso si la manifestación inicial fue leve^{2,14}; para lograr esto se ha dispuesto de prednisolona, ciclofosfamida y, en algunos casos, de agentes biológicos, con manejo acorde a las patologías del paciente y a su respuesta¹⁵.

Conclusiones

La hemofilia adquirida es un trastorno de aparición bifásica, sus manifestaciones clínicas son diferentes a las de la hemofilia congénita, dado que tiende a presentar más sangrados en piel y en abdomen. Su diagnóstico debe estar guiado por pasos y con mediciones al mismo tiempo de factor e inhibidor. Encontrar una causa subyacente es predictor de respuesta y de menor recaída, como ocurrió con nuestro paciente.

Referencias

1. Franchini M, Mannucci PM. Acquired haemophilia A: a 2013 update. *Thromb Haemost* 2013;110(6):1114-20.
2. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012;10(4):622-31.
3. Collins PW. Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:369-74.
4. Mulliez SM, Vantilborgh A, Devreese KM. Acquired hemophilia: a case report and review of the literature. *Int J Lab Hematol* 2014;36(3):398-407.
5. Tay L, Duncan E, Singhal D, Al-Qunfoidi R, Coghlan D, Jaksic W, et al. Twelve years of experience of acquired hemophilia A: trials and tribulations in South Australia. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):769-77.
6. Collins P, Macartney N, Davies R, Lees S, Giddings J, Majer R. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2004;124(1):86-90.
7. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109(5):1870-7.
8. Carmona E, Aznar JA, Jorquera JI, Villanueva MJ, Sánchez-Cuenca JM. Detection of two different anti-factor VIII/von Willebrand factor antibodies of the IgA class in a hemophilic patient with a polyclonal factor VIII inhibitor of the IgG class. *Thromb Res* 1991;63(1):73-84.
9. Kershaw G, Favaloro EJ. Laboratory identification of factor inhibitors: an update. *Pathology* 2012;44(4):293-302.
10. Favaloro EJ, Verbruggen B, Miller CH. Laboratory testing for factor inhibitors. *Haemoph* 2014;20 Suppl 4:94-8.

11. Sakurai Y, Takeda T. Acquired hemophilia A: a frequently overlooked autoimmune hemorrhagic disorder. *J Immunol Res* 2014;2014:320674.
12. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94(4):566-75.
13. Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol* 2005;80(1):55-63.
14. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano MEM, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010;3:161.
15. Sborov DW, Rodgers GM. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2013;161(2):157-65.
16. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003;121(1):21-35.
17. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, Konsek E, Unkrig C, Walger P, et al. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood* 2005;105(6):2287-93.
18. Nemes L, Pitlik E. New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica* 2000;85(10 Suppl):64-8.

Manifestaciones radiológicas de leucemia linfoide aguda en niños

Radiologic manifestations of acute lymphoid leukemia in children

► Edgar Cabrera¹, Isabel Sarmiento^{1,2}, Rubén Montoya^{1,2}, Gloria Uribe¹, Edna Quintero¹, Johnny García²

¹Fundación HOMI Hospital La Misericordia.
²Universidad Nacional de Colombia.

Se presenta el caso de una paciente de género femenino de 9 años de edad, quien ingresa a institución de cuarto nivel de complejidad en marzo de 2016. Manifiesta cuadro clínico de 1 día de evolución, consistente en dolor torácico no traumático de moderada intensidad que se exacerba con la respiración. Asintomática hasta 6 semanas antes de la consulta cuando aparecen artralgias y mialgias migratorias, especialmente a nivel de caderas con limitación para la marcha; astenia, adinamia y pérdida de peso, aproximadamente 6 kg, sin fiebre ni sudoración nocturna. Consultó en varias oportunidades, le tomaron estudio radiográfico (Rx de rodillas) aparentemente normal y, finalmente, formularon analgésicos y órdenes de terapia física, sin mejoría alguna.

Al examen físico de ingreso, en regulares condiciones generales. Peso: 19 kg (<P3). Talla: 124 cm (-1 DS). Signos vitales: FR 20x', FC 80x. Palidez mucocutánea leve, sin deshidratación, sin signos de dificultad respiratoria. Adenopatías cervicales e inguinales múltiples < 1 cm de diámetro. Dolor a nivel de estructuras óseas (clavícula izquierda y región paraesternal derecha), sin visceromegalias, sin lesiones cutáneas. Resto de examen físico sin alteraciones. Se toman laboratorios: hemograma leucocitos: 6,6 k/l, N: 68% (4.495 absolutos), L: 11% (727 absolutos), M: 2%, blastos: 17%. Hb: 9,4 g/dl, Hcto.: 29,3%, HCM: 27,2, VCM: 84,9. Pla.: 316 x 10⁹/l. Extendido de sangre periférica: policromasia, anisocitosis, macrocitosis, granulaciones tóxicas. Leucocitos normales en número, presencia de blastos. Plaquetas normales en número y morfología.

