

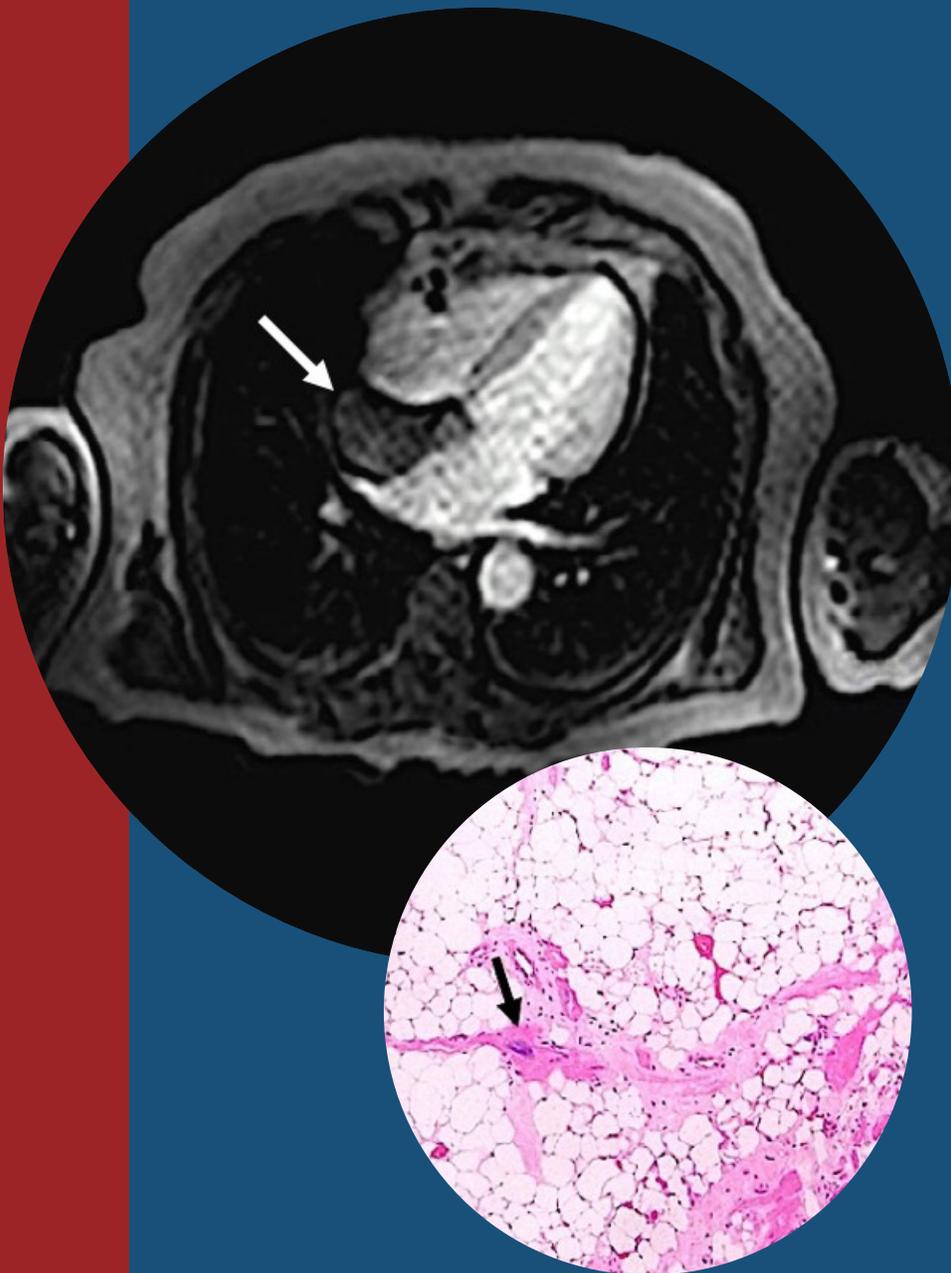
# Revista Colombiana de Cancerología

ISSN 0123-9015  
e-ISSN 2346-0199

Abril-Junio / 2020

Num. **2**

Volumen 24



## Editorial

¡Necesitamos menos investigación!

*Jairo Echeverry Raad*

## Artículos Originales

Validación para utilización en Colombia de la Escala EORTC QLQ C30 para evaluación de la calidad de vida de los pacientes con cáncer

*Ricardo Sánchez Pedraza, Adriana Valdelamar Jiménez*

Mejoría en la supervivencia de los niños con leucemia mieloide aguda en el Instituto Nacional de Cancerología

*Amaranto Suárez M, Ingrith Aristizábal, Ana Ma. Infante, Carlos Narváez, Luisa Barajas, Martha Piña, Giovanni Rincón, Alejandra Calderón G*

Distribución epidemiológica del cáncer en adultos en el Hospital Universitario San José de Popayán, Colombia

*Jorge Mario Marulanda, Antonio Valencia Cuéllar, Luis Orlando Andrade Pantoja, Laura Daniela Arango, José A. Calvache*

## Reportes de caso

Pancreatitis aguda en carcinoma microcítico de pulmón resuelta con quimioterapia

*Patricia Cruz, Laura Gutiérrez, Dario Sánchez Cabrero, Francisco Javier de Castro.*

Hipertrofia Lipomatosa del Septum Interatrial

*Fredy Rolando Salazar Heredia, Patricia López, Juan Carlos Mejía*



Instituto Nacional  
de Cancerología-ESE  
Colombia  
Por el control del cáncer

## COMITÉ EDITORIAL

### Jesús Pérez Losada

*Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC) CSIC-Universidad de Salamanca. España*

### Carmen García Macías

*Servicio de Patología Molecular Comparada, Centro de Investigación del Cáncer- IBMCC. Universidad de Salamanca-CSIC. España*

### Raúl Murillo Moreno

*Director Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio. Colombia*

### Luis Felipe Torres

*Grupo Radioterapia Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. Colombia*

### Enrique Cadena

*Dpto Cirugía, Unidad de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia*

### Carlos Arturo Hernández

*Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C. Colombia*

### Ricardo Sánchez

*Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia.*

### Jovanny Zabaleta

*Stanley S. Scott Cancer Center, Louisiana State University Health Sciences Center, Louisiana Cancer Research Center. USA*

### Stefano Vinaccia Alpi

*Grupo de investigación Calidad de vida y Bienestar psicológico en contextos clínicos de la salud y ambientes psicosociales, Universidad Santo Tomas. Colombia. Director del grupo Psychology and Health Sanitas, Unisanitas. Colombia*

### Sandra Milena Quijano Gómez

*Grupo de Inmunobiología y Biología Celular. Departamento de Microbiología, Pontificia Universidad Javeriana. Colombia*

### Jean Paul Vernot

*Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia*

### Carlos Duarte

*Facultad de Medicina, Posgrado Cirugía Oncológica, Universidad Militar Nueva Granada. Colombia*

### Ricardo Bruges

*Facultad de Medicina, Posgrado Oncología, Universidad el Bosque. Colombia. Servicio de Oncología, Hospital San Ignacio. Colombia*

### María Mercedes Bravo

*Grupo Biología del Cáncer Instituto Nacional de Cancerología. Colombia*

### Marion Piñeros

*Cancer Surveillance Section, International Agency for Research on Cancer. France*

### Mónica Molano

*Medical Scientist. The Royal Women's Hospital. Australia*

### Luis Carvajal

*UC Davis Genome Center and Department of Biochemistry and Molecular Medicine, School of Medicine, University of California, Davis. USA*

## Editor jefe

### Carolina Wiesner Ceballos

**Directora General**  
Instituto Nacional de Cancerología  
Colombia

## Editora asistente

### Julie Milena Galvis Jiménez

**Editora asistente**  
Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer  
Universidad de Salamanca/CSIC  
España

## Secretaria del Comité Editorial

### Esperanza Garzón Rodríguez

Instituto Nacional de Cancerología  
Colombia

## Corrección de estilo

### Carlos David Contreras

Colombia

# Revista Colombiana de Cancerología



Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología  
Abril-Junio / 2020

## Edición y administración

### Instituto Nacional de Cancerología

Avenida 1ra No. 9-85  
Apartado aéreo 17158,  
Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono: (571)(571) 4320160 Ext. 4905

### La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:



#### Imagen de portada:

**Arriba:** RMN cardiaca donde se observa la masa adherida al septum interauricular (flecha).

**Abajo:** HSLI Se observa miocardiocitos hipertroficados atrapados, algunos con atipia nuclear (flecha). (Hematoxilina - Eosina 100X).

Revista Colombiana de Cancerología



Instituto Nacional  
de Cancerología-ESE  
Colombia  
Por el control del cáncer

## Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

La Revista Colombiana de Cancerología es la publicación oficial del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. y se publica cada tres meses. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. La correspondencia debe ser enviada a la avenida 1a No. 9-85, apartado aéreo 17158, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono. (571) 4320160 Ext. 4905 - Home page: [www.cancer.gov.co](http://www.cancer.gov.co), correo electrónico: [revista@cancer.gov.co](mailto:revista@cancer.gov.co).

Tarifa postal reducida No 2009-392.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. se reserva todos los derechos, incluso los de traducción en Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Chile y todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirá responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Revista Colombiana de Cancerología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Protección de datos: El Instituto Nacional de Cancerología declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

## EDITORIAL

### ¡Necesitamos menos investigación!

#### We need less research!

<https://doi.org/10.35509/01239015.700>

“We need less research, better research, and research done for the right reasons!” fue el célebre título de el editorial de Douglas G. Altman, “El escándalo de la pobre investigación médica” (1), el más citado en los últimos 25 años en la revista British Medical Journal.

Con casi medio millón de citas encontradas en Google Académico como coautor de investigaciones en el campo y en estándares de estadística y publicación biomédica, desde su cargo como profesor de la Universidad de Oxford, director del Centro de Estadística en Medicina y de la investigación en Cáncer del Reino Unido, de la Colaboración Cochrane y de la red EQUATOR (2), Altman transformó la manera tradicional como se presentaban los resultados de las investigaciones, promocionando y divulgando los staments para el sometimiento de manuscritos ante las revistas. Esto significa, se infiere, que debe existir una especie de método de publicación para cada tipo de investigación que tiene que ver con la pregunta y los métodos empleados.

Así, con más de 420 guías (2) establecidas por consenso, surgen en el panorama, entre otras, las recomendaciones para la publicación de los ensayos clínicos controlados (CONSORT) (3), los protocolos de ensayos clínicos (SPIRIT) (4), la investigación observacional (STROBE) (5), los estudios con modelos predictivos (TRÍPOD) (6), el reporte de casos (CARE) (7), las guías de práctica clínica (AGRRE) (8), los estudios de corte cualitativo (SRQR) (9), o las investigaciones con animales (ARRIVE) (10). De manera sorprendente, las recomendaciones para el sometimiento de las revisiones sistemáticas (PRISMA) (11) han tenido a la fecha más de 57.000 citas en Medline.

Incluso, para aquellos que quisieran someter sus escritos a la Revista Colombiana de Cancerología, encontrarán en EQUATOR, guías de sometimiento tan específicas, entre otras, como las necesarias para el reporte de estudios pronósticos con marcadores tumorales (REMARK) (12), para el uso de bioespecímenes (BRISK) (13), para ensayos clínicos en el campo de la oncología (14), o relacionadas con preguntas supremamente específicas como la estandarización de especímenes de patología de los ensayos clínicos de neoadyuvancia en cáncer de mama (15) o el reporte de la enfermedad residual mínima en el mieloma de células plasmáticas (16).

Ya que se podrían convertir en un antiético desperdicio de esfuerzos y recursos (17), las investigaciones no deberían descartarse por aquello que se dice equivocadamente o porque no se dice lo que debería decirse; esto, entonces, desvirtúa lo válido que realmente se hizo en la investigación. En tal sentido, la investigación en salud debería profesionalizarse, empezando con la conformación interdisciplinaria de equipos de clínicos, metodólogos y estadísticos dentro de los grupos de investigación que desarrollan investigación de calidad en aspectos que afectan significativamente al ser humano, esto es, bien hecha y por las razones correctas. Ello significaría reducir la distorsionada explosión de literatura motivada por la corriente “publica o muere” hacia aquella que, además de válida, es relevante y pertinente: “Para maximizar el beneficio para la sociedad, no solo debes investigar, sino hacerlo bien” (1,18).

Por otro lado, existen principios epistemológicos y prácticos que soportan y rodean la investigación

científica en salud, muchos de ellos defendidos por Altman, entre los que podrían incluirse: el conocimiento válido revelado por un estudio es tentativo hasta que una nueva evidencia de mayor validez eventualmente lo derogue; o que los métodos válidos producen resultados válidos y viceversa; o que la validez es sinónimo de verdad, y la invalidez, de sesgo o error; también, que los sesgos difícilmente pueden corregirse una vez se instalan.

Alejándonos un tanto de la perspectiva estadística de Altman, la validez de un estudio no depende de ella en sí, sino de los mejores métodos de investigación, o sea, de utilizar el mejor diseño posible que permita seleccionar muestras representativas y significativas, realizar adecuadas mediciones, verificar apropiados análisis (estadísticos y lógicos) y, sobre todo, interpretar con sindéresis los resultados. Estas capacidades no son connaturales o congénitas al ser humano, sino que, al contrario, requieren de un mínimo de cualificación formal, así sea en un modelo de “aprender haciendo”. Sin embargo, es ingenuo, utópico y poco práctico realizar una investigación perfecta, dotada de absoluta validez o libre de errores; deberemos procurar unos mínimos de alta calidad a partir de los cuales podrían tolerarse ciertas dosis de defecto, imposible de subsanar.

Dado este gradiente de imperfección, los consumidores de las investigaciones deberemos sopesar su impacto en la aplicabilidad de los resultados para la solución de un problema, es decir que, de acuerdo con el contexto posible y real, se necesita establecer si la validez es suficiente como para soportar la toma de decisiones de política de salud o en una situación clínica particular. Es muy frecuente que el mejor estudio existente en un marco de escasez tenga serias limitaciones por su validez, pero aun así debemos tomar decisiones teniendo en cuenta la evidencia disponible.

La idea original de Altman (18) consistía en alentar a los investigadores a presentar informes completos, con el detalle suficiente que permitiera la reproducción de lo que realmente se hizo, con todos sus defectos; en lugar de dejar que lo mejor sea enemigo de lo bueno o, peor aún, pretendiendo que toda investigación sea perfecta cuando generalmente, por lo menos y tristemente, se viste de perfección para poder publicarla. Los informes adecuados de investigación deben describir claramente qué preguntas se abordaron y por qué, qué se hizo, qué significación clínica tienen los hallazgos pero, principalmente, qué motivación y hacia qué resultado representativo apuntan estos.

Tres investigaciones originales en el presente número 2 del volumen 24 de la revista del INC (Revista Colombiana de Cancerología), sometidas al escrutinio de sus pares evaluadores, cumplen a cabalidad los preceptos propuestos por Altman.

En el primero, Sánchez-Pedraza et al. (19), con una impecable metodología, validan la versión colombiana de la escala europea de 30 ítems de calidad de vida (EORTC QLQ C30) (20) en pacientes con cáncer. Escalas como la referida utilizan cada vez con mayor frecuencia el reporte subjetivo de los propios pacientes sobre su estado de salud (Patient Reported Outcome Measures PROMs (21, 22)) como medidas de desenlace clínicamente valiosas, lo que facilita su generalización tras su adaptación transcultural. Así las cosas, esta herramienta validada se convierte en un instrumento imprescindible para su utilización en nuestras latitudes y en las investigaciones en esta área.

El segundo trabajo de Suárez-Mattos et al. (23), en un modelo de “antes y después”, presenta los sorprendentes resultados en la supervivencia de una cohorte retrospectiva de 41 menores de 18 años de edad con leucemia mieloide aguda, tras 15 años de haber iniciado en el INC un nuevo protocolo que ajusta el protocolo BFM-93 original, dada la clasificación por grupos de riesgo (LMA INC 2004) de quimioterapia intensiva sin mantenimiento ni trasplante. Un incremento relativo de la supervivencia del 30% con respecto al anterior protocolo, una tasa de remisión completa del 75,6%, y una supervivencia a 5 años del 53,5% (comparada con 3% del protocolo previo) no solo validan el criterio de manejo individualizado de los pacientes en función de su riesgo, sino que estimulan para seguir intensificando esfuerzos en los modelos terapéuticos hechos a la medida, en la corriente denominada medicina de precisión o medicina personalizada en cáncer (24).

La última pieza de investigación por comentar, Valencia-Cuéllar et al. (25), es un estudio retrospectivo en una muestra de 245 historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer, atendidos durante un poco más de 5 años (2012-2017) en un hospital universitario de la ciudad de Popayán, departamento del Cauca, Colombia. Sin diferencias de sexo, con una mediana de edad de 64 años, la mayoría de los pacientes provenía del área urbana, del centro del departamento y pertenecía al régimen subsidiado. Tal vez, en este reporte, se pueden extraer dos aspectos muy relevantes: que el cáncer más prevalente (30%),

en el hospital base del estudio, se encuentra ubicado en el tubo digestivo y sus anexos, y que es necesario estandarizar protocolos de registro sistemático de datos clínicos en este tipo de población y de escenarios, que soporten la toma de decisión de políticas locales de salud en cáncer.

Este número de la revista del INC entrega tres investigaciones de calidad que llenan con creces los preceptos de Altman, menos investigación, pero mejor investigación hecha por las razones correctas. Como siempre, la aplicabilidad de sus resultados dependerá de las circunstancias y el contexto idiosincrático de práctica clínica de sus lectores.