Con la sospecha de clínica de leucemia aguda y hallazgos de blastos en sangre periférica es

hospitalizada, se inicia estudio con exámenes complementarios: función renal y electrolitos normales. Ácido úrico: 4,9. LDH: 321. Ecografía abdominal total: hígado con longitud en el límite superior, sin otras alteraciones. Radiografía de tórax sin masas medias-tinales. Radiografía de rodillas con lesiones líticas poliostóticas bilaterales y lesiones líticas con apolillado en tibias y peronés (figura 1), en el TAC de pelvis se encuentran lesiones densas en fémur (figura 2). Se realiza aspirado-biopsia de médula ósea, procedimiento difícil, seco. El informe preliminar de mielograma mostró células de aspecto inmaduro vacuoladas, sugiriendo origen neoplásico, no leucémicas (figura 3); la biopsia de médula ósea evidenció infiltración masiva por neoplasia indiferenciada probablemente de origen hematolinfoide, se solicitaron estudios de inmunohistoquímica para la biopsia que confirman linaje hematolinfoide, compromiso por leucemia linfoide aguda de precursores B, severo aumento de retículo con tinción de reticulina (figuras 4a y 4b). Otros estudios: traslocación 9;22 negativa, cariotipo 44XX, con ausencia del cromosoma 5, imagen de monosomía de los cromosomas 14-20 y una tercera imagen presentó un cariotipo hiperdiploide cercano a la triploidía. Citológico de LCR primera intratecal negativo para neoplasia hematolinfoide. Se revisó en conjunto el caso con patología por hallazgos de mielofibrosis en la biopsia inicial que disminuyeron hasta casi desaparecer en la biopsia de evaluación del día 15 y del final de inducción. Se consideraron los hallazgos como cambios de mielofibrosis relacionados con leucemia linfoide aguda.

Derechos de reproducción: © 2016 Cabrera et al. Este es un artículo de acceso libre distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons BY-NC-ND, la cual otorga permiso público para compartir y usar los artículos bajo la condición de atribución al autor, no modificación de su contenido y no uso con fines comerciales.
Este artículo debe citarse como Cabrera E, Sarmiento I, Montoya R, Uribe G, Quintero E, García J. Manifestaciones radiológicas de leucemia linfoide aguda en niños. Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2016;3(2):36-38.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Edgar Cabrera. Correo electrónico: edgarcabrera@gmail.com

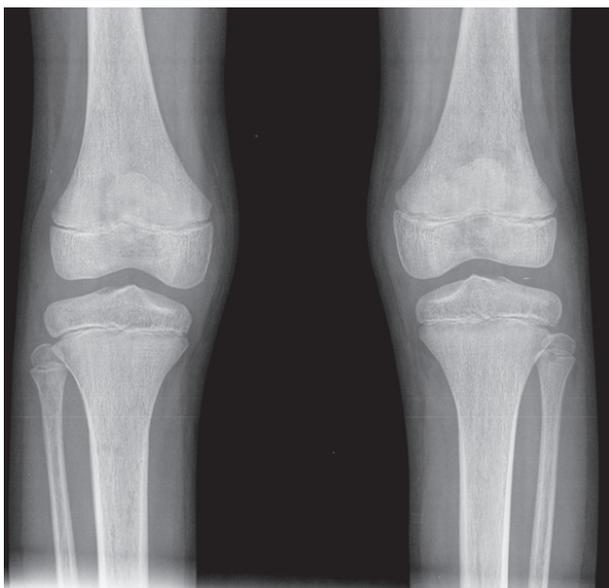


Figura 1. Radiografías frontal y lateral comparativas de rodillas, donde se observan lesiones líticas mal definidas, con un patrón apolillado metafisiario distal de fémures y proximal de tibias y peronés.

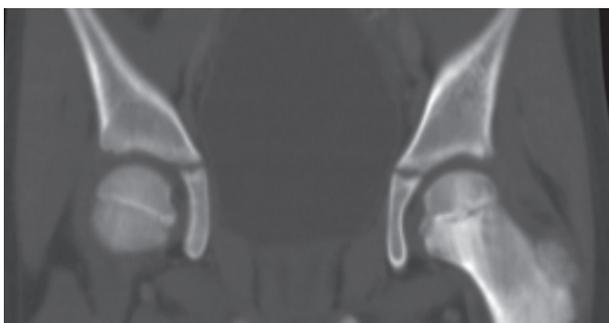


Figura 2. Tomografía axial computerizada de cadera, en reconstrucción coronal, donde se observa lesión densa en la epifisis y metafisis proximal del fémur izquierdo.

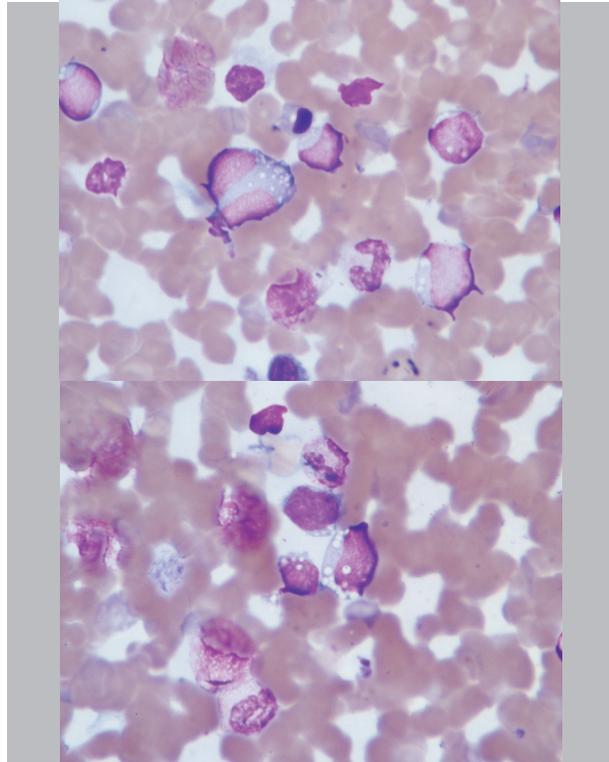
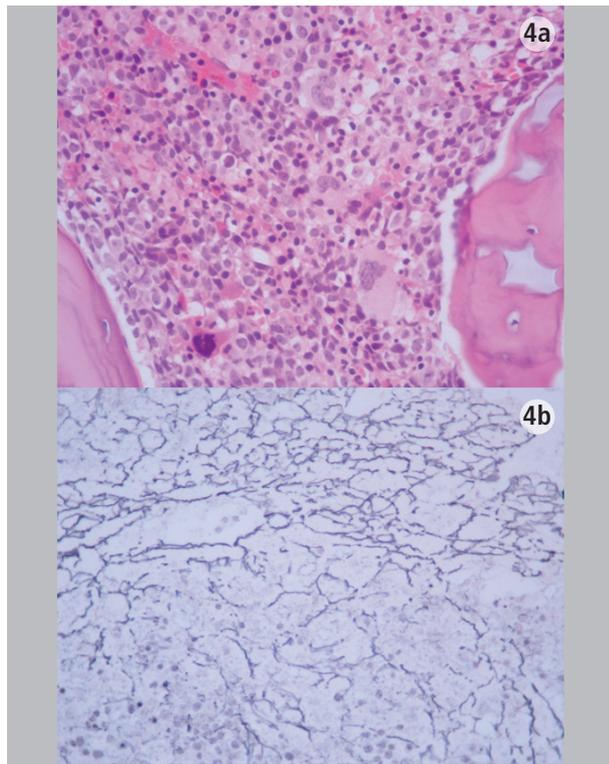


Figura 3. Mielograma con tinción de Wright, con infiltración por células de aspecto tumoral no hematolinfoides en su morfología. Imagen 40X.



Figuras 4a y 4b. (4a) Con tinción H&E: médula ósea masivamente infiltrada por una población de células neoplásicas de tamaño mediano, algunas con citoplasma evidente claro, núcleos moldeados de cromatina fina con nucléolos prominentes; otras muestran un aspecto más hiper cromático. (4b) Hay severo incremento de la trama reticulínica. Imagen (1) H&E 40X. Imagen (2) histoquímica retículo 40X.

Discusión

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en los niños, los hallazgos de lesiones óseas pueden preceder a las pruebas de laboratorio confirmatorias del diagnóstico; por esta razón, conocer esta presentación de la enfermedad es muy importante para el diagnóstico oportuno. Estas características radiológicas se pueden encontrar en más del 50% de los pacientes y pueden ser diversas: osteólisis, bandas metafisarias, osteopenia, osteosclerosis, patrón permeativo, fracturas patológicas, reacción perióstica y lesiones mixtas de lisis y esclerosis¹⁻⁴.

Las lesiones óseas son más frecuentes en niños que en adultos, más usuales en leucemia linfocítica aguda que en mielocítica aguda, no tienen mal pronóstico en comparación con los pacientes sin lesiones óseas. El diagnóstico diferencial de estos hallazgos es el neuroblastoma, patología cuyo cuadro clínico puede ser similar a una leucemia aguda.

Otro hallazgo importante de esta paciente es la morfología del mielograma inicial que no es característica de blastos linfocíticos; en la biopsia se considera que la infiltración masiva que hay puede ser hematolinfocítica

y además anotan la presencia de mielofibrosis; el material no fue adecuado para procesamiento de citometría de flujo. La mielofibrosis está descrita como hallazgo al diagnóstico de leucemia linfocítica aguda de precursores B, mucho más frecuente que en T, no es claro su significado en relación con el pronóstico, algunos autores han intentado conferirle peor pronóstico, otros consideran que debe estudiarse a fondo si existe o no relación⁵.

Referencias

1. Shahnazi M, Khatami A, Shamsian B, Haerizadeh B, Mehrafarin M. Bony lesions in pediatric acute leukemia: pictorial essay. *Iran J Radiol* 2012;9(1):50-6.
2. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop* 2008;28(1):20-8.
3. Barbosa CM, Nakamura C, Terreri MT, Lee ML, Petrilli AS, Hilario MO. Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78(6):481-4.
4. Guillerman RP, Voss SD, Parker BR. Leukemia and lymphoma. *Radiol Clin North Am* 2011;49(4):767-97.
5. Norén-Nyström U, Roos G, Bergh A, Botling J, Lönnholm G, Porwit A, et al. Bone marrow fibrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia correlates to biological factors, treatment response and outcome. *Leukemia* 2008;22(3):504-10.

Instrucciones para los autores

Instructions for authors

Introducción

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología (RCHO)* es la publicación oficial de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), tiene carácter trimestral y su finalidad es la expansión y difusión del conocimiento relacionado con la hematología, la oncología y otras áreas afines. Su visión es ser para 2020 la revista indexada en hematología y oncología más importante a nivel nacional.

Audiencia

La revista va dirigida a enfermeras, médicos generales y especialistas en las áreas de

hematología, oncología, patología y biología molecular, así como a tomadores de decisiones en salud, estudiantes y miembros de la comunidad académica y científica.

Áreas temáticas

La *RCHO* publica artículos sobre mecanismos moleculares, epidemiología, características clínicas, tratamiento e intervenciones en salud pública de neoplasias y condiciones hematológicas benignas.