### Jairo Echeverry Raad

Profesor Titular

Departamento de Pediatría e Instituto de Investigaciones Clínicas,

Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

### Bibliografía

- Altman DG. The scandal of poor medical research. *BMJ*. 1994;308(6924):283-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6924.283>
- The EQUATOR Network website and database. Accesible en: <https://www.equator-network.org/>
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Ann Intern Med*. 2010;152(11):726-32. The EQUATOR Network website and database. Accesible en: <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232>
- Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krle A-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158(3):200-7. The EQUATOR Network website and database. Accesible en <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/spirit-2013-statement-defining-standard-protocol-items-for-clinical-trials/>  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583>
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007;147(8):573-7. The EQUATOR Network website and database. Accesible en <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>
- Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. *Br J Cancer*. 2015;112(2):251-9. The EQUATOR Network website and database. Accesible en <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/tripod-statement/>  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014508>
- Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D, et al. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development. *BMJ Case Rep*. 2013. 2013:bcr2013201554. The EQUATOR Network website and database. Accesible en <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/care/>  
<https://doi.org/10.1136/bmj.i1152>
- Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352:11152. The EQUATOR Network website and database. Accesible en <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/the-agree-reporting-checklist-a-tool-to-improve-reporting-of-clinical-practice-guidelines/>  
<https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000000388>
- O'Brien BC, Harris IB, Beckman TJ, Reed DA, Cook DA. Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations. *Acad Med*. 2014;89(9):1245-51. The EQUATOR Network website and database. Accesible en <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/srqrl/>  
<https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2012.00418.x>
- Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Vet Clin Pathol*. 2012;41(1):27-31. The EQUATOR Network website and database. Accesible en <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/improving-bioscience-research-reporting-the-arrive-guidelines-for-reporting-animal-research/>  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602678>
- McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM. REporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). *Br J Cancer*. 2005;93(4):387-91. The EQUATOR Network website and database. Accesible en <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/reporting-recommendations-for-tumour-marker-prognostic-studies-remark/>  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602678>
- Moore HM, Kelly AB, Jewell SD, McShane LM, Clark DP, Greenspan R, et al. Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). *Cancer Cytopathol*. 2011;119(2):92-

101. The EQUATOR Network website and database. Accesible en <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/brisq/>  
<https://doi.org/10.1002/cncy.20147>
14. Mistry P, Dunn JA, Marshall A. A literature review of applied adaptive design methodology within the field of oncology in randomised controlled trials and a proposed extension to the CONSORT guidelines. *BMC Med Res Methodol.* 2017;17(1):108. The EQUATOR Network website and database. Accesible en <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/a-literature-review-of-applied-adaptive-design-methodology-within-the-field-of-oncology-in-randomised-controlled-trials-and-a-proposed-extension-to-the-consort-guidelines/>  
<https://doi.org/10.1186/s12874-017-0393-6>
  15. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol.* 2015;28(9):1185-201. The EQUATOR Network website and database. Accesible en <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/standardization-of-pathologic-evaluation-and-reporting-of-postneoadjuvant-specimens-in-clinical-trials-of-breast-cancer-recommendations-from-an-international-working-group/>  
<https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.74>
  16. Arroz M, Came N, Lin P, Chen W, Yuan C, Lagoo A, et al. Consensus guidelines on plasma cell myeloma minimal residual disease analysis and reporting. *Cytometry B Clin Cytom.* 2016;90(1):31-9. The EQUATOR Network website and database. Accesible en <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consensus-guidelines-on-plasma-cell-myeloma-minimal-residual-disease-analysis-and-reporting/>  
<https://doi.org/10.1002/cyto.b.21228>
  17. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, Boutron I, Clarke M, Julious S, et al. Reducing Waste From Incomplete or Unusable Reports of Biomedical Research. *Lancet.* 2014;383(9913):267-76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62228-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62228-X)
  18. Bahos Z. Remembering Doug Altman. *Blog BMJ Open Science.* Jul 9, 2018. Accesible en: <https://blogs.bmj.com/openscience/2018/07/09/remembering-doug-altman/>
  19. Sánchez-Pedraza R, Valdelamar-Jiménez A. Validación para utilización en Colombia de la escala EORTC QLQ C-30 para evaluación de la calidad de vida de los pacientes con cáncer. *Rev Colomb Cancerol.* 2020.
  20. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>
  21. Valderas JM, Alonso J. Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. *Qual Life Res.* 2008;17(9):1125-35. <https://doi.org/10.1007/s11136-008-9396-4>
  22. Greenhalgh J, Gooding K, Gibbons E, Dalkin S, Wright J, Valderas J, et al. How do patient reported outcome measures (PROMs) support clinician-patient communication and patient care? A realist synthesis. *J Patient Rep Outcomes.* 2018;2:42. <https://doi.org/10.1186/s41687-018-0061-6>
  23. Suárez-Mattos A, Aristizábal I, Infante AM, Narváez C, Barajas L, Piña M, et al. Mejoría en la supervivencia de los niños con leucemia mieloide aguda en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2020.
  24. Jackson SE, Chester JD. Personalised Cancer Medicine. *Int J Cancer.* 2015;137(2):262-6. <https://doi.org/10.1002/ijc.28940>
  25. Valencia-Cuéllar A, Marulanda-Sánchez J, Calvache-España J, Andrade-Pantoja L, Arango L. Características de pacientes adultos con cáncer y su atención en el Hospital Universitario San José de Popayán, Colombia. *Rev Colomb Cancerol.*

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Validación para utilización en Colombia de la escala EORTC QLQ C-30 para evaluación de la calidad de vida de los pacientes con cáncer

#### Validation of the EORTC QLQ C-30 scale for evaluating the quality of life of patients with cancer in colombia

Ricardo Sánchez-Pedraza<sup>a,b</sup>, Adriana Valdelamar-Jiménez<sup>a</sup>

Fecha de sometimiento: 20/11/2019, fecha de aceptación: 10/03/2020

Disponible en internet: 12/05/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.128>

#### Abstract

**Objective:** To validate the Colombian version of the EORTC QLQ-C30 questionnaire for measuring the quality of life in patients with cancer in Colombia.

**Methods:** The validity of the questionnaire was evaluated using exploratory and confirmatory analyses. In addition, correlation between domains of EORTC QLQ-C30 and FACT-G was used to measure concurrent validity. For measuring reliability, internal consistency analyses (Cronbach Alpha, McDonald's Omega and GLB coefficients) and repeated measures analyses were performed.

**Results:** A total of 486 patients recruited at the National Cancer Institute (Instituto Nacional de Cancerología), in Colombia, were included in the study. Both, the standard model (14 domains) and an empirical solution having 5 domains (Physical, Psychological, Weakness, Socioeconomic and Global Score) showed to be adequate for representing the construct. The correlation between domains of FACT-G and EORTC QLQ-C30 showed low values in the domains related with social functioning. The correlation between repeated measures had values of correlation-concordance between 0.51 and 0.8; the limits of agreement of Bland and Altman scored between -38 and 43 around an expected value of 0. The values of Cronbach's Alpha, GLB and McDonald's Omega had values of 0.94 - 0.96 and 0.93, respectively.

**Conclusion:** The EORTC QLQ-C30 questionnaire is a valid and reliable tool for measuring the quality of life of patients with cancer in Colombia.

**Keywords:** Quality of life; Neoplasm; Validation studies; Reliability; Validity.

#### Resumen

**Objetivo:** Validar la versión colombiana de la escala EORTC QLQ C-30 para medir calidad de vida en pacientes con diagnóstico de cáncer en Colombia.

**Métodos:** La validez de la escala se determinó usando métodos de análisis factorial exploratorio y confirmatorio. Adicionalmente, para medir la validez de criterio concurrente se utilizaron análisis de correlación entre dominios de las escalas EORTC QLQ C-30 y FACIT-G. Para evaluar la confiabilidad se efectuaron tanto análisis de consistencia interna (se usaron coeficientes Alfa de Cronbach, Omega de McDonald y GLB) como análisis de medidas repetidas (confiabilidad test-retest).

**Resultados:** En el estudio se incluyó un total de 486 pacientes ubicados en el Instituto Nacional de Cancerología. El modelo estándar de 14 dominios y una solución empírica con cinco dominios (físico, psicológico, debilidad, socioeconómico y puntaje global) demostraron tener una adecuada representatividad del constructo. La correlación entre dominios del

<sup>a</sup>Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

<sup>b</sup>Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia

**Autor para correspondencia:** Ricardo Sánchez Pedraza **Correo electrónico:** [rsanchezpe@unal.edu.co](mailto:rsanchezpe@unal.edu.co)

EORTC QLQ C-30 y del FACT-G mostró valores bajos en el dominio relacionado con funcionamiento social. La correlación entre medidas repetidas tuvo valores de correlación-concordancia entre 0,51 y 0,8; los límites de acuerdo de Bland y Altman estuvieron entre -38 y 43 alrededor de un valor esperado de cero. Los valores de Alfa de Cronbach, GLB y Omega de McDonald tuvieron valores de 0,94 - 0,96 y 0,93 respectivamente.

**Conclusión:** La escala EORTC QLQ C-30 es un instrumento válido y confiable para medir calidad de vida en pacientes con cáncer en Colombia.

**Palabras clave:** Calidad de vida; Neoplasia; Estudios de validación; Confiabilidad; Validez.

## Introducción

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se considera un constructo subjetivo y multidimensional, y uno de los desenlaces más utilizados en la investigación en oncología (1). Dentro de la propuesta de medidas de desenlaces reportados por pacientes (PROMs por sus siglas en inglés), ocupa un lugar central y se reconoce su importancia como desenlace de primera línea en ensayos clínicos en pacientes con cáncer (2-5). Se han definido los PROMs como la medición de cualquier aspecto del estado de salud del paciente que está realizada por él mismo (6) y se ha reportado que su utilización permite recopilar datos que son útiles para estandarizar prácticas clínicas y mejorar el cuidado del paciente (7), ya que los resultados de estas mediciones son útiles para tomar decisiones en diferentes áreas relacionadas con el cuidado del paciente (área clínica, en investigación, vigilancia y a nivel administrativo) (8, 9). También se ha evidenciado que la utilización de PROMs repercute favorablemente en la comunicación médico-paciente y que mejora la percepción que tiene el clínico sobre los problemas del paciente (10). Si bien los nuevos tratamientos para el cáncer han permitido mejorar en algunos casos la supervivencia, la toxicidad asociada a los mismos, junto con las características de los síntomas de la enfermedad, comprometen la calidad de vida del paciente y esto se ha relacionado con pobre adherencia a los tratamientos y con peor supervivencia (11, 12).

Para la medición de la calidad de vida se han diseñado diferentes instrumentos que buscan hacer una cuantificación objetiva, válida y confiable del constructo; dentro de los más utilizados en investigación clínica a nivel mundial, se encuentran el FACIT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy - General*) (13) y el EORTC QLQ C-30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire*) (4). La escala FACIT-G ya ha sido validada en Colombia y ha demostrado tener

adecuadas propiedades psicométricas: su estructura factorial representa cuatro dominios: bienestar físico, familiar-social, emocional y funcional (14). La escala EORTC QLQ C-30 es un instrumento que ha sido traducido a diferentes idiomas, se ha utilizado en distintos contextos culturales y ha sido validado tomando pacientes con diferentes tipos de cáncer; en los diferentes estudios el instrumento ha mostrado adecuadas propiedades clinimétricas (15-22). Hasta donde se tiene conocimiento no existen validaciones en Colombia de este instrumento, a pesar de ser considerada el PROMs más ampliamente utilizado en oncología (4). El instrumento EORTC QLQ C-30, versión 3, está conformado por 30 ítems calificados en formato Likert; este formato tiene cuatro niveles para todos los ítems, excepto para los dos de la subescala global que tienen siete niveles. La escala utiliza un marco temporal de una semana para la evaluación de los ítems. Los 30 ítems de la escala se distribuyen en cinco subescalas funcionales (cinco ítems relacionados con aspecto físico, dos relacionados con rol asumido, dos con el aspecto cognoscitivo, cuatro con el aspecto emocional y dos con el social), en tres subescalas de síntomas (conformada por tres ítems relacionados con fatiga, dos con náusea/vómito y dos con dolor), una subescala de evaluación global (integrada por dos ítems) y seis ítems individuales adicionales; esta estructura mide un total de 15 dominios relacionados con la calidad de vida. Los puntajes del instrumento se transforman linealmente en una escala de 0 a 100.

El objetivo que se planteó para el presente estudio fue realizar la evaluación de las propiedades clinimétricas de la escala EORTC QLQ C-30 al aplicarse en pacientes de la población colombiana con diagnóstico de cáncer teniendo en cuenta que es el PROMs más utilizado en cáncer, que no está aún validado en este país y que dicha escala ya había sido sometida previamente a una adaptación transcultural en pacientes colombianos (23).

## Material y métodos

Se efectuó un estudio de validación de escala desde la perspectiva de la teoría clásica de medición. Los pacientes fueron ubicados en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2009 y 2015. Como criterios de elegibilidad se consideraron: i) tener nacionalidad colombiana; ii) tener 18 años o más; iii) ser hispanoparlante; iv) tener diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer en cualquier localización. A cada paciente que aceptó participar en el estudio, le fue aplicada la escala por un profesional en salud con experiencia en la utilización clínica de estos instrumentos. El primer contacto con los pacientes se realizó por parte de una asistente de investigación, quien verificó los criterios de elegibilidad y solicitó al paciente tramitar un consentimiento informado para participar en el estudio. Los pacientes fueron inicialmente contactados en los servicios de consulta del Instituto Nacional de Cancerología. En un subgrupo de pacientes que asistirían nuevamente a consulta, se les volvió a contactar para aplicar nuevamente la escala EORTC QLQ C-30 con miras a efectuar las mediciones relacionadas con la evaluación de confiabilidad. La puntuación de la escala se efectuó siguiendo lo recomendado en el manual de calificación del instrumento (24). Para el cálculo del tamaño de muestra para cada componente del estudio de validación se consideró la siguiente información: se recomienda un número de al menos 250 observaciones para análisis factoriales en los cuales se utilicen matrices de correlación con estructura derivada de mediciones ordinales (25). Para los análisis de validez de criterio concurrente y confiabilidad test re-test se tuvo en cuenta que las muestras utilizadas (473 y 105 pacientes respectivamente) permiten detectar diferencias significativas (valor de significación del 5%) entre coeficientes de correlación de 0,7 para la hipótesis nula y 0,8 para la alterna y alcanzar poderes mayores que 80%. Para la consistencia interna se tuvo en cuenta que muestras de al menos 96 pacientes, cada uno respondiendo un instrumento de 30 ítems, alcanzan un poder del 80% para detectar diferencias entre coeficientes alfa de 0,7 (hipótesis nula) y 0,8 (hipótesis alterna), usando una prueba F a dos colas y un nivel de significación del 5%. Los cálculos del tamaño de muestra se realizaron con el programa PASS®.

Para establecer la validez de contenido, dada la estructura ordinal en la medición de cada uno de

los ítems, se realizó un análisis factorial exploratorio en una muestra de 486 pacientes usando un método de factores principales en una matriz de correlación policórica. Previamente se verificó que la matriz de correlación fuera adecuada para realizar análisis factoriales usando la prueba de esfericidad de Bartlett y la de Kaiser-Meier-Olkin. La solución ortogonal inicial fue rotada, primero de forma ortogonal y luego usando rotaciones oblicuas (promax y oblimin) para seleccionar la de mejor interpretabilidad. El número de dominios a analizar se determinó utilizando métodos de análisis paralelo y coordenadas óptimas.

Posteriormente, utilizando la misma muestra de 486 pacientes, se efectuó un análisis factorial confirmatorio sobre dos modelos: el modelo original de 15 factores y el modelo generado en el análisis factorial exploratorio. La bondad de ajuste de cada uno de estos modelos se midió con los siguientes coeficientes: razón  $\chi^2$  /grados de libertad (valores <3 indican buen ajuste), raíz cuadrada del error cuadrático medio de la aproximación (RMSEA por sus siglas en inglés; valores <0,08 sugieren buen ajuste), raíz cuadrada del error cuadrático medio estandarizada (SRMR por sus siglas en inglés; valores < 0,05 indican buen ajuste), índice de ajuste comparativo (CFI por sus siglas en inglés), índice de ajuste incremental (IFI por sus siglas en inglés) e índice de Tucker-Lewis (TLI por sus siglas en inglés) (para los dos últimos índices valores >0,9 son indicio de buen ajuste del modelo) (26, 27). En los análisis de ecuaciones estructurales se tuvo en cuenta la estructura ordinal de los puntajes de cada uno de los ítems utilizando métodos de mínimos cuadrados ponderados.

La validez de criterio concurrente se evaluó en 473 pacientes estimando los coeficientes de correlación entre los puntajes de la EORTC QLQ-C30 y los cuatro dominios de la escala FACIT-G. Esta última escala también está diseñada para medir la calidad de vida, consta de 27 ítems medidos en una dimensión ordinal agrupados en cuatro dominios (bienestar físico, bienestar social-familiar, bienestar emocional y bienestar funcional); en esta escala mayores puntuaciones reflejan un mayor grado de calidad de vida. Como se mencionó previamente, la escala FACIT-G ya se ha validado para su uso en Colombia (14).

La consistencia interna (indicador de confiabilidad entre ítems) fue evaluada en 486 pacientes mediante los coeficientes Alfa de Cronbach,  $\omega$  de McDonald y GLB (Greatest Lower Bound); la confiabilidad test re-test se midió en 105 pacientes utilizando una estrategia de medidas repetidas con una diferencia media de 10,3 días (DE=6,9 días) y calculando el coeficiente de correlación concordancia de Lin para cada uno de los 15 dominios; adicionalmente se evaluó la dispersión de la correlación y la concordancia encontrada con respecto a la perfecta, mediante los gráficos de bondad de ajuste de Bland y Altman.

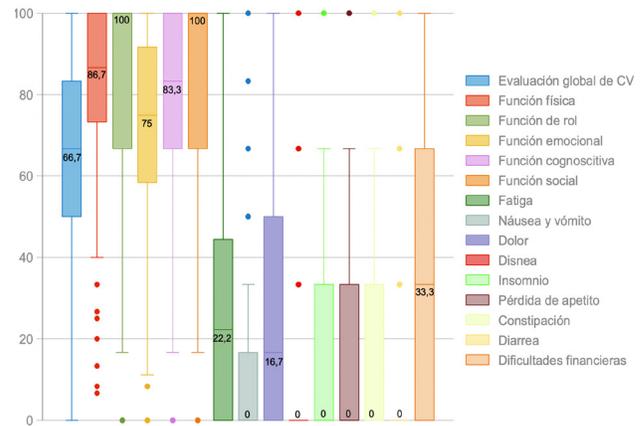
Los análisis del componente estadístico descriptivo y de validación con el programa R utilizando las librerías psych, paran, polycor, semPlot y lavaan (28-32).

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología.

## Resultados

La escala EORTC QOL C-30 fue aplicada a 486 pacientes con una media de edad de 60,8 años (DE=11,6 años). El 49,8% de los pacientes fueron mujeres (N=242). La mayoría de pacientes presentó cáncer de próstata (46,9%, N=228 pacientes, representando el 93% de los cánceres en la muestra de hombres) y de mama (43,8%, N=213 pacientes, dando cuenta del 87,2% de los cánceres en la muestra de mujeres); 13 pacientes presentaron cáncer ginecológico (2,7% de la muestra total y 5,4% de la muestra de mujeres) y seis pacientes tuvieron diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello (1,2%); hubo 4 pacientes (0,82% por categoría) en cada uno de los siguientes tipos de cáncer: colon, piel, recto y de tejidos blandos; tres pacientes presentaron cáncer de tipo hematopoyético (0,62%); para los diagnósticos de cáncer de pulmón y riñón hubo dos pacientes en cada categoría (0,41% por categoría); para los diagnósticos de cáncer cerebral, gástrico y de vías urinarias hubo un paciente respectivamente (0,21% por categoría).

Los puntajes de los ítems estuvieron en un rango entre 1 y 4, excepto para los ítems q29 y q30 que se calificaron entre 1 y 7. Los puntajes en cada uno de los dominios se muestran en la *figura 1*.



**Figura 1.** Diagrama de cajas con las puntuaciones global y en cada una de las variables latentes de la escala EORTC QLQ C-30 en 486 pacientes colombianos con cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología\*

## Análisis factorial exploratorio

La estructura de la matriz de correlación resultó adecuada para efectuar análisis factoriales (prueba de esfericidad de Bartlett ( $X^2=7007,2$  (435),  $p=0,000$ ) y prueba de Kaiser-Meyer-Olkin ( $KMO=0,93$ )). De acuerdo con el método de análisis paralelo y de coordenadas óptimas, el número de factores a analizar fue de seis y cinco respectivamente; sobre estas dos opciones se efectuaron análisis de factores principales y se practicaron rotaciones ortogonales y oblicuas; la solución que mostró una mejor interpretabilidad fue la de cinco factores rotada oblicua (promax); la estructura de dicha solución se presenta en la tabla 1. Los cinco factores explican un 60% de la varianza distribuida así: D1: 22%, D2: 11%, D3: 10%, D4: 9%, D5: 8%. Los valores de correlación más altos se dieron entre los dominios 1-2 y 2-5 (0,58 y -0,50 respectivamente); los valores más bajos fueron entre los dominios 3-4 y 5-4 (0,28 y -0,21 respectivamente). El valor de unicidad más alto que se alcanzó fue de 0,74. La estructura de cada dominio puede resumirse de la siguiente manera:

**Dominio uno:** está conformado por 13 de los 30 ítems de la escala. El factor agrupa aspectos relacionados especialmente con funcionamiento físico y síntomas relacionados.

**Dominio dos:** está conformado por seis de los 30 ítems de la escala y agrupa aspectos relacionados con factores psicológicos y cognoscitivos.

\*Mayores puntajes indican mejor calidad de vida

Dominio tres: constituido por los ítems 12 a 17. Es un factor relacionado con la presencia de debilidad y síntomas gastrointestinales.

Dominio cuatro: constituido por los dos últimos

ítems de la escala. Es un factor relacionado con la exploración del estado general de salud.

Dominio cinco: constituido por tres ítems. Es un factor relacionado con aspectos sociales y económicos.

**Tabla 1.** Estructura factorial de la escala EORTC QLQ C-30 (factores principales, rotación promax)

Ítem	D1	D2	D3	D5	D4	u2*
q2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo largo?	0,90					
q3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo corto fuera de casa?	0,86					
q4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	0,82					
q1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	0,81					
q10. ¿Necesitó parar para descansar?	0,76					
q7. ¿Ha tenido alguna dificultad para realizar sus aficiones o pasatiempos?	0,72					
q6. ¿Ha tenido alguna dificultad para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	0,69					
q19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	0,64					0,36
q9. ¿Ha tenido dolor?	0,60			-0,36		0,36
q5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, bañarse o ir al baño?	0,57				0,36	0,58
q18. ¿Estuvo cansado/a?	0,45					0,40
q11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	0,35					0,56
q8. ¿Tuvo asfixia?	0,32					0,70
q21. ¿Se sintió nervioso/a?		0,88				0,34
q22. ¿Se sintió preocupado/a?		0,84				0,31
q24. ¿Se sintió deprimido/a?		0,75				0,36
q23. ¿Se sintió irritable?		0,68	-0,31			0,49
q25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?		0,58				0,68
q20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?		0,37			0,30	0,57
q15. ¿Ha vomitado?			0,92			0,40
q14. ¿Ha tenido náuseas?			0,86			0,31
q13. ¿Le ha faltado el apetito?	0,43		0,54			0,39
q12. ¿Se ha sentido débil?	0,32		0,44			0,33
q17. ¿Ha tenido diarrea?		0,31	0,40			0,74
q16. ¿Ha estado estreñido/a?			0,37			0,61
q30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?				0,95		0,17
q29. ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?				0,89		0,22
q26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida familiar?					0,70	0,37
q27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades sociales?					0,65	0,32
q28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?				-0,46	0,50	0,46

\* Valores de unicidad

### Análisis factorial confirmatorio

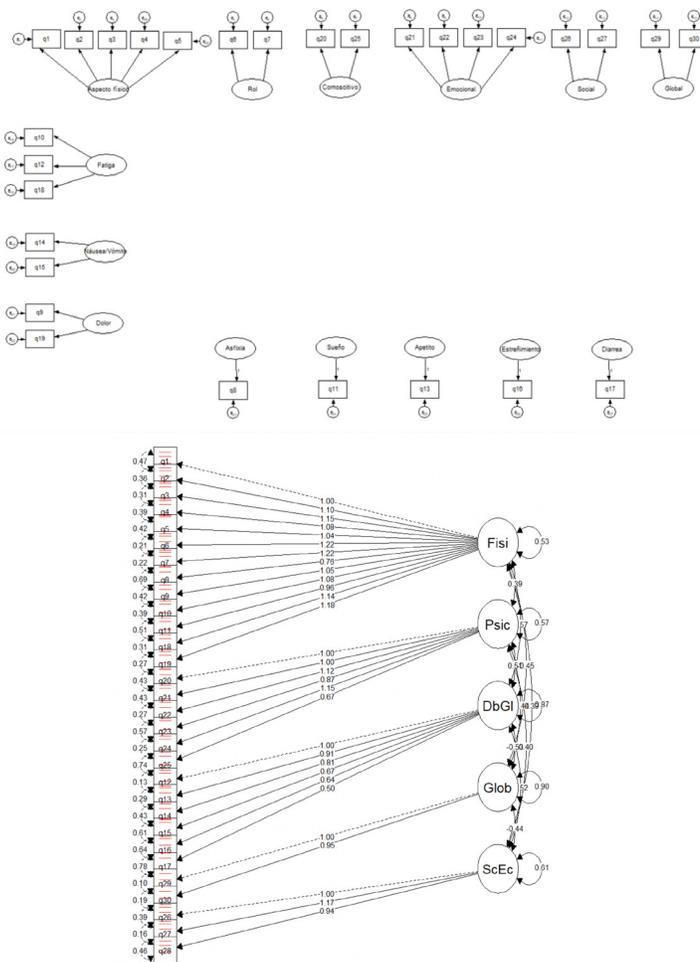
Para este componente de la validación se evaluaron dos modelos (fig. 2): el original reportado por la organización EORTC (fig. 2a) y el empírico, resultante del análisis factorial exploratorio efectuado en la

fase anterior (fig. 2b) se encontraron adecuados valores en los indicadores de bondad de ajuste: Razón  $\chi^2 / \text{grados de libertad} < 3$ ; RMSEA  $< 0,08$ ; SRMR  $< 0,05$ ; CFI; IFI, e índice de Tucker-Lewis (TLI)  $> 0,9$ . En general los indicadores de bondad de ajuste para los dos modelos son muy similares (tabla 2).

Tabla 2. Estimadores de bondad de ajuste de los dos modelos evaluados

Modelo	$\chi^2$	Gl	$\chi^2/\text{gl}$	RMSEA <sup>a</sup>	TLI <sup>b</sup>	CFI <sup>c</sup>	IFI <sup>d</sup>	SRMR <sup>e</sup>
Original	168,37	291	0,58	0,001	0,99	1,0	1,008	0,037
Empírico	367,60	395	0,93	0,001	0,98	0,99	1,002	0,055

- a. Raíz cuadrada del error cuadrático medio de la aproximación
- b. Índice de Tucker-Lewis
- c. Índice de ajuste comparativo
- d. Índice de ajuste incremental
- e. Raíz cuadrada del error cuadrático medio estandarizada



a. Modelo Original

b. Modelo empírico

Las variables manifiestas (ítems) se presentan dentro de cuadrados con las respectivas varianzas del error. Las variables latentes (Fisi=funcionamiento físico; Psic=factores psicológicos; DbGI=debilidad y síntomas gastrointestinales; Glob=estado general de salud; ScEc=socioeconómico) se representan dentro de círculos u óvalos con sus respectivas varianzas o covarianzas. Las líneas rojas en las variables manifiestas muestran los umbrales de las correlaciones policóricas.

Figura 1. Modelos factoriales EORTC QLQ C-30

### Consistencia interna

La consistencia interna de la escala, medida con el Alfa de Cronbach, fue de 0,94. Ninguno de los ítems, al ser retirado, incrementó de manera importante el nivel de consistencia global de la escala. El omega de McDonald dio un valor de 0,96 y el coeficiente GLB 0,93. Los valores del coeficiente alfa y omega para cada factor fueron respectivamente: Factor 1 (0,92-0,93); Factor 2 (0,90-0,81); Factor 3 (0,79-0,79); Factor 4 (0,77-0,74), y Factor 5 (0,74-0,88).

### Validez de criterio concurrente

Se evaluó en 473 pacientes. Para tal efecto se seleccionaron las subescalas del EORTC QLQ C-30 que tuvieran correspondencia teórica con las de la escala FACIT: funcionamiento físico (5 ítems), funcionamiento social/familiar (2 ítems), funcionamiento emocional (4 ítems) y papel funcional (2 ítems). Los valores de las correlaciones entre las parejas de subescalas contrastadas oscilaron entre 0,1 y 0,7 (tabla 3).

**Tabla 3.** Valores de correlación entre dominios homólogos de las escalas FACIT-G y EORTC QLQ C-30

Subescalas comparadas	R	IC 95%
Funcionamiento físico/bienestar físico	0,7	0,63 a 0,72
Funcionamiento social-familiar/bienestar social	0,1	0,003 a 0,2
Funcionamiento emocional/bienestar emocional	0,6	0,60 a 0,7
Funcionalidad/capacidad de funcionamiento	0,5	0,40 a 0,5

### Confiabilidad test re-test

La confiabilidad en mediciones repetidas se evaluó en 105 pacientes examinados con una diferencia media de tiempo entre las dos mediciones de 10,3 días (de=6,9 días), encontrándose un rango entre 2 y 47 días. Para evaluar dicha confiabilidad se utilizó el coeficiente de correlación-concordancia de Lin que reportó valores entre 0,32 y 0,84. En general se advirtieron coeficientes de correlación-concordancia más altos en los dominios relacionados con funcionalidad que en los de síntomas (tabla 4).

**Tabla 4.** Coeficientes de correlación-concordancia de Lin y límites de bondad de acuerdo de Bland y Altman

Dominio	pca <sup>a</sup>	IC 95%	Límites de acuerdo
Estado general de salud	0,51	0,37 0,65	-38,2 43
Funcionamiento físico	0,84	0,78 0,90	-21,7 20,7

Funcionamiento de rol	0,80	0,70 0,85	-34,4 24,8
Funcionamiento emocional	0,61	0,49 0,73	-30,5 31,4
Funcionamiento cognoscitivo	0,60	0,48 0,72	-36,5 30,5
Funcionamiento social	0,62	0,50 0,73	-34,4 30,9
Fatiga	0,77	0,70 0,85	-27,3 30,3
Náusea - vómito	0,53	0,39 0,66	-20,5 21,5
Dolor	0,77	0,69 0,85	-35,1 33,8
Disnea	0,60	0,47 0,72	-35,9 32,0
Insomnio	0,59	0,46 0,72	-48,1 44,9
Pérdida de apetito	0,43	0,28 0,58	-40,6 45,7
Constipación	0,59	0,46 0,71	-46,1 42,3
Diarrea	0,32	0,14 0,50	-36,9 38,2
Dificultades financieras	0,55	0,41 0,68	-63,7 65,0

### Discusión

La escala EORTC QLQ C-30 es uno de los instrumentos para medir PROMs que se utiliza más ampliamente (está traducida a más de 80 idiomas) y cuenta con diversas validaciones en el mundo (15-22, 33-47). Hasta donde tenemos conocimiento no existen validaciones de la escala completa para ser utilizada en pacientes con cáncer en Colombia. En el presente estudio de validación se encontró que la estructura factorial original reportada para el instrumento (también llamado modelo estándar) tiene una adecuada representación en una muestra de pacientes colombianos con cáncer. La estructura factorial de esta escala ha sido probada en diferentes estudios y se han evaluado diferentes alternativas de organización de los ítems (48, 49). Aunque la estructura del modelo estándar se ha mostrado consistente en varios estudios de validación (50, 51), también se han propuesto otros modelos que plantean un menor número de variables latentes; por ejemplo, se ha encontrado que un modelo de segundo orden con solo dos dominios centrales (salud mental y salud física) tiene buena calidad de ajuste (49) y puede resultar más eficiente a la hora de ser usado en investigación clínica, teniendo en cuenta que un menor número de factores permite análisis estadísticos más parsimoniosos al reducir el número de pruebas estadísticas que pueden derivarse de una estructura factorial compleja (el modelo estándar de la escala EORTC QLQ C-30 tiene 14 variables latentes).

En este sentido, la solución factorial derivada del análisis factorial exploratorio realizado en el presente estudio de validación puede resultar eficiente ya que: refleja una estructura teóricamente plausible, muestra una adecuada representación de ítems en cada dominio (todos los ítems presentaron adecuadas cargas factoriales), muestra buenos indicadores de bondad de ajuste y solo está compuesta por cinco variables latentes (nueve menos que los del modelo estándar); sin embargo, la aplicación de la estructura factorial empírica en escenarios clínicos y de investigación implica desarrollar algoritmos de calificación particulares que no fueron efectuados en la presente validación.

Para evaluar la validez concurrente del instrumento se midió la correlación de un grupo de dominios (físico, social, emocional, funcional) que fueran similares a los de otro instrumento para medir el mismo constructo, validado en pacientes colombianos (FACT-G). Los valores de correlación entre las dos escalas mostraron valores aceptables, excepto para el dominio relacionado con aspectos sociales; sin embargo, este dominio es medido por solo dos ítems en la escala EORTC QLQ C-30 (q7: ¿Ha tenido alguna dificultad para realizar sus aficiones o pasatiempos? y q6: ¿Ha tenido alguna dificultad para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?) mientras que la escala FACT-G dispone de 7 ítems para medir tal constructo; esta diferencia en la estructura y el número de ítems puede afectar el resultado de las mediciones de correlación entre los dominios de los dos instrumentos. Cabe resaltar que el estudio de validación de la escala FACT-G en Colombia reportó un resultado similar al evaluar la validez concurrente (14).

La confiabilidad del instrumento resultó adecuada al ser medida con estimaciones de la consistencia interna y mediante comparación de medidas repetidas; en el primer caso se utilizaron, además de los coeficientes Alfa de Cronbach, coeficientes omega de McDonald y GLB; la utilización de estos dos últimos estimadores de consistencia se efectuó teniendo en cuenta las limitaciones que se han reportado en relación con el coeficiente Alfa de Cronbach (en ausencia de equivalencia tau y en presencia de ítems con valores sesgados, el Alfa de Cronbach presenta más sesgo que los otros dos coeficientes) (52). En relación con el componente de medidas repetidas se encontraron mejores medidas de estabilidad en los dominios relacionados con funcionalidad que

en los de síntomas: esto podría explicarse por la mayor cantidad de ítems incorporados dentro de los dominios de funcionalidad.

Como limitaciones del presente estudio consideramos las siguientes:

- La muestra tiene una representación muy alta de solo dos localizaciones del cáncer: próstata y mama. No puede descartarse que otros tipos de cáncer puedan mostrar funcionamientos diferenciales al efectuar la medición con la escala EORTC QLQ C-30 ni tampoco puede descartarse la presencia de funcionamiento diferencial de los ítems del instrumento si se incorporan variables adicionales como estadio clínico o tipo y fase del tratamiento.
- No se registró de manera sistemática la procedencia de los pacientes: si bien, se confirmó como criterio de inclusión que todos los pacientes tuvieran nacionalidad colombiana, no se especificó dentro del protocolo el lugar de procedencia; Colombia es un país con una gran diversidad cultural y este es un factor que puede afectar el funcionamiento de un instrumento de medición como son las escalas.
- No se evaluó cuál fue la sensibilidad al cambio del instrumento, aspecto que es de gran importancia a la hora de poder verificar el efecto de intervenciones clínicas sobre la calidad de vida de los pacientes.

Para estudios posteriores con este instrumento de medición se plantea la importancia de evaluar aspectos adicionales recomendados dentro de una validación de un instrumento, como son las medidas de ajuste de los ítems, la evaluación de la escala de medición de cada ítem y el análisis del cubrimiento del espectro del constructo con los ítems de la escala; dichos aspectos pueden ser cubiertos utilizando técnicas relacionadas con la teoría de respuesta al ítem.

Se concluye que la escala EORTC QLQ C-30 es un instrumento válido y confiable para medir calidad de vida en pacientes con cáncer en Colombia. Esto supone disponer de una herramienta de utilidad para medir PROMs en pacientes, lo cual puede redundar en beneficios clínicos, investigativos y en el cuidado de la salud del paciente con cáncer.

## Bibliografía

1. Lee SJ, Earle CC, Weeks JC. Outcomes research in oncology: history, conceptual framework, and trends in the literature. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):195-204. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.3.195>
2. Bottomley A, Quinten C, Coens C, Martinelli F, Mauer M, Maringwa J, et al. Making better use of existing cancer data: Patient Reported Outcomes and Behavioural Evidence: a new international initiative. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2009;18(2):105-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2009.01092.x>
3. Bottomley A, Pe M, Sloan J, Basch E, Bonnetain F, Calvert M, et al. Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):e510-e4.
4. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>
5. Aaronson NK, Bullinger M, Ahmedzai S. A modular approach to quality-of-life assessment in cancer clinical trials. *Recent Results Cancer Res.* 1988;111:231-49. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-83419-6\\_27](https://doi.org/10.1007/978-3-642-83419-6_27)
6. Valderas JM, Alonso J. Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. *Qual Life Res.* 2008;17(9):1125-35. <https://doi.org/10.1007/s11136-008-9396-4>
7. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Basch E. Patient-reported outcomes and the evolution of adverse event reporting in oncology. *J Clin Oncol.* 2007;25(32):5121-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.4784>
8. Hjollund NHI, Valderas JM, Kyte D, Calvert MJ. Health Data Processes: A Framework for Analyzing and Discussing Efficient Use and Reuse of Health Data With a Focus on Patient-Reported Outcome Measures. *J Med Internet Res.* 2019;21(5):e12412. <https://doi.org/10.2196/12412>
9. Calvert M, Kyte D, Price G, Valderas JM, Hjollund NH. Maximising the impact of patient reported outcome assessment for patients and society. *BMJ.* 2019;364:k5267. <https://doi.org/10.1136/bmj.k5267>
10. Greenhalgh J, Gooding K, Gibbons E, Dalkin S, Wright J, Valderas J, et al. How do patient reported outcome measures (PROMs) support clinician-patient communication and patient care? A realist synthesis. *J Patient Rep Outcomes.* 2018;2:42. <https://doi.org/10.1186/s41687-018-0061-6>
11. Cheng KK, Yeung RM. Impact of mood disturbance, sleep disturbance, fatigue and pain among patients receiving cancer therapy. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2013;22(1):70-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2012.01372.x>
12. Cleeland CS. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2007(37):16-21. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgm005>
13. Cella D, Nowinski CJ. Measuring quality of life in chronic illness: the functional assessment of chronic illness therapy measurement system. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83(12 Suppl 2):S10-7. <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.36959>
14. Sanchez R, Ballesteros M, Arnold BJ. Validation of the FACT-G scale for evaluating quality of life in cancer patients in Colombia. *Qual Life Res.* 2011;20(1):19-29. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9727-0>
15. Wan C, Meng Q, Yang Z, Tu X, Feng C, Tang X, et al. Validation of the simplified Chinese version of EORTC QLQ-C30 from the measurements of five types of inpatients with cancer. *Ann Oncol.* 2008;19(12):2053-60. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn417>
16. Cheng JX, Liu BL, Zhang X, Zhang YQ, Lin W, Wang R, et al. The validation of the standard Chinese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30 (EORTC QLQ-C30) in pre-operative patients with brain tumor in China. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:56. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-56>
17. Cerezo O, Onate-Ocana LF, Arrieta-Joffe P, Gonzalez-Lara F, Garcia-Pasquel MJ, Bargallo-Rocha E, et al. Validation of the Mexican-Spanish version of the EORTC QLQ-C30 and BR23 questionnaires to assess health-related quality of life in Mexican women with breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2012;21(5):684-91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2012.01336.x>
18. Tomaszewski KA, Puskulluoglu M, Biesiada K, Bochenek J, Nieckula J, Krzemieniecki K. Validation of the polish version of the EORTC QLQ-C30 and the QLQ-OG25 for the assessment of health-related quality of life in patients with esophagi-gastric cancer. *J Psychosoc Oncol.* 2013;31(2):191-203. <https://doi.org/10.1080/07347332.2012.761323>
19. Tan ML, Idris DB, Teo LW, Loh SY, Seow GC, Chia YY, et al. Validation of EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 questionnaires in the measurement of quality of life of breast cancer patients in Singapore. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2014;1(1):22-32. <https://doi.org/10.4103/2347-5625.135817>
20. Viada C. Validation of the Proposed Reduced Quality of Life Questionnaire to the EORTC QLQ-C30 in Cubans Patients with Cancer. *Value Health.* 2014;17(7):A651. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.2369>
21. Magaji BA, Moy FM, Roslani AC, Law CW, Sagap I. Psychometric Validation of the Malaysian Chinese Version of the EORTC QLQ-C30 in Colorectal Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(18):8107-12. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.18.8107>
22. Muller K, Karrer S, Szeimies RM, Steinbauer J, Kohl E, Steinbauer D, et al. Quality of life assessment in patients with nonmelanoma skin cancer - psychometric validation of the EORTC QLQ-C30 questionnaire. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(11):1090-100. <https://doi.org/10.1111/ddg.13357>
23. Sánchez R, Venegas M, Otero J, Sánchez O. Transcultural adaptation of two scales used to measure quality of life among cancer patients in Colombia: EORTC QLQ-C30 and QLQ-