Categorías de publicación

La revista publica en los siguientes formatos:

Formato	Descripción	Longitud máxima*
Editorial	Documentos breves que hacen referencia a temas de interés, local e internacional. Usualmente son encargados por el comité editorial.	1.000 palabras
Artículo original	Reportes de resultados originales de estudios realizados en cualquiera de las áreas de interés. Se incluyen en esta categoría las revisiones sistemáticas.	4.000 palabras 6 elementos entre figuras y tablas
Revisión	Consulta cuidadosa y crítica de la bibliografía existente sobre un tema, que proporciona una actualización narrativa y específica que sugiere pautas para nuevas investigaciones.	5.000 palabras 5 elementos entre figuras y tablas
Investigación	Manuscritos que aportan al desarrollo del conocimiento referente a la metodología de la investigación en hematología y oncología. Usualmente son encargados por el comité editorial.	3.000 palabras 4 elementos entre figuras y tablas
Casos clínicos	Descripción de un caso de interés para la práctica hematológica y oncológica rutinaria que represente una contribución significativa para la toma de decisiones y el desarrollo de la investigación.	2.000 palabras 3 elementos entre figuras y tablas
Imágenes	Presentación sucinta e ilustrada de un tema que muestra de forma didáctica un concepto referente a una enfermedad o diagnóstico hematológico u oncológico.	1.000 palabras 4 figuras
Cartas al editor	Comentarios al contenido de la revista o algún tema de interés común para los profesionales relacionados con la hematología, la oncología y otras áreas afines. Se reciben antes de la publicación del siguiente número al que hacen referencia.	500 palabras
Especiales	Documentos creados exclusivamente por solicitud del comité editorial. Incluye documentos históricos, homenajes y resultados destacados de estudios de investigación.	Variable

* El conteo de palabras para la longitud máxima no incluye resumen, palabras clave, referencias, tablas, figuras ni material suplementario.

Se aceptan artículos en inglés siempre y cuando su redacción haya sido revisada por un traductor certificado. No se aceptarán informes preliminares (resúmenes o carteles) presentados en reuniones científicas, ni informaciones periodísticas de reuniones programadas.

Consideraciones especiales

Los artículos sometidos deberán tener en cuenta las siguientes condiciones de la revista:

- Todo artículo resultado de investigación en seres humanos debe tener aprobación de un comité de ética. Debe adjuntarse copia del acta correspondiente y mencionarse su número en el cuerpo del artículo.
- Ningún artículo debe incluir información que permita identificar a los sujetos de investigación. Lo anterior incluye nombres, documentos de identidad, direcciones, teléfonos, correos electrónicos, fotografías no censuradas del rostro y fechas completas de nacimiento, ingreso y egreso.
- Los casos clínicos deben adjuntar carta del paciente (o su representante legal en caso de impedimento) autorizando el uso de la información clínica con fines científicos. Bajo ninguna circunstancia dicha autorización permite la publicación de información que le identifique. Las fotografías no deben incluir el rostro; de ser necesario se debe censurar debidamente.
- Los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas deben incluir el protocolo como material suplementario.
- La revista no aceptará para publicación artículos derivados de investigaciones con acusaciones vigentes de fabricación (datos inventados), falsificación (alteración u omisión de metodología o resultados) o plagio (uso sin crédito del material de otros autores). En caso de identificar estas conductas en un

artículo ya publicado, la revista procederá con la retracción de la publicación.

Sometimiento

Los autores deben someter sus artículos únicamente usando la plataforma de la revista, disponible en <http://revista.acho.info/ojs>. Se debe crear una cuenta de usuario e iniciar sesión para acceder. La plataforma solicitará datos básicos del artículo y pedirá se adjunten los archivos requeridos. La carta de presentación, el manuscrito y los formatos de declaración de conflicto de interés de los autores son obligatorios.

Los autores podrán retirar su sometimiento antes de que este sea aceptado por la revista (ver paso 4 sección "Evaluación y publicación" más adelante). Una vez el manuscrito sea enviado a revisión de estilo, los autores se comprometen a continuar el proceso hasta el final.

Carta de presentación

Debe adjuntarse al sometimiento una carta firmada por todos los autores que contenga la siguiente información:

- **Listado de autores:** debe indicarse en orden de aparición, indicando dos nombres y un apellido. En caso de que un autor desee usar sus dos apellidos, estos deben unirse con un guion.
- **Información de los autores:** un título de pregrado, un título de posgrado relevante y el nombre del departamento e institución u organización a la que se atribuirá el trabajo. Otra información, como código Orcid y página web, es opcional.
- **Autor de correspondencia:** nombre, dirección, teléfono fijo y correo electrónico. Se recomienda fuertemente que se consigne información institucional en lugar de personal.
- **Evaluadores sugeridos (opcional):** nombre completo y datos de contacto de pares evaluadores para el artículo.