- BR23. *Rev Colomb Cancerol.* 2009;13(4):205-12. [https://doi.org/10.1016/S0123-9015\(09\)70119-2](https://doi.org/10.1016/S0123-9015(09)70119-2)
24. Fayers P, Bottomley A, Group EQoL, Quality of Life U. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer.* 2002;38(Suppl 4):S125-33. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00448-8](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00448-8)
  25. MacCallum RC, Widaman KF, Preacher KJ, Hong S. Sample Size in Factor Analysis: The Role of Model Error. *Multivariate Behav Res.* 2001;36(4):611-37. [https://doi.org/10.1207/S15327906MBR3604\\_06](https://doi.org/10.1207/S15327906MBR3604_06)
  26. Schreiber JB. Core reporting practices in structural equation modeling. *Res Social Adm Pharm.* 2008;4(2):83-97. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2007.04.003>
  27. Schreiber JB. Update to core reporting practices in structural equation modeling. *Res Social Adm Pharm.* 2017;13(3):634-43. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2016.06.006>
  28. Revelle W. psych: Procedures for Psychological, Psychometric, and Personality Research 2018 12 december 2019. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=psych>.
  29. Dinno A. paran: Horn's Test of Principal Components/Factors 2018 12 december 2019. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=paran>.
  30. Fox J. polycor: Polychoric and Polyserial Correlations. 2019.
  31. Epskmap S. semPlot: Path Diagrams and Visual Analysis of Various SEM Packages 2019 12 december 2019. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=semPlot>.
  32. Rosseel Y. lavaan: An R package for structural equation modeling. *Journal of Statistical Software.* 2012;42(2):1-36. <https://doi.org/10.18637/jss.v048.i02>
  33. Arraras Urdaniz JI, Villafranca Iturre E, Arias de la Vega F, Dominguez Dominguez MA, Lainez Milagro N, Manterola Burgaleta A, et al. The EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 (version 3.0). Validation study for Spanish prostate cancer patients. *Arch Esp Urol.* 2008;61(8):949-54. <https://doi.org/10.4321/S0004-06142008000800017>
  34. Blazeby JM, Fayers P, Conroy T, Sezer O, Ramage J, Rees M, et al. Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-LMC21 questionnaire for assessment of patient-reported outcomes during treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2009;96(3):291-8. <https://doi.org/10.1002/bjs.6471>
  35. Chie WC, Chang KJ, Huang CS, Kuo WH. Quality of life of breast cancer patients in Taiwan: validation of the Taiwan Chinese version of the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23. *Psychooncology.* 2003;12(7):729-35. <https://doi.org/10.1002/pon.727>
  36. Chie WC, Hong RL, Lai CC, Ting LL, Hsu MM. Quality of life in patients of nasopharyngeal carcinoma: validation of the Taiwan Chinese version of the EORTC QLQ-C30 and the EORTC QLQ-H&N35. *Qual Life Res.* 2003;12(1):93-8. <https://doi.org/10.1023/A:1022070220328>
  37. Chie WC, Yang CH, Hsu C, Yang PC. Quality of life of lung cancer patients: validation of the Taiwan Chinese version of the EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13. *Qual Life Res.* 2004;13(1):257-62. <https://doi.org/10.1023/B:QURE.0000015295.74812.06>
  38. Demirci S, Eser E, Ozsaran Z, Tankisi D, Aras AB, Ozaydemir G, et al. Validation of the Turkish versions of EORTC QLQ-C30 and BR23 modules in breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(5):1283-7.
  39. Fredheim OM, Borchgrevink PC, Saltnes T, Kaasa S. Validation and comparison of the health-related quality-of-life instruments EORTC QLQ-C30 and SF-36 in assessment of patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(6):657-65. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.01.011>
  40. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(4):441-50. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(96\)00428-3](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(96)00428-3)
  41. Hoopman R, Muller MJ, Terwee CB, Aaronson NK. Translation and validation of the EORTC QLQ-C30 for use among Turkish and Moroccan ethnic minority cancer patients in the Netherlands. *Eur J Cancer.* 2006;42(12):1839-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.047>
  42. Huang CC, Lien HH, Sung YC, Liu HT, Chie WC. Quality of life of patients with gastric cancer in Taiwan: validation and clinical application of the Taiwan Chinese version of the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-STO22. *Psychooncology.* 2007;16(10):945-9. <https://doi.org/10.1002/pon.1158>
  43. Kobayashi K, Takeda F, Teramukai S, Gotoh I, Sakai H, Yoneda S, et al. A cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) for Japanese with lung cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34(6):810-5. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)00395-X](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00395-X)
  44. Montazeri A, Harirchi I, Vahdani M, Khaleghi F, Jarvandi S, Ebrahimi M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30): translation and validation study of the Iranian version. *Support Care Cancer.* 1999;7(6):400-6. <https://doi.org/10.1007/s005200050300>
  45. Perwitasari DA, Atthohari J, Dwiprahasto I, Hakimi M, Gelderblom H, Putter H, et al. Translation and validation of EORTC QLQ-C30 into Indonesian version for cancer patients in Indonesia. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41(4):519-29. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyq243>
  46. Singer S, Wollbruck D, Wulke C, Dietz A, Klemm E, Oeken J, et al. Validation of the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N35 in patients with laryngeal cancer after surgery. *Head Neck.* 2009;31(1):64-76. <https://doi.org/10.1002/hed.20938>
  47. Yun YH, Park YS, Lee ES, Bang SM, Heo DS, Park SY, et al. Validation of the Korean version of the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res.* 2004;13(4):863-8. <https://doi.org/10.1023/B:QURE.0000021692.81214.70>

48. Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, Groenvold M, Petersen MA, Scott NW, et al. Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:79-88. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.08.007>
49. Gundy CM, Fayers PM, Groenvold M, Petersen MA, Scott NW, Sprangers MA, et al. Comparing higher order models for the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res.* 2012;21(9):1607-17. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-0082-6>
50. Nunes NA. The quality of life of Brazilian patients in palliative care: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 15 PAL (EORTC QLQ-C15-PAL). *Support Care Cancer.* 2014;22(6):1595-600. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2119-1>
51. Zhao H, Kanda K. Testing psychometric properties of the standard Chinese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30 (EORTC QLQ-C30). *J Epidemiol.* 2004;14(6):193-203. <https://doi.org/10.2188/jea.14.193>
52. Trizano-Hermosilla I, Alvarado JM. Best Alternatives to Cronbach's Alpha Reliability in Realistic Conditions: Congeneric and Asymmetrical Measurements. *Front Psychol.* 2016;7:769. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00769>

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Mejoría en la supervivencia de los niños con leucemia mieloide aguda en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

#### Improvement in the survival of children with acute myeloid leukemia at the Colombian National Cancer Institute

Amaranto Suárez-Mattos<sup>a,b,c</sup>, Ingrith Aristizábal<sup>a,c</sup>, Ana María Infante<sup>a,c</sup>, Carlos Narvárez<sup>a,c</sup>, Luisa Barajas<sup>b</sup>, Martha Piña<sup>a</sup>, Giovanni Rincón<sup>a,c</sup>, Alejandra Calderón<sup>a,c</sup>

Fecha de sometimiento: 01/08/2019, fecha de aceptación: 23/03/2020

Disponible en internet: 30/04/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.16>

#### Abstract

**Objective:** To describe the demographic and clinical characteristics of patients with acute myeloid leukemia; and to evaluate the mortality and survival of children treated with the LMA-INC 2004 protocol (modified from BFM 93) in a pediatric oncology clinic of the Colombian National Cancer Institute (Instituto Nacional de Cancerología de Colombia) between May 2004 and December 2014.

**Patients and methods:** Retrospective descriptive observational study of a cohort with survival analysis of patients aged under 18 years, with a diagnosis of acute myeloid leukemia, who were treated with intensive chemotherapy without maintenance or transplantation. The survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method.

**Results:** We analyzed 41 patients diagnosed with myeloid leukemia, except acute myeloid leukemia type M3, who were treated with the LMA-INC 2004 protocol. Complete remission was achieved in 75.6% of patients. The annual relapse rate was 27.4%; and the death rate 20.3%. Cumulative overall survival at 2 and 5 years was 60% and 53.5% respectively, with an average follow-up of 4.3 years (3.2 - 5.2 years); and the 5-year relapse-free survival was 42%, with an average follow-up time of 3.5 years (3.3 - 4.6 years).

**Conclusion:** The results showed a 30% improvement in the survival of patients with acute myeloid leukemia, attributed to a more intense treatment that included the administration of high doses of cytarabine and mitoxantrone in consolidation and intensification; which implies improvement in supportive care.

**Keywords:** Acute myeloid leukemia; Child; Mortality; Survival

#### Resumen

**Objetivo:** Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) no promielocítica, y evaluar la mortalidad y la supervivencia de los niños tratados con protocolo LMA-INC 2004 (modificado de BFM 93) en la clínica de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología, desde su instauración y por un periodo de 10 años y medio de seguimiento (mayo de 2004 a diciembre de 2014).

**Pacientes y método:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo de una cohorte con análisis de supervivencia de los pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico LMA tratados con quimioterapia intensiva sin mantenimiento ni trasplante. El análisis de supervivencia se realizó usando el método de Kaplan Meir.

**Resultados:** Se analizaron 41 pacientes con diagnóstico de LMA excepto LMA M3, tratados con protocolo LMA-INC 2004. Se logró remisión completa en el 75,6% de los pacientes. La tasa de recaída fue de 27,4% anual y la tasa de muertes

<sup>a</sup>Clínica de Oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

<sup>b</sup>Subdirección de investigación, vigilancia epidemiológica, promoción y prevención, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

<sup>c</sup>Servicio de Hematología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D. C., Colombia

de 20,3% durante el periodo. La supervivencia general acumulada a dos años fue de 60% y a cinco años del 53,5%, con promedio de seguimiento de 4,3 años (3,2 - 5,2 años), y la supervivencia libre de recaída a cinco años fue del 42% con un tiempo promedio de seguimiento de 3,5 años (3,3 - 4,6 años).

**Conclusión:** Los resultados muestran mejoría del 30% en la supervivencia de los pacientes con LMA como resultado de un tratamiento más intenso, que incluye la administración de altas dosis de citarabina y mitoxantrone en la consolidación y la intensificación, y que implica mejoría en los cuidados de soporte.

**Palabras clave:** Leucemia mieloide aguda; Niño; Mortalidad; Supervivencia

## Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad heterogénea, para la cual, antes de los años setenta, fue difícil encontrar una estrategia de tratamiento eficaz, por esta razón la tasa global de curación tardó más tiempo en mejorar en comparación con las de las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) (1,2).

Con el objetivo de mejorar los resultados, en 1978 el grupo Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) inició estudios sucesivos de protocolos en LMA con la estrategia de incrementar sucesivamente la intensidad del tratamiento en cada uno. El estudio AML-BFM 93: administraba a los pacientes una terapia de inducción con ADE (arabinocido de citocina, daunorrubicina, etopósido), realizaba una clasificación de los pacientes en dos grupos de riesgo basado en las características genéticas y en la respuesta a la quimioterapia de inducción y usaba altas dosis de arabinocido de citocina y mitoxantrona (HAM por su sigla en inglés) antes y después de la consolidación en los pacientes de alto riesgo. Todos los pacientes recibieron intensificación con altas dosis de citarabina y etopósido y mantenimiento. El estudio mostró una supervivencia global de 5 años en el 57% de los tratados con HAM temprano y en el 54% de los pacientes en el brazo de HAM tardío (3-5).

En el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC) durante el periodo comprendido entre 1990 y 1994 se trataron 55 pacientes con protocolos diferentes a la estrategia BFM con una supervivencia a 5 años de 0%. En el periodo 1995 a 1997 se registraron 33 pacientes y la supervivencia lograda a 3 años de seguimiento fue del 3%. El 2 de febrero de 1998 se inició la aplicación del tratamiento basado en el protocolo BFM-93, conocido como BFM-93 modificado para MISPHO (Escuela Internacional de Hemato-Oncología Pediátrica de Monza). En los 23 pacientes incluidos entre 1998 y 2000 el 73,9% lograron la remisión completa y una supervivencia global de 20,4% con una mediana de supervivencia de 11 meses (6).

Con el propósito de mejorar la supervivencia libre de evento y la supervivencia global alcanzada con el esquema de tratamiento BFM-93 modificado para MISPHO, en mayo de 2004 se inició un protocolo de tratamiento basado en el esquema de tratamiento BFM-93 original (7,8) que se denominó LMA-INC 2004, donde se establecieron las bases para aplicar el tratamiento ajustado a una clasificación por grupos de riesgo. Un análisis inicial realizado en junio de 2008 con los primeros 18 pacientes mostró una supervivencia general del 44,7% (Ruiz VM, Suárez A, Venegas M. Evaluación del protocolo LMA-INC 2004. Trabajo de grado; Universidad Javeriana - Instituto Nacional de Cancerología. 2008).

El presente artículo tiene como finalidad mostrar los resultados logrados después de 10 años de instaurado el protocolo de tratamiento LMA-INC 2004.

## Pacientes y métodos

Se realizó el estudio de una cohorte retrospectiva con análisis de supervivencia, en la que se incluyeron todos los pacientes menores de 18 años de ambos sexos que ingresaron a la clínica de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología con diagnóstico de LMA tratados con el protocolo LMA-INC 2004 entre el 15 de mayo de 2004 y el 31 de diciembre de 2014 (tabla 1). Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de LMA M3, LMA como segunda neoplasia, LMA realizado fuera del INC y que al ingreso hubieran recibido tratamiento de inducción a la remisión.

Todas las muestras de mielograma y biopsia de médula ósea fueron analizadas al momento del diagnóstico y en cada evaluación de respuesta por el Grupo de Hematopatología. Para el estudio morfológico se utilizó la clasificación French-American-British (FAB), se realizó inmunohistoquímica e inmunofenotipo

**Tabla 1.** Protocolo de tratamiento LMA-INC 2004

Inducción a la remisión	Dosis	días	Vía
Citarabina	100 mg/m <sup>2</sup> sc/día	1 - 2	IV infusión continua
Citarabina	100 mg/m <sup>2</sup> sc/día	3-4-5-6-7	IV infusión de 3 horas
Daunorrubicina	60 mg/m <sup>2</sup> sc/día	3- 4-5-6-7-8	IV infusión de 4 horas
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup> sc/día	6 - 7 - 8	IV infusión de 2 horas
<b>Consolidación: riesgo bajo</b>			
Tioguanina	60 mg/m <sup>2</sup> sc/día	1 a 43	Oral
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup> sc/día	1 a 28	Oral 3 tomas al día
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> sc/día	1 - 8 - 15 - 22	IV
Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> sc/día	1 - 15	IV
Citarabina	75 mg/m <sup>2</sup> sc/día	3 al 6; 10 al 13; 17 al 20; 24 al 27; 31 al 34 y 38 al 41	IV infusión de 30 minutos
Citarabina y dexametasona	Según edad	1 - 15 - 29 - 43	Intratecal
<b>Consolidación: riesgo alto</b>			
Fase 1: HAM temprano			
Citarabina	1,5 g/m <sup>2</sup> sc/12 h	1 - 2 - 3	IV infusión de 3 horas
Mitoxantrone	10 mg/m <sup>2</sup> sc/día	4 - 5	IV en infusión de 1 hora
Fase dos			
Tioguanina	60 mg/m <sup>2</sup> sc/día	1 a 43	Oral
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup> sc/día	1 a 28	Oral en 3 tomas al día
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> sc/día	1 - 8 - 15 - 22	IV
Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> sc/día	1 - 15	IV
Citarabina	75 mg/m <sup>2</sup> sc/día	3 al 6; 10 al 13; 17 al 20; 24 al 27; 31 al 34 y 38 al 41	IV infusión de 30 minutos
Citarabina y Dexametasona	Según edad	1 - 15 - 29 - 43	Intratecal
<b>Intensificación (AE)*</b>			
Citarabina	1,5 g/m <sup>2</sup> sc/12 h	1 - 2 - 3	IV infusión de 3 horas
Etopósido	125 mg/m <sup>2</sup> sc/día	2 -3 -4 - 5	IV infusión de 1 hora
<b>Re-intensificación</b>			
Citarabina	1,5 g/m <sup>2</sup> sc/12 h	1 - 2 - 3	IV infusión de 3 horas
Mitoxantrone	10 mg/m <sup>2</sup> sc/día	4 - 5	IV infusión de 1 hora
AE			
Citarabina	1,5 g/m <sup>2</sup> sc/12 h	1 - 2 - 3	IV infusión de 3 horas
Etopósido	125 mg/m <sup>2</sup> sc/día	2 -3 -4 - 5	IV infusión de 1 hora
HAM			
Citarabina	1,5 /m <sup>2</sup> sc/12 h	1 - 2 - 3	IV infusión de 3 horas
Mitoxantrone	10 mg/m <sup>2</sup> sc/día	4 - 5	IV infusión de 1 hora

\*Los pacientes de bajo riesgo reciben 4 bloques AE con intervalos de 21 días y los de alto riesgo un bloque de AE seguidos de reintensificación.

por citometría de flujo y se practicó análisis de citogenética.

A todos los pacientes se les practicó punción lumbar para toma de líquido cefalorraquídeo (LCR) y la muestra enviada al grupo de patología y al laboratorio central para citología y citoquímico.

Los pacientes fueron clasificados al momento del diagnóstico en dos grupos de riesgo: el grupo de riesgo bajo abarcaba todas las LMA con morfología M1, M2 con bastones de Auer y M4 con eosinofilia y que documentaran menos del 5% de blastos en médula ósea en el día 15 de tratamiento de inducción a la remisión y la remisión completa al final de la inducción y el grupo de riesgo alto comprendía al resto de las LMA que no cumplieran las anteriores condiciones.

Los medicamentos y las dosis de los medicamentos del protocolo de quimioterapia son presentados en la tabla 1.

Todos los pacientes sin infiltración al sistema nervioso central (SNC 1: ausencia de blastos en líquido cefalorraquídeo) al diagnóstico recibieron quimioterapia intratecal durante la inducción a la remisión en el día 15 y en la consolidación los días 1, 15, 29 y 43 de tratamiento, ningún paciente recibió radioterapia como profilaxis. Los pacientes con infiltración del sistema nervioso central (SNC 2: presencia de blastos en líquido cefalorraquídeo con leucocitos mononucleares  $\leq 5$  o SNC 3: presencia de blastos con leucocitos mononucleares  $> 5$ ) recibieron quimioterapia intratecal con citarabina y dexametasona los días 2, 9, 15, 22 y 29 en la fase de inducción y los días 1, 15, 29, 43 y 50 durante la fase de consolidación y al terminar la fase de intensificación se enviaron a radioterapia con la propuesta de 1.800 cGy holoencefálica en fracciones de 180 cGy cinco días a la semana.

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

Para el cálculo de la función de supervivencia libre de recaída y supervivencia global, se definieron los siguientes tiempos: el tiempo a la recaída (supervivencia libre de recaída) como el tiempo

transcurrido desde la fecha en que se documentó la remisión completa hasta la fecha de la primera recaída de la enfermedad y el tiempo a la muerte (supervivencia global) el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico a la fecha de la muerte por cualquier causa. Los pacientes que no presentaron evento a la fecha de la recolección de la información fueron censurados en la fecha del último control.

Los análisis estadísticos fueron realizados en el programa SPSS®.

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

## Resultados

Entre mayo de 2004 y diciembre de 2014 ingresaron a la clínica de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Cancerología 90 pacientes con diagnóstico de LMA, de los cuales 24 eran LMA premieloicítica (M3) y 25 venían con diagnóstico establecido pero tratados en otras instituciones.

Cuarenta y un pacientes (n=41) cumplieron los criterios para LMA y recibieron el protocolo de tratamiento LMA-INC 2004; su edad promedio fue de 8,7 años (DE:  $\pm 4,9$ ) con predominio del sexo masculino (razón M:F=2,7); la mayoría residía en el área urbana, y el 87% (36/41) de los pacientes pertenecía al régimen de seguridad social subsidiado y el 13% (5/41) al régimen contributivo.

La LMA M2 fue la variante morfológica más frecuente, 19/41 (46,3%), seguida de la M5, 13/41 (31,7%). En 12 pacientes la presentación clínica inicial fue una masa sin compromiso de la médula ósea (sarcoma granulocítico).

No se pudo realizar el estudio de valoración citogenética en aproximadamente un tercio de los pacientes y en otro tercio el resultado fue de un cariotipo normal. En los 15 pacientes (36%) donde hubo una anomalía genética demostrada, la más frecuente fue la t(8,21). El 26,8% de los pacientes tenían infiltración del sistema nervioso central al diagnóstico y se demostró coagulación intravascular diseminada en el 12,2% de los casos al momento de su ingreso al hospital.

De los 41 pacientes tratados con el protocolo LMA-INC 2004, 19 (46,3%) fueron clasificados como

riesgo estándar y el resto fueron clasificados y tratados dentro del grupo de riesgo alto, aunque en un paciente no fue posible su clasificación y fue tratado como riesgo alto. La tabla 2 muestra las características demográficas, clínicas y paraclínicas de la cohorte.

La remisión completa se obtuvo en 31 pacientes (75,6%). Dieciséis niños murieron, de los cuales, cinco muertes se presentaron como muerte temprana durante la inducción a la remisión (tabla 3). La evaluación de la médula ósea al día 15 de inducción a la remisión mostró que 30 pacientes (73,2%) lograron tener menos de 5% de blastos, aunque la cifra real de niños con más del 5% de blastos al día 15 de tratamiento no fue posible conocerla debido a que en el 17% de pacientes no fue posible realizar la evaluación. En la tabla 4 se muestra la respuesta morfológica y por citometría de flujo al día 15 de tratamiento.

La tasa recaída de los 41 pacientes fue de 27,4% anual y la tasa de muertes fue de 20,3%.

**Tabla 2.** Características demográficas, clínicas y paraclínicas de 41 pacientes con diagnóstico de LMA no LMA M3 tratados con el protocolo LMA-INC 2004 en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

Variable	Valor
Edad en años (DE)	8,7 (± 4,9)
Sexo masculino n (%)	30 (73)
Residencia n (%)	
Urbano	21 (51)
Rural	16 (39)
Desconocido	4 (10)
Otros	2 (4,9)
Clasificación morfológica FAB n (%)	
M0	0
M1	2 (4,9)
M2	19 (46,3)
M4	2 (4,9)
M5	13 (31,7)
M6	1 (2,4)
M7	2 (4,9)
No clasificadas	2 (4,9)
Citogenética n (%)	
Normal	13 (31,7)
t(8;21)	9 (22)
Inv 16	1 (2,4)

t(4;11)	2 (4,9)
Hiperdiploidia rearreglos complejos	1 (2,4)
47 XYY	1 (2,4)
46 XY -1 +1p	1 (2,4)
No crecimiento	3 (7,3)
No tomada	11 (26,9)
Compromiso del sistema nervioso central n (%)	
SNC 1	30 (73,2)
SNC 3	11 (26,8)
Síndrome de lisis tumoral n (%)	4 (9,8)
Clasificación de riesgo n (%)	
Estándar	19 (46,3)
Alto	21 (51,2)
No clasificada	1 (2,4)
Sarcoma granulocítico al diagnóstico n (%)	12 (29,3)
Coagulación intravascular diseminada n (%)	5 (12,2)

**Tabla 3.** Curso clínico en 41 pacientes con diagnóstico de LMA no LMA M3 tratados bajo el protocolo LMA-INC 2004 durante 2004-2014 en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

Estado al final de inducción	n (%)
Remisión completa	31 (75,6)
Falla a la inducción a la remisión	6 (14,6)
Muerte en inducción > 48 horas	2 (4,9)
Sin registro del dato	2 (4,9)
Eventos n (%)	
Recaídas	15 (36,6)
por Progresión	1 (2,4)
Muertes	16 (39)

**Tabla 4.** Características morfológicas y de citología de flujo en las médulas óseas al día 15 de tratamiento.

	n (%)
Morfología M1	30 (73,2)
Morfología M2	4 (9,2)
Morfología no evaluada	7 (17,1)
Citometría de flujo ≤ 0,01%	2 (4,9)
Citometría de flujo > 0,01 % < 0,1%	2 (4,9)
Citometría de flujo > 0,1 % < 10%	14 (34,1%)
Citometría de flujo no evaluada	23 (56,1%)

En la figura 1 y 2 se muestra que la supervivencia general acumulada a dos años fue de 60% y a cinco años fue de 53,5% con mediana de seguimiento de 1,54 años (0,97- 5,7 años) y la supervivencia libre de recaída a cinco años fue de 42% con mediana de 1,82 años (0,65 - 3,0 años).

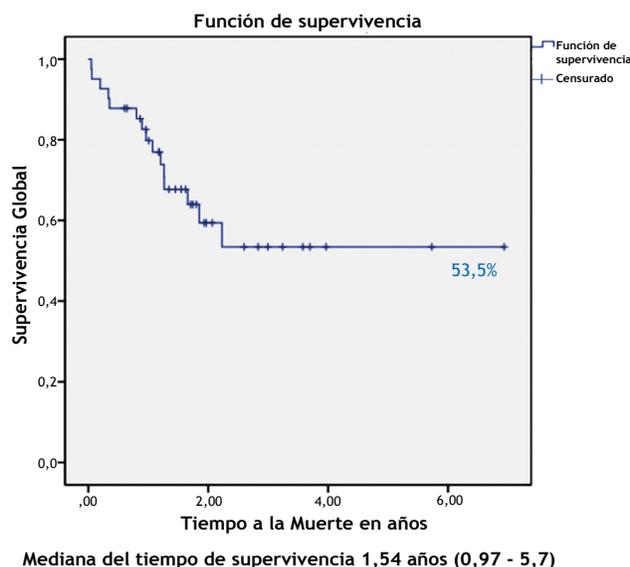


Figura 1. Supervivencia global.

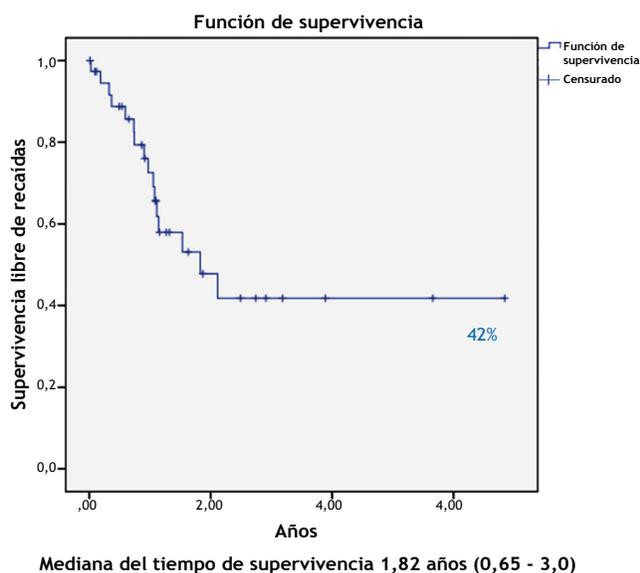


Figura 2. Supervivencia libre de caída.

## Discusión

El grupo Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) inició los estudios en LMA desde 1978 con estudios sucesivos (AML- BFM 78, AML-BFM 83, AML-BFM 93, AML-BFM 97) con un incremento de la intensidad del tratamiento en cada estudio (9). Desde 1983 se inició el protocolo de tratamiento AML-BFM 83 que introdujo la inducción a la remisión con el esquema ADE seguidos de 8 semanas de consolidación, profilaxis al SNC con radioterapia y mantenimiento, y se logró una mejoría en la supervivencia libre de evento desde 37% en el estudio AML-BFM 78 al 47% en AML-BFM 83 (9).

En el estudio BFM 87 se mantuvo la terapia de inducción, pero se redujo la consolidación a 6 semanas y se administró dos ciclos posconsolidación con altas dosis de citarabina y etopósido (HAE); se mantuvo la radioterapia al SNC y el mantenimiento y se inició el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas a los pacientes de alto riesgo. Los resultados mostraron una remisión completa al final de inducción de 75% con una supervivencia global del 49% (9, 10).

Con el propósito de mejorar los resultados se implementó el AML-BFM 93 que mantuvo la inducción con ADE, clasificó los pacientes en los dos grupos de riesgo basado en las características genéticas y en la respuesta a la quimioterapia al día 15 y al final de la inducción se introdujo el uso de altas dosis de mitoxantrona antes y después de la consolidación (HAM temprano y HAM tardío) en los pacientes de alto riesgo. Todos los pacientes recibieron intensificación con HAE (altas dosis de citarabina y etopósido) y mantenimiento. El estudio mostró un incremento al 82% de la remisión completa al final de inducción, al 60% y 57% de supervivencia global y libre de eventos 5 años y al 61% libre de enfermedad (11, 12).

Los resultados de la cohorte de pacientes incluidos en este trabajo muestran que una ligera mayoría pertenecían al grupo de alto riesgo (51%), lo cual es similar a lo mostrado en el trabajo original del AML-BFM 93 (65%).

También se pudo evidenciar baja frecuencia del subtipo M1 (4,9%) con respecto al 13% al 20% informado en otros grupos y por el contrario una elevada frecuencia del subtipo M2 (46%) contra el 26% al 30% de lo informado en los estudios BFM (13,14);

esto podría ser resultado de una sobreclasificación del subtipo M2 basado en los criterios morfológicos debido a que el criterio del grado de maduración puede estar influenciado por la subjetividad en la interpretación.

La literatura refiere compromiso del sistema nervioso central al diagnóstico entre el 5% y el 15% (15) que contrasta con un incremento en su compromiso, de dos a cinco veces más (26%) en la serie presentada, pero que está muy cerca del reportado por el estudio del COG (Children Oncology Group) AAML0531 (16) con el 29,2% (SNC 2: 19,6% y SNC 3: 9,6%).

Con el protocolo LMA-INC 2004 la remisión completa al final de la quimioterapia de inducción fue del 75,6%; si bien es igual a los resultados del AML-BFM 87 (75%), no mostró una mejoría a lo logrado con el tratamiento administrado en años anteriores en el Instituto Nacional de Cancerología con el protocolo BFM 93 modificado para MISPHO (6) que obtuvo el 75% y es significativamente inferior al resultado del AML-BFM 93 original (11) que logró un 82%. Sin embargo, las muertes en inducción de todo el grupo estudiado fueron de aproximadamente un 5%, lo cual es comparable con los eventos fatales ocurridos en el BFM 93 que se presentaron en el 4% de los pacientes que recibieron HAM temprano y el 5% de los incluidos en el brazo del HAM tardío (11).

Los resultados en términos de supervivencia libre de evento y supervivencia global a cinco años del protocolo BFM 93 son significativamente mejores que los obtenidos en los estudios previos del AML-BFM y similares a los del United Kingdom Medical Research Council (MRC AML-10), que utilizando cuatro ciclos de quimioterapia intensiva logró como resultado una reducción de la mortalidad en inducción al 3% y supervivencia global a siete años del 56% y libre de evento de 48% (17).

Con el protocolo LMA-INC 2004 se encontró una supervivencia global a cinco años del 53,5% (media de seguimiento de 4,3 años) y una supervivencia libre de recaída del 43,2% (media de seguimiento 3,5 años); si bien estas cifras son inferiores a lo mostrado en los países desarrollados (18) es muy importante resaltar que con este protocolo de tratamiento se logró una mejoría del 30% en la supervivencia global y libre de recaída con relación al tratamiento con el protocolo anteriormente utilizado en el Instituto Nacional de Cancerología durante el final de los

noventa y dramáticamente superior a lo observado a principios de esa década (6). Esta mejoría se debe a los procesos en cuanto a la precisión en los sistemas de diagnóstico y tipificación del riesgo y los tratamientos de soporte aunados a un tratamiento más intenso, que incluye la administración de altas dosis de citarabina y mitoxantrone en las fases de consolidación e intensificación.

Se reconocen como debilidades de este trabajo, en primer lugar, que el carácter retrospectivo del estudio impuso limitaciones por la presencia de datos faltantes en algunas variables y en segundo lugar que el tamaño de la muestra es pequeño y puede restar poder a las conclusiones del estudio y por la misma razón no es posible realizar análisis multivariados para factores pronósticos.

En conclusión, la gran mejoría observada en la supervivencia de los pacientes tratados con el protocolo LMA-INC 2004 es un logro importante que impone el reto de mejorar la estrategia de tratamiento de los niños con LMA para alcanzar las cifras de supervivencia de países más desarrollados.

## Financiación

Estudio financiado por el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

## Bibliografía

1. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink M. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2012;120(16):3187-205. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-362608>
2. Rubnitz JE, Inaba H, Riveiro RC. Acute myeloid leukemia. In: Ching-Hon Pui, Editors. *Childhood leukemias*. Third edition. Cambridge University Press; 2012. p. 395-420. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511977633.017>
3. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Szer J, Gillett A, Joshua D, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996;87(5):1710-7. <https://doi.org/10.1182/blood.V87.5.1710.1710>
4. Todd C, Hasle H, Smith F. Acute myeloid leukemia, In: Pizzo PA, Poplack DC, editors. *Principles and Practices of Pediatric Oncology*. Sixth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2011. p. 566-610.
5. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehnbecher T. Early deaths and treatment-related mortality

- in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol.* 2004;22(21):4384-93. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.191>
6. Vizcaíno M, Martínez T. Evaluación del protocolo BFM-93 modificado para MISPFO en niños menores de 15 años con leucemia mieloide aguda en el INC, Bogotá Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2003;7(3):11-22.
  7. Weinstein HJ. Acute Myeloid Leukemia. In: Pui CH. *Childhood Leukemias.* Second edition. Cambridge University Press; 2006. p. 322-35.
  8. Wells RJ, Woods WG, Buckley JD. Treatment of newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol.* 1994;12(11):2367-77. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.11.2367>
  9. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, Henze G, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia.* 2005;19(12):2030-42. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403920>
  10. Dahl GV, Simone JV, Hustu HO, Mason C. Preventive central nervous system irradiation in children with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer.* 1978;42(5):2187-92. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197811\)42:5<2187::AID-CNCR2820420516>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197811)42:5<2187::AID-CNCR2820420516>3.0.CO;2-Q)
  11. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F, et al. Improved Treatment Results in High-Risk Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patients After Intensification With High-Dose Cytarabine and Mitoxantrone: Results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Munster 93. *J Clin Oncol.* 2001;19(10):2705-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.10.2705>
  12. Creutzig U, Hofmann J, Ritter J, Schellong G. Therapierealisierung und Komplikationen in der Therapiestudie BFM-83 für die akute myeloische Leukämie. *Klin Pädiatr.* 1988; 200(3):190-9. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1033708>
  13. Arceci RJ, Meshinchi S. Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. In: Pizzo PA, Poplack DC, editors. *Principles and Practices of Pediatric Oncology.* Seventh edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. p. 498-544.
  14. Berman JN, Look AT. Pediatric Myeloid Leukemia, Myelodysplasia, and Myeloproliferative Disease. In: Nathan and Oski's, Editors. *Hematology and Oncology of Infancy and Childhood.* Eighth edition. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1555-613.
  15. Balwierz W, Pawinska-Wasikowska K, Klekawka T, Czogala M, Matysiak M, Fic-Sikorska B, et al. Development of treatment and clinical results in childhood acute myeloid leukemia in Poland. *Memo.* 2013;6(1):54-62. <https://doi.org/10.1007/s12254-012-0061-9>
  16. Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, Sung L, Gerbing RB, Raimondi SC, et al. Gemtuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With De Novo Acute Myeloid Leukemia Improves Event-Free Survival by Reducing Relapse Risk: Results From the Randomized Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3021-32. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.3628>
  17. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukaemia: Results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. *Br J Haematol.* 1998;101(1):130-40. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.00677.x>
  18. Büchner T, Hiddemann W, Wörmann B, Löffler H, Gassmann W, Haferlach T, et al. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood.* 1999;93(12):4116-24.

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Características de pacientes adultos con cáncer y su atención en el Hospital Universitario San José de Popayán, Colombia.

### Characteristics of adult cancer patients and their care at the San José University Hospital, Popayán, Colombia.

Antonio Valencia-Cuéllar<sup>a</sup>, Jorge Marulanda-Sánchez<sup>a</sup>, Luis Andrade-Pantoja<sup>b</sup>, Laura Arango<sup>b</sup>, José Andrés Calvache<sup>a,c</sup>

Fecha de sometimiento: 27/07/2019, fecha de aceptación: 23/03/2020

Disponible en internet: 12/05/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.10>

#### Abstract

**Objective:** To describe the socio-demographic and clinical characteristics of adult cancer patients who received treatment at the San José University Hospital (HUSJ) in Popayán, Colombia.

**Methods:** Observational study with routine cancer data, which included patients aged over 18 years, who received treatment between 2012 and 2017 in the emergency and hospitalization departments, with cancer diagnosis according to the ICD Manual 10 (International Statistical Classification of Diseases, tenth revision) in the HUSJ. It was applied a simple random sampling strategy, with proportional allocation by years, and they were analyzed descriptively and graphically.

**Results:** 245 patients were included, 51% of which corresponded to female gender; median age, 64 years. The most frequent cancer in both sexes was stomach cancer, followed by ovary cancer and cervix cancer in women; and cancer of the prostate, blood tissue, and bone marrow in men. The histological types of cancer registered in most of the patients were carcinomas and adenocarcinomas. The presence of metastases was documented in 36.7% of the patients. The mortality during the last hospitalization was 20%; and 12% of patients required referral to another higher level of care.

**Conclusion:** The results of this study show similarities with the behavior of the disease in the country, with the exception of gynecological cancer. Additionally, it provides valuable information both regionally and at institution level, as well as it raises awareness of the need for the implementation and maintenance of hospital cancer records.

**Keywords:** Hospital registry; Neoplasm; Data analysis; Epidemiological surveillance; Distribution.

#### Resumen

**Objetivo:** Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes adultos con diagnóstico de cáncer atendidos en el Hospital Universitario San José (HUSJ) de Popayán, Colombia.

**Métodos:** Estudio observacional con datos rutinarios de cáncer que incluyó pacientes mayores de 18 años atendidos entre 2012 y 2017 en los servicios de urgencias y hospitalización con diagnóstico de cáncer, según el Manual CIE 10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión) en el HUSJ. Se aplicó una estrategia de muestreo aleatorio simple con afijación proporcional por años y se analizaron de forma descriptiva y gráfica.

**Resultados:** Se incluyeron 245 pacientes. El 51% de los cuales correspondió al género femenino y la mediana de edad fue de 64 años. El cáncer más frecuente en ambos sexos fue el de estómago, seguido por el cáncer de ovario y cervix en mujeres y por el cáncer de próstata, de tejido sanguíneo y de médula ósea en hombres. Los tipos histológicos de cáncer registrados en la mayoría de los pacientes fueron los carcinomas y adenocarcinomas. En el 36,7% de los pacientes se documentó la presencia de metástasis. La mortalidad durante la última hospitalización fue del 20% y el 12% de los pacientes requirieron remisión a otro nivel de atención superior.