Adicionalmente, debe presentar las siguientes declaraciones:

- **Contenido inédito:** los autores certifican que el manuscrito o partes significativas de este no han sido publicadas o sometidas en revistas diferentes a la *RCHO*.
- **Cumplimiento de las normas éticas vigentes:** los autores certifican que la información plasmada en el manuscrito es auténtica y que, según aplique, la ejecución del estudio ha cumplido con la reglamentación vigente sobre ética en investigación.
- **Autoría:** los autores certifican que cumplen con los cuatro criterios de autoría del ICMJE:
 1. Realizar contribuciones sustanciales a la concepción o diseño del estudio; o la adquisición, análisis o interpretación de los resultados.
 2. Escritura del manuscrito o la revisión crítica de su contenido intelectual.
 3. Aprobación del contenido final del manuscrito.
 4. Aceptación de la responsabilidad del contenido del manuscrito, con el fin de garantizar que toda inquietud relacionada con la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo sea investigada y resuelta adecuadamente.
- **Respeto a los derechos de reproducción:** en caso de que el manuscrito use tablas o figuras que provengan de otras fuentes ya publicadas, los autores certifican que han recibido permiso de la respectiva editorial para reproducirlas. Se deben anexar los soportes correspondientes.
- **Conflictos de interés:** los autores deben declarar la existencia de intereses económicos o intelectuales que puedan resultar en sesgos o decisiones inadecuadas sobre la investigación, para que los lectores, los evaluadores y el comité editorial puedan emitir sus propias conclusiones. Cada autor debe diligenciar y adjuntar el formato interactivo desarrollado por el ICMJE, disponible en <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>
- **Otorgación de licencia para publicar:** los autores otorgan a la revista el permiso para publicación del manuscrito en caso de ser aceptado. Se generará una licencia *creative commons* para la distribución sin modificaciones ni fines comerciales del artículo (CC BY-NC-ND 4.0), con la condición de atribución a los autores (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>).

La página web de la revista cuenta con una plantilla de carta de presentación para su descarga y diligenciamiento.

Requisitos del manuscrito

- Formato de archivo de texto enriquecido (RTF), Microsoft Word® (DOC o DOCX) o Libre Office (ODT).
- Hoja carta, márgenes de 2,5 centímetros.
- Fuente Arial, tamaño 12 puntos, interlineado doble.
- No exceder la longitud máxima indicada en las categorías de publicación.
- Estar escrito con adecuada redacción, ortografía y gramática. Si bien la RCHO hace corrección de estilo de los artículos aceptados, un manuscrito considerado incomprensible para el editor será rechazado.
- Tener las siguientes secciones, comenzando en páginas diferentes:
 1. Portada:
 - Título completo del manuscrito en español.
 - Título corto en español (50 caracteres incluyendo espacios).
 - Resumen en español: máximo 250 palabras. Los artículos originales

- requieren un resumen estructurado compuesto por introducción, objetivos, métodos, resultados y conclusiones. Los ensayos clínicos deben seguir los lineamientos de Consort (<http://www.equator-network.org>).
- Cinco a diez palabras clave en español usando los descriptores en ciencias de la salud (DeCS, <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), los cuales no hacen parte del conteo de palabras.
 - Título completo del manuscrito en inglés.
 - Resumen en inglés (*abstract*): debe cumplir con las mismas características del resumen en español.
 - Cinco a diez palabras clave en inglés usando términos MeSH válidos (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).
2. Cuerpo del manuscrito: debe estar dividido en secciones y subsecciones según el tipo de publicación. Se recomienda fuertemente que los artículos originales y los casos clínicos sigan las guías de publicación de la Red Equator según el tipo de estudio (<http://www.equator-network.org>). Para mayor información sobre estas secciones, consultar las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE, por su sigla en inglés), sección "Preparación del manuscrito", disponibles en <http://www.icmje.org/recommendations/>. Al final de los artículos originales se deben incluir cuatro secciones adicionales:
- Agradecimientos: única sección opcional; se usa para reconocer a las personas que dieron importantes aportes al manuscrito sin cumplir con los criterios de autoría.
 - Aspectos éticos de la investigación, según corresponda.
 - Fuente de financiación del estudio.
 - Conflictos de interés: breve resumen de los potenciales conflictos de interés identificados a partir de la declaración hecha para la carta de presentación.
3. Referencias: se debe usar el formato Vancouver (descritas en orden de citación usando números arábigos), generadas idealmente por un *software* de citación. Existe un listado exhaustivo de ejemplos en https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Para información detallada sobre cómo citar fuentes inusuales, como bases de datos y páginas web, consultar el libro *Citing medicine*, disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>
4. Tablas: se usan para presentar con exactitud datos repetitivos que tomarían demasiado texto para su descripción. Deben numerarse en orden de citación usando números arábigos, tener un título corto y autosuficiente, y un pie de tabla con notas relevantes y la explicación de las siglas usadas. Se deben crear usando la opción de tabla de un procesador de texto; no se aceptarán tablas que separen sus columnas con tabulaciones o espacios introducidos manualmente.
5. Figuras: se usan para visualizar datos repetitivos de forma que se permitan evidenciar tendencias o generar conclusiones fácilmente. También se permiten esquemas o fotografías relevantes a la investigación. Deben numerarse en orden de citación usando números arábigos, tener un título corto y autosuficiente, y un pie de figura con notas relevantes y una leyenda con la explicación de los símbolos usados. Una vez aceptado el manuscrito para publicación, se deberán enviar los archivos originales en alta

resolución (mínimo 300 dpi), en formato TIFF, JPEG o EPS y esquema de colores CMYK.

Material suplementario

Los autores son bienvenidos a complementar su manuscrito con material adicional que, por motivos de espacio, especificidad o formato (audiovisuales o bases de datos), no pueda incluirse en el artículo, el cual estará disponible en su versión en línea. Para los ensayos clínicos y las revisiones sistemáticas, será obligatorio incluir los protocolos como material suplementario. El contenido adicional debe citarse en el texto del manuscrito (por ejemplo, "Ver material suplementario 1") y adjuntarse como un archivo separado en el sometimiento. Al ser parte del manuscrito, el material suplementario debe cumplir con todas las condiciones técnicas, éticas, de autoría y de estilo. Su inclusión será a discreción del editor.