<sup>a</sup>Departamento de Anestesiología, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

<sup>b</sup>Programa de Medicina, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

<sup>c</sup>Anesthesiology Department, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

**Conclusión:** Los resultados de este estudio muestran similitudes con el comportamiento de la enfermedad en el país, con excepción del cáncer ginecológico. Adicionalmente, aporta información valiosa tanto a nivel regional como a la institución y crea conciencia de la necesidad de la implementación y mantenimiento de registros hospitalarios de cáncer.

**Palabras clave:** Registro hospitalario; Neoplasia; Análisis de datos; Vigilancia epidemiológica; Distribución

## Introducción

De acuerdo con el informe Globocan, 18 millones de casos nuevos de cáncer ocurrieron en el 2018. En Colombia se presentaron 101.893 nuevos casos, de los cuales 47.876 ocurrieron en la población masculina y 54.017 en la población femenina. De igual forma, se registraron 46.057 muertes relacionadas con cáncer y un total de casos prevalentes en 5 años de 230.726 (1). Estos datos sitúan a Colombia como un país con una incidencia intermedia de cáncer a nivel mundial (2).

Según el Instituto Nacional de Cancerología (INC), el departamento del Cauca presentó una incidencia anual de cáncer de 726 casos en hombres y 795 en mujeres, con una tasa cruda de mortalidad por cáncer de 59,5 casos por mil habitantes en hombres y 61 casos por mil habitantes en mujeres (3).

Con la carga creciente del cáncer en el perfil de salud de los colombianos, se necesitan intervenciones oportunas, certeras y coordinadas para lograr el impacto esperado a nivel poblacional e individual sobre su incidencia, discapacidad, calidad de vida y mortalidad (4). Una de estas intervenciones es fortalecer los sistemas de información en cáncer, donde los registros de cáncer constituyen un aporte fundamental (5).

Los registros de cáncer de base hospitalaria (o institucionales) se definen como sistemas de recolección, clasificación, análisis e interpretación continua y sistemática de todos los casos de cáncer atendidos en un único centro hospitalario. Estos registros proporcionan un conjunto complejo de información que es utilizada para la organización de los recursos oncológicos de un hospital, las tendencias de presentación, la evaluación de los tratamientos proporcionados y, adicionalmente, como fuentes primarias de datos (6,7). Cuando dicha metodología se aplica de forma más amplia sobre los casos de cáncer de una población definida, podemos hablar de un registro de cáncer de base poblacional (8).

El departamento del Cauca enfrenta un reto en cuanto a la captación, la atención y la intervención de los pacientes con cáncer. Existen limitados centros

hospitalarios que brindan servicios relacionados con esta patología e históricamente una intermitencia en la prestación de un servicio completo. El Hospital Universitario San José (HUSJ) cuenta en la actualidad con el servicio de consulta externa en oncología clínica y algunos servicios complementarios como apoyo diagnóstico, quimioterapia y patología (9). De acuerdo con el Registro Especial de Prestadores de Servicios de Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, Cauca es una región con una infraestructura limitada para la prestación de servicios oncológicos tanto clínicos como quirúrgicos (10). Estas particularidades y otros aspectos de tipo administrativo, geográfico y de infraestructura han condicionado que la prestación de este servicio no sea continuada y que la existencia de un registro hospitalario no se haya considerado una prioridad.

De esta forma, la información acerca de la distribución y la presentación de casos de cáncer en el Cauca es escasa. Un estudio de 2011 describió la frecuencia de cáncer de acuerdo con el tipo, distribución por género y localización anatómica. Se basó en reportes de biopsias en dos centros de referencia y documentó que los tumores más frecuentes en mujeres fueron los de cérvix y piel no melanoma y en hombres, el cáncer de estómago (11).

En este contexto, el objetivo del presente estudio es describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes adultos con diagnóstico de cáncer atendidos en el servicio de urgencias y hospitalización en el HUSJ, principal centro de referencia en el Cauca, durante un periodo de 5 años y 4 meses. Adicionalmente, establecer la frecuencia, distribución temporal, tendencias y procedencia de los pacientes atendidos.

## Metodología

Se realizó un estudio observacional basado en datos rutinarios de cáncer. Se consideró como población los pacientes mayores de 18 años atendidos en los servicios de urgencias y hospitalización del HUSJ de Popayán, durante el periodo del 31 de agosto de 2012

hasta el 31 de diciembre de 2017 (cinco años y cuatro meses) y a quienes en la epicrisis hospitalaria se les registró al menos un diagnóstico de las categorías C y D (Neoplasias C00 hasta D048) del Manual CIE 10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión). Esta selección incluyó cánceres invasivos e in situ.

La captura de la población se realizó aplicando un filtro a las epicrisis hospitalarias de la base de datos de Dinámica Gerencial (sistema digital de las historias clínicas del HUSJ) para obtener el número de identificación de los pacientes con diagnósticos del CIE 10 relacionados con neoplasias en los 5 años en estudio. Los registros duplicados encontrados fueron eliminados para obtener únicamente la última epicrisis en consideración. Del total de esta población se seleccionó una muestra aleatoria para el estudio.

Estos pacientes podían haber sido diagnosticados y tratados en su primera instancia en el HUSJ o en otra institución de salud. Se excluyeron los pacientes en quienes: 1) se registró el diagnóstico de cáncer, pero no hubo una confirmación diagnóstica del mismo tras la revisión de la historia clínica; 2) tenían antecedente de cáncer y presentaban criterios documentados de curación por los médicos tratantes; 3) sus historias clínicas tenían ausencia de más del 50% de la información a extraer relacionada únicamente al diagnóstico de cáncer.

Para extraer la información de las historias clínicas se diseñó un instrumento que consideró variables sociodemográficas, variables de identificación del cáncer (como localización, tipo de cáncer, fecha y origen del diagnóstico, presencia o no de metástasis, sitios de metástasis y tratamiento recibido), y variables de seguimiento (como mortalidad, días de estancia hospitalaria, cuidados en casa, necesidad de remisión a nivel superior, valoración por el servicio de medicina del dolor y cuidados paliativos, medicamentos analgésicos recibidos y reingreso en las 48 horas siguientes por la misma causa). Estas variables fueron escogidas por su interés en la descripción epidemiológica de los pacientes con diagnóstico de cáncer y por su uso previo en otras publicaciones nacionales e internacionales (5,12,13). La información faltante fue clasificada como no registrada en la historia clínica.

Cada historia clínica incluida en la muestra fue revisada en detalle por los investigadores L.A., A.V., L.A. y J.M. En caso de desacuerdo en la selección de la información, esta se presentaba semanalmente

al equipo de trabajo y se tomaba una decisión concertada. Si al revisar la historia clínica completa se documentaba un criterio de exclusión, el caso era reemplazado aleatoriamente desde la base de datos inicial para mantener el tamaño de la muestra. En cuanto a la calidad de los datos, se basó en la metodología de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) (13) y el Manual metodológico de normas y procedimientos para la implementación de registros institucionales de cáncer del INC (14).

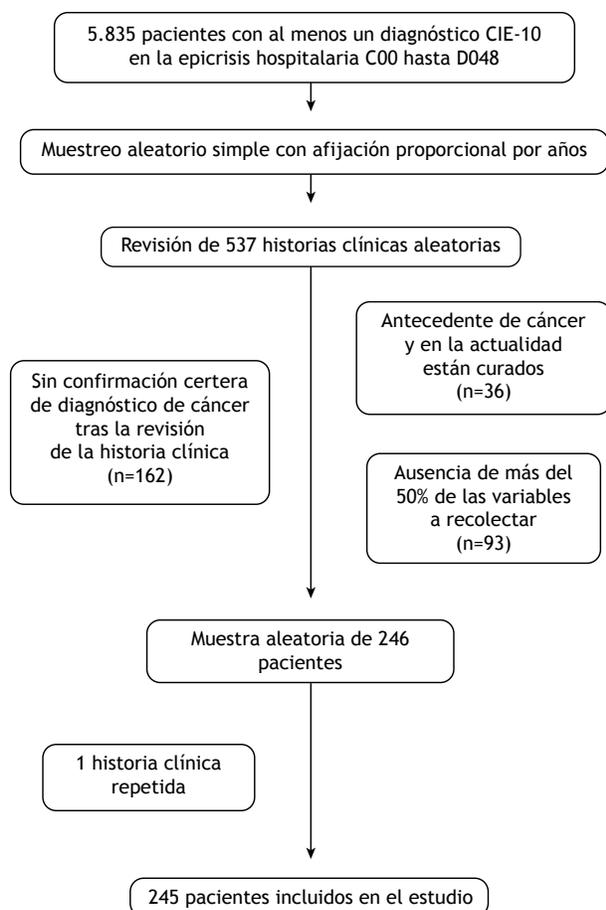
La base de datos inicial contenía un total de 5.835 pacientes en el periodo comprendido. Estudios nacionales han reportado la consulta de los pacientes en estadios clínicos avanzados de su enfermedad (infiltrante con o sin presencia de metástasis) desde un 15% hasta un 95,7% (5,12). Se tomó como referencia 60% para nuestro estudio. Considerando esta información y una precisión de un 6%, se calculó un tamaño de muestra estimado de 246 pacientes. Mediante una estrategia de muestreo aleatorio simple con afijación proporcional por años se buscó dar representatividad temporal a la muestra.

La construcción de la base de datos se hizo en el software Microsoft Office Excel. Todos los análisis estadísticos fueron realizados en el software estadístico R (15). Se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión para las variables numéricas y para las categóricas, frecuencias simples y porcentajes. La procedencia de los pacientes atendidos se presentó gráficamente. Las frecuencias de ocurrencia de las principales localizaciones de cáncer se presentan estratificadas por género.

Este estudio tuvo aval del Comité de Ética del HUSJ de Popayán el 9 de marzo de 2018 (Resolución 0665 del 19 de octubre de 2011, regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud y Seguridad Social) para la revisión de las historias clínicas digitales. Todo tratamiento de los datos fue anonimizado.

## Resultados

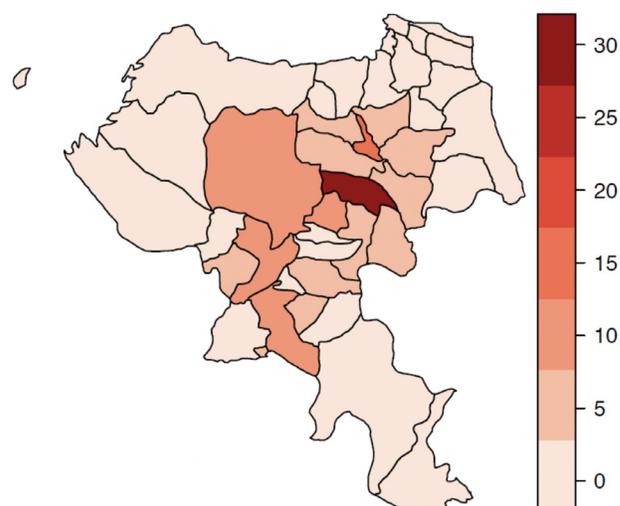
Durante el periodo contemplado se analizaron 246 pacientes. Tras realizar la evaluación de la base de datos, se constató la existencia de una historia clínica repetida por lo cual se excluyó y al final el análisis fue de un total de 245 pacientes. La selección de los pacientes a incluir en este análisis se presenta en la figura 1.



**Figura 1.** Selección de pacientes incluidos en el estudio (n=245).

Los pacientes fueron 125 (51%) de género femenino y 120 (49%) de género masculino. El promedio de edad fue de 63,1 años (DE=17,6) y la mediana de 64 años [RIQ 51-77]. Se encontraban en un rango general entre 20 y 93 años. Treinta pacientes (12,2%) tenían edades inferiores a 40 años.

La ocupación más común reportada por los pacientes incluidos fue ama de casa (22,4%) y agricultor (9,8%), pero en su mayoría (57%) la ocupación no fue declarada en la historia clínica. La figura 2 muestra la distribución de los pacientes por municipio del departamento del Cauca. Estos pacientes se concentran en el centro del departamento y periferia de Popayán y presentan un predominio del área urbana (60,4%). De otro lado, la afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud fue predominantemente subsidiado (71%) y un 2,4% sin sistema de afiliación. La tabla 1 presenta información sociodemográfica adicional de los pacientes incluidos.



**Figura 2.** Departamento del Cauca. Municipios de procedencia de 245 pacientes adultos con diagnóstico de cáncer atendidos en el HUSJ

**Tabla 1.** Características sociodemográficas de los pacientes adultos con diagnóstico de cáncer atendidos en el HUSJ (n=245)

Característica	n (%)
<b>Género</b>	
Femenino	125 (51%)
Masculino	120 (49%)
<b>Edad</b>	
Media (SD)	63,1 (DE=17,6)
Mediana [RIQ]	64 [RIQ 51-77]
19 a 44 años	40 (16,3%)
45 a 54 años	35 (14,3%)
55 a 64 años	49 (20%)
Mayores de 65 años	121 (49,4%)
<b>Procedencia</b>	
Área urbana	148 (60,4%)
Área rural	97 (39,6%)
<b>Seguridad social</b>	
Régimen subsidiado	174 (71%)
Régimen contributivo	53 (21,6%)
Régimen especial	12 (4,9%)
Sin afiliación	6 (2,4%)
<b>Aseguradora de salud</b>	
Asmet Salud	66 (26,9%)
Nueva EPS	43 (17,6%)
SaludVida EPS	31 (12,7%)
Asociación Indígena del Cauca (AIC)	27 (11%)
Emssanar	27 (11%)
Caprecom	12 (4,9%)
Otras entidades de salud	39 (15,8%)

El cáncer más frecuente en ambos sexos fue el de estómago, seguido en mujeres por el de ovario y cérvix, y en hombres por el de próstata, tejido sanguíneo y médula ósea. Las diez primeras localizaciones de casos de cáncer por género se muestran en la figura 3.

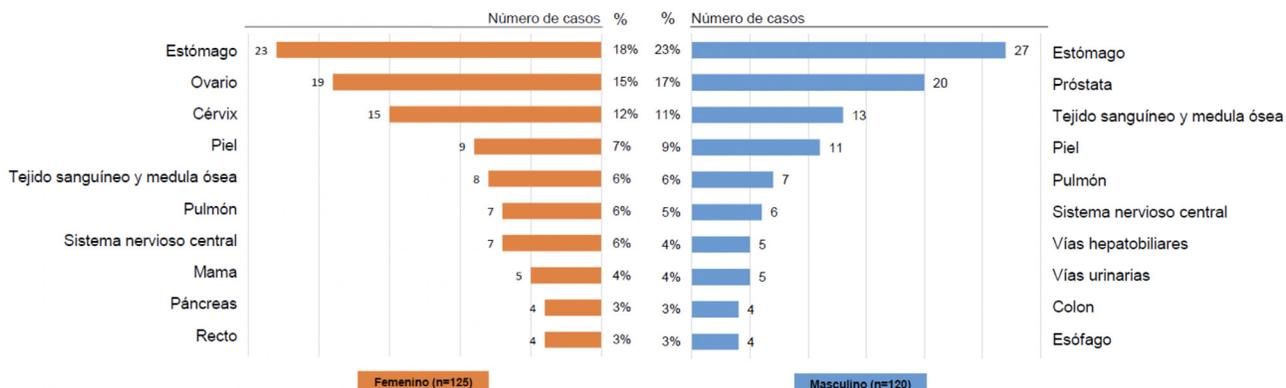


Figura 3. Diez primeras localizaciones de casos de cáncer por género, HUSJ Popayán (n=245).

La mayor proporción de tipos de cáncer correspondió a carcinomas (21,6%) y adenocarcinomas (21,2%), con un 40,8% de ausencia de documentación en la historia clínica. Las fuentes de diagnóstico, presencia de metástasis y tratamiento recibido se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes adultos con diagnóstico de cáncer atendidos en el HUSJ (n=245)

Característica	n (%)
<b>Tipos principales de cánceres</b>	
No reportado en historia clínica	100 (40,8%)
Carcinoma	53 (21,6%)
Adenocarcinoma	52 (21,2%)
Leucemias	9 (3,7%)
Linfomas	6 (2,4%)
Sarcomas	5 (2,0%)
Melanomas	4 (1,6%)
Mieloma múltiple	4 (1,6%)
Glioblastoma multiforme	2 (0,8%)
Otros	10 (4,0%)
<b>Fuente de diagnóstico</b>	
Biopsia	125 (51%)
Imagenológicas	79 (32,2%)
Endoscópica	37 (15,1%)
Estudios adicionales de laboratorio	16 (6,5%)
Estudio de material quirúrgico	12 (4,9%)

Otros estudios adicionales	21 (8,6%)
<b>Presencia de metástasis</b>	
No documentadas	125 (51%)
Presentes	90 (36,7%)
Ausentes	30 (12,2%)
<b>Tratamientos recibidos</b>	
Ninguno	102 (41,6%)
Cirugía	87 (35,5%)
Quimioterapia	46 (18,8%)
Radioterapia	14 (5,7%)
Otros tratamientos	21 (8,6%)
Inmunoterapia	2 (0,8%)

Cuarenta y nueve pacientes (20%) fallecieron durante su última hospitalización en el HUSJ y se documentaron 90 pacientes (36,7%, IC95% 30%-43%) con metástasis. Tras el análisis de los registros médicos de la última hospitalización, a 37 pacientes (15%) se les solicitó cuidados en casa para la atención de su enfermedad.

La mediana de tiempo de estancia hospitalaria fue de 6 días [RIQ 2 - 14], promedio 9,7 (DE=11,1), mínimo 1 día y máximo 88 días. El tiempo de estancia en pacientes con metástasis tuvo una mediana de 6 días [RIQ 2,5 - 13] y en pacientes sin metástasis documentadas de 6 días [RIQ 3 - 14]. Un paciente reingresó a hospitalización antes de 48 horas de su último egreso y 29 pacientes (11,8%) requirieron remisión a otro nivel de atención.

Ciento dieciséis pacientes (47,2%) fueron valorados por el servicio de medicina del dolor y en su mayoría fueron pacientes con metástasis documentadas en la última hospitalización (63%). La formulación analgésica propuesta durante su última hospitalización fue: opioides potentes para 59 pacientes (24%), acetaminofén para 50 pacientes (20%), opioides débiles para 45 pacientes (18,3%), gabapentinoides para 38 pacientes (15,4%), antidepresivos para 12 pacientes (4,9%), antiinflamatorios no esteroideos para 9 pacientes (3,7%) y otros medicamentos para 12 pacientes (4,9%).

## Discusión

Durante el tiempo en estudio, en el HUSJ se atendieron 5.835 pacientes con diagnóstico de neoplasia registrada en sus epicrisis. Esto representa una atención promedio de 1.100 pacientes anuales que corresponde a una estimación del volumen de atención de esta población, la cual es predominantemente del área central del departamento del Cauca y del régimen subsidiado. En relación con la edad de presentación, los resultados muestran que la edad más frecuente de atención de pacientes con diferentes tipos de cáncer se sitúa entre los 51 y los 77 años. Estudios nacionales han reportado edades promedio en hombres de 62,3 años y en mujeres de 58,2 años (16). Otros autores reportan que la mayoría de los eventos de cáncer en Colombia se registran en población mayor de 65 años (2,4,12).

En Colombia el sexo femenino presenta mayor número de casos en comparación con el sexo masculino (2,5,12). En este estudio no se evidenció tal predominancia, sin embargo, estos resultados son difícilmente comparables a otros estudios nacionales o a registros hospitalarios dada la forma de selección de los pacientes.