Evaluación y publicación

Una vez los autores completen el sometimiento del manuscrito en la plataforma, esta enviará a los correos electrónicos una notificación de recibido, la cual incluirá un código único que permitirá su seguimiento. A partir de ese momento se seguirán los siguientes pasos:

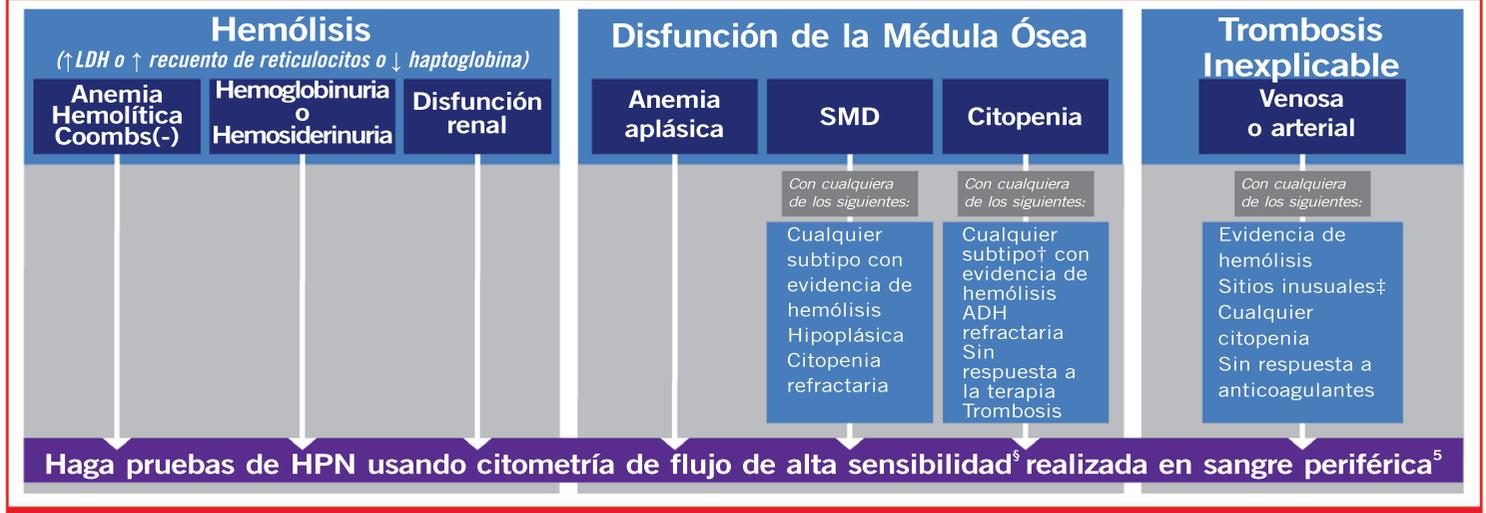
1. La oficina editorial verificará que se cumplan los requisitos mínimos del sometimiento (ver secciones "Carta de presentación" y "Requisitos del manuscrito" en la sección anterior). De encontrar faltas importantes, esta solicitará a los autores que realicen los ajustes correspondientes.
2. Una vez el manuscrito cumpla con los requisitos mínimos, el editor determinará si el manuscrito sometido es de interés de la revista. De ser negativo, se enviará un comunicado a los autores comunicando la decisión y finalizando el proceso.
3. Si el manuscrito es de interés de la revista, la oficina comunicará a los autores sobre el inicio del proceso de evaluación. El editor asignará mínimo dos pares evaluadores, uno de ellos metodológico. La oficina editorial enviará a los evaluadores una versión del manuscrito sin la información de los autores.
4. Los evaluadores revisarán el documento en un lapso de tres semanas calendario y enviarán sus observaciones al editor, quien, a partir de las sugerencias de los evaluadores, tomará la decisión final: aceptado con cambios menores, aceptado con cambios mayores o rechazado. La oficina editorial notificará a los autores de la decisión, adjuntando las observaciones anónimas de los evaluadores.
5. En caso de aceptación, los autores harán los cambios solicitados por el editor y enviarán el manuscrito corregido junto con una carta de respuesta a las observaciones. En caso de rechazo, los autores podrán apelar la decisión escribiendo una carta al editor exponiendo sus contraargumentos y realizando los ajustes que consideren necesarios. El comité editorial analizará el caso y el editor enviará una respuesta final a los autores.
6. La oficina editorial confirmará la recepción del manuscrito corregido y la carta de respuesta.
 - En caso de haberse solicitado cambios menores, el editor verificará que estos se hayan realizado y enviará respuesta a los autores indicando la aprobación final o la solicitud de ajustes según corresponda. Este paso se repite hasta lograr la versión final.
 - En caso de haberse solicitado cambios mayores, la oficina editorial enviará la carta de respuesta de los autores y el manuscrito corregido a los evaluadores para nueva revisión. A partir de sus comentarios, el editor enviará respuesta a

los autores indicando la aprobación final o la solicitud de ajustes según corresponda. Este paso se repite hasta lograr la versión final.