En el HUSJ las principales localizaciones del cáncer en pacientes del género femenino fueron el cáncer de estómago, seguido por el de ovario; esto difiere de registros poblacionales del país donde se encontró que las principales localizaciones fueron mama y cérvix (17). Los datos del anuario del INC también reportan en mujeres el cáncer de mama en primer lugar, seguido del cáncer de cérvix (18). Estas diferencias probablemente son explicadas por la ausencia continuada de servicios como ginecología oncológica en el HUSJ, que condiciona un menor volumen de pacientes y por diferencias propias de la información institucional versus poblacional.

Con relación al género masculino, se encontró similitud con datos poblacionales colombianos y del INC: en primer lugar, cáncer de estómago seguido por cáncer de próstata y ambos explicados eventualmente por el gran volumen de pacientes atendidos con estos tipos de cáncer en la institución (17,18).

Estudios nacionales realizados en la Unidad de Cáncer del Hospital Departamental de Villavicencio y en la Unidad de Cancerología del Huila han reportado la presencia de enfermedad metastásica en un rango de 4,3 a 19,5% (5) y 15,7% (12) de los pacientes, respectivamente. El presente estudio reportó que el 36,7% de pacientes atendidos presentan un estadio avanzado de la enfermedad (enfermedad metastásica). Además, los resultados presentados no son comparables a estos estudios, dado que la selección de los pacientes incluyó casos prevalentes (en su última atención hospitalaria) y con tiempos de evolución de la enfermedad variables.

En el único estudio publicado en el departamento del Cauca (11) sobre la frecuencia de cáncer, que se basó en reportes de biopsias en centros de patología, se documentó que los tumores más frecuentes en las mujeres fueron cáncer de cérvix y piel no melanoma, mientras que en los hombres fue el cáncer de estómago. Las diferencias en la distribución de los casos de cáncer con los resultados de este estudio se encuentran explicadas por el tipo de muestreo utilizado para el mencionado estudio que puede introducir potenciales sesgos de selección.

En términos de estancia hospitalaria, los estudios nacionales no han reportado esta información (11,12,19). En el presente estudio se estimó un promedio de 9,7 días. El 47,2% de los pacientes fueron valorados por medicina del dolor y cuidados paliativos de la institución, como parte del tratamiento integral de su patología oncológica; esta información no ha sido previamente reportada en estudios similares (5,12).

Los resultados del presente estudio deben ser considerados en el contexto de potenciales limitaciones. La selección inicial incluyó múltiples patologías que no correspondían con verdaderas neoplasias malignas, las cuales fueron excluidas mediante revisión directa de cada registro clínico. Adicionalmente, la ausencia y la segmentación de información en algunas historias clínicas marcó una dificultad para el diligenciamiento completo del instrumento de recolección de datos en algunos de sus apartados.

El departamento del Cauca y su capital, Popayán, presentan varios retos para la implementación de registros hospitalarios de cáncer. Cuentan con instituciones que prestan servicios oncológicos de mayor o menor complejidad (9,20); sin embargo, diversas barreras administrativas, de contratación y de segmentación de servicios por carencia de infraestructura, dificultan una atención, captación, seguimiento y reporte completo del paciente. Cabe mencionar que el compromiso institucional individual para la creación de registros hospitalarios de cáncer puede existir, pero se requieren esfuerzos dirigidos y coordinados desde los entes territoriales y estatales para su implementación efectiva.

Como conclusión, los resultados de este estudio muestran similitudes con el comportamiento de la enfermedad en el país, con excepción del cáncer ginecológico. Adicionalmente, aporta información valiosa tanto a nivel regional como a la institución y crea conciencia de la necesidad de la implementación y el mantenimiento de registros hospitalarios de cáncer.

## Responsabilidades éticas

Protección de personas.

Confidencialidad de los datos.

Derecho a la privacidad.

## Fuentes de apoyo

El estudio fue financiado con recursos propios del Departamento de Anestesiología de la Universidad del Cauca. No contó con otro tipo de financiamiento.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al Hospital Universitario San José por permitirnos el acceso a las historias clínicas bajo los lineamientos éticos ya descritos.

## Bibliografía

1. Global Cancer Observatory (GCO). Cancer today [internet]. Francia [citado el 29 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>

2. Instituto Nacional de Cancerología ESE. Análisis de la Situación del Cáncer en Colombia 2015. Primera edición. Bogotá D. C.: Instituto Nacional de Cancerología ESE; 2017 [consultado el 29 de noviembre de 2019]. Disponible en: [https://www.cancer.gov.co/Situacion\\_del\\_Cancer\\_en\\_Colombia\\_2015.pdf](https://www.cancer.gov.co/Situacion_del_Cancer_en_Colombia_2015.pdf)
3. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Primera edición. Bogotá D. C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2015, v.1. p. 148 [consultado el 29 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/incidencia1.pdf>
4. Brome M, Galeano LM, Restrepo J. Situación del cáncer en el departamento de Antioquia. Análisis de la información preliminar, años 2007 - 2009. Registro poblacional de cáncer de Antioquia (RPCA) [consultado el 29 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.dssa.gov.co/index.php/descargas/246-analisiscancer/file>
5. Pardo C, de Vries E, Duarte JM, Piñeros M. Cáncer en la Unidad de Cáncer del Hospital Departamental de Villavicencio, Colombia, 2006-2008. Rev Colomb Cancerol. 2015;19(3):125-32. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2015.06.005>
6. Rizo P, Sierra MI, Vázquez G, Cano M, Meneses A, Mohar A. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000-2004. Cancerología 2 (2007): 203-87 [consultado el 29 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1193428617.pdf>
7. Dos Santos Silva. Epidemiología del cáncer: Principios y Métodos. Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer. Lyon, Francia: 1999; 243-79.
8. Rizo-Ríos P, Serrano-Sierra A, López-Alquicira DM, Marín-ER. Vigilancia Epidemiológica del Cáncer en el Instituto Nacional de Pediatría. Acta Pediátrica México. 2007;28(5):203-7.
9. Hospital Universitario San José - Popayán. Servicios [internet]. [consultado el 3 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.hospitalsanjose.gov.co/index.php/servicios>
10. Registro Especial de Prestadores de Servicios de Salud - REPS. Dirección de Prestación de Servicios y Atención Primaria. [Última fecha de actualización 3 de diciembre de 2019; consultado el 3 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://prestadores.minsalud.gov.co/habilitacion/>
11. Orozco-Chamorro CM, Benavides-Hernández EA, Bastidas-Sánchez BE, Gómez C. Registro de cáncer de dos instituciones de referencia en el departamento del Cauca 2011. Revista Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2018;20(2):16-21.
12. Pardo C, Guzmán J, Rodríguez O. Cáncer en la Unidad de Cancerología del Huila 2006-2008. Rev Colomb Cancerol. 2014;17(2):62-8.
13. Bray F, Znaor A, Cueva P, Korir A, Swaminathan R, Ullrich A, et al. Planificación y desarrollo de registros de cáncer de base poblacional en los países de ingresos bajos y medios. Lyon, Francia: IARC Publicaciones Técnicas Vol. 43; 2015. p. 1-45

14. Pardo C, Murillo R, Posso H, Ballesteros A. Manual metodológico de normas y procedimientos para la implementación de registros institucionales de cáncer. Bogotá D. C., Colombia: Secretaria Distrital de Salud; 2002.
15. R core team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing [internet]. Vienna, Austria. [consultado el 10 febrero del 2019]. Disponible en: <https://www.r-project.org/>
16. Yépez MC, Jurado DM, Bravo LM, Bravo LE. Trends in cancer incidence, and mortality in Pasto, Colombia. 15 years experience. Colomb Med. 2018;49(1):42-54. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3616>
17. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from volume X and the global status of cancer registration. Int J Cancer. 2015;137(9):2060-71. <https://doi.org/10.1002/ijc.29670>
18. Instituto Nacional de Cancerología INC. Anuario Estadístico 2016. Bogotá D. C.: INC; 2016 [consultado el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/Anuario%20INC%202016>
19. Alarcón B, Guarín N, Muñoz I, Díaz J, Arévalo H. Prevalencia del cáncer en una aseguradora en salud en Colombia, 2013. Rev Colomb Cancerol. 2015;19(4):210-21. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2015.07.001>
20. Clínica La Estancia. Unidad de oncología [internet]. [Consultado el 3 de diciembre 3 de 2019]. Disponible en: <https://www.laestancia.com.co/web/oncologia>

## REPORTE DE CASO

### Pancreatitis aguda en carcinoma de célula pequeña de pulmón (CPCP) resuelta con quimioterapia

#### Acute pancreatitis in small-cell lung carcinoma (SCLC) resolved with chemotherapy

Patricia Cruz<sup>a</sup>, Laura Gutierrez<sup>a</sup>, Darío Sánchez-Cabrero<sup>a</sup>, Francisco Javier de Castro<sup>a</sup>

Fecha de sometimiento: 01/08/2019, fecha de aceptación: 01/04/2020

Disponible en internet: 22/05/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.15>

#### Abstract

Small-cell lung carcinoma is a subtype of neoplasm that has been typically associated with smoking; it is characterized by its aggressiveness and poor prognosis in the short term. As an entity, it can metastasize in any organ, but pancreatic metastases are rare and most of the time asymptomatic. Therefore, the presence of neoplastic pancreatitis as in our case is exceptional; even more when it presents refractoriness to conventional medical treatment, responding instead to systemic cytotoxic treatment. Therefore, we expose our clinical experience and discuss the presence of this rare entity and its management.

**Keywords:** small-cell lung carcinoma; acute pancreatitis

#### Resumen

El carcinoma de célula pequeña (CPCP) o microcítico de pulmón es un subtipo de cáncer de pulmón que típicamente se ha asociado al tabaquismo y que se caracteriza por su agresividad y mal pronóstico a corto plazo. Como entidad, puede metastatizar en cualquier órgano, siendo las metástasis pancreáticas raras y la mayoría de las veces asintomáticas. Por ello, la presencia de una pancreatitis neoplásica, como en el caso presentado, es excepcional, y aún más cuando presenta refractariedad al tratamiento médico convencional y responde al tratamiento citotóxico sistémico. Por todo ello, se expone esta experiencia clínica y se debate la presencia de esta rara entidad y su manejo.

**Palabras clave:** Carcinoma microcítico de pulmón; Pancreatitis aguda

#### Introducción

El cáncer de pulmón se ha convertido en un auténtico problema de salud pública, al ser uno de los tumores más incidentes en nuestro medio, pero menos prevalentes debido a su gran agresividad. Dentro de esta patología se distinguen dos grandes grupos: el carcinoma de pulmón no microcítico (que representa el 85% de los casos) y el carcinoma microcítico (que representa el 15% restante). Este último se caracteriza por su relación con el tabaco, desarrollándose en

pacientes con alta carga tabáquica. Además, es considerado un tumor altamente agresivo, con cifras pobres de supervivencia tanto en estadios iniciales como en la enfermedad metastásica. La piedra angular para su tratamiento es la quimioterapia basada en platino, que consigue controlar la enfermedad por un periodo limitado de tiempo y, a la progresión, existen pocas opciones de tratamiento, lo que confiere un pronóstico infausto a los pacientes. En los últimos años, ha existido un gran desarrollo terapéutico basado en el conocimiento molecular y en el uso de

<sup>a</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

**Autor para correspondencia:** Patricia Cruz **Correo electrónico:** [patriciacruzcastellanos@gmail.com](mailto:patriciacruzcastellanos@gmail.com)

inmunoterapia en los diferentes tipos de tumores. Sin embargo, los adelantos en este tipo de tumor han sido escasos, sin conseguir un claro aumento de supervivencia. En el caso que se reporta, se expone una evolución típica de este tumor, remarcando su pronóstico infausto y la presencia de metástasis pancreáticas, lo que es raramente reportado en la literatura.

### Caso clínico

Se presenta el caso clínico de un varón de 47 años, fumador activo de 20 paquetes al año que consultó por dolor torácico de características pleuríticas y hemoptisis leve. El estudio inició con una placa de tórax que mostró una masa pulmonar derecha, por lo que se realizó escáner toraco abdominal (TAC) confirmando la presencia de una masa pulmonar derecha de características malignas con probable infiltración de grandes vasos torácicos, neumonitis obstructiva y afectación ganglionar ipsi y contralateral. La estadificación se completó con una tomografía por emisión de positrones (PET TAC) que confirmó la presencia de una lesión pulmonar localmente avanzada, sin evidencia de afectación metastásica. La fibrobroncoscopia mostró signos de infiltración tumoral de la mucosa en zona membranosa y anterolateral izquierda de bronquio intermediario, siendo la biopsia concluyente con CPCP. En esta situación se planteó, desde un inicio, el tratamiento con platino-etopósido como primera línea estándar; sin embargo, 24 horas previas a iniciar el tratamiento el paciente acudió a urgencias con dolor abdominal intenso asociando náuseas y vómitos de 48 horas de duración y con intolerancia oral. Al llegar a Urgencias, el paciente se encontraba taquipneico, sudoroso, con tendencia a la hipotensión e intenso dolor en cinturón a nivel epigástrico. La analítica mostraba intensa leucocitosis con desviación izquierda, elevación de reactantes de fase aguda y alteración de bioquímica hepática con elevación de transaminasas y amilasa. En esta situación, ante la sospecha de pancreatitis aguda con criterios de sepsis, se optó por solicitar un TAC abdominal. Dicha prueba de imagen mostró una glándula pancreática de tamaño difusamente aumentado, de atenuación difusamente disminuida y con márgenes glandulares mal definidas. También, se observaron varias imágenes nodulares sugestivas de implantes metastásicos, un aumento trabeculado de la atenuación de la grasa peripancreática y un engrosamiento de la fascia perirrenal izquierda. Todo ello, hallazgos compatibles con pancreatitis aguda (fig. 1).



**Figura 1.** Corte de TAC abdominal, donde se observa el aumento del tamaño del páncreas y la disminución difusa de la densidad, todo ello sugestivo de pancreatitis.

Además, en los cortes incluidos en el estudio se observó en el hígado la presencia varias LOES sugestivas de enfermedad neoplásica, no presentes previamente en el PET TAC de estadificación realizada 4 semanas antes. En esta situación, ante la presencia de una probable pancreatitis aguda secundaria a afectación metastásica de un carcinoma microcítico de pulmón, se plantearon varias opciones de tratamiento. Por un lado, fue necesario iniciar un régimen de suspensión de alimentación enteral, es decir, dieta absoluta, sueroterapia y opioides y antiinflamatorios para control del dolor. A pesar de estas medidas, el cuadro no evolucionó de forma satisfactoria, manteniéndose el dolor y el deterioro clínico del paciente. Ante esta situación, de forma consensuada con el Servicio de Digestivo, se optó por iniciar el tratamiento sistémico citotóxico, considerando que la citorreducción tumoral podría producir una mejoría en el cuadro de pancreatitis. De esta manera, se inició el tratamiento con platino etopósido manteniendo monitorización estrecha. Después de 24 horas, el paciente comenzó a mejorar, con remisión al dolor abdominal y normalización progresiva de las enzimas pancreáticas. A los 7 días, se pudo dar el alta y continuar el tratamiento de forma ambulatoria. Finalmente completó 6 ciclos con franca mejoría clínica y radiológica, sin necesidad de nuevos ingresos. A los 2 meses de finalizar el tratamiento, el paciente presentó nueva progresión multisistémica y al tratarse de una enfermedad platino resistente se ofreció una segunda línea basada en topotecán. Sin embargo, su rápido deterioro clínico impidió que recibiese dicho tratamiento y el paciente falleció poco tiempo después.

## Discusión

En este caso clínico se quiso resaltar dos puntos: la presencia de metástasis pancreáticas en el CPCP como una rara entidad y la tórpida evolución de esta enfermedad sin avances terapéuticos en los últimos años.

Las metástasis pancreáticas secundarias al CPCP son infrecuentes y el primer caso se conoció en 1976 (1). Se estima que su incidencia oscila entre el 3,3% y el 5,5%, según las diferentes series y lo más frecuente es que se localicen en la cabeza pancreática (2). Normalmente cursan de forma asintomática y se detectan de manera incidental en el estudio de extensión. No obstante, en raros casos como el que se presenta pueden dar clínica de pancreatitis aguda. Los mecanismos patogénicos involucrados en su desarrollo incluyen: compresión, infiltración directa del tumor en el parénquima o los conductos pancreáticos y colédoco distal y afectación vascular (3). Desde el punto de vista clínico, la pancreatitis por enfermedad neoplásica es similar a cualquier otra pancreatitis y su diagnóstico se basa en pruebas de laboratorio y de imagen. Lo más habitual es realizar un TC donde se puede observar la afectación secundaria en el páncreas y datos indirectos de pancreatitis. Un hecho fundamental y que se pone de manifiesto en este caso es que el manejo no fue claro debido a lo infrecuente de esta patología (4-7). Por un lado, las diferentes series publicadas abogan por realizar un control sintomático y un tratamiento conservador similar a pancreatitis por cualquier otro cuadro. Solamente, si el cuadro es leve o ya ha remitido, se plantea el inicio de tratamiento oncológico específico. Estas medidas en los diferentes casos publicados en la literatura parecen ser suficientes. No obstante, en el caso presentado no se consiguió un control clínico óptimo con las medidas anteriores y el paciente presentó un rápido empeoramiento clínico. En esta situación, considerando que la propia enfermedad provocaba el cuadro clínico y en la alta tasa de respuesta y rapidez del CPCP al tratamiento estándar basado en platino y etopósido, se optó por el inicio de este. Los diferentes estudios clínicos comparativos entre este régimen y otras opciones terapéuticas como CAV (ciclofosfamida, adriamicina y vincristina) muestran tasa de respuesta entorno al 60%-76%, con datos de respuesta completa radiológica que alcanzan el 10%. La mediana de supervivencia libre de progresión se sitúa en unos 4,6 meses y de supervivencia global en unos 11-12 meses (8-10). En el caso expuesto el

inicio de tratamiento consiguió un control precoz de la enfermedad con mejoría clínica importante. No obstante, al poco tiempo y en consonancia con los datos publicados el paciente progresó y falleció poco tiempo después.

Cabe destacar que estos pacientes presentan un pronóstico infausto a corto plazo, con pocos adelantos terapéuticos en los últimos años. Una mención especial merece la introducción de la inmunoterapia en primera línea en combinación con platino etopósido, consiguiendo por primera vez una mejoría de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global, convirtiéndose en el nuevo estándar de tratamiento y que en un futuro podría cambiar el pronóstico de estos pacientes (11). De hecho, actualmente existen múltiples estudios al respecto tanto en enfermedad diseminada como localmente avanzada. En cuanto a las líneas subsiguientes cuando ha existido una progresión al platino, las opciones terapéuticas actuales son pobres, obteniéndose medianas de supervivencia libre de progresión de unos 2-3 meses. En este contexto la inmunoterapia también se está estudiando sin quedar muy claro su papel a día de hoy (12).

Por todo ello, si bien es cierto que con el inicio de tratamiento citotóxico se consigue una rápida respuesta y con ello mejora clínica, la evolución natural de la enfermedad es hacia la progresión presentando a día de hoy un pronóstico infausto.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

### Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Yeung K, Haidak DJ, Brown JA, Anderson D. Metastasis-induced acute pancreatitis in small cell bronchogenic carcinoma. *Arch Intern Med.* 1979;139(5):552-4. <https://doi.org/10.1001/archinte.1979.03630420042014>
2. Tejedor-Bravo M, Justo LM, Lasala JP, Moreira-Vicente VF, Cano-Ruiz A, Martín-Scapa Mde L. Acute pancreatitis secondary to neuroendocrine pancreatic tumors. *Pancreas.* 2012;41(3):485-9. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318227adef>
3. Gonlugur U, Mirici A, Karaayvaz M. Pancreatic involvement in small cell lung cancer. *Radiol Oncol.* 2014;48(1):11-9. <https://doi.org/10.2478/raon-2013-0022>
4. Belhassen-García M, Velasco-Tirado V, Carpio-Pérez A, Soler-Fernández MC, López-Bernús A, Pardo-Lledias J, et al. [Acute pancreatitis and obstructive jaundice secondary to metastases from lung cáncer]. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(10):697-701. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.07.013>
5. Kim KH, Kim CD, Lee SJ, Lee G, Jeon YT, Lee HS, et al. Metastasis-induced acute pancreatitis in a patient with small cell carcinoma of the lung. *J Korean Med Sci.* 1999;14(1):107-9. <https://doi.org/10.3346/jkms.1999.14.1.107>
6. García Bennett J, Sabaté Fernández M. [Acute pancreatitis as an initial symptom of a small-cell carcinoma of the lung]. *Radiología.* 2015;57(1):81-2. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2013.04.004>
7. Yamanashi K, Marumo S, Saitoh M, Kato M. A case of metastasis-induced acute pancreatitis in a patient with small cell lung cancer. *Clin Case Rep.* 2015;3(2):96-8. <https://doi.org/10.1002/ccr3.163>
8. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Cherng NC, Cohen HJ, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1992;10(2):282-91. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.2.282>
9. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83(12):855-61. <https://doi.org/10.1093/jnci/83.12.855>
10. Sundstrøm S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebø U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol.* 2002;20(24):4665-72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.12.111>
11. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064>
12. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):883-95. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30098-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30098-5)

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Hipertrofia lipomatosa del septum interatrial: reporte de un caso

#### Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum. A case report

Fredy Rolando Salazar Heredia<sup>a</sup>, Patricia López<sup>b</sup>, Juan Carlos Mejía<sup>b</sup>

Fecha de sometimiento: 09/02/2020, fecha de aceptación: 31/03/2020

Disponible en internet: 22/05/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.347>

#### Abstract

Lipomatous Hypertrophy of the Interatrial Septum (LHIS) is a rare and benign cardiac entity that is characterized by the accumulation of adipose tissue within some segments of the interatrial septum. Patients are generally asymptomatic, and these lesions are discovered incidentally by imaging studies performed for other reasons, or in the context of an autopsy. In these patients, there have been described cases of sudden death due to disturbance of the heart rhythm. The differential diagnosis of LHIS mainly includes cardiac tumors. Here we present a case of a 61-year-old patient in whom, after a cardiac magnetic resonance study performed for an abnormal heart rhythm, it was documented a mass in the atrial septum. The patient was taken to surgery, and the histopathological study of the lesion confirmed the diagnosis. We conduct a review of the clinical and pathological characteristics of LHIS.

**Keywords:** Hypertrophy; Atrial septum; Pathology; Diagnosis; Heart Tumors

#### Resumen

La hipertrofia lipomatosa del septum interauricular (HLSI) es una entidad cardíaca rara y benigna, que se caracteriza por la acumulación de tejido adiposo dentro de algunos segmentos del septum interatrial. Generalmente, los pacientes son asintomáticos y estas lesiones se descubren de manera incidental mediante estudios de imagen realizados por otras razones, o en el contexto de una autopsia. Se han descrito casos de muerte súbita por alteración del ritmo cardíaco en estos pacientes. El diagnóstico diferencial de la HLSI incluye principalmente tumores cardíacos. Se expone el caso de un paciente de 61 años que, después de un estudio de resonancia magnética cardíaca, realizado por una alteración del ritmo cardíaco, presenta una masa en el septum auricular. El paciente es llevado a cirugía y el estudio histopatológico de la lesión confirma el diagnóstico. Se realiza una revisión de las características clínicas y patológicas de la HLSI.

**Palabras clave:** Hipertrofia; Septo auricular; Patología; Diagnóstico; Neoplasias cardíacas

#### Introducción

La hipertrofia lipomatosa del septum interauricular (HLSI) fue descrita en 1964 por Prior durante el estudio postmortem de cinco pacientes (1). Se trata de una lesión benigna, generalmente asintomática, que se localiza en el septum interatrial y que es detectada incidentalmente en autopsias o mediante el empleo

de imágenes como ecocardiograma (transtorácico o transesofágico), tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear cardíaca realizados en pacientes en estudio de otras patologías (2). Sin embargo, se han documentado casos de muerte súbita atribuibles a esta entidad en pacientes sin otros hallazgos significativos en autopsias, probablemente secundario a arritmias supraventriculares (3). La etiología es desconocida,

<sup>a</sup>Programa de Patología Anatómica y Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

<sup>b</sup>Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

**Autor para correspondencia:** Fredy Rolando Salazar Heredia **Correo electrónico:** [frsalazarh@unal.edu.co](mailto:frsalazarh@unal.edu.co)

no obstante, se han asociado factores de riesgo como la obesidad, la edad avanzada y síndromes genéticos y familiares como la enfermedad de Dercum y la lipomatosis familiar (4-6).

### Descripción de caso

Paciente masculino de 61 años sin antecedentes médicos, asintomático, que asistió a consulta general, donde se identificó una alteración del ritmo cardiaco. Se le realizó un ecocardiograma transesofágico donde se documentó una dilatación auricular derecha y la presencia de una masa adherida al septum interauricular, de bordes irregulares, de baja movilidad, que ocupaba el 50% del área auricular. La resonancia magnética

nuclear (RMN) cardiaca mostró una masa ovoide de 43x29 mm, pediculada, insertada en el tabique interauricular, con intensidad de señal heterogénea y sin compromiso de la válvula tricúspide (fig. 1). Con sospecha diagnóstica de mixoma auricular, fue programado para biopsia excisional y se le extrajo una masa de 4,3 cm de diámetro mayor, integrada a la pared del septum interauricular, de aspecto adiposo, blando, con áreas fibrosas y miocardio asociado. El estudio histopatológico mostró una lesión caracterizada por una mezcla de tejido adiposo, estroma fibroso y miocitos hipertróficos (fig. 2). Algunos adipocitos son vacuolados con zonas que semejan a la grasa parda (fig. 3). Los hallazgos morfológicos son los de una HLSI.

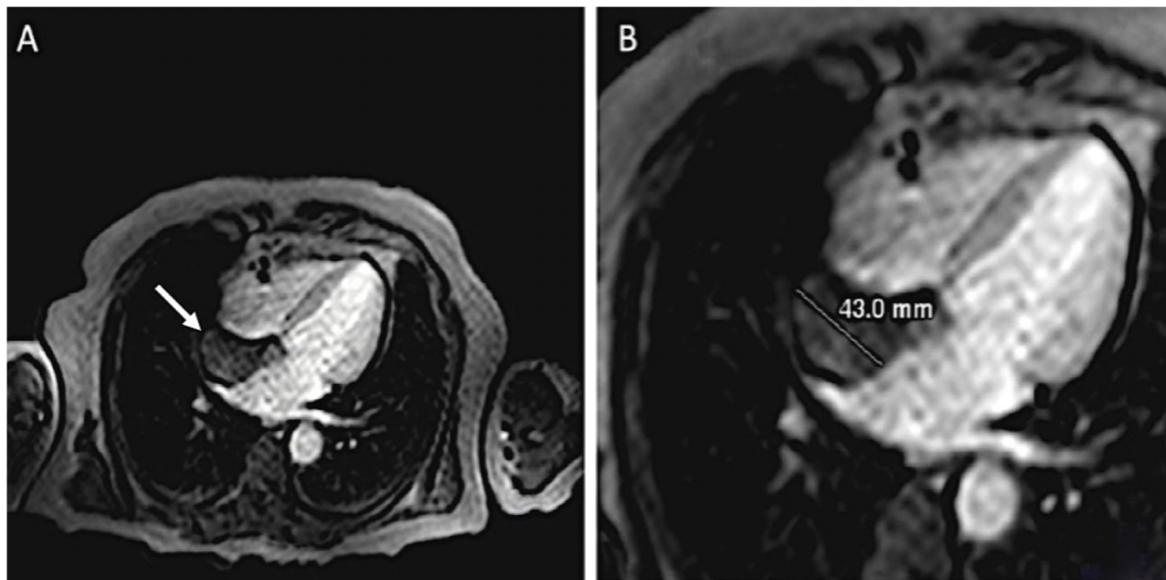


Figura 1. (A y B) RMN cardiaca donde se observa la masa adherida al septum interauricular (flecha).

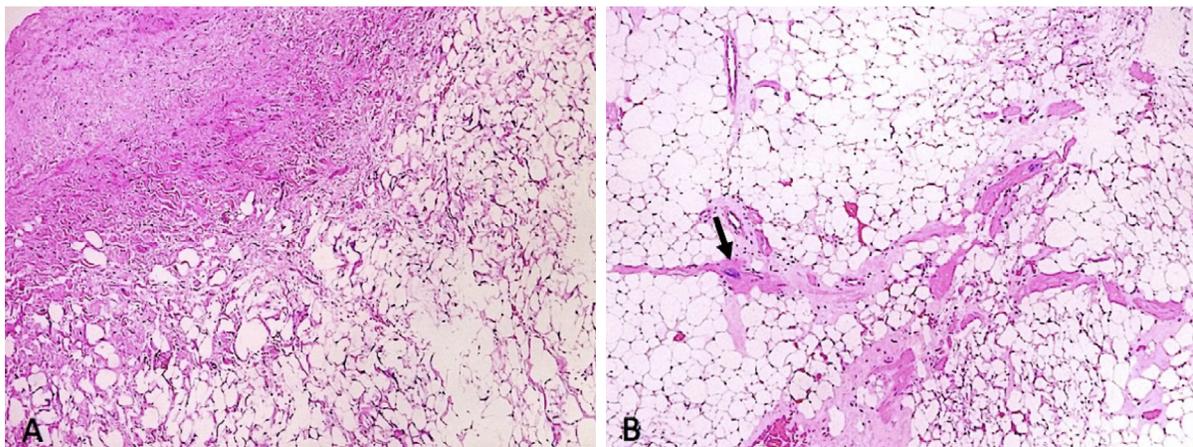
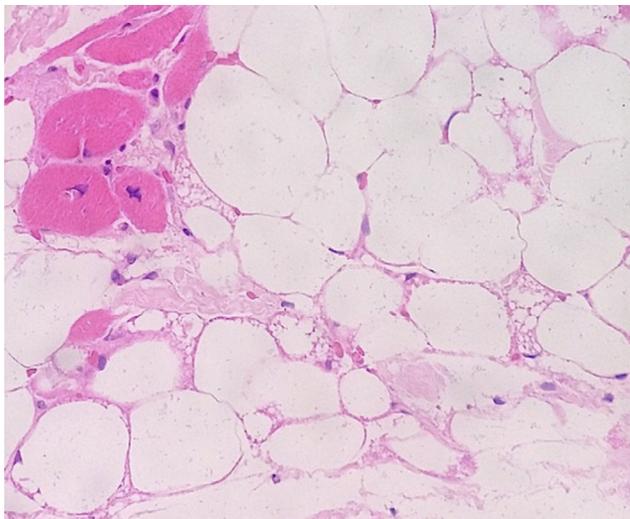


Figura 2. HLSI. Se observa tejido adiposo acompañado de estroma fibroso (A) y miocardiocitos hipertróficos atrapados, algunos con atipia nuclear (flecha, B). (Hematoxilina - Eosina 100X).



**Figura 3.** HLSI. Se reconoce tejido adiposo maduro acompañado de grasa parda y miocardiocitos interpuestos. (Hematoxilina - Eosina 1000X).

## Discusión

La HLSI es una entidad rara y su incidencia es desconocida. En estudios de autopsia se han registrado incidencias del 1% (7). En una revisión de 1.292 pacientes a quienes se les realizó tomografía computarizada torácica con contraste se encontraron 28 casos de HLSI (2,2%) (6). Afecta principalmente a adultos mayores por encima de los 50 años, con una edad media de 70-71 años y un predominio ligero en las mujeres (5,6). Recientemente se documentó un caso de HLSI en una niña de 13 años que debutó con fibrilación auricular (8), siendo este el único caso reportado en edad pediátrica. Se caracteriza por la acumulación excesiva de tejido adiposo maduro e inmaduro en el septum interatrial, que respeta el foramen oval (9). Se ha observado un aumento en la detección de pacientes vivos con esta condición debido a la disponibilidad de imágenes diagnósticas modernas, por lo que debe ser tenida en cuenta dentro del diagnóstico diferencial en la evaluación de masas cardíacas (2,6).

En Colombia, un estudio realizado en 2003 en Medellín evaluó con ecocardiograma transesofágico a 866 pacientes que presentaron eventos cerebrovasculares encontrando la entidad en tres pacientes (0,34%), y atribuyendo a ésta como una posible causa de embolismo sistémico (10). No se cuenta con más datos en este medio.

No hay claridad acerca de su origen. Es considerada por algunos como una aberrancia en el desarrollo

con atrapamiento de células mesenquimales embrionarias durante la fase de septación atrial, que posteriormente con estímulos determinados, se transforman en adipocitos (11,12). Sin embargo, en un estudio citogenético realizado a 6 casos de HLSI se logró documentar en uno de ellos un rearrreglo del gen HMGA2, implicado en el desarrollo de neoplasias lipomatosas extracardiacas. Los autores creen que este hallazgo puede favorecer la hipótesis de un origen clonal por lo menos en algunas circunstancias (12).

Clínicamente esta entidad es reconocida por ser asintomática, siendo la mayoría de los casos descubiertos incidentalmente en autopsia. Solo un 20% se logran documentar en estudios antemortem, como en este caso (12). Algunos pacientes pueden cursar con dolor torácico y palpitaciones en el contexto de arritmias supraventriculares, principalmente fibrilación auricular (3,8,12) y con menor frecuencia, síntomas asociados a falla cardíaca secundario a obstrucción del flujo. Un reporte reciente describe la presencia de fiebre recurrente y anemia como única sintomatología en una paciente con HLSI posiblemente secundario a cambios regresivos, como los observados en mixomas cardíacos (13).

Las técnicas de imagen modernas como ecocardiograma, tomografía computarizada multicorte y resonancia magnética nuclear son útiles para establecer el diagnóstico, pero deben ser realizadas por personal experto para evitar la malinterpretación de los hallazgos (2). Dentro de los rasgos característicos en los estudios imaginológicos se encontró que la lesión adquiere una forma de pesa o reloj de arena asociado a un espesor mayor de 2 cm del septum interatrial, que respeta el foramen oval y tiene una densidad e intensidad similar al tejido adiposo subcutáneo (2,6,12). Esto permite una clasificación adecuada en muchas oportunidades, sin embargo, ante la sospecha diagnóstica de una neoplasia puede ser necesario la confirmación histológica (14).

Macroscópicamente se trata de una lesión no encapsulada, aunque bien circunscrita que se diferencia de la grasa epicárdica adyacente, con frecuencia bilobulada que sigue el limbo de la fosa oval sin comprometerlo. Su tamaño es variable y puede alcanzar diámetros de hasta 8 cm (3). En la histología se caracteriza por la presencia de cardiomiocitos hipertróficos con variación en el tamaño y la forma de los núcleos atrapados en tejido adiposo maduro y grasa

parda, que se acompaña de bandas de tejido fibroso. Puede encontrarse infiltrado inflamatorio mononuclear asociado. Algunos cardiomiocitos muestran atipia, lo que podría hacer sospechar un proceso maligno, sin embargo, no presentan actividad mitótica (5). Dentro del diagnóstico diferencial destaca el mixoma, tumor cardiaco primario más frecuente (30-50% de todos los casos), que pueden surgir del septum, en cercanía al foramen oval (7). Otros diagnósticos incluyen los lipomas y los liposarcomas (5,12) y el pronóstico dependerá principalmente del tamaño y los síntomas asociados.

Los pacientes con HLSI requieren de seguimiento con restricciones en la actividad física. Se debe considerar el tratamiento quirúrgico en los casos que presentan obstrucción marginal de la vena cava superior o de la aurícula derecha y en pacientes que cursan con arritmias (7,15).

En conclusión, la HLSI es una entidad rara, benigna, causada por una anomalía en el desarrollo, pero puede tener origen neoplásico. Generalmente es asintomática y no requiere tratamiento salvo en pacientes que presenten manifestaciones de obstrucción de la vena cava, falla cardiaca o arritmias. Si bien el diagnóstico puede realizarse a través de técnicas no invasivas, en ocasiones es necesario el estudio histopatológico que permita descartar neoplasias. El conocimiento de esta lesión por clínicos, radiólogos y patólogos puede permitir realizar un diagnóstico preciso para evitar tratamientos innecesarios.

## Bibliografía

1. Prior JT. Lipomatous hypertrophy of cardiac interatrial septum. *Arch Pathol.* 1964;78:11-5
2. Nadra I, Dawson D, Schmitz SA, Punjabi PP, Nihoyannopoulos P. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: a commonly misdiagnosed mass often leading to unnecessary cardiac surgery. *Heart.* 2004;90:e66. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.045930>
3. Hejna P, Janík M. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: a possibly neglected cause of sudden cardiac death. *Forensic Sci Med Pathol.* 2014;10:119-21. <https://doi.org/10.1007/s12024-013-9480-0>
4. Miraglia E, Visconti B, Bianchini D, Calvieri S, Giustini S. An uncommon association between lipomatous hypertrophy of the interatrial septum (LHIS) and Dercum's disease. *Eur J Dermatol.* 2013;23:406-7. <https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2016>
5. O'Connor S, Recavarren R, Nichols L, Parwani AV. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: an overview. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:397-9.
6. Heyer CM, Kagel T, Lemburg SP, Bauer TT, Nicolas V. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: a prospective study of incidence imaging findings, and clinical symptoms. *Chest.* 2003;124:2068-73. <https://doi.org/10.1378/chest.124.6.2068>
7. Xanthos T, Giannakopoulos N, Papadimitriou L. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: a pathological and clinical approach. *Int J Cardiol.* 2007;121:4-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.11.150>
8. Tutar E, Çiftçi O, Fitoz S, Kendirli T, Ödek Ç, Uçar T, et al. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum in a child with atrial tachycardia. *Pediatr Int.* 2016;58:523-5. <https://doi.org/10.1111/ped.12917>
9. Laura DM, Donnino R, Kim EE, Benenstein R, Freedberg RS, Saric M. Lipomatous atrial septal hypertrophy: a review of its anatomy, pathophysiology, multimodality imaging, and relevance to percutaneous interventions. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:717-23. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.04.014>
10. Escobar C, Jaramillo M, Tenorio L, Molina C, Saldarriaga M, Arango A. Ecocardiografía transesofágica en el estudio de pacientes con eventos cerebrovasculares en quienes se sospecha origen cardiovascular embólico. *Rev Col Cardiol.* 2003;10:199-204.
11. Miller DV, Tazelaar HD. Cardiovascular pseudoneoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:362-8.
12. Bois M, Bois JP, Anavekar NS, Oliveira AM, Maleszewski JJ. Benign lipomatous masses of the heart: a comprehensive series of 47 cases with cytogenetic evaluation. *Hum Pathol.* 2014;45:1859-65. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.05.003>
13. Rob D, Kuchynka P, Palecek T, Cerny V, Masek M, Vitkova I, et al. A rare case of regressively changed lipomatous hypertrophy of the interatrial septum presenting with anemia and recurrent fever. *Cardiovasc Pathol.* 2016;25:161-4. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.09.002>
14. Calé R, Andrade MJ, Canada M, Hernandez ER, Lima S, Abecasis M, et al. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: report of two cases where histological examination and surgical intervention were unavoidable. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:876-9. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jep080>
15. Bielicki G, Lukaszewski M, Kosiorowska K, Jakubaszko J, Nowicki R, Jasinski M. Lipomatous hypertrophy of the atrial septum - a benign heart anomaly causing unexpected surgical problems: a case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018;18:152. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0892-3>