7. La oficina editorial subirá a la página web de la revista la versión sin diagramar del artículo para que esté disponible para los lectores antes de la emisión impresa (versión en prensa en línea) y proveerá a los autores con un vínculo de acceso.
8. La oficina editorial solicitará a los autores las imágenes en alta resolución de las figuras usadas en el manuscrito, si aplica.
9. La oficina editorial enviará a los autores el manuscrito con las correcciones de estilo para su validación. Los ajustes que den a lugar deben hacerse en los siguientes tres días. Solo se permiten cambios relacionados con esta fase del proceso (ortografía, gramática, redacción).
10. La oficina editorial enviará a los autores las galeradas (artículo con diagramación preliminar) para su revisión. Las correcciones que den a lugar deben hacerse en los siguientes tres días. Solo se permiten cambios mínimos a las galeradas (por ejemplo, corrección de un error de ortografía o de tipografía generado por la diagramación). Una vez recibidas las correcciones, la revista publicará la versión web definitiva e impresa definitiva en el número al cual fue asignada.

En HPN, un diagnóstico temprano es esencial para un mejor manejo y pronóstico.^{1,5}

Identifique tempranamente a los pacientes con HPN en los grupos de alto riesgo *^{1,3,5-19}



ADH = anemia por deficiencia de hierro; SMD = síndrome mielodisplásico

* La información de esta página se propone como información educativa para los proveedores de atención en salud. No reemplaza el criterio profesional de un proveedor en atención en salud ni el diagnóstico clínico.

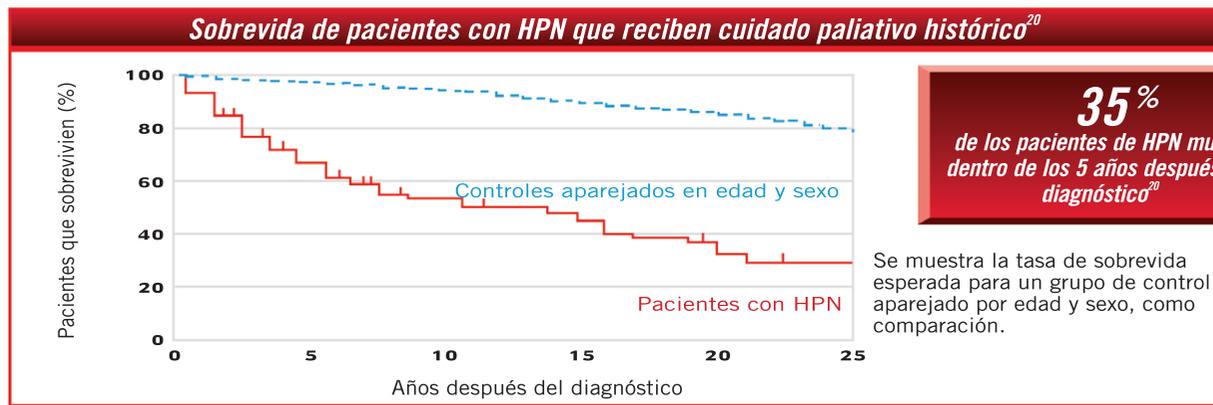
† Anemia, neutropenia, trombocitopenia, o pancitopenia.

‡ Los sitios inusuales incluyen las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari), otras venas intraabdominales (portal, esplénica, esplácnica), seno cerebral, y venas dérmicas.

§ Detecta las células de HPN desde un tamaño de clon de 0.01%.

- Las Guías de la Sociedad Internacional de Citometría Clínica (ICCS) y otros múltiples expertos han identificado grupos de pacientes en alto riesgo de HPN^{1,3,5-19}

La HPN es una enfermedad progresiva con consecuencias potencialmente fatales¹⁻³



Descripción del estudio: Los investigadores hicieron seguimiento a 80 pacientes consecutivos con HPN remitidos al Hospital de Hammersmith, Londres, Reino Unido. Ellos fueron tratados con medidas paliativas, tales como terapia anticoagulante después de trombosis establecidas y transfusiones. Material dirigido a cuerpo médico

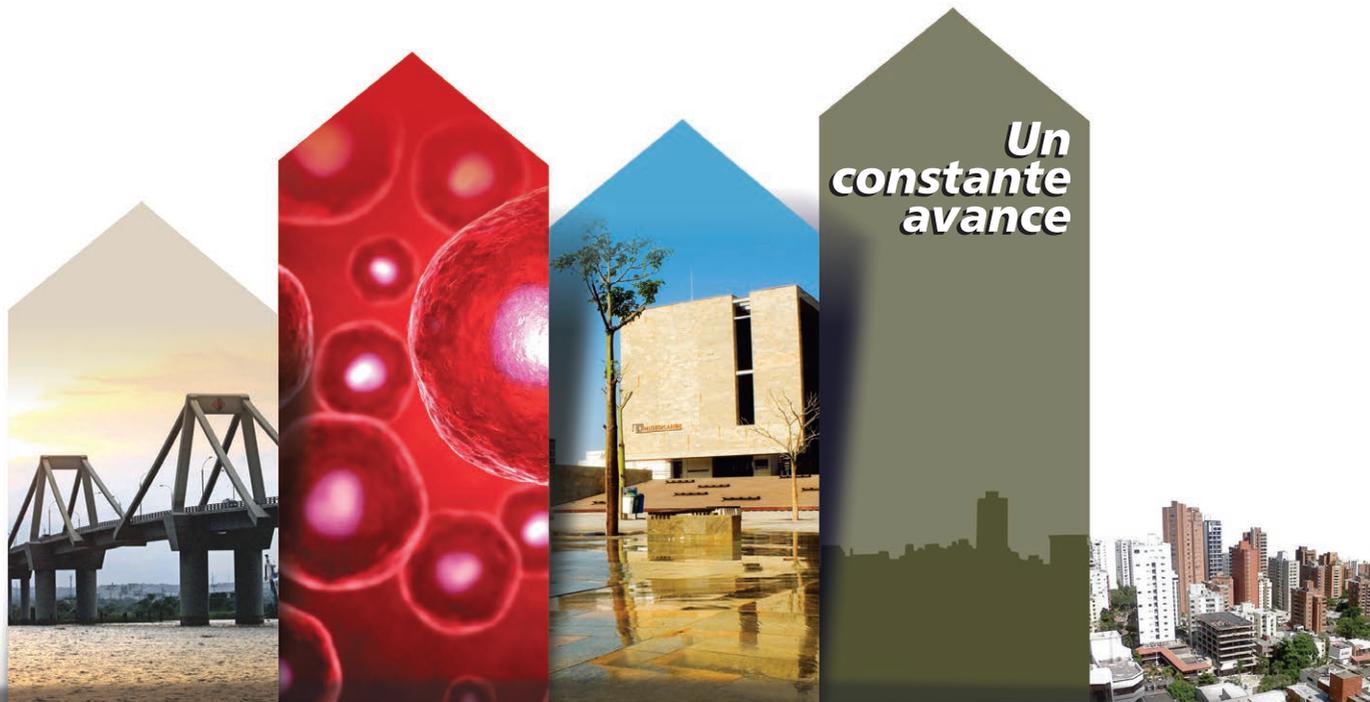
- Los estudios han mostrado que en la HPN:
 - 40% a 67% de las muertes se deben a trombosis venosa o arterial²¹
 - 64% de los pacientes tienen enfermedad renal crónica¹⁰
 - Casi el 50% de los pacientes con HPN presentan evidencia de hipertensión pulmonar (HTP)²²
 - 91% de los pacientes tienen citopenias concomitantes¹⁵
- La hemólisis crónica mediada por el complemento es la causa subyacente de las morbilidades progresivas y mortalidad en la HPN²³
 - Las consecuencias potenciales de la hemólisis incluyen trombosis, enfermedad renal crónica, daño a órgano terminal, hipertensión pulmonar, anemia y fatiga^{3,10,21,23-27}
 - La hemólisis elevada sola y asociada a síntomas clínicos — tales como dolor abdominal, dolor de pecho, disnea y hemoglobinuria — aumenta el riesgo de tromboembolia²⁸

“La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad poco común, que se caracteriza por insuficiencia de la médula ósea, trombosis y hemólisis intravascular.”²⁵

—Hill. *Br J Haematol* . 2007.

References: 1. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. *JAMA*. 2005;293:1653-1662. 2. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, et al. *Nat Biotechnol*. 2007;25:1256-1264. [Published correction appears in *Nat Biotechnol*. 2007;25:1488]. 3. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:419-427. 4. Richards SJ, Barnett D. *Clin Lab Med*. 2007;27:577-590. 5. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al, for Clinical Cytometry Society. *Cytometry Part B*. 2010;78B:211-230. 6. Parker C, Omine M, Richards S, et al, for International PNH Interest Group. *Blood*. 2005;106: 3699-3709. 7. Parker CJ. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:93-103. 8. Dolezel Z, Dostalkova D, Blatny J, et al. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:1177-1179. 9. Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. *Eur J Intern Med*. 2010;21:260-267. 10. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. *Am J Hematol*. 2010;85:553-559. 11. Ballarin J, Arce Y, Torra Balcells R, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3408-3411. 12. Sharma VR. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11:1-11. 13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic syndromes. Version 2.2014. <http://www.nccn.org/professionals/physicians/gls/pdf/mds.pdf>. Accessed February 10, 2014. 14. Brodsky RA. *Blood*. 2009;113:6522-6527. 15. Peffault de Latour R, Mary J-Y, Salanoubat C, et al, on behalf of the French Society of Hematology and the French Association of Young Hematologists. *Blood*. 2008;112:3099-3106. 16. Mohanty BD, De Castro CM. *Am J Med*. 2012;125:243-245. 17. Meyers G, Parker CJ. *Int J Hematol*. 2003;77:125-132. 18. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. *Blood*. 2013;121:4985-4996. 19. Brodsky A, Mazocchi O, Sanchez F, et al. *Exp Hematol Oncol*. 2012;1:26. 20. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-1258. 21. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. *Blood*. 2007;110:4123-4128. 22. Hill A, Rother RP, Wang X, et al. *Br J Haematol*. 2010;149:414-425. 23. Brodsky RA. *Blood Rev*. 2008;22:65-74. 24. Kelly R, Richards S, Hillmen P, et al. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:911-921. 25. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. *Br J Haematol*. 2007;137:181-192. 26. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, et al. *Br J Haematol*. 2012;158:409-414. 27. Adams T, Fleischer D, Marino G, et al. *Dig Dis Sci*. 2002;47:58-64. 28. Lee JW, Jiang JH, Kim JS, et al. *Int J Hematol*. 2013;97:749-757.

4^{to.} Congreso Nacional de Actualización en **Hematología** y **Oncología**



Centro de Convenciones
Blue Gardens - Barranquilla
28 y 29 | 2016
OCTUBRE

Valor de la inscripción
\$ 600.000 + IVA

Evento avalado para
la Recertificación
Médica Voluntaria

MAYORES INFORMES:

Tel: (1) 635 38 90 Fax: (1) 635 36 56

Email: congresosacho@acho.com.co

Visítenos en: congresos.acho.com.co

Cra 12 No 97-80 OFC 607 Bogotá D.C - Colombia

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

Organiza:

