

Libro educativo

# 56 Congreso Nacional

de la **Agrupación Mexicana** para el  
**Estudio de la Hematología, A.C.**

29 de abril al 3 de mayo de 2015, Acapulco, Guerrero

**S1 PROGRAMA EDUCATIVO**

**TRABAJOS LIBRES**

- S75 Casos clínicos**
- S102 Fisiología y fisiopatología de los eritrocitos**
- S107 Gamopatías monoclonales**
- S110 Hematopoyesis**
- S112 Hemostasia y trombosis**
- S118 Leucemias agudas**
- S136 Leucemias crónicas**
- S141 Linfomas**
- S149 Medicina transfusional**
- S150 Neoplasias mieloproliferativas**
- S152 Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas**



AGRUPACIÓN MEXICANA  
PARA EL ESTUDIO  
DE LA HEMATOLOGÍA



# Revista de **HEMATOLOGÍA**

**Rev Hematol Mex 2015;16:Suplemento 1**

## **EDITOR**

Guillermo J. RUIZ-ARGÜELLES. Puebla, México

## **COMITÉ EDITORIAL**

Álvaro AGUAYO. Ciudad de México, México

Javier BOLAÑOS-MEADE. Baltimore, EUA

Jorge CORTÉS. Houston, EUA

Aurora DE-LA-PEÑA. Ciudad de México, México

Sergio GIRALT. Nueva York, EUA

David GÓMEZ-ALMAGUER. Monterrey, México

Renán A. GÓNGORA-BIACHI. Mérida, México

Bertha IBARRA. Guadalajara, México

José Carlos JAIME-PÉREZ. Monterrey, México

Francesco Lo COCO. Roma, Italia

Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH. Ciudad de México, México

Alejandro MADRIGAL. Londres, Inglaterra

Carlos MARTÍNEZ-MURILLO. Ciudad de México, México

Héctor MAYANI. Ciudad de México, México

Rubén A. MESA. Scottsdale, EUA

José María MORALEDA. Murcia, España

Rubén NIESVIZKY. Nueva York, EUA

Guillermo J. RUIZ-DELGADO. Puebla, México

Arlette RUIZ-de-SAEZ. Caracas, Venezuela

Jesús F. SAN-MIGUEL. Salamanca, España

Luz del Carmen TARIN-ARZAGA. Monterrey, México

Enrique TORRE-LÓPEZ. San Luis Potosí, México

José Francisco TOMAS. Madrid, España

Jorge VELA-OJEDA. Ciudad de México, México

Luis A. VILLELA. Monterrey, México

## **PRESIDENTE**

Dr. Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH

## **VICEPRESIDENTE**

Dr. Ramón RIVAS LLAMAS

## **SECRETARIA**

Dra. Herminia BENÍTEZ ARANDA

## **TESORERO**

Dr. Salvador SILVA LÓPEZ

## **VOCAL DE ACTIVIDADES CIENTÍFICAS**

Dr. Erick CRESPO SOLÍS

## **VOCAL DE MEMBRESÍA**

Dr. Ignacio J. AGUIRRE-AGUIRRE

## **COORDINADORA ACADÉMICA**

Q.F.B. Josefa PIEDRAS ROSS

## **COORDINADORA ADMINISTRATIVA**

Mayra OVIEDO PELL

**Revista de Hematología**, año 16, Suplemento 1, 2015, es una publicación trimestral editada por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco 1626, Desp. 406, Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.: 52 (55) 5524-1112, 52 (55) 5534-1856, [www.amehac.org](http://www.amehac.org).

Editor responsable: Guillermo J Ruiz-Argüelles. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, en trámite. ISSN, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, en trámite. Certificado de Licitud de Título en trámite. Certificado de Licitud de Contenido en trámite, otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Autorización como Publicación Periódica por Sepomex en trámite.

Impresa en Roma Color SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, México, DF. Este número se terminó de imprimir el 17 de abril de 2015, con un tiraje de 1,000 ejemplares.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.

Editada y distribuida por Edición y Farmacia SA de CV. José Martí 55, Colonia Escandón, Delegación Miguel Hidalgo, CP 11800, México, DF. Tel.: 5678-2811, [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx).

## INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

### 1. Nombre Comercial: REVLIMID®

### 2. Nombre Genérico: LENALIDOMIDA

### 3. Forma Farmacéutica y Formulación: Cápsulas.

Cada cápsula contiene:

Lenalidomida ..... 5 mg; 10 mg; 15 mg; y 25 mg  
Excipiente ctp ..... 1 cápsula

**4. Indicación Terapéutica:** REVLIMID® (Lenalidomida) en combinación con doxetaxona está indicado para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple que han recibido cuando menos una terapia previa, y están en recada o progresión de la enfermedad. REVLIMID® (Lenalidomida), un análogo de la Taldomida, es un agente inmunomodulador con propiedades antiangiogénicas y antiplásicas. Su nombre químico es 3-(4-amino-1-ciclo-1,3-dihidro-2H-imidazo-2-yl) piperidina-2,6-diona. **5. Contraindicaciones:** No se usa durante el embarazo y la lactancia.

Mujeres con capacidad de gestación que no cumplan con todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (PPE) no administrar ni usar. Hipersensibilidad conocida o probada al principio activo o alguno de los componentes de la fórmula; no usar ni administrar. **6. Precauciones Generales:** Toxicidad hematológica (neutropenia y trombocitopenia) en pacientes tratados con terapia combinada de lenalidomida. Los recuentos completos en sangre deben ser monitoreados cada 2 semanas en las primeras 12 semanas de tratamiento y luego mensualmente. Podría ser necesaria una interrupción y/o una reducción de dosis. **Pacientes pediátricos:** REVLIMID® no está recomendado para uso en pacientes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos sobre eficacia y seguridad. **Pacientes geriátricos:** No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de Lenalidomida. No es necesario el ajuste de la dosis. Se debe tener cuidado en la selección de la dosis en los pacientes mayores, ya que Lenalidomida es eliminado por los riñones y ellos probablemente pueden presentar disminución de la función renal. **Género:** Los efectos del género en la farmacocinética de Lenalidomida no han sido estudiados. **Res:** Las diferencias farmacocinéticas relacionadas con la raza no han sido estudiadas. **Uso en pacientes con insuficiencia renal:** La farmacocinética de Lenalidomida fue estudiada en pacientes con falla renal debido a condiciones no malignas. En este estudio, 5 pacientes con insuficiencia renal leve alterada (rango de creatinina de 57-74 mL/min), 6 pacientes con función renal moderada (rango de creatinina de 33-46 mL/min), 6 insuficiencia renal severa (rango de creatinina de 17-29 mL/min) y 6 con enfermedad renal en etapa terminal que requiriendo diálisis, se les administró una única dosis por vía oral de 25 mg de REVLIMID® (Lenalidomida). Como grupo control, 7 sujetos sanos, de edad similar y con función renal normal (rango de creatinina 83-145 mL/min) se les suministró una única dosis por vía oral de 25 mg de REVLIMID® (Lenalidomida). El aclaramiento de la creatinina disminuye en los pacientes con enfermedad leve a severa, incrementando la vida media del medicamento y el clearance de la droga disminuye linealmente. Los pacientes con distorción renal moderada y severa presentaron un incremento de 3 veces en la vida media y una disminución de un 66% a un 75% en el clearance de la droga comparando con sujetos sanos. Pacientes con hemodiálisis (n=6) a los cuales se les suministró una dosis única de 25 mg de Lenalidomida presentaron un incremento de aproximadamente 4.5 veces en la vida media y una disminución del 80% en el clearance de la droga, comparando con individuos sanos. Aproximadamente el 40% de la dosis administrada fue removida del cuerpo durante una sesión única de diálisis. Se recomienda un ajuste de la dosis inicial de REVLIMID® (Lenalidomida) en pacientes con distorción renal o severa (Cl<sub>cr</sub> < 60 mL/min) y en pacientes sometidos a diálisis. Los pacientes que padecen mieloma múltiple o insuficiencia renal leve tendrán un AUC 56% más amplia que aquellos con una función renal normal.

entorzo negativas (con sensibilidad de al menos 50mIU/ml). La primera prueba de embarazo deberá realizarse entre 10-14 días antes del tratamiento, y la segunda 24 hrs. antes de prescribir REVLIMID® (Lenalidomida). En mujeres con capacidad reproductiva, el médico deberá verificar que la prueba de embarazo sea negativa antes de dar la receta de REVLIMID® (Lenalidomida). Pacientes varones: Se desconoce si Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que están recibiendo el medicamento. Por lo tanto, los pacientes en tratamiento con REVLIMID® (Lenalidomida) deberán utilizar siempre condón de látex durante cualquier actividad sexual con mujeres con capacidad reproductiva, incluso si han sido sometidos a una vasectomía exitosa. **Una vez que empieza el tratamiento y durante las interrupciones de las dosis:** las mujeres con capacidad reproductiva deberán realizarse pruebas de embarazo personalmente durante las primeras cuatro semanas de uso, posteriormente, en mujeres con ciclos menstruales regulares deberán realizarse pruebas de embarazo cada 4 semanas. Si los ciclos menstruales son irregulares, las pruebas de embarazo deben realizarse cada 2 semanas. En caso de amenorrea, deberá realizarse prueba de embarazo y revisión ginecológica, o si existe cualquier anomalía en la prueba de embarazo o en el sangrado menstrual. El tratamiento con REVLIMID® (Lenalidomida) deberá suspenderse durante este período. El médico tratante deberá verificar la prueba de embarazo antes de prescribir o suministrar el medicamento. En todas las pacientes deben cumplirse las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo (PPE), a menos que exista evidencia contundente de que la paciente no tiene capacidad reproductiva. **Pacientes femeninos:** REVLIMID® (Lenalidomida) podrá usarse en mujeres con capacidad reproductiva únicamente cuando las pacientes CUMPLAN CON TODOS LOS REQUISITOS SIGUIENTES: • Entiende y puede responsablemente seguir las instrucciones. • Es capaz de cumplir con los requisitos de anticoncepción indispensables, pruebas de embarazo y registro, como se describe en el Programa de Prevención de Embarazo (PPE). • Ha recibido y entendido las advertencias hechas por escrito y verbalmente sobre los riesgos potenciales de utilizar REVLIMID® (Lenalidomida) durante el embarazo y de la exposición del feto a este medicamento. • Ha recibido por escrito y de manera verbal las advertencias sobre los riesgos de posibles fallos en los métodos anticonceptivos y por ello, la necesidad de utilizar dos métodos confiables de anticoncepción de manera simultánea, a menos que se utilice la abstención sexual heterosexual como método anticonceptivo. Las mujeres sexualmente maduras sin historia de histerectomía, sin colectomía bilateral o que no han sido posmenopáusicas por lo menos durante 24 meses (por ejemplo sangrado ocasional durante los últimos dos años), serán consideradas como mujeres con capacidad reproductiva. • Es necesario utilizar métodos anticonceptivos efectivos aun cuando no exista historia de embarazo, a menos que exista historia de histerectomía o si la paciente ha sido posmenopáusica durante 24 meses consecutivos, o ha presentado amenorrea durante 24 meses consecutivos. Es necesario utilizar 2 métodos anticonceptivos simultáneamente. • Entender y documentar por escrito la advertencia sobre la necesidad de utilizar dos métodos anticonceptivos efectivos, al menos 4 semanas antes de iniciar tratamiento con REVLIMID® (Lenalidomida), durante la terapia con REVLIMID® (Lenalidomida), durante períodos de interrupción de las dosis y cuatro semanas después de haber concluido el tratamiento con REVLIMID® (Lenalidomida). • Haber tenido al menos 2 pruebas de embarazo negativas (con sensibilidad de al menos 50 mIU/ml) dentro de 10-14 días y 24 horas previas al inicio de la terapia. • Si la paciente tiene entre 12 y 16 años, sus padres o tutores (legales) deberán haber leído los materiales educativos y comprometerse a cumplir con estos. Si se produce embarazo durante el tratamiento, el medicamento debe ser discontinuado inmediatamente. Bajo estas condiciones, la paciente debe ser derivada a un obstetra/ginecólogo experto en toxicidad reproductiva para evaluación y asesoramiento. No se sabe si la Lenalidomida se excreta en la leche humana. Debido a los potenciales efectos adversos en niños lactantes por la Lenalidomida, se debe tomar una decisión en cuanto a discontinuar la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta también la importancia del tratamiento para la madre. **Pacientes Masculinos:** REVLIMID® (Lenalidomida) podrá utilizarse en hombres sexualmente activos QUE CUMPLAN CON LAS SIGUIENTES CONDICIONES: • Entiende y puede seguir las instrucciones de manera confiable. • Es capaz de cumplir con las medidas anticonceptivas obligatorias apropiadas para los hombres y registro obligatorio, como se describe en el PPE. • Ha recibido y entendido, por escrito y verbalmente, las advertencias del riesgo potencial de tomar Lenalidomida y de la exposición fetal al medicamento. • Ha recibido y entendido por escrito y verbalmente las advertencias del riesgo de posibles fallos en los métodos anticonceptivos y que no se sabe si Lenalidomida se puede encontrar en semen. Ha sido instruido en que debe utilizar siempre condón de látex durante el contacto sexual con mujeres fértiles aun cuando haya sido sometido a una vasectomía exitosa. Reconoce, por escrito, entender estas precauciones y la necesidad de utilizar un condón de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres fértiles, aun si se ha efectuado una vasectomía exitosa. **11. Dosificación y administración. Mieloma Múltiple:** La dosis inicial recomendada de REVLIMID® (Lenalidomida) es de 25 mg/día vía oral, en los días 1 a 21, de ciclos repetidos de 28 días. Lenalidomida se debe ingerir oralmente aproximadamente a la misma hora cada día. Las cápsulas no deben ser abiertas, rotas o masticadas. Lenalidomida debe ser ingerida de manera completa, preferentemente con agua, con o sin alimento. La dosis recomendada de Doxetaxonas es de 40 mg/día los días 1-4, 9-12 y 17-20 de cada ciclo de 28 días durante los primeros 4 ciclos de tratamiento, posteriormente, 40 mg/día por vía oral en los días 1-4 cada 28 días. La dosis se continúa o es modificada en base a los hallazgos clínicos y de laboratorio. **12. Sobredosificación o ingesta accidental. Manifestaciones, manejo y antídoto:** No se han reportado casos de sobredosis durante los estudios clínicos. **13. Presentaciones:** • Caja con 21 cápsulas de 5 mg, color blanco, marcadas con "REV 5 mg". • Caja con 21 cápsulas de 10 mg, color azul-verde/amarillo pálido, marcadas con "REV 10 mg". • Caja con 21 cápsulas de 15 mg, color azul clariblanco, marcadas con "REV 15 mg". • Caja con 21 cápsulas de 25 mg, color blanco, marcadas con "REV 25 mg". **14. Leyenda de Protección:** Dosis: La que el médico señale. Su venta requiere receta médica. Léase instructivo anexo. No se debe al alcance de los niños. No se use en el embarazo y la lactancia, no se use en menores de 18 años. **15. Nombre del Laboratorio y Dirección:** Hecho en Suiza por: CELGENE INTERNATIONAL S.A.R.L. Route de Perreux, 1, 2017 Boudry, Suiza. Para: CELGENE EUROPE LIMITED, Morgan House, Madras Walk, Winter Berkshire, G, 41EP, Reino Unido. Acondicionado en Uruguay por: ADUM PHARMA, S.A. Ruta 8, Km 17,500 Zonamérica, Montevideo, Uruguay. Distribuido en México por: ASOFARMA DE MEXICO, S.A. DE C.V. Calz. México-Kochimilco N° 43, Col. San Lorenzo Huipulco, C.P. 14370, México, D.F. **17. Número de Registro del Medicamento, Número de Autorización de la IPP:** Reg. N° 101M2010 SSA IV No. IPP: 103300CT050656/SEP 2010

Función renal (Cl <sub>cr</sub> )	Ajustes de la dosis
Insuficiencia renal leve (60 mL/min > Cl <sub>cr</sub> => ≥ 60 mL/min)	25 mg cada 24 horas (dosis completa)
Insuficiencia renal moderada (30 mL/min =< Cl <sub>cr</sub> < 60 mL/min)	10 mg cada 24 horas*
Insuficiencia renal grave (Cl <sub>cr</sub> < 30 mL/min, no requiere diálisis)	15 mg en días alternados
Insuficiencia renal terminal (Cl <sub>cr</sub> < 30 mL/min que requiere diálisis)	15 mg 3 veces por semana después de cada diálisis

**Uso en pacientes con insuficiencia hepática:** La farmacocinética de Lenalidomida no ha sido estudiada en pacientes con alteración de la función hepática, por lo que no hay ninguna recomendación específica acerca de la dosificación. **Trombosis Venosa Profunda y Tromboembolia Pulmonar:** Pacientes con Mieloma Múltiple tratados con terapia combinada con REVLIMID® (Lenalidomida) Doxetaxona, han demostrado que estas fármacos se asocian a un mayor riesgo de Trombosis Venosa Profunda (TVP) y Tromboembolia Pulmonar (TEP). Los pacientes y sus médicos deben ser alertados en la búsqueda de síntomas y signos de tromboembolia. Los pacientes deben saber que deberán buscar atención médica si desarrollan síntomas como falta de aliento, dolor en el pecho, o edema de brazos e piernas. Se desconoce si la antiangiogénica profiláctica o los tratamientos antiplaquetarios utilizados en combinación con REVLIMID® (Lenalidomida) pudieran disminuir los riesgos de eventos tromboembólicos. La decisión de utilizar medidas profilácticas debe realizarse con precaución después de evaluar de manera individual los factores de riesgo de cada paciente.

**7. Precauciones y restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** Debido a las similitudes estructurales con Taldomida, un medicamento con conocidos efectos teratogénicos graves en humanos que pueden poner en peligro la vida del producto y a falta de suficiente información en relación con el riesgo teratogénico de REVLIMID® (Lenalidomida), su uso está contraindicado en mujeres embarazadas, susceptibles de quedar embarazadas y durante la lactancia. Está también contraindicado en mujeres fértiles que no cumplan con todos los puntos requeridos en el Programa de Prevención de Embarazo (PPE), contemplado en el Plan de Manejo de Riesgos (PMR). REVLIMID® (Lenalidomida) solo puede prescribirse por médicos registrados en el Programa de Prevención de Embarazo, conscientes del riesgo teratogénico si Lenalidomida se utiliza durante el embarazo. Es necesario que mujeres fértiles utilicen métodos de anticoncepción efectivos, al menos 4 semanas antes de iniciar tratamiento, durante la terapia con REVLIMID® (Lenalidomida), durante los períodos de interrupción de la dosis y cuatro semanas después de haber concluido el tratamiento con REVLIMID® (Lenalidomida). Es necesario utilizar métodos anticonceptivos confiables aun cuando exista historia de infertilidad, o menos que existan antecedentes de histerectomía o si la paciente es posmenopáusica por 24 meses consecutivos. Es necesario utilizar 2 métodos anticonceptivos simultáneamente, a menos que se elija la abstinencia sexual heterosexual como método de anticoncepción. En caso necesario, las mujeres fértiles deben ser enviadas a un médico calificado para establecer los métodos anticonceptivos. Mujeres sexualmente maduras sin historia de histerectomía, sin colectomía bilateral o sin menopausia por 24 meses (por ejemplo sangrado ocasional durante los últimos dos años), serán consideradas como mujeres potencialmente fértiles. **Antes de prescribir REVLIMID® (Lenalidomida)** las mujeres con capacidad reproductiva deberán tener al menos 2 pruebas de

**Esta es una extracción de la IPP Reducida, la cual puede consultar en Asofarma de México S.A. de C.V.**



CONTENIDO

**PROGRAMA EDUCATIVO**

- S1 Anemia drepanocítica y embarazo. Experiencia en el Instituto de Hematología e Inmunología, Cuba**  
*C Hernández-Padrón, O Agramonte-Llanes, ML Téllez*
- S1 Drepanocitosis en Cuba: 30 años de investigación, diagnóstico y tratamiento**  
*Carlos Hernández Padrón, Eva Svarch Guerchicoff, Olga Agramonte Llanes, Sergio Machín García, Andrea Menéndez Veitia*
- S2 Linfoma folicular: tratamiento en primera línea para pacientes con baja carga tumoral**  
*GP Agreda-Vásquez*
- S5 Uso y abuso de <sup>18</sup>F-FDG PET/CT en linfoma Hodgkin y no Hodgkin**  
*C Sánchez-Luna, J González-Díaz, J Altamirano-Ley*
- S7 Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Manifestaciones hematológicas**  
*Mary Carmen Amigo Castañeda*
- S9 Tratamiento de linfoma difuso de células grandes**  
*Agustín Avilés Miranda*
- S14 Actualización en trasplante de sangre de cordón umbilical**  
*Carlos Bachier*
- S16 Sinoviortesis química para el tratamiento de la artropatía hemofílica**  
*Roberto Bernal Lagunes*
- S18 Trasplante haploidéntico de médula ósea**  
*Javier Bolaños-Meade*
- S21 Experiencia de transfusión y hemovigilancia en México**  
*Amalia Guadalupe Bravo Lindoro*
- S23 Haemovigilance**  
*Imelda M Bromilow*
- S25 Patogénesis de síndromes mielodisplásicos: alteraciones genéticas y epigenéticas**  
*Myrna Candelaria*
- S26 Talasemia y drepanocitosis: experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez**  
*Io Daiela Castillo Martínez*
- S28 De la eficacia a la eficiencia en el programa de trasplante de células hematopoyéticas**  
*Enrique Gómez Morales*
- S30 Prevención y tratamiento de la artropatía hemofílica en rehabilitación**  
*Francisco Javier González Martínez*
- S31 Allogeneic transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors**  
*Vikas Gupta*
- S36 Therapeutic targeting of acute myeloid leukemia (AML) stem cells**  
*Mónica L Guzman*
- S37 Technical advances in the diagnosis of von Willebrand disease**  
*Catherine PM Hayward*
- S40 Thrombocytopathies: what is new**  
*Catherine PM Hayward*

- S43 Importancia de la quelación de hierro en los síndromes mielodisplásicos**  
*Carlos Roberto Hernández Pérez*
- S45 Genes que participan en la variabilidad clínica y hematológica de los síndromes drepanocíticos y las talasemias**  
*B Ibarra, A Marín, FJ Perea*
- S47 Síndrome de la plaqueta pegajosa. Revisión crítica**  
*Alejandro Lazo-Langner*
- S50 Trombocitopenia inmunitaria primaria**  
*Luis Javier Marfil Rivera*
- S52 Neoplasias mieloproliferativas: mutaciones de calreticulina**  
*Yvette Neme Yunes*
- S54 Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda CD20+ con esquema hipercvad –rituximab. Experiencia del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.**  
*Juan Fernando Perez Rocha*
- S56 El futuro de los inhibidores de JAK2**  
*Eduardo E Reynoso Gómez*
- S59 Linfoma de Hodgkin**  
*Silvia Rivas Vera*
- S60 Trombosis en el niño: experiencia en el Hospital de Pediatría Siglo XXI, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social**  
*María del Carmen Rodríguez Zepeda, Luis Juan Shum, Jorge Alfonso Martín Trejo, Karina Solís Labastida, Roberto Bernáldez Ríos*
- S62 Mechanisms and concepts that guide 5-azacytidine and decitabine treatment of myeloid malignancies**  
*Yogen Sauntharajah*
- S63 Tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS**  
*R Bernáldez-Ríos, MC Rodríguez-Zepeda, K Solís-Labastida, JA Martín-Trejo, E Gómez-Gómez, L Juan-Shum*
- S65 Guía para la atención médica de las personas supervivientes de linfoma de Hodgkin**  
*Pedro de Jesús Sobrevilla Calvo*
- S68 ¿Cómo, cuándo y a quién descontinuar el tratamiento con inhibidores de cinasa de tirosina?**  
*Elena Juventina Tuna Aguilar*
- S72 Novedades en trasplante en mieloma múltiple**  
*Jorge Vela Ojeda, Miriam A García Ruiz Esparza*

**TRABAJOS LIBRES**

**CASOS CLÍNICOS**

**PRESENTACIÓN ORAL**

- S75 474 Síndrome de Bing-Neel: una complicación rara de la macroglobulinemia de Waldenstrom**  
*SA Sánchez-Guerrero, L Guevara-Arnal, S Treon, J Castillo*

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

- S75 **387 Enfermedad relacionada con IgG4; reporte de dos casos**  
*EN Reyes-Pérez, A González-Cortés, GJ Ruiz-Argüelles*
- S76 **393 Síndrome mielodisplásico con conversión a LAM M6**  
*L Espinosa-Valdespino, E Pacheco Zavala*
- S76 **398 Linfoma Burkitt esporádico, una entidad infrecuente pero agresiva. Reporte de un caso**  
*C Rodas-Díaz, L Tovar, C Lome-Maldonado, E Tuna-Aguilar*
- S77 **408 Leucemia linfoblástica aguda secundaria en pacientes con mieloma múltiple**  
*M Audelo-Guzmán, EN Reyes-Pérez, JC Solís-Poblano, LA García-Stivalet, U Pérez-Lozano, RD Lobato-Tolama, JA Limón-Flores, JL López-Marthen, C Hernández-Brito*
- S77 **428 Linfoma cutáneo de células T similar a hidroa vacciniiforme. Presentación de un caso**  
*R Peñaloza-Ramírez, G Barranco-Lampón, MD López-Vancell, S Mendoza Ramírez, L Manola-Aguilar, J Paredes-Sánchez, J Cazarín-Barrientos*
- S78 **429 Bcgitis y PTI en infantes. Reporte de 2 casos**  
*C Galindo-Ruvalcaba, C Galindo-Calvillo, S Calvillo-Moreno, E Galindo-Calvillo*
- S78 **431 Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I, reporte de un caso y revisión de la literatura**  
*O Martínez-Villegas*
- S79 **432 Granulomatosis linfomatoide con presentación pulmonar. A propósito de un caso y revisión de la literatura**  
*JC González-Acosta, RL Tapia-García, J Pacheco-Calleros*
- S79 **438 Reporte de una serie de casos de neoplasia blástica de células dendríticas**  
*JC Torres-Flores*
- S80 **439 Linfoma faríngeo de células del manto; un caso clínico extremadamente inusual**  
*C Best-Aguilera*
- S80 **440 Mieloma múltiple asociado con derrame pleural**  
*E Pacheco-Zavala, L Espinoza-Valdespino*
- S81 **444 Plasmocitoma pulmonar como manifestación inicial de mieloma múltiple. Reporte de un caso**  
*A Aranda-Morales, LF Amador-Medina, N Ayala-Haro*
- S81 **455 Plasmocitoma cutáneo secundario a mieloma múltiple. Reporte de un caso**  
*CA Castellanos-Aguirre, IL Carrasco-Martínez*
- S82 **456 Leucemia de linfocitos grandes granulares-T con infiltración al sistema nervioso. Reporte de un caso atípico**  
*E Tuna-Aguilar, D Lacayo-Leñero, G Barrera-Lumbreras, I Galván-López, V Couary-Aguilera, G Jiménez-Santana, D Montante-Montes de Oca*
- S83 **458 Paciente con leucemia mieloide crónica en fase blástica con mutación de T1351, presentación clínica inicial con involucro a sistema nervioso central**  
*D Nolasco-Medina, OG López-Navarro, JR Labardini-Méndez*
- S83 **461 Histiocitosis de células de Langerhans en adultos, factores pronósticos y opciones terapéuticas**  
*C Rodas-Díaz, A Hernández-Company, I Lastra-German, G Agreda-Vásquez*
- S84 **463 Linfoma folicular con transformación a difuso de células grandes B; presentación de un caso, pronóstico y tratamiento**  
*A Hernández-Company, C Rodas-Díaz, G Agreda-Vásquez*
- S84 **467 Trastorno linfoproliferativo T-NK asociado con virus de Epstein Barr con comportamiento de leucemia agresiva de células NK. Reporte de un caso**  
*E Tuna-Aguilar, R Terrazas-Marín, G Barrera-Lumbreras, I Galván-López, P Couary-Aguilera, E Guadarrama-Beltrán, C Lome-Maldonado*
- S85 **476 Deficiencia del factor XII. Reporte de un caso con manifestaciones hemorrágicas graves**  
*B Sánchez-Jara, B Hernández-Sánchez, E Jiménez-Hernández, A Berges-García, MA Martínez-Martell, AN Herver-Olivares, CA Bustamante-Reyes, PR Loza-Santiagoullo, E Pedro-Matías*
- S86 **477 Hemofilia A y B adquirida en el debut de lupus eritematoso sistémico de inicio juvenil. Presentación de un caso y revisión de la literatura**  
*B Sánchez-Jara, A Torres-Jimenez, E Solís-Vallejo, M Zeferino-Cruz, A Céspedes-Cruz, E Jiménez-Hernández, A Berges-García, AL Hernández-Moreno, MA Martínez-Martell, B Hernández-Sánchez, PR Loza-Santiagoullo, E Pedro-Matías*
- S86 **478 Leucemia mielomonocítica crónica juvenil de curso indolente. Reporte de un caso y revisión de la literatura**  
*B Sánchez-Jara, E Jiménez-Hernández, A Berges-García, AL Hernández-Moreno, MA Martínez-Martell, AN Herver Olivares, CA Bustamante-Reyes, B Hernández-Sánchez, PR Loza-Santiagoullo, E Pedro-Matías*
- S87 **479 Síndrome hemofagocítico reactivo respuesta al tratamiento con protocolo HLH04. Reporte de un caso y revisión de la literatura**  
*E Jiménez-Hernández, B Sánchez-Jara, B Hernández-Sánchez, A Berges-García MA Martínez-Martell, AN Herver Olivares, PR Loza-Santiagoullo, E Pedro-Matías*
- S88 **480 Xantomas y mactrotrombocitopenia como manifestación de la sitosterolemia: reporte de un caso y revisión de la literatura**  
*A Torres-Jiménez, B Sánchez Jara, E Solís-Vallejo, M Zeferino-Cruz, A Céspedes-Cruz, E Jiménez-Hernández, A Berges-García*
- S88 **488 Leucemia linfocítica crónica secundaria a inmunodeficiencia común variable. Reporte de un caso**  
*NB Vega-Tapia, MA Jiménez-Ochoa, F Sandoval-Hermosillo, C Borjas-Gutiérrez, OM Garcés-Ruiz*
- S89 **490 Linfoma linfoblástico T como presentación de una fase blástica de leucemia granulocítica crónica**  
*U Valencia-Rocha, E Tuna, D Montante-Montes de Oca, E Salas-Torrez*
- S89 **497 Presentación atípica de reacción transfusional hemolítica aguda**  
*JG Ríos-Contreras, SA Sánchez-Guerrero, OG López-Navarro, S Barragán-Montes, JR Labardini-Méndez*
- S90 **499 Desorden linfoproliferativo postrasplante monomórfico tipo difuso de células grandes B**  
*IK Lastra-German, A Hernández-Company, C Rodas-Díaz, G Agreda-Vásquez*
- S91 **544 Síndrome de Gardner-Diamond. Reporte de un caso**

- M Audelo-Guzmán, U Pérez-Lozano, JL Ruiz-Ovalle, JA Limón-Flores, RD Lobato-Tolama
- S91 546 Linfoma de células T con recaída a tallo cerebral, después de autotrasplante. Reporte de un caso**  
G Sarmiento-Candelaria, U Pérez-Lozano, JL Ruiz-Ovalle, JA Limón-Flores, RD Lobato-Tolama
- S91 552 Anemia hemolítica autoinmune como síndrome paraneoplásico en linfoma difuso primario del sistema nervioso central**  
M Aguilar-Rodríguez, AF, Ramírez-Ibargüen S Rivas-Vera
- S92 553 Pénfigo paraneoplásico como presentación clínica de leucemia linfocítica crónica. Reporte de un caso**  
RA Martínez-Hernández
- S93 554 Púrpura trombocitopénica trombótica secundaria a linfoma TNK; asociación poco frecuente. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía**  
JM Velázquez-Figueroa
- S93 557 Neoplasia de células dendríticas blásticas plasmocitoides; una entidad con escasa descripción en México. Reporte de tres casos en una institución**  
D Lacayo-Leñero, GP Agreda-Vásquez, C Lome-Maldonado, L Viramontes-Aguilar
- S94 559 Metahemoglobinemia en un paciente pediátrico. Reporte de un caso y revisión de la literatura**  
YS García-López, AM Moreno-González, L Velázquez-Marmolejo, ID Castillo-Martínez
- S94 562 Linfoma no Hodgkin de células T hepatoesplénico**  
S Pulido-Sánchez
- S95 563 Respuesta al tratamiento con vincristina en dos pacientes con fenómeno de Kassabach Merrit (FKM) secundarios a hemangiendoteloma kaposiforme (HEK)**  
E Fernández-Sánchez, NC López-Santiago, RA Paredes-Aguilera, ML González-Pedroza, AC Monsiváis-Orozco, D Goldbard-Rochman, MG Tavera-González
- S95 564 Deterioro neurológico rápidamente progresivo asociado con linfoma intravascular**  
J Rangel-Patino, E Salas-Torrez, J Padilla-Ibarra, GP Agreda-Vásquez, C Bourlon-De los Ríos
- S96 570 Tratamiento de rituximab intravítreo por una recaída tardía de un linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central**  
J Armenta-San Sebastian, R Gutiérrez-Serdán
- S96 571 Trombocitemia esencial durante el seguimiento de un paciente con tumor neuroendocrino gástrico y anemia perniciosa**  
R Gutiérrez-Serdán, G Días-Vargas, J Armenta-San Sebastian, ME Campa-Rodríguez
- S97 572 Síndrome hemofagocítico como presentación inicial de linfoma TNK. Factores pronósticos y tratamiento**  
A Hernández-Company, C Rodas-Díaz, I Lastra-German, GP Agreda-Vásquez
- S97 576 Desorden linfoproliferativo postrasplante hepático asociado con infección por VHC y tratamiento con rituximab**  
I Lastra-German, G Agreda-Vásquez, C Rodas-Díaz, A Hernández-Company
- S98 577 Criptococosis renal en un paciente postratamiento de leucemia mieloide aguda. Reporte de un caso**  
A Molina-Jaimes, JL Álvarez-Vera, L Martínez-Hernández, J Donis-Hernández

- S98 578 Presentación de un caso de linfoma no Hodgkin de cérvix y del tercio superior de la vagina y VPH**  
J Armenta-San Sebastián, R Gutiérrez-Serdan, JM Medina-Castro
- S99 580 Trombocitopenia inmune en un paciente con síndrome de POEMS; una asociación infrecuente**  
U Valencia-Rocha, R Demichelis-Gómez, C Lome-Maldonado
- S100 581 Anemia ferropénica secundaria a tumor estromal gastrointestinal GIST**  
LO Guzmán-Chores
- S100 591 Tratamiento de un linfoma no Hodgkin MALT EC IIB en un adulto frágil con rituximab mensual por un año**  
J Armenta-San Sebastián, R Gutiérrez-Serdán, G Díaz-Vargas
- S100 592 Linfoma de Hodgkin clásico en un paciente con antecedente de linfoma de Burkitt tratado con esquema H-CVAD. Reporte de un caso**  
C Rodas-Díaz, F Pérez-Jacobo, R Demichelis, G Agreda-Vásquez
- S101 594 Trasplante autólogo linfoablativo para miastenia gravis, reporte de un caso**  
A Morales-Maravilla, C Pérez-Figueroa
- S102 595 Mieloma múltiple asociado con eosinofilia. Reporte de un caso**  
J Armenta-San Sebastián, R Gutiérrez-Serdán, E Gómez-Plata

## FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE ERITROCITOS

### PRESENTACIÓN ORAL

- S102 445 Dosis altas de dexametasona más dosis bajas de rituximab como tratamiento de primera línea en pacientes con anemia hemolítica autoinmune**  
XJ González-Leal, D Cárdenas-Araujo, R Lozano-Morales, A Vázquez-Mellado-de Larachoechea, E González-López, M Herrera-Rojas, D Gómez-Almaguer
- S103 542 Espectro mutacional de talasemia beta en población del occidente de México**  
LC Rizo-de la Torre, B Ibarra, Sánchez-López JY, CME Narváez-Verdín, VM Rentería-López, AY Torres-González, FJ Perea-Díaz
- S103 545 Identificación de tres nuevos alelos de talasemia beta en población mexicana**  
LC Rizo-de la Torre, B Ibarra, MT Magaña-Torres, JY Sánchez-López, VM Rentería-López, FJ Perea-Díaz, AF Ramírez-Ibargüen, S Rivas-Vera

### PRESENTACIÓN EN CARTEL

- S104 377 La hematología en la era de la medicina aeroespacial. Cambios sistémicos y hematológicos en el astronauta**  
N Labastida-Mercado, A Schcolnik-Cabrera
- S104 402 Requerimientos transfusionales y frecuencia de crisis de dolor en pacientes pediátricos con drepanocitosis, antes y después del tratamiento con hidroxiurea**  
MT Pompa-Garza, S Samantha Garza-Fuentes, MG González-Villarreal, AC Sandoval-González
- S105 422 Evaluación del desempeño de la hemoglobina en la evaluación de los almacenes de hierro en parejas**

**de madres y neonatos en una población de riesgo: análisis de curvas ROC**

JC Jaime-Pérez, G García-Arellano, N Méndez-Ramírez, O González-Llano, JL Herrera-Garza, LJ Marfil-Rivera, D Gómez-Almaguer

- S105 549 Genotipos y fenotipos de talasemia alfa en pacientes con microcitosis del occidente de México**  
LE De la Cruz-Salcedo, B Ibarra, LC Rizo de la Torre, A González-Mercado, JY Sánchez-López, CL Hartevelde, FJ Perea Díaz

- S106 587 Frecuencia de las esferocitosis hereditarias en pacientes pediátricos en el Hospital General Centro Médico La Raza**

S Reyes-Huesca, N Carpio-Mireles, P Ramos-Náñez, A Huerta-Escalante, F Zarza Muñoz, MR Álvarez-Galán, NN Núñez-Villegas

**GAMAPATÍAS MONOCLONALES**

**PRESENTACIÓN ORAL**

- S107 496 Menor supervivencia en pacientes jóvenes con mieloma múltiple**

L Tarín-Arzaga, D Arredondo-Campos, O Martínez-González, X González-Leal, D Gómez-Almaguer

- S107 506 Resultados provisionales de aspire, un estudio fase 3 de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) versus lenalidomida y dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma múltiple recaído (MMR)**

Ruben Niesvizky, A Keith Stewart, S Vincent Rajkumar, Meletios A Dimopoulos, Tamás Masszi, Ivan Špička, Albert Oriol, Roman Hájek, Laura Rosiñol, David S Siegel, Georgi G Mihaylov, Vesselina Goranova-Marinova, Péter Rajnics, Aleksandr Suvorov, Andrzej J Jakubowiak, Jesús F San-Miguel, Heinz Ludwig, Naseem Zojwalla, Margaret Tonda, Xinqun Yang, Philippe Moreau, Antonio Palumbo

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

- S108 385 El carfilzomib a dosis bajas indujo una importante reducción de los síntomas y desaparición de la paraproteinemia en una paciente con mieloma múltiple multitratada y resistente a lenalidomida-bortezomib-dexametasona**

GJ Ruiz-Delgado, M Vallejo-Villalobos, S Galindo-Becerra, CJ Ruiz-Argüelles

- S108 392 Calidad de vida y satisfacción en pacientes con mieloma múltiple tratados en un hospital de tercer nivel**

C Miranda-Ruvalcaba, RC Albores-Arguijo, LB Aguilar-López, C Borjas-Gutiérrez, L Balderas-Peña, AH Nava-Zavala, B Rubio-Jurado

- S109 411 Macroglobulinemia de Waldenstrom. Resultados de 15 años en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE)**

SM Ortiz-Zepeda, AS García-Camacho, A Gómez-Rosas, MA López-Hernández, M Alvarado-Ibarra, JL Álvarez-Vera

- S109 494 Ciclofosfamida, dexametasona y talidomida vs esquema con bortezomib como tratamiento de inducción en mieloma múltiple**

L Tarín-Arzaga, D Arredondo-Campos, O Martínez-González, X González-Leal, D Gómez-Almaguer

**HEMATOPOYESIS**

**PRESENTACIÓN ORAL**

- S110 442 Casiopeína III-EA como agente de eliminación preferencial de células primitivas de leucemias mieloides**

S Centeno-Llanos, D Moreno-Lorenzana, M Sandoval-Esquivel, M Ayala-Sánchez, H Torres, L Ruiz-Azuara, ME Bravo-Gómez, H Mayani, A Chávez-González

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

- S111 396 Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Experiencia en los últimos cinco años en el CMN 20 de Noviembre**

MA López-Hernández, M Alvarado-Ibarra, JL Álvarez-Vera, SM Ortiz-Zepeda

- S111 530 Morbilidad y cuidados paliativos en pacientes con mieloptisis**

C Vargas-Serafín, M Bourlón-de los Ríos, F Armillas-Canseco, C Bourlón-de los Ríos

**HEMOSTASIA Y TROMBOSIS**

**PRESENTACIÓN ORAL**

- S112 536 La generación de trombina en pacientes con trombofilia primaria**

AI González-Moncada, H Luna-Záizar, AR Jaloma-Cruz, C Borjas-Gutiérrez, MGZ Padilla-Romo, EL Padilla-López

- S113 541 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con hemofilia severa. Experiencia en el Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho**

U Pérez-Lozano, PC, Soriano-Orozco, JL Ruiz-Ovalle, P González-Mata, JA Limón-Flores, RD Lobato-Tolama

- S113 560 Factores predictores de cronicidad en trombocitopenia primaria inmune**

A Cruz-Blanquel

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

- S114 386 Estudio anatomopatológico de tromboembolia pulmonar, de 2005 a 2013**

B Rubio-Jurado, RC Albores-Arguijo, G Tavarez-Macías, T Plasencia-Ortiz, J Huerta-Hernández, AH Nava-Zavala

- S114 399 Respuesta de tratamientos de primera y segunda línea en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria de reciente diagnóstico en CMNO**

L Espinosa-Valdespino, RC Albores-Arguijo, OM Garcés-Ruiz, A Vega-Ruiz, AH Nava-Zavala, B Rubio-Jurado

- S115 421 Experiencia con síndrome de Evans en un centro académico de referencia y revisión corta de la literatura**

JC Jaime-Pérez, JL Herrera-Garza, LJ Marfil-Rivera, N Méndez-Ramírez, ON López-Razo, LN Guerra-Leal, D Gómez-Almaguer

- S115 430 Rivaroxabán en tratamiento inicial y prevención secundaria de trombosis**

G Campos-Cabrera, V Campos-Cabrera, S Campos-Cabrera, JL Campos-Villagómez



- S116 462 Frecuencia alélica de antígenos plaquetarios en una muestra de sujetos no relacionados**  
*O Martínez-Villegas*
- S116 498 Frecuencia de las inversiones del intrón 1 y 22 del gen del factor VIII en pacientes hemofílicos severos en una población del noreste de México**  
*MM Corolla-Salinas*
- S116 512 Calidad de vida en hemofilia en una población pediátrica afiliada al Seguro Popular**  
*M Cantú-Moreno, L Villarreal-Martínez, O González-Llano, C Mancías-Guerra, M Corolla-Salinas, E Santacruz-Esparza*
- S117 531 Determinación de los factores de coagulación como marcadores biológicos del síndrome de fragilidad en el adulto mayor**  
*G Balderas-Florido, C Zavala-Hernández, E Maldonado-Reyes, VM Gómez-Ávila, ML Gómez-Muñoz, ML Gutiérrez-Márquez, E Ángeles-Martínez, E Hernández-Zamora, RTéllez-Gastélum, E Rosales-Cruz*
- S117 561 Trombofilia y trombosis en niños: experiencia clínica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, del periodo de 2008 a 2013**  
*J Mejía-Martínez, I Castillo-Martínez, A Moreno-González, B López-Martínez, I Parra-Ortega, L Velázquez-Marmolejo*

**LEUCEMIAS AGUDAS**

**PRESENTACIÓN ORAL**

- S118 394 ¿Tiene impacto en el destino de los enfermos con leucemia aguda, la administración retardada del programa de neutropenia febril de alto riesgo?**  
*M Alvarado-Ibarra, M López-Hernández, JL Álvarez-Vera, SM Ortiz-Zepeda, L Lieng-Chang*
- S119 400 Leucemia aguda linfoblástica en pacientes mayores de 35 años. Resultados terapéuticos en una sola institución**  
*MA López-Hernández, X Cota-Rangel, M Alvarado-Ibarra, JL Álvarez-Vera, SM Ortiz-Zepeda*
- S119 413 Incidencia de los transcritos E1A2/E1A3 Y B2A2/B3A2 DE BCR-ABL en pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) de novo**  
*RM Arana-Trejo, G Ignacio Ibarra, R Amador Sánchez, J Cruz Rico, JC Solís Poblano, I Saldívar Saldaña, Y Lugo, A Artristian, LO Guzmán-Chores, OJ Pérez, L Solís Anaya, Mónica Tejeda, LG Silva Michel*
- S120 416 La alta expresión de MIR-24 es asociada con la pobre sobrevida de los pacientes con leucemia aguda**  
*J Organista-Nava, Y Gómez-Gómez, MV Saavedra-Herrera, B Illades-Aguilar, AB Rivera-Ramírez, L del C Alarco-Romero, JG Muñoz-Camacho, MA Leyva-Vázquez*
- S120 418 Prevalencia de polifarmacia y sus consecuencias en pacientes con patología hematológica**  
*M Alvarado-Ibarra*
- S121 420 Resultados perinatales y maternos en el embarazo complicado con leucemia; experiencia del Instituto Nacional de Perinatología**  
*GI Barranco-Lampón, S Vargas-Trujillo, RV Merodio-Anguiano, EA Cruz-Cruz, N Mancilla-Pérez, G Aceves-Castillo, CO Ramos-Peñañiel, J Collazo-Jaloma*
- S121 449 Mortalidad asociada a hemocultivos positivos**

- a Stenotrophomonas maltophilia en pacientes del CMN 20 de Noviembre**  
*JL Álvarez-Vera, M Alvarado-Ibarra, MA López-Hernández, M Ortiz-Zepeda, C Aguilar-Andrade, O Salazar-Ramírez*
- S122 471 Descripción de las alteraciones genéticas y moleculares encontradas en una población de adultos con leucemia mieloide aguda**  
*D Lacayo-Leñero, E Crespo-Solís, R Demichelis-Gómez, MI Tussió-Luna, MT Tussió-Luna, Y Segura-Kato, M Cerillo-Hinojosa, A Rosas-López, P Guzmán-Urbe*
- S122 475 Flag con fludarabina vía oral como tratamiento de rescate en leucemia linfocítica aguda o mieloide aguda en recaída o refractaria**  
*R Demichelis-Gómez, E Crespo-Solís, F Pérez-Jacobo, U Valencia-Rocha, A Rosas-López, P Guzmán-Urbe*
- S123 529 Supervivencia de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de linaje T comparado con LLA-B con el protocolo Dana Farber 00-01**  
*E Jiménez-Hernández, AN Herver-Olivares, JW Aguilera-Caldera, B Sánchez-Jara, A Berges-García, O Martínez-Villegas, HM Tiznado-García, X García-Jiménez, J Arellano-Galindo, VC Bekker-Mendez, MT Ramos-Cervantes, NN Núñez-Villegas, B Hernández-Sánchez, P Loza-Santiagoullo, E Pedro-Matías, JM Mejía-Aranguré*

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

- S123 383 Cariotipo molecular y citometría de flujo en el análisis de las aneuploidías de pacientes con leucemias**  
*E Galo-Hooker, B Pérez-Romano, V Reyes-Núñez, J Garcés-Eisele, A Ruiz-Argüelles*
- S124 403 Factores de riesgo para desarrollar hemorragia durante la terapia de inducción a la remisión en la leucemia promielocítica aguda**  
*A Palacios-Ramos, C Borjas-Gutiérrez, O Garcés-Ruiz, L Aguilar-López, B Rubio-Jurado, A Vega-Ruiz*
- S124 419 Polimorfismos en el gen 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa y receptor de folato reducido en leucemia linfoblástica aguda**  
*Y Gómez-Gómez, F Villanueva-Flores, JS Estrada-Brito, J Organista-Nava, MA Leyva-Vázquez, MV Saavedra-Herrera, AB Rivera-Ramírez, MA Jiménez-López, S del M Díaz-González, E Ibarra-Sierra, MO Osorio-Peralta, S Reyes-Navarrete, JG Muñoz-Camacho*
- S125 427 Destino de pacientes con leucemia mieloide aguda secundaria a síndrome mielodisplásico**  
*M Alvarado-Ibarra, JA De la Peña-Celaya, MA López-Hernández, JL Álvarez-Vera, SM Ortiz Zepeda*
- S126 435 Enfermedad residual mínima al final de la inducción a la remisión evaluada por citometría de flujo y su asociación con la supervivencia libre de leucemia en niños y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda tratada con el esquema institucional HGO 2008**  
*C Best-Aguilera, N Padilla-Durón, A Robles-Rodríguez, A Lomelí-Guerrero, Y Fernández-Figueroa, M Rojas-Sotelo, G Pérez-Escamilla, D Pérez-Banuet-Saucedo, K Orozco-Jiménez, C López-Sánchez, F Michel-Viniegra, J Lozano-Valdivia*
- S126 436 Enfermedad residual mínima al final de la inducción a la remisión evaluada por citometría de flujo y**

- su asociación con la supervivencia libre de leucemia en adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda tratada con el esquema institucional HGO 2008  
*C Best-Aguilera, A Robles-Rodríguez, N Padilla-Durón, ALomelí-Guerrero, Y Fernández-Figueroa, M Rojas-Sotelo, G Pérez-Escamilla, D Pérez-Banuet-Saucedo, K Orozco-Jiménez, C López-Sánchez, F Michel-Viniegra, J Lozano-Valdivia*
- S126 437 Enfermedad residual mínima al final de la inducción a la remisión evaluada por citometría de flujo y su relación con la supervivencia libre de leucemia en una cohorte pediátrica con leucemia linfoblástica aguda tratada con el esquema institucional HGO 2008**  
*C Best-Aguilera*
- S127 441 Alteraciones citogenéticas en pacientes con leucemia aguda mieloblástica del periodo enero 2009 a diciembre 2014 en el centro oncológico estatal ISSEMYM**  
*A Alcántara-Fonseca, G Díaz-Vargas, R Gutiérrez-Serdán, Isabel F Vásquez Manzano, L Nájera-Sánchez, L Durán-Cruz, R Espinoza-Zamora, Carrión-Hernández*
- S128 454 Neoplasias hematológicas en adolescentes en el Instituto Nacional de Cancerología**  
*JC Torres-Flores, N Zapata-Canto, E Cervera-Ceballos, JR Labardini-Méndez, JR Espinoza-Zamora, M Candelaria, IL Carrasco-Martínez*
- S128 469 Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blástica; una entidad escasamente descrita en México. Reporte de tres casos en una institución**  
*D Lacayo-Leñero, GP Agreda-Vásquez, C Lome-Maldonado, L Viramontes-Aguilar*
- S129 487 Selección e identificación de micrnas que discriminan leucemias agudas**  
*M Cisneros-Villanueva, MA Leyva-Vázquez, O Del Moral-Hernández, E Castañeda-Saucedo, O Peralta-Zaragoza, MV Saavedra-Herrera, AB Rivera-Ramírez, VH Garzón-Barrientos*
- S129 508 Valor pronóstico de las punciones lumbares traumáticas en niños con leucemia linfoblástica sin SNC1**  
*E Santacruz-Esparza, M Cantú-Moreno, M Corolla-Salinas, L Villarreal-Martínez, L Rodríguez-Romo, O González-Llano, C Mancías-Guerra, D Gómez-Almaguer*
- S130 511 El casna inhibe selectivamente la proliferación de las células leucémicas WEHI-3GFP en un cocultivo con células hematopoyéticas normales de médula ósea**  
*A López-García, E Ledesma-Martínez, I Aguiñiga-Sánchez, B Weiss-Steider, E Santiago-Osorio*
- S130 520 Detección de marcadores tumorales como fortalecimiento en el diagnóstico de leucemias agudas y crónicas**  
*R Cerón-Maldonado, A Martínez-Tovar, I Mendoza-Salas, AI García-Laguna, A De la Cruz-Rosas, El Miranda-Peralta, E Rozen-Fuller, J Collazo-Jaloma, JJ Kassack-Ipiña, CO Ramos-Peñañiel, A Martínez-Herrera, I Olarte-Carrillo*
- S131 525 Detección de la proteína GP-P170 por medio de Western blot en líneas celulares leucémicas**  
*A García-Luna, I Olarte-Carrillo, I Mendoza-Salas, A De la Cruz-Rosas, R Cerón-Maldonado, El Miranda-Peralta, E Rozen-Fuller, J Collazo-Jaloma, JJ Kassack-Ipiña, CO Ramos-Peñañiel, A Martínez-Tovar*
- S131 527 Frecuencia del polimorfismo C3435T y 421T de los genes ABCB1 y ABCG2 en líneas celulares hematológicas y en pacientes con LLA**  
*I Olarte-Carrillo, CO Ramos-Pañañiel, El Miranda-Peralta, I Mendoza-Salas, R Cerón-Maldonado, AI García-Laguna, A De la Cruz-Rosas, J Collazo-Jaloma, E Rozen-Fuller, JJ Kassack-Ipiña, A Martínez-Tovar*
- S132 528 Gérmenes más comúnmente aislados en pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia con leucemias agudas**  
*E Jiménez-Hernández, B Hernández-Sánchez, MS Méndez-Tovar, B Sánchez-Jara, O Martínez-Villegas, N Núñez-Villegas, H Tiznado-García, AL Hernández-Moreno, G Fernández-Castillo, R Pérez-Casillas, P Loza-Santiagoullo, E Pedro-Matías, A Martínez-Martell, A Herver-Olivares, CA Bustamante-Reyes, J Arellano Galindo, X García-Jiménez, JM Mejía-Arangur*
- S132 533 Identificación de pacientes con leucemia aguda linfoblástica por citometría de flujo, cariotipo, fish, PCR multiplex y RT-PCR en tiempo real en el Hospital Infantil Teletón de Oncología**  
*KL Carrasco-Colin, BJ Jarquín-Ramírez, N Rivera-Sánchez, V Ramos-Solis, F Morales-Mandujano, V Ortíz-Gálvez, SA Garay-Sánchez, MP Cubria-Juárez, D Aguilar-Escobar, G Escamilla-Asiain, L Vega-Vega, O Vázquez-Mena*
- S133 567 Citometría de flujo multiparamétrica (CFM): plataforma euroflow y su implementación en el diagnóstico de neoplasias hematológicas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)**  
*AE Hernández-Alcántara, MA Alfaro, A Juárez-Nicolás, BA Ochoa-Robledo, S Rivas-Vera, JL Aguilar-Ponce, SA Sánchez-Guerrero*
- S133 588 Fenotipos inmonológicos de leucemia aguda infantil en Guerrero**  
*MV Saavedra-Herrera*
- S134 589 Factores que predicen la recaída a sistema nervioso central en niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda**  
*JM Mejía-Arangur*
- S134 590 La desnutrición como factor pronóstico de muerte temprana en niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda durante las fases de inducción a la remisión y de consolidación**  
*JM Mejía-Arangur, A Fajardo-Gutiérrez, JC Núñez-Enríquez, J Flores-Lujano, A Medina-Sanson, E Jiménez-Hernández, V Bolea-Murga, RM Espinosa-Elisondo, R Amador-Sánchez, JG Peñaloza-González, J De Diego Flores-Chapa, N Reyes-Zepeda, MC Rodríguez-Zepeda, JR Torres-Nava, N Núñez-Villegas, MM Velázquez-Aviña*
- S135 597 Frecuencia de marcadores aberrantes en inmunofenotipos de leucemias linfoblásticas agudas de precursores B de novo en pacientes pediátricos en el Hospital General Centro Médico La Raza (HGCMNR)**  
*JW Aguilera-Caldera*

**LEUCEMIAS CRÓNICAS**

**PRESENTACIÓN ORAL**

- S136 446 Variantes de susceptibilidad genética para leucemia linfocítica crónica en mexicanos mestizos**

- A Hernández-Caballero, AA Arellano-Llamas, J Cruz-Rico, J Vela Ojeda, E Tuna-Aguilar, A Aguayo-González, MP Oropeza-Martínez, LA Montiel-Cervantes, L Solís Anaya, S Canizales-Quinteros, AS Majluf-Cruz
- S136 523 Impacto en la supervivencia de la respuesta citogenética en pacientes con LMC-FC, evaluada por FISH en el INCMNSZ**  
C Bourlón-de los Ríos, C Hernández-Mata, C Vargas-Serafín, M Bourlón-de los Ríos, E Tuna-Aguilar, A Aguayo-González
- S137 547 Adherencia terapéutica en pacientes mexicanos con leucemia mieloide crónica**  
G Corchado-Salgado, JE Cortés-Franco, M Arteaga, I García-González

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

- S137 374 Prevalencia de linfocitosis monoclonal de células B en familiares de pacientes con leucemia linfocítica crónica esporádica, Medellín 2013-2014**  
P Jaramillo-Arbelaiz, C Franco-Alzate, J Rendón-Henao, J Torres-Hernández, R Villegas-Gracia
- S138 405 Estudio de anomalías cromosómicas adicionales en leucemia mieloide crónica**  
VA Pérez-Contreras, M Monares-Juárez, C Alonso-Muñoz, C Cortés-Penagos
- S138 447 Presentación clínica y tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en cuatro hospitales del Distrito Federal**  
A Hernández-Caballero, AA Arellano-Llamas, J Vela-Ojeda, J Cruz-Rico, E Tuna-Aguilar, A Aguayo-González, MP Oropeza-Martínez, L Solís-Anaya, AS Majluf-Cruz
- S139 472 Influencia de la edad y las comorbilidades en el tratamiento con mesilato de imatinib en leucemia mieloide crónica**  
E Tuna-Aguilar, R Terrazas-Marín, F Pérez-Jacobo, G Barrera-Lumbreras, I Galván-López, P Couary-Aguilera, E Guadarrama-Beltrán, R Saldaña-López, A Aguayo-González
- S139 483 Factores pronósticos de respuesta hematológica y supervivencia en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase blástica: experiencia en un solo centro**  
F Pérez-Jacobo, E Tuna-Aguilar, R Demichelis-Gómez, E Crespo-Solís, U Valencia-Rocha, X López-Karpovitch, F Pérez-Jacobo
- S140 492 Frecuencia de genes de resistencia a multidro-gas y antígenos testiculares de cáncer en leucemia mieloide crónica en pacientes de novo y tratados con imatinib**  
I Mendoza-Salas, I Ollarte-Carrillo, C Ramos-Peñañiel, E Rozen-Fuller, J Kassack-Ipiña, J Collazo-Jaloma, E Miranda-Peralta, E Ramón-Gallegos, A Martínez-Tovar
- S141 503 Eficacia del incremento de la dosis de imatinib en la respuesta molecular subóptima en la fase crónica de la leucemia mieloide crónica**  
C Best-Aguilera
- S141 534 Evaluación del perfil proteico (proteoma) en médula ósea en forma basal, 3 y 6 meses posteriores al uso de nilotinib en paciente con leucemia mieloide crónica (LMC). Reporte preliminar**  
L Villela

**LINFOMAS**

**PRESENTACIÓN ORAL**

- S141 390 Metaanálisis del índice linfocito/monocito (L/M) como biomarcador predictivo de sobrevida en pacientes con linfoma difuso de células grande B (LDCGB)**  
L Villela
- S142 433 Efecto oncolítico del virus de Newcastle en células de linfoma difuso de células grandes B humanas**  
D Sánchez-Castro, E Vadillo-Rosado, RE Sarmiento-Silva, R Pelayo-Camacho, L Núñez-Ochoa, LA Medina-Velázquez, G Cesarman-Maus
- S142 450 ¿Es el PET-CT de utilidad en la valoración de la respuesta inicial en pacientes con linfoma de Hodgkin?**  
D Gómez-Almaguer, PE Rivas-García, EE González-López, CH Gutiérrez-Aguirre, OG Cantú-Rodríguez
- S143 453 Ciclofosfamida, gemcitabina y vinorelbina como terapia de rescate en pacientes con linfoma de Hodgkin refractario o en recaída, previo a trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Experiencia de un solo centro**  
D Cárdenas-Araujo, XJ González-Leal, EE González-López, D Gómez-Almaguer
- S144 575 Evaluación del daño pulmonar posterior a bleomicina-brentuximab vedotin**  
JA Hernández-Hernández, RC López-Sánchez, JA Martínez-Cardona, A Aranda Gutiérrez, JG Herrera-Gamboa, LM Villela-Martínez
- S144 585 Linfoma anaplásico primario cutáneo (LAPC): una variedad poco frecuente de linfomas T**  
A Ramírez-Ibarguén, BL Acosta-Maldonado, S Rivas-Vera

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

- S145 375 Frecuencia y variedades de linfomas en un hospital de concentración público mexicano de tercer nivel**  
DG Cruz-Contreras, EN Reyes-Pérez, A Limón-Flores, AV Mendoza-García, CT Gutiérrez-Quiróz, MA Pérez-Corro, CO Castillo-Canto, D Díaz-Martínez
- S145 425 Frecuencia de linfomas primarios de tiroides en la población del Hospital General de México durante los años 2000-2010**  
R Peñaloza-Ramírez, López-Vancell, E Carrera-González, GI Barranco-Lampón
- S146 448 Linfoma de Hodgkin asociado a viremia de Epstein Barr virus al diagnóstico**  
V Salinas-Rojas, EE Reynoso-Gómez, D Marín-Hernández, A Zárate-Osorno, F García-Rodríguez
- S146 493 Inhibición de la vía canónica y no canónica de NF-kb; mecanismo de acción de la proteína quimérica OMPC-CD154 en la inhibición de proliferación e inducción de apoptosis en líneas celulares de linfoma no Hodgkin**  
M Morales-Martínez, G Pantoja-Escobar, G Vega-Paredes, H Mayani-Viveros, S Huerta-Yepez, MI Vega
- S147 495 Actividad citotóxica de la proteína anti-CD20-IFN-ALFA en clonas resistentes a rituximab y su sinergismo con la quimioterapia**  
L Franco-Cea, G Vega-Paredes, H Mayani-Viveros, S Huerta-Yepez, MI Vega

- S147 500 Inhibición de la proliferación y sensibilización a la quimioterapia en líneas celulares de linfoma no-Hodgkin mediante el tratamiento con el inhibidor de KLF4 Kenpaullone**  
*M Montecillo-Aguado*
- S148 502 Dosis intermedias de metotrexate como tratamiento de linfoma cutáneo de células T avanzado**  
*C Best-Aguilera, A Robles-Rodríguez, A Lomeli-Guerrero, Y Fernández-Figueroa, G Pérez-Escamilla, D Pérez Banuet-Saucedo, K Orozco-Jiménez, C López-Sánchez, M Rojas-Sotelo*
- S148 507 ABVD en linfoma de Hodgkin clásico: experiencia en una institución**  
*CA Anzures-Barrera, GP Agreda-Vásquez*
- S149 539 Comparación los diferentes tratamientos de segunda línea en linfoma de Hodgkin**  
*CJ Maldonado-López*

**MEDICINA TRANSFUSIONAL**

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

- S149 465 Determinación de sobrecarga de hierro en neonatos politransfundidos en la unidad de Cuidados Intensivos del Hospital José Eleuterio González**  
*A López, O González-Llano, D Gómez-Almaguer, Madia Corolla, Eugenio Santacruz, Marcela Cantú, Laura Villarreal, C Mancías-Guerra*
- S150 470 El linfocito T regulador en el paciente oncológico aloinmunizado contra antígenos eritrocitarios: estudio piloto**  
*F Mercado-Del-Ángel, SA Sánchez-Guerrero, AE Hernández-Alcántara*

**NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS**

**PRESENTACIÓN ORAL**

- S150 379 El perfil de las mutaciones de los genes de JAK2, MPL y CALR en pacientes mexicanos con neoplasias mieloproliferativas cromosoma filadelfia negativas**  
*N Labastida-Mercado, S Galindo-Becerra, J Garcés-Eisele, P Colunga-Pedraza, V Guzmán-Olvera, V Reyes-Núñez, GJ Ruiz-Delgado, GJ Ruiz-Argüelles*

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

- S151 452 El uso de los criterios diagnósticos OMS 2008 para el diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas bcr-abl negativas en la práctica clínica**  
*RE Lozano-Morales, XJ González-Leal, D Cárdenas-Araujo, D Gómez-Almaguer*

**TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS**

**PRESENTACIÓN ORAL**

- S152 380 La evolución de los pacientes trasplantados con células madre hematopoyéticas, quienes requirieron estancia en una unidad de Cuidados Intensivos: experiencia de una sola institución**

- S Galindo-Becerra, N Labastida-Mercado, J Rosales-Padrón, J García-Chávez, E Soto-Vega, L Rivadeneira-Espinoza, D Fernández-Lara, M Domínguez-Cid, J Anthon-Méndez, D Arizpe-Bravo, GJ Ruiz-Delgado, GJ Ruiz-Argüelles*

- S152 381 Trasplante de células hematopoyéticas autólogas sin criopreservar en Latinoamérica: experiencia multicéntrica en 268 pacientes con mieloma múltiple o linfoma. Un estudio del grupo latinoamericano de trasplantes de médula ósea (LABMT)**

- AJ Karduss-Urueta, GJ Ruiz-Argüelles, R Pérez, GJ Ruiz-Delgado, MA Cardona, N Labastida-Mercado, LR Gómez, S Galindo-Becerra, P Reyes, AJ Jiménez*

- S153 417 Frecuencia de antígenos leucocitarios humanos A, B, CW, DQB1 y DRB1 en una población del norte del país**

- MC Mancías-Guerra, JE Ríos-Solís, O González-Llano, CH Gutiérrez-Aguirre, O Cantú-Rodríguez, RM Cerda-Flores, A Garza-Bedolla, NR Morales-Mancillas, GC Aguirre-Fernández, KL Osorno-Rodríguez, TL Orizaga-Quiroga, DM Pérez-Garza, D Gómez-Almaguer*

- S153 426 Autotrasplante de células hematopoyéticas ambulatorio no mieloablativo en diabetes mellitus tipo 1**  
*OG Cantú-Rodríguez, F Lavalle-González, MA Herrera-Rojas, CH Gutiérrez-Aguirre, C Mancías-Guerra, JC Jaime-Pérez, O González-Llano, DM Pérez-Garza, A Zapata-Garrido, JZ Villarreal-Pérez, D Gómez-Almaguer*

- S154 451 Uso de ciclofosfamida postrasplante haploidéntico en patología hematológica pediátrica**  
*O González-Llano, ER Marcos-Ramírez, AC Ramírez-Cázares, EE González-López, GJ Ruiz-Argüelles, GJ Ruiz-Delgado, S Galindo-Becerra, D Gómez-Almaguer*

- S155 509 Las células troncales hematopoyéticas movilizadas con caseinato de sodio inducen sobrevida después de un segundo trasplante en ratones Balb/c**  
*LI Poblano-Pérez, E Ledesma-Martínez, I Aguiñiga-Sánchez, E Santiago-Osorio E*

**PRESENTACIÓN EN CARTEL**

- S155 378 Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas con esquema de acondicionamiento de intensidad reducida para pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en la era del eculizumab: la experiencia mexicana**  
*A Schcolnik-Cabrera, N Labastida-Mercado, S Galindo-Becerra, D Gómez-Almaguer, M Herrera-Rojas, GJ Ruiz-Delgado, GJ Ruiz-Argüelles*

- S156 384 Las publicaciones de autores latinoamericanos sobre trasplante de médula ósea. Un estudio del grupo latinoamericano de trasplantes de médula ósea (LABMT)**

- N Labastida-Mercado, A de Souza-Carmino, GJ Ruiz-Argüelles, R Pasquini, LF Bouzas, A Seber, LS Galindo-Becerra, D Gómez-Almaguer, J Jaime-Fagundo, R Gabus, M Nese, G Dufor, AJ Karduss-Urueta, V Abello-Polo, G Jaimovich*

- S156 391 La globulina anti timocito debe ser parte del régimen de acondicionamiento en el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de sangre**



- periférica en anemia aplásica severa. La experiencia multicéntrica de Latinoamérica**  
*AL Vázquez-Mellado, D Gómez-Almaguer, JR Navarro-Cabrera, V Abello-Polo, J Vela-Ojeda, A Karduss-Aurueta, A Bustinza-Álvarez, JC Jaime-Pérez, CH Gutiérrez-Aguirre, E Pedraza-Mesa, C Rosales-Oliveros, S Becerra-Galindo, N Labastida-Mercado, MA Herrera-Rojas, MM Gamboa-Alonso, E Hernández-Maldonado, M Paz-Infanzón, G Rodríguez-González, MA García-Ruiz, GJ Ruiz-Arguelles*
- S157 395 Sobrevida libre de progresión y sobrevida global en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células madre progenitoras hematopoyéticas con esquemas de acondicionamiento alternos a melfalán endovenoso**  
*M Alvarado-Ibarra, E Ramos-León, MA López-Hernández, SM Ortiz-Zepeda, JL Álvarez-Vera*
- S157 401 Experiencia y resultados del TCPH en Pediatría en un hospital de tercer nivel**  
*MT Pompa-Garza, MA Ríos-Acosta, MG González-Villarreal*
- S158 414 Utilidad del trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con LMA sin donador compatible**  
*CH Gutiérrez-Aguirre, F De la Garza-Salazar, XJ González-Leal, MA Herrera-Rojas, OG Cantú-Rodríguez, O González-Llano, JC Jaime-Pérez, C Mancías-Guerra, D Gómez-Almaguer*
- S158 415 Comparación de esquemas para movilización de células hematopoyéticas para trasplante autólogo en pacientes con linfoma**  
*CH Gutiérrez-Aguirre, F De la Garza-Salazar, XJ González-Leal, O Cantú-Rodríguez, O González-Llano, JC Jaime-Pérez, C Mancías-Guerra, D Gómez-Almaguer*
- S159 491 Factores asociados a complicaciones en inducción en pacientes**  
*MG González-Villarreal, EG Leija-López, AC Sandoval-González, MT Pompa-Garza, T Muñiz-Ronquillo*
- S159 505 Factores relacionados con el número de CD34 cosechados en sangre periférica de donadores sanos**  
*EE González-López, A Vázquez-Mellado, ER Marcos-Ramírez, PE Rivas-García, D Gómez-Almaguer*
- S160 516 Niveles de la proteína MDR-1 (ABC-B1) en diferentes tipos de líneas celulares hematológicas**  
*A De la Cruz-Rosas, I Olarte-Carrillo, I Mendoza-Salas, AI García-Laguna, R Cerón-Maldonado, El Miranda-Peralta, E Rozen-Fuller, J Collazo-Jaloma, JJ Kassack-Ipiña, CO Ramos-Peñafiel, G Palmeros-Morgado, A Martínez-Tovar*
- S160 517 Utilidad de las células nucleadas totales de médula ósea autóloga en el tratamiento del niño con espectro autista**  
*L Villarreal-Martínez, MC Mancías-Guerra, O González-Llano, CM Mancías-Guerra, E Saucedo-Uribe, NR Morales-Mancillas, KL Osorno-Rodríguez, A Garza-Bedolla, GC Aguirre-Fernández, F Guzmán-Gallardo, LN Rodríguez-Romo, CH Gutiérrez-Aguirre, O Cantú-Rodríguez, D Gómez-Almaguer*
- S161 521 Importancia del uso de biomarcadores inflamatorios en la movilización y en el desarrollo de la EICH**  
*A Gutiérrez-Hoya, AL Carbajal-Rivero, IC Navarro-Hernández, R López-Santiago, J Vela-Ojeda, L Montiel-Cervantes, O Rodríguez-Cortés, V Rosales-García, V Paredes-Cervantes, R Flores-Mejía, M Moreno-Laífont*
- S161 538 Identificación de infecciones bacterianas en paciente con mieloma múltiple (MM) en la fase preinjerto de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TAUCPH)**  
*BL Acosta-Maldonado, MA Alfaro, JM Velázquez-Figueroa, LM Saldaña-Valero, S Rivas-Vera*
- S162 586 Impacto de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con linfoma no Hodgkin**  
*MA Alfaro, BL Acosta-Maldonado, V Valencia-Carlo, LM Valero-Saldaña*

#### Nota

El contenido de este Suplemento se transcribe tal como se recibió por parte de sus autores, razón por la que los editores no son responsables de las fallas u omisiones de ningún tipo.

#### Notice

The contents of this Supplement have been printed directly from the abstracts prepared by the authors. Accordingly, the editor and the printer are not responsible for the contents mistakes, misspellings or other errors.



### Anemia drepanocítica y embarazo. Experiencia en el Instituto de Hematología e Inmunología, Cuba

C Hernández-Padrón,<sup>1</sup> O Agramonte-Llanes,<sup>1</sup> ML Téllez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), La Habana, Cuba; <sup>2</sup>Hospital General Docente Enrique Cabrera (HEC), La Habana, Cuba.

**Antecedentes:** el embarazo en la anemia drepanocítica (AD) es considerado una situación de alto riesgo, por la alta incidencia de la morbilidad-mortalidad materno-fetal. En Cuba, el programa de atención integral a las embarazadas incluye desde el nivel primario de salud; la captación de la mujer embarazada se realiza antes de las 12 semanas de gestación y los partos son institucionales. Todas las embarazadas con anemia drepanocítica en La Habana son atendidas en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) por un equipo multidisciplinario que incluye a hematólogos, obstetras y, de ser necesario, nutricionistas; los partos se realizan en el servicio de Obstetricia del Hospital General, en donde está enclavado el IHI.

**Objetivos:** evaluar la evolución de la gestante embarazada con anemia drepanocítica, según la estrategia de seguimiento en nuestro centro hospitalario.

**Pacientes y métodos:** desde enero del año 2000 hasta diciembre de 2009, 68 embarazadas con anemia drepanocítica fueron atendidas por un equipo multidisciplinario; la frecuencia de las consultas fue quincenal, hasta las 32 semanas de la gestación, y posteriormente semanal, hasta la semana 36, cuando fueron ingresadas; el embarazo se interrumpió en la semana 38.

**Resultados:** las pacientes que tuvieron algún suceso fueron hospitalizadas y en ellas la interrupción se realizó en la semana 36, si el feto era viable. El bienestar fetal fue evaluado desde la semana 28, cada dos semanas, hasta el nacimiento. No se realizaron trans-

fusiones ni exanguinotransfusiones profilácticas y sólo fueron indicadas según los criterios del equipo médico tratante; 16 pacientes recibieron transfusiones de glóbulos y la exanguinotransfusión se realizó en 4, todas en el tercer trimestre de embarazo; en 47 pacientes se realizó cesárea, siempre por indicación obstétrica; 17 recién nacidos tuvieron bajo peso, pero sólo uno tuvo un conteo de Apgar bajo. Ocurrieron dos muertes fetales y una neonatal; una muerte materna fue reportada.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:125.e1-125.e5. [Medline: 18533123].
2. Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, Hambleton IR, Thame M. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2004;103:1278-1285.
3. Thame M, Lewis J, Trotman H, Hambleton I, Serjeant G. The mechanisms of low birth weight in infants of mothers with homozygous sickle cell disease. *Pediatrics* 2007;120:686-693. Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/3/e686>
4. Hernández C, Agramonte O, Roque R, Ávila O y col. Anemia drepanocítica y embarazo: transfundir o no transfundir: ésa es la decisión. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2006;22. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892006000200010&lng=es&nrm=iso&tIng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000200010&lng=es&nrm=iso&tIng=es).
5. Programa Nacional de Atención Integral de la Drepanocitosis en Cuba. (Actualizado en 2010). Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/scd\\_atencion\\_integral](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/scd_atencion_integral)
6. Martí-Carvajal AJ, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G, Martí-Peña AJ. Interventions for treating painful sickle cell crisis during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No. CD006786. DOI: 10.1002/14651858.CD006786.pub2.
7. Yu CK, Stasiowska E, Stephens A, Awogbade M, Davies A. Outcome of pregnancy in sickle cell disease patients

attending a combined obstetric and haematology clinic. *J Obstet Gynaecol* 2009;29:512-516.

8. Greenberg M, Daugherty TJ, Elihu A, Sharaf R, et al. Acute liver failure at 26 weeks' gestation in a patient with sickle cell disease. *Liver Transpl* 2009;15:1236-1241.
9. Taylor MY, Wyatt-Ashmead J, Gray J, Bofill JA, et al. Pregnancy loss after first trimester viability in women with sickle cell trait: a preliminary report. *South Med J* 2008;101:150-151.
10. Ngô C, Kayem G, Habibi A, Benachi A, et al. Pregnancy in sickle cell disease: maternal and fetal outcomes in a population receiving prophylactic partial exchange transfusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:138-142.
11. Proudfit CL, Atta E, Doyle NM. Hemolytic transfusion reaction after preoperative prophylactic blood transfusion for sickle cell disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110: 471-474.

### Drepanocitosis en Cuba: 30 años de investigación, diagnóstico y tratamiento

Carlos Hernández Padrón, Eva Svarch Guerchicoff, Olga Agramonte Llanes, Sergio Machín García, Andrea Menéndez Veitia  
Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

La drepanocitosis es la hemoglobino-patía más frecuente en el mundo y en Cuba, donde se considera problema de salud pública. La frecuencia del estado de portador AS oscila entre 3.04 y 10.6%.<sup>1</sup> Desde el decenio de 1970 del siglo pasado se inició el estudio de las manifestaciones clínicas y las complicaciones más frecuentes y se aplicó el tratamiento, según las posibilidades terapéuticas requeridas en cada caso y de manera similar a los tratamientos utilizados en los países desarrollados.<sup>2,3</sup> No obstante, la sobrevivencia de estos pacientes era de aproximadamente 14 años. Un avance importante fue el diagnóstico prenatal, que se introdujo en el Instituto de Hematología de La Habana en 1983. Posteriormente, en 1986, el Instituto

Nacional de Genética extendió este estudio a todo el país. En el decenio de 1980 del siglo XX se elaboraron las Guías de Tratamiento de la enfermedad, que han sido actualizadas periódicamente.<sup>4</sup> En 1990 se diseñó un programa de atención integral, que consistió en el seguimiento sistemático por consulta externa desde edades tempranas de la vida y en la educación del paciente y sus familiares con respecto a las principales características de la enfermedad.<sup>5</sup> La labor educativa en pacientes y familiares incluyó la creación de un folleto explicativo en el que se enfatizó la administración de penicilina profiláctica en niños y las causas principales por las que el paciente debía acudir rápidamente al hospital. En Cuba se han obtenido numerosos avances en diferentes aspectos clínicos,<sup>6</sup> hematológicos,<sup>7</sup> bioquímicos<sup>8</sup> y moleculares de la enfermedad.<sup>9</sup> Estos resultados han permitido aumentar la supervivencia a alrededor de 60 años,<sup>10</sup> mejorar la calidad de vida y lograr la incorporación del paciente a la sociedad. Desde 2009 nos incorporamos al CAREST (Réseaux de cliniciens et de chercheurs caribéens autour de la drépanocytose/caribbean researchers on sickle cell disease and talasemia) y en 2011, en Cuba se inició la conmemoración del Día Internacional de la Drepanocitosis. En este 2015 se cumplen 105 años de la descripción del primer paciente con drepanocitosis y las investigaciones realizadas en nuestro país han aportado información valiosa para el seguimiento y control de estos pacientes.

**REFERENCIAS**

1. Colombo S, Svarch E, Martínez G. Introducción al estudio de las hemoglobiopatías. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1982.
2. Batista JF, Cárdenas R, Borbón M, Hernández P y col. La probable existencia de cardiomiopatía en un

grupo de sickléemicos estudiados por ventriculografía nuclear. Rev Cubana Med 1990;28:485-490.

3. Espinosa E, Barreto G, Cabrera J, Hernández P. El hígado en la anemia drepanocítica. Un estudio clínico patológico en 50 pacientes. Sangre 1985;30:945.
4. Svarch E, Granda H, Martínez G, Martínez R y col. Programa Nacional de Prevención de la Anemia Drepanocítica. Plan piloto en el municipio 10 de Octubre. Rev Cubana Pediatr 1984;56:59-74.
5. Svarch E, Hernández Ramírez P, Ballester Santovenia JM. La drepanocitosis en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2004;20 .
6. Núñez-Quintana A, Hondal-Álvarez NI, Ayllón-Valdés L. Alteraciones renales en la drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2011;27:168-178.
7. Hernández Padrón C, Agramonte Llanes O, Roque Frías R, Ávila Cabrera O y col. Anemia drepanocítica y embarazo: transfundir o no transfundir, ésa es la decisión. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2006; 22.
8. Estrada del Cueto M, García Carballoso MB, Cisneros Zerquera H, Díaz Barroso LM y col. Análisis de algunas variables hematológicas, bioquímicas y clínicas en la anemia drepanocítica. Resultados preliminares. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2010;26.
9. Martínez Antuña G, Hernández Hernández A, Corral Abascal L, Muñiz Fernández A, Hernández Martínez A. Biología molecular en hemoglobinopatías y hemopatías malignas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 1997;12.
10. Machín García S, Guerra Alfonso T, Svarch E, Espinosa Martínez E y col. Morbiletalidad en pacientes adultos con drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2004;20.

**Linfoma folicular: tratamiento en primera línea para pacientes con baja carga tumoral**

GP Agreda-Vásquez

Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**Resumen**

El linfoma folicular es una neoplasia de células B descrita como linfoma indolente e incurable.

La decisión de iniciar tratamiento en los pacientes con baja carga tumoral no es sencilla, debido a que la calidad de vida deberá ser tomada en cuenta para la decisión terapéutica.

Observar y esperar hasta el inicio de los síntomas y signos se considera una conducta estándar; no obstante, retrasar el inicio del tratamiento es factible, sin que esto repercuta en el pronóstico o en subsecuentes respuestas al tratamiento.

La administración de rituximab como monoterapia de manera temprana parece mejorar la supervivencia libre de progresión, retrasando el tiempo para la administración de la primera quimioterapia citotóxica. Sin embargo, su prescripción en este escenario no ha demostrado mejorar la supervivencia global.

Los resultados de la administración de rituximab como retratamiento son comparables con la administración de rituximab como mantenimiento en el control de la enfermedad.

El linfoma folicular (LF) es una neoplasia compuesta de células B de origen centro germinal, descrito como linfoma indolente, de curso clínico variable, en el que algunos pacientes tienen un comportamiento agresivo y fallecen en el primer año del diagnóstico, en tanto que otros pueden vivir más de 20 años y nunca requerir tratamiento.<sup>1</sup>

Considerada una enfermedad incurable, la meta terapéutica ha sido mantener la mejor calidad de vida y tratar sólo aquellos pacientes que desarrollan síntomas, por lo que cualquier intervención terapéutica temprana requiere demostrar mejoría en la supervivencia.<sup>1</sup>



El manejo del linfoma folicular de baja carga tumoral es aún causa de debate.<sup>1</sup> Observar y esperar (watch and wait) es considerada la estrategia estándar, hasta que los síntomas y signos justifiquen la intervención terapéutica, sin que esto represente un efecto deletéreo en el pronóstico.<sup>1</sup>

Los criterios que definen baja carga tumoral y que son utilizados para retrasar el inicio de tratamiento son los descritos por el Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (Cuadro 1).<sup>2</sup>

Datos reportados recientemente sugieren que la introducción de los anticuerpos monoclonales como intervención terapéutica temprana puede incrementar la supervivencia.<sup>1</sup>

Tres estudios aleatorizados realizados en la era previa al rituximab confirmaron el no beneficio en la supervivencia global de una intervención terapéutica temprana (Cuadro 2).

Young RC y colaboradores reportaron que en 104 pacientes con nuevo diagnóstico de linfoma indolente en etapa avanzada que diferir el inicio de tratamiento, comparado con administrar tratamiento inmediato con quimioterapia agresiva régimen ProMACE-MOPP, no representaba una diferencia en la supervivencia global entre los dos brazos de estudio.<sup>3</sup>

En tanto, Brice P y su equipo, en 193 pacientes con nuevo dia-

gnóstico de linfoma folicular con baja carga tumoral aleatorizados a no recibir tratamiento de manera inicial, al administrar prednimustina o INF-alfa 2b, reportaron que a 45 meses de la aleatorización, la mediana de tiempo libre de tratamiento fue de 24 meses para el grupo que no recibió tratamiento de manera inicial, 40 meses para el grupo que recibió prednimustina y de 35 meses para el grupo que recibió INF-alfa 2b. La mediana de supervivencia global a 5 años fue la misma en los tres brazos.<sup>2</sup>

Ardesna KM y colaboradores, en 309 pacientes con nuevo diagnóstico de linfoma no Hodgkin de bajo grado en etapa avanzada y asintomáticos aleatorizados a retrasar el inicio de tratamiento sistémico hasta la progresión o recibir tratamiento inmediato con clorambucilo, reportaron que la mediana de tiempo para iniciar el tratamiento fue de 31 meses para el grupo de observación. Con una mediana de seguimiento de 16 años, la supervivencia global no fue diferente entre los dos grupos.<sup>4</sup>

En la era de rituximab, varios estudios han explorado la eficacia del éste como monoterapia a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> por semana, por 4 semanas (con o sin mantenimiento), como intervención terapéutica temprana (Cuadro 2), basado en los resultados de la incorporación rutinaria de rituximab a los regímenes de quimioterapia en linfoma

folicular de alta carga tumoral, donde se ha demostrado que mejora significativa la tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global cuando se compara con la administración de quimioterapia sola.<sup>1</sup>

Colombat P y su equipo reportaron los resultados a largo plazo de 46 pacientes con linfoma folicular con baja carga tumoral, quienes recibieron rituximab como monoterapia; con una mediana de seguimiento de 83.9 meses, la supervivencia libre de progresión fue 23.5 meses y la supervivencia global a 7 años fue de 91.7%.<sup>5</sup>

En este estudio, la respuesta clínica alcanzada fue predictiva de progresión, con una supervivencia libre de progresión de 51 meses para los pacientes que alcanzaron respuesta completa/respuesta completa no confirmada, de 23 meses para los pacientes con respuesta parcial y de 9.5 meses para los pacientes con enfermedad estable/progresión.<sup>5</sup>

Solal-Céligny P y colaboradores reportaron en 107 pacientes con linfoma folicular con baja carga tumoral, que mantener una conducta de observación *versus* iniciar tratamiento inmediato con rituximab como monoterapia, después de un seguimiento de 64 meses, en los que la mediana de tiempo para iniciar tratamiento en el grupo de observación fue de 55 meses, no hubo diferencias en la supervivencia global entre los dos grupos.<sup>6</sup>

En este estudio, la implicación de más de cuatro regiones ganglionares, como el FLIPI2, correlacionaron significativamente con el tiempo para iniciar tratamiento.<sup>6</sup>

Ardesna KM y su equipo, en 379 pacientes con linfoma folicular en etapa avanzada, asintomáticos, aleatorizados a mantenerse en observación o recibir rituximab con mantenimiento por dos años, con

**Cuadro 1.** Criterios para retrasar el inicio de tratamiento (GELF)

Afección de < 3 regiones ganglionares, cada una con un diámetro mayor < 3 cm
Cualquier tumor ganglionar o extraganglionar con un diámetro mayor < 7 cm
Ausencia de síntomas B
No crecimiento esplénico (< 16 cm por TC)
No derrames serosos significativos
Ausencia de riesgo local de compresión
No citopenias (hemoglobina $\geq$ 10 g/dL, leucocitos $\geq$ 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L, plaquetas $\geq$ 100 x 10 <sup>9</sup> /L)
No células malignas circulantes

GELF: Groupe d'Etude de Lymphomes Folliculaires; TC: tomografía computada.

**Cuadro 2.** Supervivencia global del grupo de pacientes en observación, comparados con el grupo de pacientes en tratamiento

Referencia	Grupos de tratamiento	No. de pacientes	Respuesta global (%)	SG a 5 años
Brice P, et al. <sup>2</sup>	Observación	66	-	78
	Prednimustina	64	77	70
	Interferón alfa-2b	63	70	84
				<i>p</i> =0.24
Ardeshna Km, et al. <sup>4</sup>	Observación	151	-	58
	Clorambucilo	158	90	57
				<i>p</i> =0.84
Colombat P, et al. <sup>5</sup>	Rituximab	46	80	91.7*
Solal-Céligny P, et al. <sup>6</sup>	Observación	107	-	88
	Rituximab como monoterapia	242	-	87
				<i>p</i> =NS
Ardeshna KM, et al. <sup>7</sup>	Observación	187	-	94 <sup>+</sup>
	Rituximab como mantenimiento	192	88	97 <sup>+</sup>
				<i>p</i> =0.40
Kahl Bs, et al. <sup>8</sup>	Rituximab como retratamiento	143	70.8 inducción	94
	Rituximab como mantenimiento	146		94
				<i>p</i> =NS

SG: supervivencia global. \* SG estimada a 7 años. <sup>+</sup> SG estimada a 3 años.

una medida de seguimiento a 46 meses, reportaron que la mediana de tiempo estimada para iniciar un nuevo tratamiento fue de 31.1 meses para el grupo en observación y que la mediana estimada no se había alcanzado para el grupo de rituximab con mantenimiento. Hubo una supervivencia libre de progresión de 24.1 meses para el grupo en observación y una mediana que no se había alcanzado en el grupo de rituximab con mantenimiento, sin diferencias significativas en la supervivencia global entre los dos grupos.<sup>7</sup>

En este estudio se observó que el grupo de pacientes que recibieron mantenimiento tuvo un mejor ajuste psicosocial y afrontamiento de su diagnóstico de cáncer (mental adjustment to cancer scale score, illness coping style score), comparado con el grupo en observación, sin que esto significara un empeoramiento en su calidad de vida.<sup>7</sup>

En la era de rituximab, la estrategia de observar y esperar todavía

puede mantenerse en pacientes con linfoma folicular con baja carga tumoral; sin embargo, el rituximab como monoterapia es efectivo y puede ser considerado un tratamiento inmediato para este mismo grupo de pacientes. La estrategia de mantenimiento parece demostrar que prolonga la duración de la respuesta.<sup>7</sup>

Kahl BS y colaboradores, en 289 pacientes con linfoma folicular con baja carga tumoral que respondieron a la inducción con rituximab y fueron aleatorizados a recibir rituximab como retratamiento o rituximab como mantenimiento hasta la falla terapéutica, con una mediana de seguimiento de 4.5 años, reportaron que la mediana de tiempo estimada para falla al tratamiento fue de 3.9 años para el grupo de rituximab como retratamiento y de 4.3 años para el grupo de rituximab como mantenimiento, lo que se traduce como mediana de tiempo libre de falla a tratamiento similar. El tiempo para el primer

tratamiento citotóxico fue mayor para el grupo de rituximab como mantenimiento. La supervivencia global a cinco años fue de 94% en los dos grupos.<sup>8</sup>

El número de dosis administradas de rituximab en la estrategia de retratamiento es menor, en relación al número de dosis administradas en la estrategia de mantenimiento, lo que representa menor costo.

El tratamiento con rituximab puede retrasar el tiempo para la primera quimioterapia citotóxica, que potencialmente afectara la calidad de vida.<sup>8</sup> En la era de rituximab no se ha demostrado beneficio en la supervivencia global.

### CONCLUSIONES

La administración de rituximab como intervención terapéutica temprana parece mejorar la supervivencia libre de progresión, aunque no ha logrado demostrar mejorar la supervivencia global. Su administración en algunos pacientes con baja carga tumoral puede ser una alternativa segura y eficaz.

## REFERENCIAS

1. Gribben JG. How to treat indolent lymphoma. *Blood* 2007;109:4617-4626.
2. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustina, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe D'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997;15:1110-1117.
3. Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988;25:11-16.
4. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:516-522.
5. Colombat P, Brousse N, Salles G, Morschhauser F, et al. Rituximab induction immunotherapy for first-line low-tumor-burden follicular lymphoma: survival analyses with 7-year follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:2380-2385.
6. Solal-Céligny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, et al. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: results of an F2-study database. *J Clin Oncol* 2012;30:3848-3853.
7. Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, et al. Rituximab versus watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:424-435.
8. Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol* 2014;32:3096-3102.

## Uso y abuso de <sup>18</sup>F-FDG PET/CT en linfoma Hodgkin y no Hodgkin

C Sánchez-Luna, J González-Díaz, J Altamirano-Ley  
 Unidad PET/CT Ciclotrón, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

### Antecedentes

Los primeros criterios de respuesta aceptados universalmente para linfoma no Hodgkin (LNH) y posteriormente para el linfoma Hodgkin (LH) fueron publicados en 1999<sup>1</sup> y revisados en 2007 por el International Working Group<sup>2</sup> para incorporar la tomografía por emisión de positrones y tomografía computada con 2-flúoro-2-desoxi-D-glucosa (<sup>18</sup>F-FDG PET/CT), la inmunohistoquímica de médula ósea y citometría de flujo en la evaluación de la respuesta, con lo que se eliminó la remisión completa sin confirmar (CRu). En la actualidad se utiliza la clasificación de Lugano<sup>3</sup> para la evaluación inicial, estadificación y evaluación de la respuesta al tratamiento.

### Estadio anatómico

En la modificación de Lugano se incorporó oficialmente al <sup>18</sup>F-FDG PET/CT como el patrón de referencia para el linfoma Hodgkin y los linfoma no Hodgkin ávidos de FDG, esencialmente en todas las histologías, excepto leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños, linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström, micosis fungoide y linfoma no Hodgkin de la zona marginal, a menos que exista sospecha de transformación agresiva.<sup>4</sup> La tomografía computada con medio de contraste se prefiere realizar para los linfomas no ávidos y para las variedades histológicas con comportamiento variable con FDG.

### Lesiones nodales y extranodales

En los pacientes evaluados con tomografía computada se deberán incluir las lesiones blanco de diferentes regiones corporales, de hasta seis de las adenopatías

mayores, lesiones linfomatosas o conglomerados ganglionares que sean medibles en dos dimensiones (diámetro menor y diámetro mayor). Deberán incluirse las regiones mediastinales y retroperitoneales, si están afectadas. Un ganglio medible debe ser mayor a 15 mm en su diámetro mayor. La enfermedad extranodal medible (nódulos hepáticos) se puede incluir en las seis lesiones representativas. Una lesión extranodal medible debe tener un diámetro mayor de 1 cm. El resto de las lesiones (incluyendo las nodales, extranodales y enfermedad evaluable) se debe referir como enfermedad no medible (cutánea, gastrointestinal, en los huesos, el bazo, el hígado, los riñones, derrame pleural, pericárdico o ascitis). En pacientes en los que se sospecha una histología discordante o transformación maligna, una <sup>18</sup>F-FDG PET/CT puede identificar el sitio para la toma de biopsia que confirme la malignidad (biopsia metabólicamente dirigida).

### Tumoración voluminosa

La enfermedad voluminosa, o "bulky", se define como nódulo único o masa nodular que mide 10 cm o más de diámetro; o una masa mediastínica que supere un tercio del diámetro transversal interno del tórax en cualquier zona de las vértebras torácicas. La recomendación es registrar la medición de mayor tamaño por tomografía computada, por lo que el término "x" ya no es necesario.

### Afección esplénica

Un bazo puede ser de tamaño normal y estar afectado por el linfoma; o puede estar incrementado en tamaño como resultado de la administración de factores de crecimiento hematopoyéticos o causas no relacionadas con el linfoma. El compromiso esplénico se determina mejor con la <sup>18</sup>F-FDG PET/CT y puede manifestarse como esplenomegalia homogénea, infiltración difusa con lesiones de dis-

tribución miliar, lesiones nodulares focales, o una masa solitaria grande. Se prefiere la medición de un solo eje esplénico, con un punto de corte longitudinal para la esplenomegalia de 13 cm.

#### Afección de médula ósea

La biopsia de médula ósea ha sido el patrón de referencia en la estadificación del linfoma. Si se realiza una  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, una biopsia de médula ósea ya no es necesaria para la evaluación rutinaria de los pacientes con linfoma Hodgkin. La biopsia sólo es necesaria para linfoma difuso de células grandes B LDCGB, si la  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT es negativa.<sup>3</sup>

#### Grupos de pronóstico y enfoque terapéutico

Se utiliza el sistema de estadificación de Lugano. La designación E es relevante sólo para la enfermedad extranodal limitada en ausencia de enfermedad ganglionar, o en pacientes en estadio II y extensión directa a un sitio no nodal. La E no es relevante para los pacientes con enfermedad en estadio avanzado. Sólo en los pacientes con linfoma Hodgkin necesitan ser aplicadas las designaciones A o B.

#### Evaluación de respuesta a la terapia

La recomendación actual es utilizar la escala de 5 puntos de Deauville<sup>5</sup> para evaluar la respuesta al concluir el tratamiento. Los criterios 1 y 2 se consideran respuesta metabólica total al finalizar el tratamiento. El criterio 3, al concluir el tratamiento en los pacientes con diagnóstico de LH, LDCGB y linfoma folicular, se asocia con buen pronóstico. La presencia de criterios 4 y 5 al final del tratamiento indica un fallo, incluso si la actividad metabólica es menor a la inicial. Los criterios 4 y 5 que no se modifiquen respecto al estudio basal, que tengan incremento metabólico o existan nuevos focos, indican un fallo en el tratamiento.

#### Abuso en la realización de estudios PET/CT

En todo el mundo, y en nuestro país, existe un interés por estandarizar los procedimientos de los estudios PET/CT para mejorar su confiabilidad y evitar su repetición innecesaria. Existe evidencia en contra de la realización repetida de estudios PET/CT en pacientes con linfoma Hodgkin que están en remisión completa al término de su tratamiento, debido a que su uso no proporciona un beneficio en la sobrevida o en el estado libre de la enfermedad.<sup>6</sup>

Existen iniciativas para concientizar al equipo médico de la dosimetría de los estudios de PET/CT para pacientes adultos y pediátricos. Revisiones actuales han demostrado el incremento en la dosis de radiación recibida por la población como consecuencia de estudios de imagen: un ejemplo es que en el decenio de 1980, los estudios de imagen contribuían en 15% del promedio de la dosis anual de exposición permitida para el público en general. En Estados Unidos fue de 0.54 de 3.6 mSv anual, mientras que en 2006, la estimación fue de 50% (3 de 6 mSv anual)<sup>7</sup>.

Los estudios epidemiológicos en supervivientes de Hiroshima y Nagasaki demostraron que los niños son más vulnerables que los adultos a la radiocarcinogénesis, en un factor 2-3, dependiendo de la edad. En este sentido, destaca la importancia de la dosimetría asociada con el uso de la PET/CT en pacientes pediátricos. Se tiene evidencia del riesgo de muerte por tumores sólidos, por cada 10,000 habitantes, por Sievert administrado en función de la edad del individuo, en el momento de la exposición basada en los modelos, presentado en el informe BEIR VII. Si un millón de niños de 10 años de edad reciben 10 mSv, 25 morirán como resultado de esta exposición a la edad de

60 años. Este riesgo es 2.1 veces mayor que la de un individuo que recibe la misma irradiación a una edad mayor de 30 años. Además, la dosis de exposición administrada a un niño de un año tendría casi tres veces más el riesgo de una persona mayor de 30 años.<sup>8</sup>

El desarrollo de la tomografía computada y la mejora de los equipos PET han reducido la dosis de exposición. Un ejemplo de este esfuerzo es la campaña Image Gently, que promueve los criterios de ALARA (As Low As Reasonably Achievable), integrando los esfuerzos de instituciones como la Society of Pediatric Radiology, American College of Radiology, American Society of Radiologic Technologists, American Association of Physicists in Medicine, Society of Nuclear Medicine y Society of Nuclear Medicine Technologists Section.<sup>9</sup>

Estudios publicados no apoyan las exploraciones rutinarias de vigilancia. La tasa de falsos positivos con las exploraciones de PET son superiores a 20%, lo que da lugar a exploraciones innecesarias, exposición a la radiación, biopsias, gastos y ansiedad de los pacientes. El seguimiento de las exploraciones debe ser guiado por un juicio clínico. Se debe intentar minimizar el número de exploraciones innecesarias y tener como objetivo "*primum non nocere*".<sup>10</sup>

#### REFERENCIAS

1. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999;17:1244.
2. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-586.
3. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068.



4. Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Radiographics* 2010;30:269-291.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma Version 2.2014. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf)
6. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012;119:1665-1670.
7. Amis ES Jr, Butler PF, Applegate KE, et al. American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine. *J Am Coll Radiol* 2007;4:272-284.
8. Fahey FH. Dosimetry of Pediatric PET/CT. *J Nucl Med* 2009;50:1483-1491.
9. Gelfand MJ, Parisi MT, Treves ST. Pediatric Nuclear Medicine Dose Reduction Workgroup. Pediatric radiopharmaceutical administered doses: 2010 North American consensus guidelines. *J Nucl Med* 2011;52:318-322.
10. Cheson BD. Hodgkin lymphoma: protecting the victims of our success. *J Clin Oncol* 2012;30:4456-4457.

### Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Manifestaciones hematológicas

Mary Carmen Amigo Castañeda  
 Coordinadora de Reumatología,  
 Centro Médico ABC. Miembro de  
 la Academia Nacional de Medicina.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) es un padecimiento autoinmunitario, multisistémico, caracterizado por trombosis recurrente arterial, o venosa, o morbilidad obstétrica, y asociado con presencia persistente de anticuerpos antifosfolípidos (aFL).<sup>1</sup> Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos contra

fosfolípidos o complejos de fosfolípidos-proteínas, particularmente protrombina y anti-beta 2 glicoproteína 1 (aB2GP1). Las pruebas de laboratorio para detectar estos anticuerpos incluyen ELISA para anticardiolipinas y anti-B2GP1, así como ensayos funcionales para los llamados anticoagulantes lúpicos.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se considera primario si no existe ninguna otra enfermedad autoinmunitaria, y secundario o asociado cuando acompaña a otro padecimiento, particularmente lupus eritematoso generalizado.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario es la trombofilia adquirida más frecuente y es causa de 20% de los episodios de trombosis venosa profunda, una tercera parte de los eventos de isquemia cerebral en pacientes menores de 50 años y 15% de pérdida recurrente de embarazo.

#### Epidemiología

Los anticuerpos antifosfolípidos se encuentran en 30-40% de los pacientes con lupus eritematoso generalizado y el 10-15% de estos pacientes tiene manifestaciones clínicas del síndrome.

En menos de 1% de individuos sanos se detectan anticuerpos antifosfolípidos. Sin embargo, el perfil de anticuerpos antifosfolípidos, el isotipo, el título y quizá otras características aún no definidas de los anticuerpos antifosfolípidos, así como la presencia de enfermedad subyacente, determinan el desarrollo del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Hoy día se reconoce que los individuos con triple positividad, es decir, positivos para aCL, aB2GP1 y AL, tienen mayor riesgo de trombosis.<sup>2</sup> Es así que la estratificación basada en el perfil serológico y clínico define el riesgo de trombosis recurrente.

#### Patogénesis

Existen múltiples evidencias que indican que los anticuerpos

antifosfolípidos son patogénicos y no solamente marcadores serológicos del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Sin embargo, a pesar de su persistencia en la circulación, los eventos trombóticos ocurren sólo ocasionalmente, lo que sugiere que la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos es necesaria, pero no suficiente para que ocurra trombosis *in vivo*. Se ha propuesto la teoría de los “dos golpes”, en la que los anticuerpos antifosfolípidos (primer golpe) ejercen su acción protrombótica sólo en presencia de otra condición trombofílica (segundo golpe).

Los anticuerpos antifosfolípidos interactúan sobre las células endoteliales, los monocitos y las plaquetas, induciendo un fenotipo proinflamatorio y protrombótico. Por otra parte, la interacción de los anticuerpos antifosfolípidos con proteínas reguladoras del fenómeno trombótico, como proteína C, proteína S y plasmina, entre otras, interfiere con la fibrinólisis.<sup>3</sup> Aunada a estos mecanismos, la activación del complemento parece ser un mediador central para que ocurra trombosis o morbilidad obstétrica.<sup>4</sup>

#### Cuadro clínico

La trombosis recurrente arterial o venosa y la morbilidad obstétrica son las manifestaciones cardinales del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; sin embargo, pueden ocurrir trombocitopenia o anemia hemolítica como únicas manifestaciones de éste, aunque no están consideradas en los criterios de clasificación actuales.

Cualquier área de la circulación arterial o venosa se puede ver afectada.<sup>5</sup> La trombosis venosa profunda de las extremidades con o sin tromboembolia pulmonar es lo más frecuente. En la circulación arterial, la isquemia cerebral es la manifestación más común. Los pacientes con trombosis arterial tienen mayor

riesgo de recurrencia que aquellos con trombosis venosa. Otras manifestaciones clínicas de gran importancia, si bien no consideradas en los criterios, incluyen, entre otras, la valvulopatía, la livedo reticularis, la nefropatía característica y las manifestaciones hematológicas (trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmunitaria).

Entre la morbilidad obstétrica, la pérdida recurrente de embarazo puede ocurrir en cualquier trimestre del mismo. Se han reportado trombosis de vasos placentarios e infarto placentario. Sin embargo, en ocasiones la magnitud de la trombosis no explica el daño fetal y otros mecanismos de daño mediado por los anticuerpos antifosfolípidos se han considerado. Las complicaciones potenciales del embarazo en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos incluyen preeclampsia, síndrome de HELLP, insuficiencia placentaria, restricción en el crecimiento intrauterino y parto pretérmino. Las mujeres con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos obstétrico puro tienen riesgo de complicaciones trombóticas durante el seguimiento.

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos catastrófico es una condición potencialmente fatal, caracterizada por trombosis en varios órganos, en un periodo de tiempo corto, generalmente una semana, en presencia de anticuerpos antifosfolípidos.<sup>6</sup> Ocorre en menos de 1% de todos los casos de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; sin embargo, su gravedad enfatiza la importancia de conocerlo. Se caracteriza por una microangiopatía trombótica que conduce a falla orgánica múltiple. A menos que se considere en el diagnóstico diferencial y se inicie tratamiento intenso e inmediato con anticoagulación con heparina, plasmaferesis, gamaglobulina IV y glucocorticoides, puede tener un desenlace fatal (50% de

casos). El diagnóstico diferencial incluye la púrpura trombótica trombocitopénica y la coagulación intravascular diseminada.

#### Tratamiento

Se consideran dos grupos clínicos:

- 1) Pacientes que ya tuvieron un episodio de trombosis; es decir, con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
- 2) Individuos con anticuerpos antifosfolípidos, asintomáticos, con lupus eritematoso generalizado o con síndrome obstétrico puro sin antecedente de trombosis.

#### Trombopprofilaxis secundaria

En la actualidad, el tratamiento antitrombótico permanece como la principal medida terapéutica.

Basada en dos ensayos clínicos controlados<sup>7,8</sup> para trombosis venosa, se recomienda intensidad de anticoagulación con cumarínicos con INR entre 2 y 3. Para la profilaxis de trombosis arterial continúa el debate entre quienes sugieren INR 2-3 y otros investigadores que apoyan INR mayor de 3 o la combinación de anticoagulación con INR 2-3 con terapia antiagregante plaquetaria.

La anticoagulación de alta intensidad conlleva el inevitable riesgo de sangrado. El riesgo de sangrado en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se ha estimado en 0.8% por año, con intensidad de anticoagulación con INR de 2-3. Se recomienda una evaluación individual del riesgo de sangrado para tratar de prevenir complicaciones hemorrágicas. Es importante señalar que en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, la tasa de mortalidad secundaria a trombosis es mayor que aquella asociada con hemorragia.

Para pacientes con poca tolerancia a los antagonistas de vitamina K, una alternativa segura y eficaz es el tratamiento a largo plazo con heparina de bajo peso molecular.

En la actualidad no hay evidencia de la seguridad/eficacia de los nuevos antitrombóticos orales y se han comunicado casos de trombosis en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos que cambiaron de cumarínicos a dabigatrán o rivaroxabán.

#### Trombopprofilaxis primaria

Pacientes con lupus y anticuerpos antifosfolípidos y mujeres con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos obstétrico pueden tener trombosis a una tasa anual de entre 3 y 7%. Los portadores de anticuerpos antifosfolípidos asintomáticos (particularmente con AL, o triple positivos) tienen incidencia del primer evento trombótico de 5% por año.<sup>9</sup> La medida profiláctica más importante es la modificación de los factores de riesgo cardiovascular. Para pacientes con lupus y anticuerpos antifosfolípidos se recomienda trombo-profilaxis con aspirina a dosis bajas. La hidroxilcloroquina ha mostrado proteger contra trombosis a pacientes con lupus. Para portadores asintomáticos con un perfil serológico de riesgo elevado se recomienda aspirina a dosis bajas. En situaciones de alto riesgo trombótico, como cirugía, inmovilización prolongada y en el periodo posparto, se recomienda profilaxis con heparina de bajo peso molecular.

En casos resistentes a trombo-profilaxis se han prescrito con éxito la hidroxilcloroquina, las estatinas y el rituximab.

La trombocitopenia del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, en general, no requiere tratamiento; sin embargo, en casos graves, los corticoesteroides son el fármaco de elección. La esplenectomía se ha realizado con éxito en pacientes con trombocitopenia resistente. En ocasiones, la valvulopatía requiere tratamiento quirúrgico. La cirugía de cambio valvular está considerada de muy elevado riesgo

quirúrgico. Las principales causas de morbilidad y mortalidad en estos casos son hemorragia y trombosis, por lo que se requiere un estricto control perioperatorio de la terapia anticoagulante.<sup>10</sup> Asimismo, el trasplante renal en pacientes con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se asocia con un mal pronóstico para el injerto renal.

El conocimiento de los mecanismos moleculares disparados por los anticuerpos antifosfolípidos ayudarán a desarrollar nuevas alternativas de tratamiento y quizá el manejo antitrombótico será reemplazado por tratamientos inmunomoduladores. El mejor ejemplo es la prescripción exitosa de eculizumab, un anticuerpo monoclonal contra C5a para el tratamiento de recurrencia del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos catastrófico.

#### REFERENCIAS

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost* 2006;96:337-341.
- Meroni PL, Riboldi P. Pathogenic mechanisms mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:377-382.
- Pierangeli SS, Giradi G, Vega-Ostertag M, et al. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum* 2005;52:2120-2124.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498-1509.
- Asherson RA, Cervera R, De Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statements on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530-534.
- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133-1138.
- Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WARS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848-853.
- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood* 2011;118:4714-4718.
- Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Segura MI, et al. Cardiac valve replacement in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Care Res* 2012;64:1256-1260.

#### Tratamiento de linfoma difuso de células grandes

*Agustín Avilés Miranda*

Investigador titular D. Coordinación de Investigación en Salud, IMSS. Investigador Nacional nivel III. Sistema Nacional de Investigadores.

El linfoma maligno es una neoplasia con una aparición clínica, biológica y curso clínico muy heterogénea. Existen, hasta el momento, 47 variedades anatomopatológicas, además de cuatro grupos pronósticos, dos variantes de célula de origen y múltiples variantes moleculares; cada una de ellas es muy diferente de las otras, por lo que por lo menos existen 200 variantes que deben evaluarse.

Por ello, es sumamente difícil tratar de establecer un tratamiento adecuado para cada una de las variantes y no existe un tratamiento estándar definido. El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es la manifestación clínico-patológica más frecuente, variando de acuerdo

con las diferentes zonas; en nuestro medio ocurre probablemente en 50% de los casos (37 a 67%). En el presente análisis se hará una revisión de los diversos enfoques terapéuticos que se han usado, así como las nuevas propuestas.

#### Diagnóstico

Como en todas las neoplasias humanas, es requisito contar con tejido neoplásico; en el caso de los linfomas difusos de células grandes B se prefiere realizar biopsia incisional con el fin de contar con el adecuado material para efectuar tinciones básicas, inmunohistoquímica y dejar tejido para el caso de que se puedan efectuar estudios moleculares. Básicamente se considera una infiltración masiva y difusa de todo el tejido ganglionar por células linfoides grandes, con nucléolo prominente; se han identificado al menos seis subvariantes de esta neoplasia.

Asimismo, se han efectuado múltiples intentos por establecer un patrón pronóstico que pueda definir el mejor tratamiento. Inicialmente se considera el estadio, teniendo en cuenta que, como en el linfoma de Hodgkin, podría adaptarse a los linfomas; si bien se considera que los estadios III y IV son de mal pronóstico, los llamados estadios tempranos, I y II, abarcan algunas manifestaciones extranodales, como el primario de sistema nervioso central, o el de testículo, que tienen un escaso pronóstico.

En 1993 se introdujo el llamado IPI (International Prognostic Index), que era fácil y reproducible. Hasta el momento no se ha demostrado que ninguno de los estudios propuestos sean mejores que el éste.

Alizadeh y colaboradores lograron establecer, por medio de estudios moleculares, un grupo de seis genes que tenían influencia pronóstica, porque los linfomas derivados del centro germinal (GCB) tenían mejor pronóstico que los de

células B activadas (ABC). Otros estudios confirmaron la validez de estos estudios, agregando nuevos grupos de genes; sin embargo, se requiere de alta tecnología, así como personal entrenado. Por ello, ninguno de estos estudios se han podido integrar a la práctica clínica.

Hans y su grupo efectuaron estudios inmunohistoquímicos, y con base en la determinación de CD10, MUM1 y BCL6, pudieron elaborar un algoritmo que funcionaba como subrogado de los estudios moleculares. Sin embargo, la sensibilidad de este tipo de estudios era muy baja y en un estudio europeo, en el que se realizaron 136 casos en los que se efectuaron estas tinciones, y los mismos patólogos que las calificaron, lo repitieron, pero a ciegas, la variabilidad fue de 37 a 72%, por lo que este estudio fue considerado no útil en la práctica diaria.

**Tratamientos**

Este rubro es probablemente el más pantanoso, iniciando desde conocer cuál es el mejor tratamiento. En pacientes con linfoma localizado extranodal o nodal en estadios I y II, se han propuesto:

- Cirugía
- Cirugía + radioterapia
- Cirugía + quimioterapia
- Radioterapia
- Radioterapia + quimioterapia

En la actualidad, la mejor combinación es radioterapia + quimioterapia, ya sea primero una, seguida de la siguiente opción terapéutica. En cualquier circunstancia, la administración de quimioterapia se considera mandatoria.

Como en todas las neoplasias humanas, el desarrollo de agentes con capacidad de eliminar células tumorales fue largo en un inicio, sin conocer de manera precisa los mecanismos de acción de los medicamentos ni tampoco las toxicidades.

Ante este panorama, la prescripción de citotóxicos era a manera de monodroga. Karon y colaboradores

fueron los primeros que ensayaron la administración de quimioterapia combinada en leucemia aguda del niño: VAMP, lo que demostró que se podían combinar medicamentos, que en algunos casos adicionaban y en otros potencializaban el efecto antitumoral. En el caso de los linfomas, el primer intento terapéutico fue la combinación de ciclofosfáida, vincristina y prednisona (CVP), con resultados muy alentadores, sólo podían ofrecer 12% de pacientes vivos a un año.

A mediados del decenio de 1970 se introducen las antraciclina; de ellas, la doxorubicina mostró tener un efecto adecuado en el tratamiento de los linfomas. Por esto, fue lógico agregarla al tratamiento de combinación CVP, en lo que se conoce como CHOP. Los resultados fueron excelentes, con más de 60% de remisiones completas, pero lo más importante: supervivencias a dos años en 37% de los pacientes. No obstante, como era de esperar, se desarrollaron nuevos esquemas, denominados regímenes de 2ª y 3ª generación. Por este motivo, Fisher y su equipo efectuaron un estudio clínico controlado, comparando las mejores opciones terapéuticas en ese momento (Cuadro 1).

En este estudio, en el que la tasa de supervivencia era estadísticamente igual para los cuatro regímenes, pero debido a que el

**Cuadro 1.** Resultados del estudio comparativo del tratamiento CHOP con regímenes intensivos

	PLE*	
Supervivencia*		
CHOP	41	54
Promace-Cytabom	46	50
MACOP-N	41	50
m-BACOD-B	42	52

actuarial a 3 años  
Fisher. NEJM 1993;328:1003-1006.

CHOP tenía menor toxicidad, se quedó como el tratamiento de referencia. Luego se demostró que la intensidad de dosis guardaba una correlación directa con el pronóstico, porque si el paciente recibía una excelente intensidad de dosis, el pronóstico era mejor, y el CHOP era esa combinación.

En 1993 se iniciaron estudios con una serie de medicamentos, que vinieron a cambiar el concepto de tratamiento, no sólo de los linfomas, sino de todas las neoplasias humanas. Se desarrollaron los anticuerpos monoclonales, que eran específicos de ciertos sitios de las células y, por lo mismo, se tenía un efecto diferente a todo lo establecido. Uno de los primeros fue el rituximab, combinándolo con el tratamiento CHOP, y logró obtener respuestas completas en más de 87% de los pacientes sin incremento notable de la toxicidad. Curiosamente, bastaron sólo cuatro estudios prospectivos y uno retrolectivo para considerar al tratamiento RCHOP la mejor opción para los linfomas.

Sin embargo, como acontece con muchos tratamientos, el seguimiento a largo plazo mostró que la supervivencia a 5 y 10 años no era diferente a la del tratamiento CHOP (Cuadro 2). En nuestro país sólo existen tres estudios acerca del tratamiento CHOP en linfoma difuso de células grandes B y en todos, la adición del rituximab no mejoró las posibilidades de los pacientes. Recién se efectuó un análisis de los diversos metanálisis en los que lleva un siguiente tratamiento a largo plazo en un gran grupo de pacientes; desafortunadamente, la adición del rituximab no ofreció una mejor supervivencia (Cuadro 3).

Con el advenimiento de los factores de crecimiento granulocítico se pudo reducir el riesgo de la complicación más grave, que es la infección asociada con



**Cuadro 2.** Rituximab en el tratamiento de linfoma difuso de células grandes

	Núm. de pacientes	Tratamiento	Supervivencia	p
Coiffier, 2010	202	CHOP	20	=0.8
		R-CHOP	36	
CMN, 2007	208	CHOP	82	=0.23
		R-CHOP	81	
CMN, 2007	196	CHOP	74	=0.8
		R-CHOP	67	
Ruiz-Delgado, 2012	74	CHOP	84	=0.05
		R-CHOP	87	

**Cuadro 3.** Metanálisis de estudios de revisión en seguimiento de pacientes tratados con RCHOP

Autor	Núm. de revisiones	Tratamiento	Supervivencia	p
Gao	3	CHOP vs RCHOP	RR 1.11 vs RR 1.10	0.3
Fang	6	RCHOP/MACOP-B+R	RR1.30 vs RR 1.20	0.5
Marti-Cardoso	3	RCHOP /Mantenimiento	139/110*	0.76
Mundoch	6	CHOP/RCHOP	62 /76**	0.02
Cheng	6	CHOP/RCHOP	57/65**	0.67
Refulidis	5	CHOP/RCHOP	54/**	0.6

\* semanas. \*\* mediana a 3 años.

Lindenmeyer. Ann Hematol 2013;93:1451-1459.

neutropenia grave, por lo que se buscaron las dosis densas, ya sea incrementando las dosis de los medicamentos o reduciendo los intervalos de administración, con el intento de lograr mayor concentración del medicamento y que posiblemente se pudiera erradicar una mayor cantidad de células tumorales. Sin embargo, estos esquemas no pudieron corroborar esa supuesta ventaja terapéutica. Otros regímenes intensivos se han probado, como el ACVBP (ciclofosfamida, doxorubicina, vindesina, bleomicina y prednisona), sin que ninguno de ellos haya mejorado el pronóstico de los pacientes.

#### Enfermedad residual

Al tomar en consideración la alta tasa de recurrencias, aun en la "era del rituximab", se consideró que lo más probable era que persistieran células tumorales como

causantes de esta recurrencia. Diversas estrategias se diseñaron para tratar de eliminar las células residuales.

#### Mantenimiento

El estudio de Habermman, en el que se prescribió rituximab como mantenimiento, mostró una diferencia significativa si se administraba en el brazo que no había recibido rituximab; pero en los pacientes que recibieron el tratamiento RCHOP no hubo diferencias. Estudios subsecuentes, que utilizaron diversas modalidades de tratamiento de mantenimiento, no han mostrado ninguna diferencia significativa en la supervivencia, por lo que en la actualidad no se recomienda este tipo de tratamientos (Cuadro 4).

Existen algunos estudios con administración de radioconjugados como tratamiento de consolidación

temprana; o bien, tratamientos más agresivos, como el DA-EPOCH, HypeCAD, dosis altas de rituximab y otros; pero si bien se ha informado acerca de una prolongación del periodo libre de enfermedad, ésta no se ha trasladado a la supervivencia; además de la toxicidad inherente a este tipo de tratamientos.

Asimismo, agregar rituximab al CHOP encarece el tratamiento por paciente, con una ganancia mínima en la supervivencia (Cuadro 5).

En esta misma línea de investigación, el trasplante autólogo de células tallo (TACT) se ha empleado en diversos estudios, sin que hasta el momento se haya mostrado alguna diferencia significativa y, por lo mismo, se considera como no útil (Cuadro 6).

Finalmente, se han probado algunos de los nuevos medicamentos, que han mostrado alguna eficacia en neoplasias linfoides:

Bevacizumab: es un agente antiangiogénico que ha mostrado eficacia limitada en algunas neoplasias no hematológicas. La base para administrarse en casos de linfomas es que estas neoplasias tienen una gran proliferación vascular que podría limitar el crecimiento de las células neoplásicas.

Sin embargo, el estudio clínico controlado de Seymour y colaboradores mostró en 787 pacientes que el periodo libre de enfermedad para el RCHOP+B fue de 42.9 meses y la supervivencia, de 79%; mientras que en el tratamiento de CHOP fue de 40.2 meses y 79% ,respectivamente, con una toxicidad grave; lo más importante es que 18% de los pacientes en el brazo de RCHOP+B tuvo alteraciones en los estudios de fracción del ventrículo izquierdo; otro 18% desarrolló insuficiencia cardiaca, por lo que no se recomienda este medicamento.

Bortezomib: en un estudio inicial se encontró que con este medicamento, que actúa en las

**Cuadro 4.** Mantenimiento

Autor	No. de pacientes	Tratamiento	PLE	p	Supervivencia	p
Habermman	415	RCHOP+ M	52	0.03	67	0.03
			39		57	0.5
Haioun	446	ACBVP +M	80			
		ACVBP	71			
Huang	417	RCHOP	44	0.4	62	0.03
		RCHOP+R	51		49	
CMN	198	CHOP14	58	0.6	54	0.66
		CHOP+M	61		52	
Morawsky	154	RCHOP14	65	0.8	77	0.03
		RCHOP14+M	66		86	

**Cuadro 5.** Costo de añadir rituximab a la quimioterapia

Pacientes	CHOP	RCHOP	Incremento
4,021	1,196	2,825	
Costos directos (USD)			
Todas las edades	68,995	85,293	16,298
< 60 años	68,281	77,453	9,172
> 60 años	54,114	94,131	4,017
Ganancia neta en años de supervivencia	1 año, 1.39 meses	5 años, 3.2 meses	

Khor. Br J Haematol 2014;114:586.

proteosomas, se lograba revertir el efecto negativo en linfomas con célula de origen de tipo ABC; por esta motivo se iniciaron diversos estudios, en los que no confirmaron los resultados iniciales; incluso, el estudio controlado de fase III que se programó (PYRAMID), se suspendió porque en un análisis intermedio no se mostraba ninguna tendencia fa-

vorable para el uso del bortezomib (Cuadro 6).

La lenaleodomida es un medicamento que inicialmente se prescribió en pacientes con mieloma múltiple y que habiendo mostrado beneficio en el tratamiento del linfoma del manto se trasladó hacia el tratamiento del linfoma difuso de células grandes;

la mayoría de los estudios son de fase II, en los que se analiza de manera primordial la toxicidad del medicamento y hasta el momento no se ha mostrado algún beneficio estadísticamente significativo en los linfoma difuso de células grandes B; además, ha mostrado una toxicidad significativa, sobre todo en neutropenia grado III y IV; en la mayoría (>50%) de los pacientes se ha tenido que reducir la dosis y en 7% se ha detenido el tratamiento. En la actualidad se ha indicado como tratamiento de mantenimiento, pero aún sin resultados concretos (Cuadro 7). Debe tenerse en cuenta que con el uso prolongado de este medicamento, la aparición de una segunda neoplasia es exponencial.

Recién se añadió a este arsenal, ibrutinib, un inhibidor de tirosin-kinasa que inicialmente se desarrolló para el tratamiento de la

**Cuadro 6.** Trasplante autólogo de células tallos como tratamiento de consolidación

Autor	Núm. de pacientes	Tratamiento	PLE (%)	p	Supervivencia (%)	p
Gould	340	RCHOP14/	81	0.1	85	0.8
		RCHOP14+TACT	79		82	
Schitz	262	RCHOEP14	69	0.14	73	0.32
		RCHOEP14+TACT	61		76	
Stiff	397	RCHOPx8	56	0.66	71	0.8
		RCHOPx6+TACT	59		74	
Vitolo	399	RCHOP	70	0.01	81	0.5
		RCHOP+TACT	59		78	

**Cuadro 7.** Bortezomib en el tratamiento de LDCGB

Autor	Núm. de pacientes	Tratamiento	PLE	Supervivencia
Ruan, 2011	40	RCHOP+Bor	54	70*
Kim, 2012	46	RCHOP-Bor	60	70*
Furman, 2010	16	RCHOP+Bor	58	75*
Estudio Pyramid (Clinical trialsgov/ct/2/NCT 00931818): cancelado por no alcanzar los resultados previstos				
Toxicidad grave	70%			
Reducción de dosis	50%			
Muertes relacionadas	14%			

leucemia linfocítica crónica, pero al obtener buenos resultados se realizó un estudio de fase II, en el que sólo se evaluó la tasa de respuesta de 24 pacientes tratados con el tratamiento RCHOP+ibrutinib y se obtuvo respuesta completa en 72%. No se indicó el periodo libre de enfermedad ni de supervivencia, aunque se menciona neutropenia grave en 73%, infección grave asociada y suspensión del tratamiento en 16% de los casos, por lo que se consideró que es adecuado para el tratamiento de pacientes con linfoma difuso de células grandes B.

Como parte de esta avalancha de nuevos tratamientos del linfoma difuso de células grandes B, se han diseñado nuevos modelos predictivos en la "era después de la era del rituximab", como:

Choi y su equipo: célula de origen + FOX1. Clin Cancer Res 2009;29:5496-5502.

Meyer: Choi + GCB y ABC. J Clin Oncol 2011;29:200-207.

Nyman: GCB, ABC + MUM1, FOX1. Modern Pathol 2009;22:1090-1102.

Muris: GCB+ABC+BCL2: J Pathol 2006;208:223.

Visco: GCB, ABC + FOX1. Leukemia 26;2009-2212.

Estas propuestas fueron revisadas en un grupo de pacientes en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos por Couthino y

**Cuadro 8.** Lenaleomida en el tratamiento del LDCGB

Autor	Núm. de pacientes	Tratamiento	Respuesta (%)
Nowaski 2011	24	RCHOP+L	87
Tilly, 2011	27	RCHOP+L	100
Chiapella, 2013	126	RCHOP-L	90

colaboradores, y ninguna de ellas se confirmó como propuesta útil.

Además, se han efectuado agregados al IPI (International Prognostic Index), con el fin de adaptarlo a la nueva era de tratamiento del linfoma difuso de células grandes, como la cuenta de linfocitos, monocitos, presencia de cadenas ligeras, concentraciones de vitamina D, presencia de citoquinas, tomografía por positrones a los tres meses de tratamiento; pero ninguna de estas modificaciones ha sido validada en estudios independientes.

También, como parte de esta "nueva era", se han propuesto múltiples propuestas moleculares como guía pronóstica y de tratamiento, sin que hasta el momento alguna de ellas haya sido validada en estudios posteriores (Cuadro 9).

Se ha recomendado otra serie de propuestas (Cuadro 10); todas ellas elaboradas por expertos y que requieren de tecnología sofisticada.

Por todo lo anterior, podemos pensar que el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B está estancado, pero se debe

**Cuadro 9.** Marcadores moleculares propuestos como guía de tratamiento

Célula de origen: Alizadeh: LODO,LM02, BCL6,FN1/ CCN2,854,BCL2
Costo Nature 2000;403:503-511
Hans: Inmunohistoquímica: MUM1,BCL6,CD10
Variables intergrupales Blood 2004;103:275-282
Scott: 20 genes, no validado Blood, 2014;123:214-217
Perry: marcadores de respuesta estro- mal y densidad de microvasculatura Blood 2012;120:1290-1296
Estudios con NGT (next generation sequence): MYC, rearrreglos de BCL6, expresión proteica en LDCGB, expre- sión de p53
Carbone, Ann. Hematol 2014;93:1263- 1277

considerar que la administración de los medicamentos indicados, en la mayoría de los casos, se basa en presunciones acerca de su mecanismo de acción. Jardín propone que el tratamiento se base en los mecanismos normales de la célula neoplásica y que las combinacio-

**Cuadro 10.** Propuestas específicas

Mutación genética: EZH2, MLL, b3 microglobulina  
 Proteínas específicas: CD20, CD30, CD10, CD37  
 Proteínas intercelulares: MyC, BCL2, p Stat 3; P AKT, p eru2  
 Dunleavy, 2014. Clin Cancer Res 2014;20:5152-5193  
 Zhou. PlosOne 2014;9:95020  
 Wang. Oncol Lett 2014;8:2225-2232

nes terapéuticas se establezcan mediante estudios científicos y no en razones comerciales.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Coiffier B, Thieblemont C, Vardan E, et al. Long-term outcome of patients of LNH-98-5 trial. Blood 2010;116:2040-2045.
2. Alizadeh AA, Eisen MB, Davies RE, et al: Distinct type of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene-expression profile. Nature; 2000 403-503-511.
3. Hans CP, Weisen-Bonger DD, Gleiser TE, et al. Confirmation of molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004;103:275-282.
4. Carbone A, Clochin A, Kwong Y, et al. Diffuse large B-cell lymphoma using pathological and molecular biomarkers to define subgroups for novel therapy. Ann Hematol 2014;1263-1277.
5. Stiff, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2013;319:1681-1690.
6. Ruschewski M, Dunleavy K, Wilson W. Moving beyond rituximab, cyclophosphamide, vincristine and prednisone for diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2014;55:2428-2437.
7. Murawski N, et al. Optimization of rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Ann Oncol 2014;25:1800-1806.
8. Bose P, et al. Bortezomib for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Exp Op Pharmacother 2014;15:2443-2448.

9. Jardin F. Next generation sequence and the management of diffuse large B-cell lymphoma from whole exome analysis to targeted therapy. Discover Med 2014;18:51-65.
10. Couthino R, et al: Molecular diagnostic proposal. Clin Cancer Res 2013; 19:6686-6695.

**Actualización en trasplante de sangre de cordón umbilical**

Carlos Bachier  
 Texas Transplant Institute San Antonio Texas, EUA.

**Antecedentes**

Las células madre hematopoyéticas pueden obtenerse fácilmente de diferentes tejidos adultos, como al médula ósea y la sangre periférica. Recientemente, la sangre del cordón umbilical se ha reconocido como otra fuente de células madres hematopoyéticas. La sangre del cordón umbilical se ha convertido en una fuente importante de células progenitoras para pacientes que carecen de un donante de células madre de la sangre periférica o de la médula ósea.

El Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea (NMDP) tiene aproximadamente 23 millones de donantes adultos voluntarios;<sup>1</sup> sin embargo, muchos pacientes, particularmente las minorías<sup>2</sup> que necesitan trasplante alogénico, no tienen un donante no relacionado compatible. Para estos pacientes las posibilidades incluyen donadores relacionados no compatibles, donadores no relacionados no compatibles o sangre del cordón umbilical. Han pasado 25 años desde cuando se realizó el primer trasplante de sangre del cordón umbilical.

Los métodos de colección, banco, criopreservación y resultados clínicos con trasplante de sangre del cordón umbilical se mejoran en todo el mundo, ya sea para afecciones y para enfermedades no malignas. Un gran progreso ha ocu-

rrido desde los primeros trasplantes de sangre del cordón umbilical, con más de 35,000 trasplantes realizados hasta la fecha.

**Pacientes pediátricos con enfermedades malignas**

Los primeros resultados positivos de trasplante de sangre del cordón en pacientes pediátricos<sup>3,4</sup> motivó el estudio *Cord Blood Transplantation*, que fue multicéntrico prospectivo de trasplante de sangre del cordón umbilical en 191 pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas<sup>5</sup>. En este estudio, el tiempo promedio de recuperación neutrófilos fue 27 días; la tasa de enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda para el día 100 fue del 19.5%, y 20.8% para enfermedad injerto contra huésped crónica en dos años. La probabilidad de supervivencia a dos años fue 49.5%.<sup>5</sup> Un estudio del CIBMTR se realizó con 503 niños con leucemia aguda trasplantados con sangre del cordón umbilical versus 282 niños trasplantados con donantes HLA-compatibles no relacionados.<sup>6</sup> La sobrevida libre de leucemia a cinco años fue similar para ambos grupos.

**Pacientes pediátricos con enfermedades no malignas**

Las afecciones no malignas que han sido tratadas con trasplante de sangre del cordón umbilical incluyen: inmunodeficiencia combinada severa,<sup>7</sup> hemoglobinopatías,<sup>8</sup> enfermedad de Krabbe,<sup>9</sup> enfermedad crónica granulomatosa,<sup>10</sup> y el síndrome de Hurler.<sup>11</sup> Boelens y colaboradores<sup>12</sup> evaluaron los resultados del trasplante al utilizar fuentes de células hematopoyéticas diferentes en 258 niños con síndrome de Hurler, después de acondicionamiento mieloablativo. La supervivencia libre de eventos después de donante hermano HLA-compatibles y de sangre del cordón umbilical compatible (6/6) no relacionada fue similar (81%),

pero menor (68%) después de trasplante de sangre del cordón umbilical (5/6) y 57% después de trasplante de sangre del cordón umbilical compatible en sólo 4 de 6 antígenos. Fue interesante observar que el quimerismo completo fue mayor después del trasplante de sangre del cordón umbilical (92% *versus* 69%,  $p=.039$ ). Una dosis de células progenitoras baja es uno de los principales inconvenientes del trasplante de sangre del cordón umbilical de una sola unidad, lo que dan por resultado prendimiento más lento y mayores tasas de fracaso del injerto. Como tal, el trasplante de sangre del cordón umbilical para síndromes de deficiencia de médula ósea, como anemia aplásica severa y anemia de Fanconi, permanece incierto debido a una mayor incidencia de fracaso del injerto en esta población, en comparación con otros indicaciones.<sup>13</sup>

#### **Pacientes adultos**

Resultados alentadores en niños promulgaron en 2001 el primer gran estudio de trasplante de sangre del cordón umbilical en adultos. Este estudio se realizó en 68 pacientes con enfermedades hematológicas que recibieron acondicionamiento mieloablativo. Luego de 40 meses del trasplante de sangre de cordón umbilical-sencillo (sTSCU), 26% de los pacientes se mantuvo libre de enfermedad.<sup>14</sup> En comparación con el trasplante con donador no relacionado y acondicionamiento mieloablativo, el trasplante con sangre del cordón umbilical demostró resultados similares en la supervivencia libre de leucemia, tasas de enfermedad injerto contra huésped crónicas, mortalidad relacionada con el trasplante y tasa de recidiva.<sup>15</sup> Asimismo, un análisis retrospectivo que comparó el donador de médula ósea no relacionado (472 pacientes) o la sangre periférica de células progenitoras (888 pacientes) con sangre del cordón umbilical (165

pacientes) en adultos con leucemia aguda encontró que la supervivencia libre de leucemia después del trasplante de sangre del cordón umbilical fue comparable con los resultados vistos en el trasplante de médula ósea o de células progenitoras de sangre periférica 8/8 o 7/8.<sup>16</sup> Sin embargo, la mortalidad relacionada con el trasplante fue mayor después del trasplante de sangre del cordón umbilical, en comparación con 8 de 8 alelo-compatible de sangre periférica ( $p=.003$ ) o de médula ósea ( $p=.003$ ).<sup>15</sup> Por tanto, este estudio apoya el trasplante de sangre de cordón si no hay disponibles donantes HLA- compatibles no relacionados.

#### **Doble trasplante de sangre de cordón umbilical**

En un esfuerzo por superar el número relativamente bajo de células progenitoras en una unidad sencilla de sangre del cordón umbilical, se desarrolló el trasplante con dos productos de trasplante de sangre del cordón umbilical. Un estudio prospectivo que comparó el trasplante de sangre del cordón umbilical sencillo con trasplante de sangre del cordón umbilical doble confirmó menor riesgo de recaída después de la infusión de dos unidades (30.4% *versus* 59.3%,  $p=0.045$ ).<sup>17</sup> Algunos estudios han explorado regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (RAIR), incluyendo fludarabina, ciclofosfamida y bajas dosis de irradiación corporal total<sup>18</sup> y fludarabina, melfalan<sup>19</sup> y globulina antitímocítica de conejo. Adultos con leucemia aguda que fueron sometidos a trasplante de sangre del cordón umbilical doble con el régimen RAIR ( $n=120$ ), trasplante de sangre del cordón umbilical doble con otros regímenes de RAIR (incluyendo un agente alquilante más fludarabina con o sin irradiación corporal total) ( $n=40$ ) y 8 de 8 ( $n=313$ ) o 7 de 8

( $n=111$ ) HLA-compatible de células progenitoras de sangre periférica con RAIR demostraron una probabilidad de supervivencia de 38, 19, 44 y 37%, respectivamente. Todos los grupos mostraron resultados similares, con excepción de los receptores de trasplante de sangre del cordón umbilical doble con regímenes alternativos de RAIR con mayor mortalidad relacionada con el trasplante y mayor mortalidad en general.<sup>20</sup> Los estudios fase III de trasplante de sangre del cordón umbilical doble *vs* trasplante haploidéntico para pacientes con afecciones hematológicas están en progreso (BMT CTN #1101, NCT01597778).

#### **Trasplante de sangre del cordón umbilical simple *versus* doble en pacientes pediátricos**

En la población pediátrica, el trasplante de sangre del cordón umbilical doble no ha demostrado ser superior al trasplante de sangre del cordón umbilical simple si la unidad contiene un número suficiente de células madres hematopoyéticas. En un estudio de 224 pacientes pediátricos con afecciones hematológicas, realizado por Wagner y su grupo,<sup>21</sup> no hubo diferencias entre trasplante de sangre del cordón umbilical sencillo *versus* doble, en el índice general de prendimiento (89 frente a 86%), enfermedad injerto contra huésped crónica (28 frente a 31%), riesgo de recaída en 1 año (12 *versus* 14%), o supervivencia libre de enfermedad (68 frente a 64%). En el aspecto económico, utilizar dos unidades sería justificable en el entorno pediátrico sólo cuando una unidad no contiene el número suficiente de células progenitoras. No hay ningún dato aleatorio acerca de trasplante de sangre del cordón umbilical sencillo *versus* doble en pacientes adultos.

#### **REFERENCIAS**

1. Ballen KK, King RJ, Chitphakdithai P, et al. The national marrow donor



- program 20 years of unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:2-7.
2. Barker JN, Byam CE, Kernan NA, et al. Availability of cord blood extends allogeneic hematopoietic stem cell transplant access to racial and ethnic minorities. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1541-1548.
  3. Locatelli F, Rocha V, Chastang C, et al. Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leukemia. *Blood* 1999;93:3662-3671.
  4. Michel G, Rocha V, Chevret S, et al. Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukemia: A Eurocord Group analysis. *Blood* 2003;102:4290-4297.
  5. Kurtzberg J, Prasad VK, Carter SL, et al. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): Clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. *Blood* 2008;112:4318-4327.
  6. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukemia: A comparison study. *Lancet* 2007;369:1947-1954.
  7. Fernandes JF, Rocha V, Labopin M, et al. Transplantation in patients with SCID: Mismatched related stem cells or unrelated cord blood? *Blood* 2012;119:2949-2955.
  8. Kamani NR, Walters MC, Carter S, et al. Unrelated donor cord blood transplantation for children with severe sickle cell disease: Results of one cohort from the phase II study from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1265-1272.
  9. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med* 2005;352:2069-2081.
  10. Bhattacharya A, Slatte M, Curtis A, et al. Successful umbilical cord blood stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:403-405.
  11. Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al. Cordblood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:1960-1969.
  12. Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood* 2013;121:3981-3987.
  13. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al. Outcomes among 562 recipients of placental blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998;339:1565-1577.
  14. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001;344:1815-1822.
  15. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:2276-2285.
  16. Eapen M, Rocha V, Sanz G, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: A retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:653-660.
  17. Kindwall-Keller TL, Hegerfeldt Y, Meyerson HJ, et al. Prospective study of one- vs two-unit umbilical cord blood transplantation following reduced intensity conditioning in adults with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:924-933.
  18. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning. *Blood* 2003;102:1915-1919.
  19. Ballen KK, Spitzer TR, Yeap BY, et al. Double unrelated reduced-intensity umbilical cord blood transplantation in adults. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:82-89.
  20. Brunstein CG, Eapen M, Ahn KW, et al. Reduced-intensity conditioning transplantation in acute leukemia: The effect of source of unrelated donor stem cells on outcomes. *Blood* 2012;119:5591-5598.
  21. Wagner JE, Eapen M, Carter SL, et al. No survival advantage after double umbilical cord blood (UCB) compared to single UCB transplant in children with hematological malignancy: Results of the blood and marrow transplant clinical trials network (BMT CTN 0501) randomized trial.

**Sinoviortesis química para el tratamiento de la artropatía hemofílica**

Roberto Bernal Lagunes  
Hospital Ángeles, Clínica Londres, México.

**Sinoviortesis**

Es la administración de sustancias químicas intrarticulares con el objetivo de disminuir o evitar las hemartrosis. Su principio se basa en la capacidad que tienen esas sustancias para ocasionar fibrosis al contacto con una sinovial hipertrófica e hipervascularizada.<sup>1,2</sup>

La sinoviortesis se puede realizar al administrar fármacos (sinovectomía química) o isótopos radiactivos (radio sinovectomía). Los fármacos que se prescriben son rifampicina y oxitetraciclina (terramicina); y los isótopos radiactivos son itrio, rhenio, fósforo.<sup>3-6</sup>

Los resultados de la administración de estas sustancias (fármacos e isótopos radiactivos) para el tratamiento de los sangrados articulares son de 80 a 90% de los casos con respuesta satisfactoria para disminuir o evitar las hemartrosis.

**Indicaciones**

La sinoviortesis está indicada en pacientes que cursan con hemartrosis recurrentes por un periodo de tres o más meses; hemartrosis difíciles de controlar que clínicamente se caracterizan por un aumento persistente del volumen articular, dolor, disminución de la movilidad, contractura articular en la flexión, hipotrofia muscular y presencia de sangrados articulares, aun en reposo.

Este estadio clínico corresponde a una sinovitis crónica y la articulación afectada a una articulación

**Cuadro 1.**

Resultados	Frecuencia de hemartrosis	Casos (n=34)	%
Excelentes	Sin hemartrosis	9	26.4
Buenos	Menos de 5 por año	20	58.8
Regulares e insatisfactorios	5-10 por año	5	14.7

blanco (*tarjet joint*); es decir, una articulación frágil o débil que sangra fácilmente.<sup>7</sup>

La articulación blanco se encuentra en un círculo vicioso de sangrado e inflamación sinovial crónica, lo que favorece la recurrencia de las hemartrosis debido a que la sinovial está hipertrofiada y muy vascularizada, lo que la predispone a sangrar al menor esfuerzo. Este círculo vicioso terminará por dañar el cartílago articular, ocasionando artropatía.

El paciente que cursa con sinovitis crónica requiere de tratamiento con sinoviortesis.

#### Experiencia clínica

Nuestra experiencia se deriva de la administración de oxitetraciclina (terramicina).<sup>8</sup>

Los resultados se publicaron en 2011 como parte de un estudio longitudinal y observacional que incluyó a pacientes pediátricos con hemofilia, diagnóstico clínico de sinovitis crónica y diagnóstico radiográfico de artropatía grado I y II (Arnold y Hilgartner).<sup>9</sup>

El estudio inició en 2001 y terminó en 2007. Se realizó en la Clínica de hemofilia del Centro Médico La Raza (servicio de Ortopedia Pediátrica del Hospital de Ortopedia Magdalena de las Salinas y servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General, Centro Médico La Raza).

Sólo se incluyeron pacientes que tuvieran un mínimo de 12 meses o más de tratamiento con oxitetraciclina (terramicina). Los parámetros evaluados fueron la frecuencia de hemartrosis y la movilidad articular.

Se revisaron 28 pacientes con 34 articulaciones tratadas (n=34). A todos los pacientes se les prescribió oxitetraciclina por vía intrarticular, previa administración del factor deficiente.

Se realizaron de 3 a 5 prescripciones de oxitetraciclina, con frecuencia de una vez por semana en cada articulación tratada. La dosis aplicada fue: rodillas: 250 mg (5cc), tobillos: 100 mg (2cc) y codos: 100 mg (2cc).

#### Resultados

La edad fue de 11.8 años (7-16 años). El tiempo promedio de evolución de la enfermedad (sinovitis crónica) fue de 27.7 meses (12-72 meses), con 1 a 6 años de evolución.

Se trataron 20 rodillas (58.8%), 8 codos (23.5%) y 6 tobillos (17.6%). Desde el punto de vista radiográfico, 22 articulaciones correspondieron al grado II (64.7%) y 12 al grado I (35.3%).

El seguimiento del tratamiento fue de 12 a 71 meses, con media de 46.3 meses (3.10 años).

La frecuencia de hemartrosis fue de un mínimo de 12 y un máximo de 72 sangrados por año antes del tratamiento, con una media de 47.3 veces por año, y postratamiento de 3.5 sangrados por año ( $p<0.01$ ) en promedio.

El 100% de las articulaciones mostraron reducción en la frecuencia de hemartrosis por año, con un resultado de 85.2% de casos excelentes y buenos.

La articulación de la rodilla fue la que tuvo mejor respuesta al tratamiento, puesto que tuvo media de 49.2 sangrados por año

pretratamiento y 2.3 sangrados postratamiento ( $p<0.01\%$ ).

La movilidad de flexo-extensión de las articulaciones tratadas fue de 84.9° pre-tratamiento y de 97.5° postratamiento ( $p=0.012$ ).

Nuestros resultados son similares a los reportados por Fernandez-Palazzi, con la prescripción de oxitetraciclina (terramicina) en 2008.<sup>10</sup>

En conclusión, la sinoviortesis con fármacos (sinovectomía química) es útil para el tratamiento de las hemartrosis recurrentes, ya sea para eliminar o disminuir la frecuencia de la hemartrosis. La bibliografía demuestra ser tan útil como la sinoviortesis con radio coloides (radio sinovectomía).

Las ventajas de la sinoviortesis con fármacos (sinovectomía química), comparada con la sinoviortesis con radio coloides (radio sinovectomía), es que el medicamento tiene un costo muy bajo, se puede prescribir fácilmente en el consultorio y no tiene riesgos. La desventaja es que requiere de más de una aplicación y puede ocasionar dolor leve a moderado durante su administración.

#### REFERENCIAS

- Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL. Sinovitis crónica. Manual Latinoamericano de Atención al Paciente con Hemofilia. 1ª Ed. Ed. Ateproca, 2008:77-81.
- Caviglia H, Fernández-Palazzi F, Blanchetière H, Moretti N, Bernal-Lagunas. Algoritmos de las complicaciones musculoesqueléticas en hemofilia. Sinovitis Fase I. Ed. Akadia, 2006:35-37.
- Fernandez-Palazzi F, Rivas S, Viso R, De Bosch NB, et al. Synovectomy with rifampicine in haemophilic haemarthrosis. Haemophilia 2000;6:562-565.
- Caviglia H, Fernandez-Palazzi F, Maffei E, Galatro G, Barrionuevo A. Chemical synoviorthesis for a haemophilic synovitis. Guidelines for the Management of Haemophilia. WFH 2005.

5. Silva M, Luck JV, Llinas A. Chronic hemophilic synovitis: the role of radiosynovectomy. Monograph Series: Treatment of Hemophilia 33, s.l. World Federation of Hemophilia, 2004.
6. Llinàs A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia* 2008;14:177-180.
7. Mulder K, Llinàs A. The target joint. *Haemophilia* 2004;4:152-156.
8. Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-García A, Perez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia* 2011;17:296-299.
9. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:287-305.
10. Fernandez-Palazzi, et al. Synoviorthesis with oxytetracycline chlorhydrate. *Haemophilia* 2008.

### Trasplante haploidéntico de médula ósea

Javier Bolaños-Meade

División de Hematología Maligna, Departamento de Oncología, Johns Hopkins University School of Medicine y Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, Estados Unidos.

#### Antecedentes

Uno de los problemas más serios en el área de trasplante de médula ósea es la identificación de un donador adecuado para el paciente. Tradicionalmente se emplean donadores que son HLA compatibles, sean relacionados o no. Sin embargo, una buena cantidad de pacientes no tienen donadores compatibles disponibles y se tiene que recurrir a los donadores alternativos (cordón umbilical o haploidénticos). La prevención efectiva de la enfermedad de injerto contra recipiente en estos casos es uno de los

retos más importantes para el médico especializado en trasplante de células troncales hematopoyéticas.

Aunque existen esquemas que producen resultados similares (y presuntamente “adecuados”), generalmente éstos se asocian con la prescripción prolongada de inmunosupresión y relativamente elevadas tasas de enfermedad de injerto contra recipiente del tipo crónica. La ciclofosfamida en altas dosis (50 mg/kg/día los días +3 y +4) se asocian con tasas bajas tanto de enfermedad de injerto contra recipiente aguda (particularmente de grados III y IV) y crónica (sólo cercanas a 10%) y permiten el trasplante entre parejas que son discordantes en el perfil HLA (haploidénticos). En este resumen se revisan los estudios clínicos al utilizar esta estrategia y se resaltan los beneficios potenciales para los pacientes en México.

#### Abstract

One of the most important challenges in the area of bone marrow transplantation is the identification of adequate HLA compatible donors (either related or unrelated). However, for the large proportion of patients without such donors, alternative donors are used (.i.e. cord cells and haploidentical donors). In this setting, the effective prevention of graft-versus-host disease is one of the biggest challenges for the stem cell transplant physician. While there are schemas that are quite similar in their results (and these are deemed “acceptable”), these are associated with prolonged immunosuppression and relatively high rates of chronic graft-versus-host disease. The use of high dose cyclophosphamide (50/kg/day on days +3 and +4) are associated with low rates of acute graft-versus-host disease (particularly grades III and IV) as well as low rates of chronic graft-versus-host disease (around 10%) allowing transplants even between

mismatched and haploidentical, donor-recipient pairs. In this review the results using this approach are reviewed with particular attention to the potential benefits for patients transplanted in Mexico.

El trasplante de células troncales hematopoyéticas (TMO) es una intervención frecuentemente utilizada para el tratamiento de una variedad de afecciones, benignas y malignas. De manera habitual se emplean donadores HLA compatibles. Sin embargo, existe una gran cantidad de pacientes que carecen de dichos donantes. El asunto no es menor. En un estudio publicado por Hsieh y colaboradores, de 112 pacientes referidos para trasplante de células troncales hematopoyéticas, únicamente 24 tenían un familiar compatible, y 4 de ellos fueron excluidos por incompatibilidad ABO.<sup>1</sup> Esto demuestra que hay una gran necesidad de donadores alternativos; uno de éstos es el donador haploidéntico.

Al considerar donadores haploidénticos, una de las barreras que históricamente se ha considerado es la elevada frecuencia de la enfermedad de injerto contra recipiente (EICR). Por tanto, para desarrollar un programa de trasplantes de células troncales hematopoyéticas haploidénticos es necesario contar con un esquema de prevención de la enfermedad de injerto contra recipiente que sea efectivo, para poder trasplantar pacientes a través de la barrera de compatibilidad.

#### Ciclofosfamida y la enfermedad de injerto contra recipiente

Esta enfermedad se produce cuando existen diferencias entre los antígenos de histocompatibilidad del donador y el recipiente. Esto produce una reacción de los linfocitos T y una tormenta de citoquinas que se traduce en daño tisular característico de la enfermedad de injerto contra recipiente.<sup>2</sup> De las estrategias actuales para la prevención de esta

enfermedad, únicamente el metotrexate y la ciclofosfamida pueden matar las células T reactivas.<sup>3</sup> Sin embargo, para eliminar estas células reactivas, las dosis de metotrexate son tan elevadas que no se pueden tolerar.<sup>3</sup> Por otro lado, la ciclofosfamida se puede administrar en dosis suficientemente elevadas para poder eliminar estas células. No obstante, también tiene el efecto de preservar las células CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>Foxp3<sup>hi</sup>.<sup>4</sup> La ciclofosfamida es una prodroga que se convierte en el hígado a 4-hidroxiciclofosfamida y aldofosfamida. Estos compuestos entran a las células y son detoxificados por la enzima aldehído dehidrogenasa para formar el compuesto inerte carboxifosfamida.<sup>5</sup> Células con alta tasa de proliferación, como las de la médula ósea, son resistentes a la ciclofosfamida porque poseen altas concentraciones de aldehído deshidrogenasa.<sup>6</sup> Esto convierte a esta sustancia en un poderoso inmunosupresor, pero no-mieloablativo,<sup>7</sup> lo que permite su prescripción luego de la administración de células troncales hematopoyéticas. De hecho, la ciclofosfamida fue una de las primeras sustancias prescritas para la prevención de la enfermedad de injerto contra recipiente.<sup>8,9</sup> Sin embargo, esta sustancia era empleada a bajas dosis de manera intermitente, lo que se tradujo en resultados inferiores, quizás debido a las bajas dosis o al esquema utilizado.<sup>10</sup> En ratones, una dosis de ciclofosfamida postrasplante de células troncales hematopoyéticas, a una dosis de 200mg/kg, permite el trasplante de progenitores hematopoyéticos luego de la prescripción de quimioterapia y radiación, aun después de las diferencias inmunológicas entre donador y recipiente.<sup>11</sup> En humanos se ha prescrito exitosamente como único agente profiláctico de la enfermedad de injerto contra recipiente en trasplantes mieloablativos compatibles, en estudios en la

Universidad de Johns Hopkins y en estudios multinstitucionales.<sup>12-14</sup>

#### **Estudios clínicos en trasplantes haploidénticos**

En el Hospital de la Universidad de Johns Hopkins se realizó el primer estudio en pacientes con enfermedades hematológicas avanzadas, con el objeto de encontrar si los pacientes podían tolerar un día de ciclofosfamida en altas dosis postrasplante de células troncales hematopoyéticas.<sup>15</sup> En el primer reporte se incluyeron 13 pacientes, con edad media de 53 años, que recibieron trasplante de células troncales hematopoyéticas haploidénticos. Los pacientes recibieron preparación con fludarabina a una dosis de 30 mg/m<sup>2</sup>/día, del -6 al -2, radiación corporal total a una dosis de 2 Gy, y 10 pacientes recibieron ciclofosfamida a 14.5 mg/kg, los días -6 y -5 debido a falla de injerto en 2 de los 3 pacientes que no recibieron esta sustancia. El día 0 se recibió el trasplante de células troncales hematopoyéticas sin remover las células T y el día +3 los pacientes recibieron ciclofosfamida a 50 mg/kg. El día +4 comenzaron a recibir micofenolato mofetil, hasta el día 35, y tacrolimo hasta cuando menos el día 50. Ocho pacientes injertaron y 6 desarrollaron enfermedad de injerto contra recipiente aguda. Tras un seguimiento de 191 días, 6 pacientes estaban vivos y, de éstos, 5 tuvieron remisión completa.<sup>15</sup>

Con base en estos resultados, un segundo estudio se realizó para saber si la dosis de ciclofosfamida debía ser de 50 o 100 mg/kg, tras el trasplante de células troncales hematopoyéticas.<sup>16</sup> Sesenta y siete pacientes con cánceres hematológicos avanzados y uno con hemoglobinuria paroxística nocturna fueron reclutados para el estudio; recibieron un trasplante de células troncales hematopoyéticas haploidéntico con el esquema del

estudio anterior (ciclofosfamida, fludarabina y radiación pretrasplante de células troncales hematopoyéticas y micofenolato mofetil [días 5-35] y tacrolimo [días 5-180]). Se establecieron dos grupos: uno recibió ciclofosfamida a 50 mg/kg/día el día +3, tras el trasplante de células troncales hematopoyéticas (28 pacientes), y el otro grupo, 50 mg/kg/día los días +3 y +4, luego del trasplante. La falla de injerto fue de 13%, pero 12 recobraron hematopoyesis propia. La enfermedad de injerto contra recipiente aguda de grados II a IV fue de 34%, pero de grados III y IV únicamente en 6%. La enfermedad de injerto contra recipiente crónica se observó menos frecuente en los pacientes que recibieron dos días de ciclofosfamida, en lugar de un día. Esa fue la única diferencia entre ambos grupos. Además, la prescripción de ciclofosfamida a altas dosis, tras el trasplante de células troncales hematopoyéticas, no impidió que algunas de las pacientes eventualmente pudieran quedar embarazadas.<sup>17</sup>

Es claro que los estudios que se realizan en un centro (o dos), cuando se exportan a otros hospitales, pueden producir resultados diferentes. Por esto, el Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network auspició un estudio de fase 2 en Estados Unidos probando este esquema (BMT CTN 0603).<sup>18</sup> El BMT CTN 0603 trasplantó 52 pacientes en 17 centros. La edad media fue 51 años y esencialmente utilizó el mismo esquema: fludarabina, ciclofosfamida, radiación y, en los días +3 y +4, tras el trasplante de células troncales hematopoyéticas, ciclofosfamida a 50 mg/kg/día con micofenolato mofetil y tacrolimo, como en el estudio de Luznik y colaboradores.<sup>16</sup> El número medio de días para la recuperación de neutrófilos fue 16, y de plaquetas, 21. Un paciente sufrió falla primaria de



injerto. Del total de pacientes, 31% padeció enfermedad de injerto contra recipiente aguda, pero no hubo de grado III o IV. La enfermedad de injerto contra recipiente crónica se observó en 11% de los pacientes. Una actualización de los resultados de este estudio demuestra que la supervivencia y las remisiones son mantenidas en el largo plazo.<sup>19</sup> Este estudio multicéntrico obtuvo resultados idénticos a los observados en el reporte de Luznik y su grupo, y confirma que los trasplantes no mieloablativos haploidénticos son una alternativa válida, dada su toxicidad manejable, y que a pesar de la no compatibilidad completa entre donador y recipiente, la ciclofosfamida es capaz de evitar la enfermedad de injerto contra recipiente. A este respecto, parece que las diferencias del perfil HLA entre donador y recipiente son irrelevantes cuando se administra ciclofosfamida; aunque a este respecto, la información es limitada.<sup>20</sup>

Un esquema similar se ha prescrito para el tratamiento de enfermedades benignas. Investigadores del Hospital de la Universidad de Johns Hopkins comunicaron los resultados en 17 pacientes con anemia falciforme que recibieron el mismo esquema mencionado, con la diferencia de que se añadió ATG de conejo, 0.5 mg/kg el día -9 y 2 mg/kg los días -8 y -7, fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> los días -6 a -2, ciclofosfamida 14.5 mg/kg los días -6 y -5, y radiación corporal 2 Gy el día -1. De nuevo, médula ósea no manipulada se administró el día 0 y la profilaxis contra enfermedad de injerto contra recipiente consistió en ciclofosfamida a 50 mg/kg/día los días 3 y 4, micofenolato mofetil los días 5 al 35, y tacrolimo o sirolimo hasta cuando menos el día +365. Aunque se reportaron elevadas tasas de fallas de injerto, que es un problema más común en pacientes trasplantados por he-

moglobinopatías, en la actualidad, 10 pacientes están asintomáticos y 6 están sin necesidad de recibir inmunosupresión.<sup>21</sup>

Los estudios clínicos con ciclofosfamida en trasplante de células troncales hematopoyéticas haploidéntico también se han realizado con esquemas mieloablativos. Al administrar una combinación de busulfán y ciclofosfamida, con profilaxis para enfermedad de injerto contra recipiente con ciclofosfamida los días 3 y 4, micofenolato mofetil (días 5-35) y tacrolimo (días 5-180), Symons y colaboradores reportaron 30 pacientes con enfermedades hematológicas. Los resultados son casi idénticos a los obtenidos con esquemas no mieloablativos (enfermedad de injerto contra recipiente aguda grados II-IV, 15%, III-IV, 7.3%, y crónica, 13%).

#### Conclusiones

La prescripción de ciclofosfamida como profilaxis contra la enfermedad de injerto contra recipiente ha mostrado gran eficacia en esquemas mieloablativos y no mieloablativos y permite la realización de trasplantes haploidénticos. Las tasas de enfermedad de injerto contra recipiente aguda son bajas, con muy pocos casos de enfermedad de grado III y IV. Las tasas de enfermedad crónica, cercanas a 10%, son de las más bajas reportadas con cualquier agente. Es interesante observar que los resultados se han reproducido en estudios multicéntricos. Esto establece que los trasplante de células troncales hematopoyéticas haploidénticos son una alternativa para aquellos pacientes que carecen de donador compatible.

#### REFERENCIAS

1. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2009;361:2309-2317.
2. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373:1550-1561.

3. Strauss G, Osen W, Debatin KM. Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs. *Clin Exp Immunol* 2002;128:255-266.
4. Kanakry CG, Ganguly S, Zahurak M, et al. Aldehyde dehydrogenase expression drives human regulatory T cell resistance to posttransplantation cyclophosphamide. *Sci Transl Med* 2013;5:211-257.
5. Sladek NE, Kollander R, Sreerama L, Kiang DT. Cellular levels of aldehyde dehydrogenases (ALDH1A1 and ALDH3A1) as predictors of therapeutic responses to cyclophosphamide-based chemotherapy of breast cancer: a retrospective study. Rational individualization of oxazaphosphorine-based cancer chemotherapeutic regimens. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;49:309-321.
6. Jones RJ, Barber JP, Vala MS, et al. Assessment of aldehyde dehydrogenase in viable cells. *Blood* 1995;85:2742-2746.
7. Brodsky RA, Sensenbrenner LL, Smith BD, et al. Durable treatment-free remission after high-dose cyclophosphamide therapy for previously untreated severe aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2001;135:477-483.
8. Owens AH, Jr., Santos GW. The effect of cytotoxic drugs on graft-versus-host disease in mice. *Transplantation* 1971; 11(4):378-382.
9. Glucksberg H, Fefer A. Chemotherapy of established graft-versus-host disease in mice. *Transplantation* 1972;13:300-305.
10. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R. Cyclosporine plus methylprednisolone versus cyclophosphamide plus methylprednisolone as prophylaxis for graft-versus-host disease: a randomized, double-blind study in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Clin Transplant* 1987;1:21-28.
11. Luznik L, Jalla S, Engstrom LW, Iannone R, Fuchs EJ. Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and posttransplantation cyclophosphamide. *Blood* 2001;98:3456-3464.



12. Luznik L, Bolaños-Meade J, Zahurak M, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 2010;115(3):3224-3230.
13. Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, et al. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *J Clin Oncol* 2014;32:3497-3505.
14. Kanakry CG, Tsai HL, Bolaños-Meade J, et al. Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. *Blood* 2014;124:3817-3827.
15. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:377-386.
16. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641-650.
17. Fuchs EJ, Luznik L, Bolaños-Meade J, et al. Successful pregnancy and childbirth after reduced-intensity conditioning and partially HLA-mismatched BMT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:969-970.
18. Fuchs EJ, Wu J, Carter S, et al. Phase II Trial of Non-Myeloablative Conditioning and Partially HLA-Mismatched (HLA-Haploidentical) Bone Marrow Transplantation (BMT) for patients with hematologic malignancies: Results of Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) Protocol 0603. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:151.
19. Eapen M, O'Donnell P, Brunstein CG, et al. Mismatched related and unrelated donors for allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1485-1492.
20. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:482-489.
21. Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood* 2012;120:4285-4291.

### Experiencia de transfusión y hemovigilancia en México

*Amalia Guadalupe Bravo Lindoro*  
 Subdirectora de Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento, Instituto Nacional de Pediatría

La epidemia de sida postransfusional de principios del decenio de 1980 transformó radicalmente la práctica de la transfusión sanguínea. Las enormes consecuencias sanitarias, políticas y judiciales de la epidemia, junto con la percepción de que tanto los bancos de sangre como las autoridades sanitarias no habían actuado con la diligencia debida, contribuyeron a disminuir la tolerancia del público frente a los riesgos asociados con la transfusión. Durante el decenio mencionado, el riesgo del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y de hepatitis C era de 1:100 unidades; el riesgo actual es del orden de 1 a 2 millones de unidades en los países desarrollados.<sup>1</sup>

Si bien los avances en cuanto a disminución del riesgo de enfermedades transmitidas por transfusión han sido notables, no ha ocurrido lo mismo con otros efectos adversos de la transfusión. En la actualidad, la seguridad transfusional se considera prioridad en todo el mundo, no exclusivamente en la detección de enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión, sino también en el control de la cadena transfusional

que involucra un proceso interdisciplinario que abarca al menos 10 pasos y múltiples funciones de los diferentes profesionales de la salud.<sup>2</sup> El riesgo de recibir sangre errónea posiblemente está derivado de defectos en los procesos de toma de muestra para la prueba cruzada, en la asignación del producto sanguíneo en la banca de sangre y, sobretodo, en el momento de la transfusión en la cabecera del paciente.

Desde el decenio de 1990, predominantemente en Europa, se establecieron los primeros mecanismos para detectar, medir y analizar los efectos adversos de la transfusión, por lo que se establecieron mecanismos de mejora continua. Así, en 1991 el término hemovigilancia fue usado por primera vez en Francia; posteriormente, un esquema similar fue implementado en el Reino Unido, en 1996, con el nombre de Serious Hazards of Transfusion scheme (SHOT), y progresivamente se ha extendido en otros países, por lo que en la actualidad es una de las prioridades de la Organización Mundial de la Salud.<sup>3</sup>

La hemovigilancia, de acuerdo con la Red Internacional de Hemovigilancia (2012), se define como la supervisión de los procesos que cubren la cadena transfusional, desde la colección de sangre y sus componentes hasta el seguimiento de los receptores. Está destinada a recolectar información acerca de los eventos inesperados o indeseables como resultado del uso terapéutico de los productos lábiles de la sangre, así como prevenir su ocurrencia y recurrencia. Los objetivos principales son identificar las reacciones y eventos adversos asociados con la transfusión, para así establecer políticas que mejoren los puntos críticos que afectan de manera significativa la seguridad de los pacientes, así como estimular la investigación en el campo y elevar

la conciencia en el personal médico y paramédico en cuanto a los daños potenciales y complicaciones de la transfusión para su administración adecuada.<sup>4</sup>

**Panorama de la transfusión y hemovigilancia en México**

De acuerdo con la información del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS), existen 556 bancos de sangre, 223 puestos de sangrado y 4,545 servicios de transfusión. Del total de bancos de sangre, 25% pertenece a la Secretaría de Salud, 16% al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 10% al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio del Estado (ISSSTE) y 47% al sector privado y otras organizaciones descentralizadas. De los bancos de sangre, 37 captan más de 10,000 unidades (ninguno del sector privado), 67 entre 5,000 y 10,000 unidades, y el resto entre 5,000 y 2,000 unidades. Cabe hacer mención que de acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud, un banco de sangre, para ser sustentable para sangre segura, deberá obtener 5,000 unidades como mínimo. Por esto, no se justificaría la existencia de al menos 350 bancos a nivel nacional.

Respecto a la donación de sangre en México, anualmente se captan en promedio 1,830,000 unidades de sangre total, de las cuales, 97% es fraccionado en componentes. La donación de sangre en los dos sistemas de seguridad social más grandes del país representa casi 73% del total a nivel nacional; actualmente, el IMSS recolecta aproximadamente 40% de la sangre y componentes sanguíneos del país (Cuadro 1).<sup>5</sup> Y es la donación familiar de reposición, la principal fuente de obtención de sangre a nivel nacional, con sólo 2.7% de donación voluntaria.

El escrutinio de enfermedades infecciosas prácticamente se realiza

**Cuadro 1.** Porcentaje de donación voluntaria y altruista a nivel nacional. Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea 2012

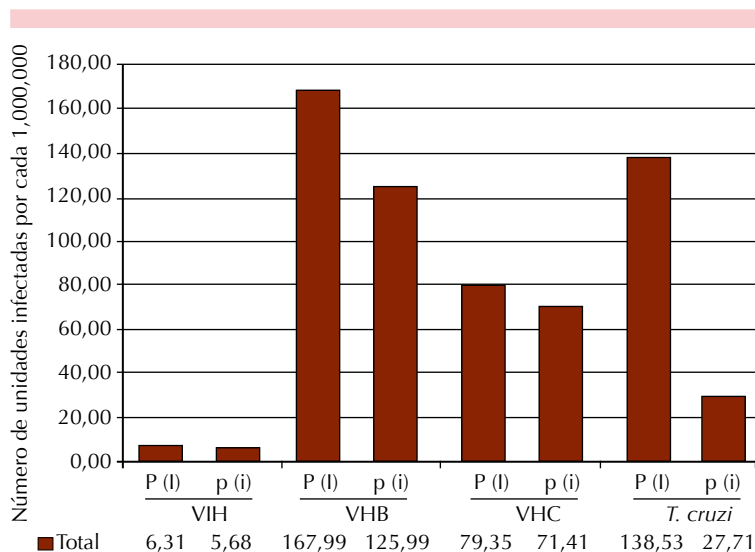
Sector	Núm. de unidades captadas por año	No. de unidades provenientes de donantes voluntarios y altruistas	Porcentaje (%)
Centro Nacional de Transfusión Sanguínea	1,932	1,932	100
Secretaría de la Defensa Nacional	7,854	4,355	55.4
Cruz Roja	14,991	7,700	51.4
Petróleos Mexicanos	18,514	3,474	18.8
Secretaría de Marina	4,087	535	13.1
Desarrollo Integral de la Familia	7,441	349	4.7
Centros Estatales de la Transfusión Sanguínea	368,025	15,173	4.1
Privado	183,862	5,820	3.2
Secretaría de Salud	268,319	5,628	2.1
Hospitales universitarios	16,124	306	1.9
Servicios médicos de la entidad	123,657	1,489	1.2
ISSSTE	120,131	830	0.7
IMSS	699,917	2,016	0.3
Total	1,834,854	49,601	2.7

Fuente: Rojo M. Enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión. Panorama internacional y en México. Gac Méd Mex 2014;150:78-83.

en el 100% de las unidades obtenidas, de acuerdo con los marcadores obligatorios de la NOM 253 SSA1-2012. Sin embargo, la frecuencia de los marcadores de enfermedades transmitidas por transfusión se han mantenido en niveles similares a lo largo de 10 años a nivel nacional, siendo en promedio para el VIH de 0.25%, para el VHB, de 0.15%, para el VHC, 0.57%, para la sífilis, 0.47%, para la enfermedad de Chagas, 0.45% y para la brucelosis, 0.31%. Hay un riesgo elevado de recibir una unidad potencialmente infectada, comparado con las tasas de países desarrollados, derivado de la falta de donación voluntaria y de los procesos de control de calidad en los bancos de sangre (Figura 1).

En México no existe un sistema de hemovigilancia como tal, aunque la Norma Oficial Mexicana

NOM 253-SSA1-2012 establece que ante los signos y sistemas de una reacción transfusional, el médico tratante o el personal de salud deberá interrumpir la transfusión, en lo que se establece la causa y se investiga un posible error en la identificación del receptor o de la unidad, y deberá notificar al banco de sangre, servicio de transfusión y, en su caso, al Comité de Medicina Transfusional, así como realizar las pruebas necesarias para esclarecer las causas y tener un registro que incluya el nombre del paciente, los signos y síntomas presentados en la reacción transfusional como resultado de las pruebas realizadas y que incluyen: grupo ABO, Rh(D), pruebas de compatibilidad en muestras pre y posttransfusionales, prueba de Coombs directo, detección de anticuerpos irregulares y cultivos en



Riesgo de recibir una unidad infectada P(l) y riesgo de adquirir infección p(i) por cada 1,000,000 de unidades de sangre en México

**Figura 1.** Riesgo de recibir una unidad infectada P(l) y riesgo de adquirir infección p(i) por cada millón de unidades de sangre en México.

caso de sospecha de contaminación bacteriana.

Asimismo, establece que deberá notificarse en un formato preestablecido al Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS) e informar a los pacientes los resultados obtenidos y las características de los componentes que a futuro le podrán transfundir; también recomienda que se notifique al médico tratante para su registro en el expediente clínico.<sup>6</sup> Establece además la instalación obligatoria del Comité de Medicina Transfusional en hospitales que transfundan más de 50 unidades, como piedra angular del análisis del uso de sangre y de la investigación de las causas y manejo clínico de las reacciones y efectos adversos asociados con la transfusión.

A pesar de estos ordenamientos no existe, hasta el momento, todavía un registro de datos estructurado con este fin a nivel nacional, lo que

da paso a que los bancos de sangre desarrollen actividades de hemovigilancia fragmentadas en sus centros de trabajo, con definiciones variadas y no concordantes, al emplear métrica no comparable entre sí.<sup>7</sup>

Sin embargo, el inicio de la mejora regulatoria en la Norma Oficial seguramente en los años subsecuentes proporcionará un avance sustantivo en este rubro y, aunado a los esfuerzos de la regionalización y donación voluntaria, mejorará la seguridad transfusional en nuestro país.

#### REFERENCIAS

1. Pereira SA. Seguridad transfusional, 2011:87-92. Disponible en: [www.jano.es](http://www.jano.es)
2. Saxena S. Justificación and organization. En: Saxena S, Shulman I. The transfusion committee: Putting patient safety first. AABB 2006:2-8.
3. Recommendation Global Consultation Haemovigilance. Disponible en: <http://www.who.int/bloodsafety/>

haemovigilance. Consultado el 6 de febrero de 2015.

4. Bolton-Maggs P, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. Br J Hematol 2013;163:303-314.
5. Rojo M. Enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión. Panorama internacional y en México. Gac Méd Mex 2014;150:78-83.
6. Norma Oficial Mexicana NOM253-SSA1-2012. Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
7. Baptista GH. Efectos nocivos agudos de las transfusiones. Propuestas para el sistema de hemovigilancia en México. Gac Méd Mex 2013;149:94-101.

#### Haemovigilance

Imelda M Bromilow

Consultant clinical scientist, DAY-medical SA.

#### Abstract

Haemovigilance is practiced worldwide in order to be able to initiate measures that improve the safety of blood transfusion procedures. In this overview, the history of haemovigilance in Europe is outlined as well as some recent data from the UK scheme, Serious Hazards of Transfusion (SHOT), with particular emphasis on the role of the Blood Transfusion Laboratory.

#### Background

The term haemovigilance covers any organized system for the observation, recording, analyzing and reporting of adverse effects of blood transfusion. These systems are now more than 20 years old, having been pioneered in France in 1991, with a national haemovigilance network being introduced in 1994. In 1996, the UK introduced their haemovigilance system, Serious Hazards of Transfusion, known as SHOT. In 2005, the European Commission issued a Directive, obliging all Member States of the European Community to submit an annual report notifying the Commission

of all serious adverse reactions and events.

### Haemovigilance

The aim of haemovigilance is to detect, report and analyse all unwanted effects of blood transfusion and as such, forms part of the total quality system. Adverse events can broadly be categorized into immunologic, non-immunologic and infectious complications associated with the transfusion of blood components. Reports per 1000 units differ between countries, from 0.20/1000 in the UK to 7.07/1000 in Quebec; however, this reflects that fact that in the UK serious reactions and ICBT are subject to being reported whereas in Quebec, all reactions are reportable.

In Europe, the severity of an event is graded from 0 to 4, with 4 representing the death of a patient, in conjunction with its 'imputability', which assesses the likelihood that the adverse event was definitely, possibly, probably or certainly was caused by transfusion. Some adverse reactions are often unavoidable, such as anaphylactic reactions and so are considered to be an inherent risk of transfusion. However, transfusion now carries minimal risk, the risk of death being calculated at about 1 in 322,580 components transfused, although mistakes within the transfusion process continue to occur throughout the transfusion chain. Major morbidity associated with transfusion is calculated at around 1 in 21,413 components transfused and is therefore still a problem to be addressed.

Most errors occur at the bedside, due to misidentification of the patient, incorrectly labeled samples and when actually starting the transfusion. The introduction of wristbands has helped to reduce this source of potential error, plus campaigns to educate the patients to question the processes they are subjected to. For example, the UK

campaign 'Do you know who I am?' encourages patients to ask this question prior to blood samples being taken, or prior to the start of transfusion. There are also strategies devised for clinicians to follow in order to avoid mistakes at the bedside.

### Role of the laboratory

The Blood Transfusion laboratory plays a big part in the transfusion chain and must be responsible for setting and complying with strict sample acceptance criteria, to detect and avoid adverse effects due to wrong blood in tube (WBIT) incidents. WBIT incidents include when blood is taken from the wrong patient and is labeled with the intended patient's details or blood is taken from the intended patient but labeled with another patient's details. Sample acceptance criteria also include missing core identifiers, or identifiers that do not match the request form and/or previously recorded patient information, for example. The second critical point for the transfusion laboratory is to ensure that all tests are carried out according to the Standard Operating Procedures in place for pre-transfusion testing. The transfusion laboratory is also responsible for the storage and handling of blood components and issue of the correct component for the correct patient. Mistakes continue to occur within the laboratory, including interpretation errors, transcription errors, testing processes, recording of test results, sample mix-ups and wrong choice/labeling/handling/storage of the blood component.

In the UK, according to the latest SHOT report published for 2013, there were 284 errors attributed to the laboratory. This represents a decrease from 2012, however there is potential for more improvements to prevent incidents such as transfusion of an incorrect

blood component (IBCT), specific requirements not being met (SRNM) for a patient, problems associated with handling and storage (HSE), anti-D administration, avoidable, delayed or under transfusion (ADU) situations and even so-called 'right blood, right patient' (RBRP) events, when despite one or more serious identification or prescription errors which in other circumstances might have led to an IBCT, the right blood is transfused to the right patient. 'Near miss' events are also included in haemovigilance as well as complications in donors.

### Total quality management

Total Quality Management is critical to safe transfusion practice at all points of the transfusion process. The system should have internal incident reporting mechanisms and incorporate Root Cause Analysis (RCA) and Corrective and Preventative Actions (CAPA). There are many ways of achieving this, but at its most basic, it is finding out what happened, how it happened, what factors are implicated and then initiating CAPA to ensure non-repeat of the problem. It is important to assess the risk of each event, in terms of likely frequency and severity in order to make informed decisions on which events need the most data collection or those that carry very low/no future risk.

Haemovigilance schemes must be 'blame-free' in order to be most useful and to provide the most meaningful data. It is better to examine the cause of a mistake and take steps to retrain, review procedures and ensure that all problems/potential problems can be dealt with efficiently as required.

The advent of automation and computerisation in the laboratory has led to a reduction in errors and therefore a concomitant reduction in adverse events, however, it should be realized that automation and IT systems cannot replace all

human interventions. Systems must be in place for training and competence assessment of all personnel involved in the transfusion process as part of total quality management of the transfusion chain. In this way, haemovigilance schemes can continue to be a valuable tool providing for increasing the safety of blood transfusion.

#### REFERENCES

1. Bolton-Maggs PH, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol* 2013;163:303-314.
2. Bolton-Maggs PH, Wood E, Wiersum-Osselton JC. Wrong blood in tube-potential for serious outcomes: can it be prevented? *Br J Haematol* 2015;168:3-13.
3. De Vries RRP, Faber J, Strengers PFW. Haemovigilance: an effective tool for improving transfusion practice. *Vox Sang* 2011;100:60-67.

#### Patogénesis de síndromes mielodisplásicos: alteraciones genéticas y epigenéticas

*Myrna Candelaria*

Instituto Nacional de Cancerología, México.

Los síndromes mielodisplásicos comprenden un grupo heterogéneo de trastornos de las células madre hematopoyéticas malignas, caracterizados por displasia y la ineficiencia en la producción de células sanguíneas, así como un riesgo variable de transformación a leucemia aguda.

La patogenia de los síndromes mielodisplásicos es poco conocida; sin embargo, se han descrito alteraciones en los mecanismos de regulación epigenética: los genomas de pacientes con síndromes mielodisplásicos se caracterizan por hipometilación global del ADN con hipermetilación de regiones promotoras cuando son comparadas con controles normales. El papel de la metilación del ADN en la

biopatología de los síndromes mielodisplásicos también está apoyada por estudios que han demostrado respuesta de la enfermedad a los agentes hipometilantes. Aunque el mecanismo subyacente de la metilación del ADN está alterado en los genomas de los síndromes mielodisplásicos, varios estudios han implicado a las mutaciones en los genes que codifican enzimas, tales DNMT3a, TET2, IDH1 e IDH2, que influyen en la metilación del ADN, directa o indirectamente.

Las mutaciones de RUNX1 pueden alterar la expresión de genes relacionados con el envejecimiento de células hematopoyéticas normales. RUNX1/ETO produce un bloqueo en la diferenciación de granulocitos.

El gen p53 tiene una función crítica al regular la respuesta al daño del ADN, afectando el ciclo celular, así como a las vías de reparación del ADN. Se han identificado mutaciones somáticas en 27 a 50% de los pacientes con mielodisplasia y leucemia aguda secundarias al tratamiento.

Las mutaciones en las metilasas de histonas, en particular EZH2, cuya actividad produce la marca represiva a través de la trimetilación de la lisina 27 en la histona 3 (H3K-27me3), también se han implicado en la patogénesis de los síndromes mielodisplásicos.

Asimismo, distintas mutaciones en los genes implicados en la

maquinaria de corte y empalme de ARN (SF3B1, U2AF1, SRSF2, ZRSR2 y U2AF3) se han identificado en un subconjunto de casos. En particular, las mutaciones somáticas en el gen SF3B1, que codifica componentes de la maquinaria de corte y empalme de ARN, se producen en 60 a 80% de los subtipos de los síndromes mielodisplásicos, como anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA) y ARSA con trombocitosis (ARSA -T). La mutación SRSF2 se produce en aproximadamente 15% de los pacientes con síndromes mielodisplásicos y esta mutación se relaciona con un impacto pronóstico negativo. Los síndromes mielodisplásicos familiares, aunque raros, se ha asociado con RUNX1, CEBPA, TERC y las mutaciones GATA2.

La haploinsuficiencia de proteínas ribosomales, particularmente RPS14, se ha relacionado con la anemia que se observa en los casos de síndromes mielodisplásicos con delección del brazo largo del cromosoma 5 (5q-). La disrupción de los telómeros y la expresión aberrante o ausente de las especies de microARN pueden ser importantes en la fisiopatología de los síndromes mielodisplásicos.

En el Cuadro 1 se resumen las mutaciones somáticas en los reguladores epigenéticos en los síndromes mielodisplásicos.

En la patogénesis y evolución de los síndromes mielodisplásicos

**Cuadro 1.**

Gen	Frecuencia	Observación
SF3B1	A. Sideroblástica: 57-75.3%	Asociación con anemia sideroblástica
SRSF2	1.5-11.6%	Asociación con anemia refractaria con exceso de blastos. Predictor de mal pronóstico
U2AF1	8-12%	Parecen coexistir con mutaciones de ASXL1 y delecciones de 10 q
ZRSR2	1.4-8%	No tiene asociación clínica



también se han descrito factores extrínsecos, como las anomalías del estroma y la disregulación de células T citotóxicas, particularmente en pacientes con trisomía 8. Existe evidencia de disminución de la función de células NK en ensayos *in vitro* realizados en muestras de pacientes con síndromes mielodisplásicos; se ha postulado que el estroma en la médula ósea puede tener un papel inhibitorio en el desarrollo de células NK debido a que se requiere el contacto entre estas poblaciones celulares (estroma-células hematopoyéticas) para la diferenciación de las células NK, y esta alteración puede permitir el acúmulo de células con daño en el ADN, lo que contribuye a la progresión de los síndromes mielodisplásicos. Esta disfunción en la interacción estroma-células hematopoyéticas es consecuencia de la acción de diversos factores, incluyendo citosinas, factores angiogénicos, metaloproteinasas y moléculas de adhesión.

Estas alteraciones son el sustento para el tratamiento con agentes inmunosupresores, como ciclosporina y globulina antitimocítica, en algunos pacientes con síndromes mielodisplásicos, y confirman que las anomalías del sistema inmunológico también pueden ser responsables de la mielosupresión o hipocelularidad ósea observada en los pacientes con síndromes mielodisplásicos, especialmente en los más jóvenes con enfermedad de bajo riesgo y con presencia de HLA- DR15.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Will B, Zhou L, Vogler TO, et al. Stem and progenitor cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-specific expansion and harbor genetic and epigenetic alterations. *Blood* 2012;120:2076.
2. Makishima H, Visconte V, Sakaguchi H, et al. Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiqui-

3. Damm F, Kosmider O, Gelsi-Boyer V, et al. Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes and correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;119:3211.
4. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;122:3616.
5. Visconte V, Rogers HJ, Singh J, et al. SF3B1 haploinsufficiency leads to formation of ring sideroblasts in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:3173.
6. Cazzola M, Rossi M, Malcovati L, Associazione italiana per la ricerca sul cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative. Biologic and clinical significance of somatic mutations of SF3B1 in myeloid and lymphoid neoplasms. *Blood* 2013;121:260.
7. Gadji M, Adebayo Awe J, Rodrigues P, et al. Profiling three-dimensional nuclear telomeric architecture of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia defines patient subgroups. *Clin Cancer Res* 2012;18:3293.
8. Voso MT, Fabiani E, Fianchi L, et al. Mutations of epigenetic regulators and of the spliceosome in therapy-related myeloid neoplasms and in acute leukemias evolved from chronic myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2013;17:982-985.
9. Balderman SR, Calvi LM. Biology of BM failure syndromes: role of microenvironment and niches. *Hematology* 2014:71-76.

**Talasemia y drepanocitosis: experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez**

*Io Daiela Castillo Martínez*  
 Servicio de Hematología, Hospital Infantil de México Federico Gómez

**Antecedentes**

Las hemoglobinopatías son alteraciones cualitativas o cuantitativas de la globina que resultan de alteraciones genéticas que causan cambios

en la estructura o síntesis de la hemoglobina; entre ellas destacan la drepanocitosis y la talasemia. En México, los estudios de población han mostrado frecuencias que van de 0.08 a 15%. La primera descripción de la drepanocitosis realizada en México se publicó en 1950, en el Boletín del Hospital Infantil de México Federico Gómez. En los últimos tres años se tienen registrados 48 pacientes con síndromes talasémicos y drepanocíticos; 50% son mujeres y la edad promedio es de 8 años. El síndrome más frecuente es la talasemia menor, en 56%, y los síndromes drepanocíticos constituyen 31%. En los resultados reportados llama la atención la menor cifra de hemoglobina de los pacientes dobles heterocigotos con mayor porcentaje de reticulocitos; en los síndromes talasémicos se observa una cifra menor de volumen corpuscular medio y de concentración media de hemoglobina. El ancho de distribución eritrocitaria en los pacientes con talasemia y dobles heterocigotos fue casi 1.5 veces el valor normal. Aproximadamente, 2/3 de la población nunca se ha transfundido y 17% tiene requerimientos altos. El 53% de los pacientes con herencia falciforme ha padecido alguna crisis vasooclusiva, 10% tiene sobrecarga de hierro y 23% tiene retraso en el crecimiento pondoestatural.

**Abstract**

Haemoglobin disorders are qualitative or quantitative alterations of globin that result from genetic alterations that cause changes in the structure or synthesis of hemoglobin; the most frequent are sickle-cell disease and thalassemia. In Mexico, population studies have shown frequencies ranging from 0.08 to 15%. The first description of sickle cell disease in Mexico was published in 1950, in the Bulletin of the Hospital Infantil de México Federico Gomez. In the past 3 years,

we have 48 patients with thalassemia and sickle cell syndromes; 50% are women and the average age is 8 years. Minor thalassemia is the most frequent syndrome (56%) and sickle cell syndromes constitute 31%. In thalassemia syndromes, the MCV and MHC are diminished. The RDW in patients with thalassemia and double heterozygotes was almost 1.5 times the normal value. Approximately 2/3 of the population has never been transfused and 17% have high requirements. 53% of patients with sickle cell disease presented vasoocclusive crisis, 10% have iron overload, and 23% have short stature.

Las hemoglobinopatías son alteraciones cualitativas o cuantitativas de la globina que resultan de alteraciones genéticas que causan cambios en la estructura o síntesis de la hemoglobina.

Las talasemias son un grupo heterogéneo de anemias hemolíticas hereditarias que se caracterizan por la ausencia o disminución en la síntesis de una o más cadenas globínicas que conducen a un desequilibrio en la relación de cadenas  $\alpha$  y no- $\alpha$ . Las talasemias más frecuentes son la  $\alpha$ -talasemia y la  $\beta$ -talasemia.<sup>1</sup> Entre las hemoglobinopatías estructurales, la drepanocitosis es la más común, que resulta de la sustitución de un aminoácido (valina por glutamato) en la cadena beta de la hemoglobina, lo que disminuye su solubilidad y polimeriza la desoxihemoglobina, causando el fenómeno de falciformación.<sup>2</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud, 5% de la población mundial es portadora de genes causantes de hemoglobinopatías, entre las que destacan la drepanocitosis y la talasemia. Se calcula que cada año nacen en todo el mundo más de 300,000 niños con variedades graves de estas enfermedades; la mayoría de ellos en países de ingresos bajos y

medios (83% de casos de anemia de células falciformes y 17% de casos de talasemia). Las hemoglobinopatías causan aproximadamente 3.4% de las defunciones entre los niños menores de 5 años.<sup>3</sup> En México, los estudios de población general han mostrado frecuencias que van de 0.08 al 15%.<sup>4,5</sup>

La primera descripción de la drepanocitosis que se realizó en México se publicó en 1950, en el Boletín del Hospital Infantil de México Federico Gómez; en este artículo se describió el caso de un paciente de 4 años, proveniente de Guerrero, y atendido en el mencionado hospital.<sup>6</sup> Después, en 1960, se publicaron dos artículos más en dicho boletín; el primero hacía referencia a un paciente con necrosis aséptica de la cabeza del fémur con anemia africana<sup>7</sup> y el segundo reportaba la coexistencia de drepanocitosis con malaria.<sup>8</sup> En 1955, en este mismo boletín, también se reportó el primer caso de talasemia mayor.<sup>9</sup>

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos 3 años se tienen registrados 48 pacientes con síndromes talasémicos y drepanocíticos, que están distribuidos clínicamente como se muestra en el Cuadro 1.

**Cuadro 1.** Distribución por síndrome clínico

Síndrome clínico	Número (%)
Drepanocitosis homocigotos	4 (8.3)
Drepanocitosis heterocigotos	7 (14.6)
Hemoglobinopatía SC	1 (2)
S-talasemia	3 (6.3)
Talasemia mayor	3 (6.3)
Talasemia intermedia	3 (6.3)
Talasemia menor	27 (56.2)
Total	48 (100)

El promedio de edad de los niños es de  $8.4 \pm 4.3$  años, con una edad mínima de 10 meses y máxima de 18 años. El 50% corresponde a pacientes de sexo femenino, con un promedio de edad de  $8.3 \pm 4.6$  años; el promedio de edad de los hombres es de  $8.5 \pm 4.1$  años. La edad promedio en la que se realizó el diagnóstico fue de 4 años; el niño más pequeño se detectó por tamiz ampliado y el más grande, a los 14 años.

En cuanto a su distribución geográfica, de los 48 pacientes, 11 residen en el DF, 24 en el Estado de México, 4 en Guerrero, 2 en Oaxaca, 2 en Puebla, 1 en Hidalgo, 1 en Guanajuato, 1 en Querétaro, 1 en San Luis Potosí y 1 en Veracruz. Sin embargo, al interrogar acerca del lugar de origen, 23 pacientes (48%) provienen del DF y Estado de México, 2 pacientes tienen origen en otro país (Cuba y Corea), 17 pacientes (35%) vienen de las costas de Guerrero, Oaxaca y Veracruz y el resto de los pacientes de otros estados, como Michoacán, San Luis Potosí, Hidalgo, Guanajuato y Puebla. Este resultado concuerda con la mayoría de las descripciones de los estudios, en los que se reporta que estas enfermedades se encuentran mayormente en las costas del Golfo y del Pacífico.<sup>10</sup>

En cuanto a los datos clínicos, 71% tiene historia de algún familiar portador o afectado, 56% tenía palidez o ictericia al diagnóstico, 25% cursaba con algún tipo de visceromegalia y 23% tenía alteración en el crecimiento; 6 pacientes tenían algunas dismorfias menores, cardiopatías o alteraciones oftalmológicas.

En la actualidad, en el servicio de Hematología se realiza una tesis en la que se analizan los valores promedio de la cuenta de células sanguíneas, así como los índices eritrocitarios; los resultados preliminares se muestran en el Cuadro 2.

**Cuadro 2.** Resultados de las biometrías hemáticas por síndrome clínico

Síndrome clínico	Hb (g/dl)	Hcto (%)	VCM (fL)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	ADE (%)	Reticulocitos (%)	Leucocitos (10 <sup>3</sup> /uL)	Plaquetas (10 <sup>3</sup> /uL)
Síndromes drepanocíticos n=11	11.0±2.8	33.0±8.6	86.9±7.9	28.7±2.9	33.3±0.9	15.0±1.8	8.7±1.3	10.2±8.6	314±120
Síndromes talasémicos n=33	9.7±2.6	30.3±8.1	68.7±14.0	22.1±4.7	32.1±1.2	15.0±1.8	8.7±1.3	10.2±8.6	314±120
Dobles heterocigotos (Hb SC, S-Tal) n=4	7.6±4.1	23.6±11.9	90.6±17.3	29.3±5.7	32.3±1.1	21.9±6.5	19.1±21.4	19.5±14.9	307±163

Hay que tomar en cuenta que como el Hospital Infantil de México Federico Gómez es un centro de referencia, algunos de los pacientes llegan ya trasfundidos de sus localidades de origen, por lo que algunas de las biometrías no son precisamente diagnósticas. En cuanto a los resultados reportados, llamó la atención la menor cifra de hemoglobina de los pacientes dobles heterocigotos y mayor porcentaje de reticulocitos, aunque la muestra es muy pequeña. En cuanto a los síndromes talasémicos, es clara la cifra menor de volumen corpuscular medio y de concentración media de hemoglobina. Queda pendiente valorar la significación de estos datos y ajustar los valores por edad. Otro índice eritrocitario que sale por encima de la normalidad es el ancho de distribución eritrocitaria en los pacientes con talasemia y dobles heterocigotos, de casi 1.5 veces el valor normal.

La electroforesis de Hemoglobina está presente en 45 pacientes; en cuanto a los datos relevantes encontrados en las talasemias, se tiene un promedio de HbA en 91.7%, HbA2 en 4.9% y de HbF en 3.3%.

Todos los pacientes reciben tratamiento con ácido fólico y 7 pacientes reciben tratamiento con hidroxurea, con el que han mejorado su estado clínico y han disminuido el número de transfusiones requeridas al año.

En cuanto a los requerimientos transfusionales, 60% de nuestros pacientes nunca ha requerido transfusión, 23% ha requerido alguna y 17% se transfunde de manera frecuente cada 2-4 meses; éstos últimos con enfermedades de tipo homocigotas.

En cuanto a las complicaciones observadas en esta población, 53% de los pacientes con herencia falciforme ha tenido alguna crisis vasooclusiva, 2/48 pacientes padecieron colecistitis crónica, 4/48 tienen sobrecarga de hierro y 11/48 tienen retraso en el crecimiento pondoestatural.

Como dato agregado a los síndromes ya descritos, en 42% de nuestro grupo de pacientes se reportaron otras enfermedades asociadas, siendo las más frecuentes los padecimientos alérgicos (rinitis, asma, dermatitis atópica, conjuntivitis, alergia alimenticia) y alteraciones en el sistema urogenital y renal (doble sistema colector, acidosis tubular renal, disgenesia renal, agenesia renal).

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez en la actualidad se tiene caracterizada de manera clínica este tipo de población; sin embargo, quedan por estudiar las variaciones genéticas de estas enfermedades.

**REFERENCIAS**

1. Ho-Wan IP, Chi-Chi S. Diagnosis and prevention of thalassemia. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50:125-141.

2. Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sickle cell disease; pathophysiology and novel targeted therapies. *Hematology am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:362-369.
3. Modell B, Darlison M. Epidemiología mundial de las hemoglobinopatías e indicadores de los servicios correspondientes. *Bol OMS* 2008;86:419-496.
4. Ibarra-Cortés B, Perea-Díaz FJ. Talasemias como causantes de anemia hemolítica hereditaria. *Rev Hematol* 2008;9:13-19.
5. Cobián JG, et al. Types and frequencies of hemoglobin disorders in the pacific coast of four states of Mexico. *Rev Invest Clin* 2009;61:399-404.
6. Muñoz J, Lavalle R. Un caso de anemia en células de hoz o drepanocitemia. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1950;7:3-13.
7. Belloc J, Sierra L. Necrosis aséptica de la cabeza del fémur en anemia africana. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1960;17:603-614.
8. Dorantes S, Soto R, Biagi F. Un caso de anemia africana con esquizontes de *P. falciparum* en sangre periférica. *Bol Med Infant Méx* 1960;17:229-237.
9. Soto R, Dorantes S, Castrejón O, Velasco C. Un caso de talasemia mayor. *Bol Med Infant Méx* 1955;12:637-650.
10. Ruiz-Reyes G. Hemoglobinopatías. *Rev Hematol* 2008;9:1-10.

**De la eficacia a la eficiencia en el programa de trasplante de células hematopoyéticas**

Enrique Gómez Morales  
 FACP, Hospital General Naval de Alta Especialidad, Secretaría de Marina-Armada de México

El trasplante de células hematopoyéticas es un procedimiento con fines curativos, de alto grado de complejidad y con un potencial de gasto catastrófico.<sup>1</sup> Su aplicación se sustenta en recomendaciones de los grupos involucrados en el trasplante y en la revisión de estudios clínicos, que apenas logran los requerimientos de una revisión sistemática.<sup>2-4</sup> Por esta razón, existe una amplia variedad de protocolos de atención, que suelen basarse en las preferencias de los profesionales de la salud y en la disponibilidad de los recursos e insumos en las instituciones de salud; e incluso por la prioridad que tienen en el trasplante. El trasplante de células hematopoyéticas, por otra parte, es piedra angular del tratamiento de las enfermedades hematológicas benignas y malignas; se ha documentado que los pacientes que superan los dos años postrasplante tienen expectativas superiores de 80% de supervivencia libre de enfermedad.<sup>5</sup> Por tanto, las decisiones de los clínicos suelen basarse en las opciones terapéuticas que tienen mayor eficacia, con base en los estudios clínicos y en los consensos de expertos, orientados a la situación personalizada de cada enfermo con base en el estadio clínico de la enfermedad, la comorbilidad y los riesgos de infección; y en su caso, con las consideraciones éticas en protocolos de alto riesgo, apegados a la discusión en los comités de ética, para evitar ensañamiento terapéutico en padecimientos avanzados. Con estos antecedentes de la relación de riesgos y beneficios, el plan de tratamiento integral del trasplante se sustenta en las probabilidades de eficacia definidas en los ensayos clínicos representativos.<sup>6</sup>

En la práctica clínica, cada grupo multidisciplinario suele generar una forma de atención particular con el propósito de lograr la mayor efectividad del procedimiento en

el trasplante de células hematopoyéticas, a través de la ejecución del plan de atención; por lo tanto, es muy variado y existen tantas fortalezas y debilidades, como el nivel de competencias que componen los recursos humanos. Así, las prácticas de los servicios a la cama del paciente, como dietología, enfermería, cuidados de línea intravenosa, farmacia, banco de sangre e incluso, las labores de intendencia y del proceso de acceso de familiares, varía ampliamente, lo que genera que la ejecución tenga distintos grados de efectividad. Además de las consideraciones previas, es cada día más relevante la percepción del paciente en la calidad de su atención, seguridad y satisfacción. Situaciones que crean un contexto particular en cada trasplante.

Las dificultades se acrecientan cuando los servicios son fragmentados, cuando por muchos años se han enfocado a cubrir las necesidades de los profesionales de la salud o a cumplir con las prácticas de hotelería institucional. Estas variables se ponen de manifiesto, y sin duda repercuten, en la tasa de éxito de los programas de trasplante (efecto centro), cuando observamos que el mayor grado de complicaciones se genera en los primeros 30 días, etapa temprana del trasplante; los siguientes 6 meses, etapa de seguimiento intermedio del trasplante; y los siguientes 18 meses, periodo posterior al procedimiento de trasplante de células hematopoyéticas. Por ejemplo, en el periodo de seguimiento postrasplante, cuando el paciente regresa a revisión, los tiempos de espera en los servicios de laboratorios, imagen, interconsultas y otros no siempre cumplen el tiempo y momento para este tipo de pacientes. Los servicios ambulatorios de los programas de trasplante, sin duda generan una alternativa económicamente viable; sin embargo, en qué medida las instituciones

pueden invertir en la infraestructura que estos pacientes necesitan al lado del hospital y de los servicios de atención multidisciplinarios y en qué medida es posible proporcionar el servicio ambulatorio por las instituciones, son interrogantes que deberán considerarse. El paradigma a enfrentar es cómo crear un modelo de atención que sea centrado en las necesidades del paciente, para que este proceso sea realizado con efectividad a la cama del enfermo.<sup>7</sup>

La eficiencia del programa de trasplante se sustenta en cómo se integra la organización, el funcionamiento de sus comités, el apego a los estándares<sup>8,9</sup> y en las políticas de los diferentes servicios: incluyen la disposición y rotación de los recursos humanos, el desarrollo de competencias y el desempeño de los profesionales de la salud en las distintas áreas, como médicos, enfermeras, químicos, biólogos, farmacéuticos, epidemiólogos, etcétera. Es prioritario contar con políticas de farmacia intrahospitalaria en todos sus procesos, desde la compra hasta la dispensación de los productos farmacéuticos de calidad y en el trabajo interdisciplinario en el proceso de la prescripción razonada, con un seguimiento estrecho de la Farmacovigilancia, para determinar las desviaciones al protocolo o los eventos adversos e interacciones que deban sustentar un cambio en el protocolo de atención. La participación del servicio de vigilancia epidemiológica es fundamental, así como los servicios de intendencia y mantenimiento, para proveer protocolos estandarizados para las áreas y para mantener con seguridad la estancia de los pacientes dentro del ámbito hospitalario. Los retos en este ámbito son predominantemente las áreas contaminadas con fungus en el ambiente, lo que en estos pacientes vulnerables genera y



complica situaciones catastróficas. El área de sistemas, a través de los sistemas informáticos, permite generar documentos respaldados en estándares de calidad para los protocolos de atención, además de permitir en tiempo real la comunicación de los diferentes servicios que complementan la atención del paciente, como médico, farmacia, enfermería, que integrados contribuyen a la generación documental para la toma de decisiones, que se enfocan en crear un ambiente seguro para evitar accidentes, prevenir errores y detectar a tiempo los eventos adversos, que suelen ser parte inherente en el proceso de atención de los pacientes en estos protocolos de alto grado de complejidad. Así como el soporte transfusional y la calidad de los productos hematopoyéticos que serán trasplantados, que cumplan con los estándares y las dosis óptimas necesarias para el trasplante, que contribuyan a evitar el fracaso del injerto y las reacciones adversas a la trasfusión. Este sistema basado en la gestión orientada a las necesidades del paciente y en un sistema de comunicación efectiva permite que se logre la eficiencia del sistema, mismo que se evalúa en los indicadores de calidad del programa, como tasa de injertos, porcentaje de infecciones, tasa de mortalidad, días de estancia hospitalaria, desviaciones al protocolo y costos determinados en la evaluación económica completa del programa, como costo efectividad y costo utilidad, determinados por la calidad de vida del paciente y su reintegración a la sociedad,<sup>10</sup> con apego a la normatividad nacional en materia de trasplante.

Estos conceptos inician con la prescripción razonada del protocolo de atención y por la recomendación de cómo lograr la reintegración del enfermo a la sociedad, que lo genera el clínico involucrado en

los programas de trasplante, en un ambiente institucional que va de la eficacia a la eficiencia.

#### REFERENCIAS

1. Khera N, Zeliadt SB, Lee SJ. Economics of hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;120:1545-1551.
2. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T, eds. EBMT-ESH Handbook on haemopoietic stem cell transplantation. 6<sup>th</sup> Edition, 2012. ISBN 978-88-89620-15-1.
3. Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, et al. Peripheral blood progenitors cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1262-1273.
4. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, et al. Allogeneic and autologous transplantation for hematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:219-234.
5. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, et al. Long term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clinical Oncol* 2011;29:2230-2239.
6. Eapen M, Logarn BR, Appelbaum FR, Antin JH, et al. Long-term survival after transplantation of unrelated donor peripheral blood or bone marrow hematopoietic cells for hematologic malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:55-59.
7. Porter ME, Lee TH. The strategy that will fix health care. Providers must lead the way in making value the overarching goal. *Harvard Business Review* 2013:1-19.
8. FACT-JACIE cellular therapy accreditation manual. 5<sup>th</sup> edition. Version 5.3.
9. FACT-JACIE international standards for cellular therapy product collection, processing, and administration. 5<sup>th</sup> edition, 2012.
10. Switzer GE, Bruce JG, Harrington D, Haagenson M, et al. Health-related quality of life of bone marrow versus peripheral blood stem cell donors: a prespecified subgroup analysis from a phase III RCT-BMTCTN protocol

0201. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:118-127.

#### Prevención y tratamiento de la artropatía hemofílica en rehabilitación

Francisco Javier González Martínez  
Especialista en Medicina de Rehabilitación; asesor de la Federación de Hemofilia de la República Mexicana

En pacientes con hemofilia, la prevención de la hemartrosis, sinovitis y artropatía hoy es posible gracias a la profilaxis y al tratamiento oportuno; este tratamiento ha mejorado la calidad de vida de los pacientes que lo reciben, lo que les permite tener mayor actividad física y deportiva, mejor desempeño y libertad en sus actividades de la vida diaria. Salvo que nada de esto es posible si el paciente ha padecido hemartrosis no tratadas adecuadamente, teniendo una inestabilidad articular (desequilibrios musculares, alteraciones del eje axial, sinovitis hipertrófica).

La artropatía degenerativa es consecuencia del envejecimiento fisiológico, al completarse el crecimiento óseo. En el paciente con hemofilia, la artropatía está directamente relacionada con las hemartrosis repetidas espontáneas, incluso con sangrados que pasan desapercibidos por no ocasionar síntomas importantes. El proceso evolutivo degenerativo, al igual que los síntomas, se incrementan como consecuencia del estilo de vida y la actividad física inadecuada.

En el paciente con hemofilia, aun contando con la mejor profilaxis, sin un cuidado específico del sistema musculoesquelético, la artropatía puede aparecer en edades tempranas, lo que da lugar a limitaciones funcionales y a invalidez, siendo necesaria la intervención de rehabilitación y, en muchas ocasiones, la cirugía ortopédica.



La artropatía hemofílica, al igual que otras artrosis, interfiere en el desempeño de las actividades de la vida diaria de los pacientes que la padecen. El conocimiento de la fisiopatología de la artropatía y su evolución nos permite tomar decisiones para la prevención y adecuar los tratamientos para la recuperación funcional de las alteraciones del sistema musculoesquelético, siendo la base de la prevención la aplicación del factor como profilaxis; sin embargo, es necesario tener un buen sistema musculoesquelético, conservando o alineando segmentos, fuerza muscular equilibrada y adecuada, prescribiendo órtesis requeridas y específicas, siendo necesaria la intervención del médico especialista en rehabilitación para tal efecto cuando aparece la artropatía y sus complicaciones, como limitación funcional por alteraciones del eje axial, desequilibrios musculares, contracturas musculares, sinovitis hipertrófica, hemartrosis espontáneas en sí.

La inestabilidad articular es necesaria, pues mejora la función de la o las articulaciones afectadas, y es muy importante romper el círculo vicioso que provocan, teniendo como objetivo limitar la progresión de la artropatía y dar mayor funcionalidad al miembro dañado al tratar las contracturas musculares, mejorar la fuerza de los músculos debilitados, alinear las articulaciones, si es necesario, prescribir órtesis para cada caso, contando en la mayoría de los servicios de rehabilitación con ultrasonidos terapéuticos, rayos láser, equipos de isocinecia, de electroterapia, de mecanoterapia; además de ser necesario que el equipo de rehabilitación (médicos de rehabilitación, fisioterapeutas) tenga el conocimiento de lo que es la hemofilia, sus secuelas y su tratamiento). Es importante mencionar que todos los pacientes con

hemofilia deben ser tratados por un equipo multidisciplinario, siendo el eje principal el hematólogo, porque sin éste no sería posible dar un tratamiento adecuado y con riesgo de ocasionar sangrados a los pacientes.

Por último, es de suma importancia que antes de cada tratamiento de rehabilitación se debe considerar el riesgo de sangrado, por lo que se debe aplicar el factor requerido, prescrito por el hematólogo.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Gilbert M. Tratamiento de la hemofilia: complicaciones musculoesqueléticas de la hemofilia. Federación Mundial de la Hemofilia 1997;6:1-7.
2. Caviglia H, Pérez BR, Tezanos PM. Algoritmos terapéuticos de las complicaciones musculoesqueléticas en hemofilia. Buenos Aires: Editorial Akadia, 2006.
3. Guidelines for the management of hemophilia. World Federation of Hemophilia 2005:1-47.
4. Rodríguez-Merchán EC. Las hemorragias articulares (hemartrosis) en la hemofilia. 2ª edición. Federación Mundial de Hemofilia 2008;23:1-5.
5. Dojcinovic S, Servien E, Seimi T, Busiere AS, Neyret P. Inestabilidad de la rodilla. Aparato Locomotor. Paris: EMC (Elsevier SAS) 2005;14:753.
6. Gonzalez F, Castro S, Magdaleno F, Benítez H. Algoritmos ortopedia y rehabilitación en hemofilia 2013;19-23.
7. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, et al. Arthritis care res (hobook) 2011;63:565-571.

#### Allogeneic transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors

Vikas Gupta

The Elizabeth and Tony Comper MPN Program, Princess Margaret Cancer Center, University of Toronto.

#### Abstract

JAK 1/2 inhibitors have broadened the therapeutic options in myelofibrosis, and result in significant improvement in disease related symptom burden and a

possible effect on survival. Although allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) is a potentially curative option, significant morbidity and mortality is a major concern. Therefore, optimal timing of HCT is a matter of debate. Timing of HCT is a crucial decision, and need to be individualized based on the patient preferences and goals of therapy; in addition to patient, disease, and transplant related factors.

Patients with intermediate-2 and high risk are considered suitable candidates for transplantation. In addition, carefully selected intermediate-1 risk patients may benefit from transplantation. Emerging data from genomics studies is likely to improve risk stratification in future by integrating prognostically significant mutations in the current risk stratification models. Data on use of JAK inhibitors prior to HCT have just started to emerge, and on-going prospective studies will guide how to best integrate JAK inhibitors in the transplant protocols for patients with myelofibrosis.

Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) is the only curative modality for myelofibrosis (MF) at present, but is associated with significant treatment related morbidity and mortality. Given the risks associated with transplantation, use of this modality is mainly restricted to higher risk patients with sufficiently poor survival.<sup>1</sup> Median survival in patients with intermediate-2 (INT-2)/ high risk groups are <5 years (2-4), justifying the risk of transplant related mortality and morbidity in these patients.<sup>1-5</sup> In addition, there is a debate whether younger patients with intermediate-1 risk disease should be offered HCT.<sup>6,7</sup>

A key discovery of JAK2 V617F mutation in patients with myeloproliferative neoplasms (MPN) paved the way for development of JAK 1/2 inhibitors designed to suppress

the cytokine-signaling cascade caused by constitutively activated JAK2. The first approved JAK-1/2 inhibitor ruxolitinib is now widely available for treatment of MF. Phase III studies have shown remarkable effects of ruxolitinib in reduction of splenomegaly, amelioration of constitutional symptoms, and improvement of overall well-being. Additionally, there has been a modest improvement in survival.<sup>8-10</sup>

Wider availability of JAK-1/2 inhibitors has increased the complexity of decision-making regarding HCT. On one hand, JAK-1/2 inhibitors provide significant clinical benefit in terms of reduction in MF-related symptom burden, but are neither curative and nor known to reduce the risk of leukemic transformation. There are no convincing data on histopathologic remission.<sup>11</sup> Their effect on JAK2 allele burden, which is considered as a surrogate marker of expanded malignant clone is modest. On the other hand, HCT is a potentially curative therapy for MF, but is associated with significant morbidity and mortality. Therefore, balancing risks/benefits of a non-curative therapy associated with meaningful reduction in symptom burden vs. that of a potentially curative therapy with significant treatment related complications remain a challenging task. In this review, few important relevant issues regarding transplantation are discussed.

#### **What is the optimal timing of HCT in patients responding to JAK inhibitors?**

At present, there are no comparative data on outcomes of HCT vs JAK-1/2 inhibitors vs other available treatments. Given the rarity of myelofibrosis, such comparative studies are logistically extremely difficult, if not impossible. Another important factor to consider here is the discontinuation rate of JAK-1/2 inhibitors in MF. Unlike tyrosine

kinase inhibitors in CML, ruxolitinib discontinuation rates, due to loss of clinical benefit or toxic side effects, are 21%, 35%, and 51% at 1, 2 and 3 years respectively.<sup>12</sup> Therefore, it is important that in such scenarios patients should be provided a balanced discussion about pros and cons of each approach.

A patient with intermediate-2/high risk MF responding well to JAK inhibitor, and has a suitable related or unrelated donor, one can consider the timing of transplantation as follows:

- a. To proceed with transplantation while patient is responding or stable on JAK inhibitor.
- b. Postpone the transplant until patient progresses on JAK inhibitor therapy, and consider JAK inhibitor therapy at progression of disease.
- c. Delay the transplant until patient shows significant clinical issues with JAK inhibitor therapy such as transfusion dependency, increasing blasts

At present, it is not known which of the above approach will provide best survival in an individual patient. Therefore, if a decision is made to delay the transplant then patient should be carefully assessed at regular intervals (3-6 months) to ensure that there is no emergence of any unwanted effects of therapy. Transplant can potentially be considered at a later date if patient develops significant cytopenias, transfusion dependency or increasing blasts in PB.

It is recommended that the decision of transplantation should be individualized in each patient. Both transplant and non-transplant options, along with their pros and cons, should be discussed, and a treatment plan should be made after taking patient wishes and goals of therapy in to consideration.

#### **Is there a role for HCT in intermediate -1 risk MF?**

Several transplant studies have evaluated the impact of DIPSS/ DIPSS-plus scores on the outcomes of transplantation in MF, and reported a superior outcome in INT-1 group patients compared to higher risk groups.<sup>13,14</sup> However, the dilemma is whether or not to offer a significantly risky procedure to those patients who are likely to have a prolonged survival even without it. In the DIPSS cohort INT-1 patients treated with supportive therapy alone had a median survival of 14.2 years, and this was in the pre-JAK inhibitor era.<sup>3</sup> Generally HCT is not offered to this risk category due to perceived risk benefit ratio, but certain facts about these scoring systems argue against adhering to this 'rule' too rigidly.

Leukemic transformation (LT) is a significant cause of mortality in MF.<sup>2</sup> Risk of LT remains as an important consideration in the treatment decisions, as the outcomes are generally poor once the disease is transformed.<sup>15,16</sup> Though higher stages of DIPSS and DIPSS-plus correlate with the risk of LT, not all variables in these scoring systems carry similar weights in the prediction. In the DIPSS-plus cohort, platelet count less than 100 and high-risk cytogenetics were independent predictors of LT; but transfusion dependency and overall scores were not.<sup>4</sup> In a separate study from International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT), high risk karyotype (monosomal karyotype, inversion 3 or isochromosome 17), platelet count  $\leq 41$ , and circulating blasts  $>2\%$  were predictors of LT.<sup>17</sup>

It is also becoming increasingly clear that, incorporation of mutational status can further refine the current prognostic models. AXSL1 mutations are present in approximately 20-30% of PMF, and are associated with inferior outcomes independent of DIPSS-plus model.<sup>18</sup>

Along with ASXL1, mutations of SRSF2, EZH2, IDH 1/2, TET-2 and TP53 genes define a “high molecular risk” group in MF characterized by poor outcomes.<sup>18,19</sup> Moreover, the detrimental effect of these mutations are additive, as the presence of two or more of these mutations predict worse survival.<sup>19,20</sup> Integrations of these mutations in to the currently established prognostic models are yet to be made.

It is recommended that HCT should be considered in INT-1 risk group patients, if risk factors for LT such as adverse cytogenetics, higher peripheral blood blast count, and disease related thrombocytopenia are present. In addition, patients who are transfusion dependent also may be potential candidates for HCT, if they have failed non-transplant strategies.

#### **Use of JAK inhibitors prior to HCT: Beneficial or detrimental?**

Use of JAK inhibitor therapy prior to HCT is currently a topic of active interest. Certain qualities of JAK inhibitors: like reduction in splenomegaly, improvement in constitutional symptoms and performance status are particularly attractive in the pre-transplant setting. On the other hand, Immunomodulatory effects of JAK inhibitors persisting after HCT can have mixed effects. They can theoretically reduce acute GVHD by down regulation of cytokines, and at the same time potentially impair antiviral immunity by inducing dendritic cell dysfunction.<sup>21</sup> How much of these effects persist in the post-HCT phase is currently unknown, as data on use of JAK inhibitors in the transplant setting have just started to emerge.

Three groups have reported the preliminary results of use of JAK inhibitors in the BMT setting. A group from Germany reported encouraging outcomes with this strategy in a small number of patients. Interestin-

gly, these patients were considered unsuitable for HCT, due to poor performance status, prior to JAK inhibitor therapy.<sup>22</sup> A different group from Germany also showed that the use of ruxolitinib prior to transplant had favorable early outcomes after transplant.<sup>23</sup> However, a French group reported unusual serious adverse effects (SAE) in patients undergoing scheduled discontinuation of ruxolitinib prior to HCT. These include cardiogenic shock and tumor lysis syndrome with acute renal failure. It is reported that the cardiogenic shock occurred in patients who received splenectomy prior to HCT. Additionally, two out of eight patients who underwent HCT, died due to steroid refractory acute GVHD. These findings have raised some serious concerns about the safety of this strategy.<sup>24</sup> However, due to multiple confounding factors it is difficult to understand the exact causes of these serious adverse events. We have used this strategy in six patients at our center<sup>25</sup> and have not seen any SAE, grade 3-4 GVHD, or delay in engraftment. It should be noted that, all these findings are from small studies with limited number of patients, with different ruxolitinib tapering schedules, and conditioning regimen.

These contradictory findings suggest that the combination of JAK inhibitor therapy in transplant protocols should be used with caution, ideally in clinical trial settings or at experienced centers familiar with the use of these agents in MF patients. Prospective trials are in progress to evaluate this strategy.

#### **Should donor type influence the decision of transplant?**

Due to improvements in HLA matching and supportive care the difference in outcomes between fully matched related donors and unrelated donors are generally getting smaller, but still exist in some disease types.<sup>26</sup> In a prospective

study of RIC in MF, there was no difference in outcomes between related donors and fully matched unrelated donors.<sup>27</sup> In contrast, the recently published CIBMTR data reported a higher NRM in fully matched unrelated donors when compared to matched sibling donors and a trend towards inferior OS (RR=1.6, p=.05).<sup>5</sup> However, both these studies showed clearly inferior outcomes with mismatched donors.

There are minimal data on use of umbilical cord blood (UCB) or haplo-identical transplants in patients with MF. A retrospective review of Japanese registry included 11 cases of unrelated UCB, and these patients had a lower probability of hematopoietic recovery when compared to related donor bone marrow transplantation. The difference in OS was not statistically significant, but definite conclusions cannot be made due to small sample size.<sup>28</sup>

In our opinion, in patients who are responding to JAK-1/2 inhibitor therapy and without very high-risk features of LT, HCT need to be considered only if a suitable MSD or well-matched URD is available. Conversely, HCT with alternated donors can be considered in those who are at a very high risk of leukemic transformation, or those who loose response to, or becomes intolerant to JAK inhibitor therapy.

#### **What is the preferred graft source in MF: peripheral blood, or bone marrow?**

As with other diseases, recent transplants are predominantly done with peripheral blood stem cells (PBSCT) rather than bone marrow (BM) grafts. Published retrospective series with significant proportion of both PBSCT and BM failed to show superiority of one source of graft over the other.<sup>28-31</sup> The incidence of graft failure is significant in MF, but no clear association with the source

of stem cells were reported.<sup>27,31,32</sup> However, PBSCT is generally associated with lower incidence of graft failure,<sup>33</sup> and most of the transplant physicians prefer to use PBSCT in MF due to this theoretical advantage.

#### What is ideal conditioning intensity in younger patients?

RIC regimens are increasingly used in younger patients with MF.<sup>5,27,28,34</sup> Generally these regimens are associated with lower transplant related mortality (TRM), at the expense of higher relapse rate and graft failure.<sup>29,35</sup> While these regimens have expanded the applicability of HCT to older patients, their role in younger patients is not prospectively studied.

Several retrospective studies have compared RIC with FIC in MF.<sup>29,31,36,37</sup> Among these one study reported favorable outcomes with RIC even after adjusting for age.<sup>36</sup> However, the RIC cohort was transplanted during more recent years, and a period effect could not be ruled out. All other studies have failed to show the superiority of either intensity over the other. In a recently published report of RIC transplant in MF, 72% of patients were of less than 60 years, and the median age was 55 years (range 19-79). In this group the probability of OS at 5 years was 47%.<sup>5</sup> These data suggest that RIC is a potentially curable option even in younger patients, but doesn't not answer whether it is superior or not in this age group. While a comparative prospective study in younger patients is desirable to answer this question, rarity of disease poses logistic challenges for such study, and ongoing observational studies in the transplant registries may provide answer in near future. In the meantime it is reasonable to restrict reduced intensity conditioning to patients above the age 50 years unless in the setting of clinical trials.

#### Is there a role for pre-transplant splenectomy in the era of JAK inhibitors?

Splenomegaly is associated with poor hematopoietic recovery after HCT, and splenectomized patients are reported to have earlier engraftment.<sup>27,38,39</sup> However, conflicting data exist on the overall effect of splenectomy in this setting. While some investigators have reported a survival advantage in splenectomized patients<sup>13</sup> some others have observed an increased incidence of relapse.<sup>27</sup> It should be noted that, the majority of the patients in these reports were transplanted prior to the era of JAK inhibitors. As meaningful reduction in splenomegaly can be achieved with JAK inhibitors, this procedure with non-negligible complications is not recommended routinely. It is not clear whether there is role for additional splenectomy in patients who have suboptimal response to JAK inhibitors, or progress on JAK inhibitors. Preliminary results of JAK-ALLO study from a French group, which reported SAE in some patients treated with pre-HCT JAK inhibitors and splenectomy<sup>24</sup> would caution against such an approach.

In our personal opinion, elective splenectomy is not required prior to HCT in MF, and whether reduction in spleen size with JAK inhibitor will facilitate in better engraftment in MF patients is an area of active investigation at present.

#### Summary

In the era of JAK inhibitors, HCT remains as an important option in some patients with MF. Because of the risk of significant mortality and morbidity, use of this modality is restricted to carefully selected patients. Predicted risk of LT is an important factor in the decision process particularly for patients in lower DIPSS/DIPSS-plus risk groups, and those who are responding to JAK inhibitors. Incorporation of

prognostically important mutations in the already established prognostic scoring systems may refine the decision process in the near future. Based on each patient's unique circumstances and preferences, goals of treatment should be established early on, and treatment should be planned accordingly.

#### REFERENCES

1. Gupta V, Hari P, Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Blood* 2012;120:1367-1379.
2. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-2901.
3. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010;115:1703-1708.
4. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29:392-397.
5. Gupta V, Malone AK, Hari PN, Ahn KW, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:89-97.
6. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011;117:3494-3504.
7. Deeg HJ, Appelbaum FR. Indications for and current results with allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood* 2011;117:7185.
8. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*

- 2012;366:799-807.
9. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013;122:4047-4053.
  10. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2013;98:1865-1871.
  11. Kvanicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, Sun W, et al. Effects of five-years of ruxolitinib therapy on bone marrow morphology in patients with myelofibrosis and comparison with best available therapy. *Blood* 2013;2078.
  12. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis: 3-year update from COMFORT-I 2013;396.
  13. Scott BL, Gooley TA, Sorror ML, Rezvani AR, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119:2657-2664.
  14. Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Trensche R, Gromke T, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System scores, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica* 2012;97:1574-1581.
  15. Mesa RA, Li C-Y, Ketterling RP, Schroeder GS, et al. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood* 2005;105:973-977.
  16. Kennedy JA, Atenafu EG, Messner HA, Craddock KJ, et al. Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2013;121:2725-2733.
  17. Tefferi A, Pardanani A, Gangat N, Begna KH, et al. Leukemia risk models in primary myelofibrosis: an International Working Group study. *Leukemia* 2012;26:1439-1441.
  18. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013;27:1861-1869.
  19. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, Looser R, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2014;123:2220-2228.
  20. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Score J, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia* 2014;28:1804-1810.
  21. Heine A, Held SAE, Daecke SN, Wallner S, et al. The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function *in vitro* and *in vivo*. *Blood* 2013;122:1192-1202.
  22. Jaekel N, Behre G, Behning A, Wickenhäuser C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in patients pretreated with the JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitinib. *Bone Marrow Transplant* 2013;1-6.
  23. Stübiger T, Alchalby H, Ditschkowski M, Wolf D, et al. JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis. *Leukemia* 2014;28:1736-1738.
  24. Robin M, Francois S, Huynh A, Cassinat B, et al. Ruxolitinib before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with myelofibrosis: A preliminary descriptive report of the JAK ALLO study, a phase II trial sponsored by goelams-FIM in collaboration with the sfgmtc. *Blood* 2013;122:306.
  25. Shanavas M, Messner HA, Atenafu EG, Kim DDH, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis using fludarabine-, intravenous busulfan- and low-dose TBI based conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:1162-1169.
  26. Bacigalupo A. Matched and mismatched unrelated donor transplantation: is the outcome the same as for matched sibling donor transplantation? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:223-229.
  27. Kröger N, Holler E, Kobbe G, Bornhäuser M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009;114:5264-5270.
  28. Murata M, Nishida T, Taniguchi S, Ohashi K, et al. Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:355-360.
  29. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, Isola M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica* 2008;93:1514-1522.
  30. Robin M, Tabrizi R, Mohty M, Furst S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Br J Haematol* 2011;152:331-339.
  31. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang M-J, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:358-367.
  32. Rondelli D, Goldberg JD, Marchioli R, Isola L, et al. Results of phase II clinical trial MPD-RC 101: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation conditioned with fludarabine/melphalan in patients with myelofibrosis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012;18:216.
  33. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-blood stem cells *versus* bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med* 2012;367:1487-1496.
  34. Rondelli D, Barosi G, Bacigalupo A, Prchal JT, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in intermediate- or high-risk patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2005;105:4115-4119.
  35. Ballen K. How to manage the transplant question in myelofibrosis. *Blood Cancer J* 2012;2:59.
  36. Abellsson J, Merup M, Birgegård G, Weisbjerg O, et al. The outcome of allo-HSCT for 92 patients with myelo-



- fibrosis in the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:380-386.
37. Gupta V, Kröger N, Aschan J, Xu W, et al. A retrospective comparison of conventional intensity conditioning and reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:317-320.
  38. Stewart WA, Pearce R, Kirkland KE, Bloor A, et al. The role of allogeneic SCT in primary myelofibrosis: a British Society for Blood and Marrow Transplantation study. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1587-1593.
  39. Kerbauy DMB, Gooley TA, Sale GE, Flowers MED, et al. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:355-3465.

### Therapeutic targeting of acute myeloid leukemia (AML) stem cells

Mónica L Guzman

Weill Medical College of Cornell University, New York, EUA.

#### Abstract

Despite much advancement in the treatment of acute myelogenous leukemia (AML) over the past three decades, standard chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML) has remained largely unchanged, and most patients with AML die of their disease despite initially achieving complete remission.<sup>1</sup> Studies have shown that AML is generated and maintained by leukemia stem cells (LSCs).<sup>2</sup> Indeed, patients with a higher proportion of LSCs at diagnosis have inferior relapse-free survival.<sup>3</sup> LSCs possess features that make them difficult to target with conventional treatments, such as quiescence and protection from the bone marrow microenvironment. Targeting LSCs represent the therapeutic strategy to eradicate AML. These strategies used to identify and target LSCs will discuss.

#### LSC immunophenotype

LSCs were initially characterized in human AML based on their immunophenotype using xenotransplantation assays. They reported that the CD34+CD38- expressing subpopulation was exclusively capable of serially transplanting these immunodeficient mice. Others have shown that in some AML patients, populations of CD34+CD38+ AML cells are capable of serially engrafting NSG mice. Additionally, NPM1 mutant AML samples showed that CD34- are able to engraft. All of these observations have suggested that the immunophenotype of LSCs may differ from patient to patient.<sup>3</sup> However, AML patient samples with greater than 3.5% CD34+CD38- cells correlated with a poor outcomes. Gene expression profiles of LSCs have also been created and are linked to clinical outcome. Taken together, these data supports the clinical relevance of LSCs. To date several surface markers have been reported to assist in the isolation and characterization of LSCs such as CD44, CD32, CD25, CD133, CD47, CD96, CD123, TIM3, CLL-1, IL1-RAP and ALDH1 (reviewed in <sup>2</sup>) While these and markers need to be further validated before entering clinical use, the use of immunophenotypic markers may become of utility in measuring LSC burden in the clinical setting to stratify patients into different prognostic groups and to tailor treatment accordingly. Furthermore, because of the aberrantly expressed antigens in LSCs, immunotherapies that target some of these antigens are currently under development (reviewed in <sup>4</sup>). Various ways of targeting these antigens currently exist and are currently in clinical trials in many illnesses. These strategies include monoclonal antibodies (Ab), immunotoxins, and chimeric antigen receptor modified T-cells (CAR T-cells). Monoclonal antibodies are

directed against specific antigens and allow for targeted immunocytotoxicity.

#### Disrupting the LSC-BM microenvironment

LSCs rely on interactions with the bone marrow (BM) niche to self-renew, maintain their quiescence, activate pro-growth signals, and inactivate apoptosis pathways. Thus, blocking LSC's interaction with the BM niche represents a promising strategy to sensitize LSCs to chemotherapeutic agents. An example of such strategy is to disrupt the interaction between CXC chemokine receptor-4 (CXCR4) and stromal cell derived factor-1 (SDF-1alpha /CXCL12) with antagonists of CXCR4 or antibodies directed against CXCR4 or SDF-1. Novel strategies to direct drugs to the BM niche are also under development (reviewed in <sup>4</sup>).

#### Targeting LSC growth factors and regulators of apoptosis

LSCs depend on several signaling pathways for their survival, growth, and escape apoptosis. Among these survival signals is the nuclear factor kappa B (NF-κB), found to be constitutively active in LSCs. Strategies that result in inhibition of NF-κB, such as treatment with proteasome inhibitors or the sesquiterpene lactone parthenolide, led to *in vitro* ablation of LSCs. HSCs, which do not demonstrate elevated levels of NF-κB were not affected by these treatments. Currently, various clinical trials are evaluating the efficacy of bortezomib in combination with various other agents in AML. (Reviewed in <sup>5</sup>).

Another major player in LSC survival is the PI3K/AKT/mTOR pathway. This signaling network plays important roles in the regulation of reactive oxygen species (ROS), BCL-2 family of proteins, and wnt/β-catenin.<sup>2</sup> PI3K/mTOR pathway inhibitors potentiated the

effects of parthenolide on LSCs as a result of inhibition of Nrf2, a transcription factor responsible for the upregulation anti-oxidant genes.<sup>6</sup> Regulation of ROS, through FOXO proteins and ATM have been shown to be required for stem cell quiescence and repopulating ability (reviewed in <sup>7</sup>). Many inhibitors of the PI3K/AKT/mTOR pathway are available and are currently in clinical trials in AML and in various other tumors.

#### Genomic approaches

To accelerate the discovery of new anti-LSC compounds the capture the molecular changes caused by known anti-LSC compounds can be utilized. The Broad Institute implemented in the Connectivity Map to capture the molecular changes induced by a variety of drugs thus enabling an understanding of the connections between drugs using gene expression signatures. Thus, by capturing the gene expression signature of an known anti-LSC compound such as parthenolide, compounds previously unknown to exhibit anti-LSC activity were revealed.<sup>8</sup> Compounds identified using this strategy include celastrol and 4-hydroxy-2-nonenal. Celastrol is an inhibitor of Hsp90 and by extension NF- $\kappa$ B, as Hsp90 chaperoning is essential for proper NF- $\kappa$ B signaling. 4-hydroxy-2-nonenal is a product of lipid peroxidation, inhibiting the proteasome and NF- $\kappa$ B function. Both compounds targeted LSCs at the stem, progenitor, and bulk level while sparing normal HSCs.<sup>8</sup>

#### Heat shock proteins

Heat shock proteins (Hsp) are a family of highly conserved proteins. These include Hsp90, Hsp70, and Hsp60. Hsp90 and its co-chaperones are involved in proper folding of proteins, commonly referred to as "client proteins". These client proteins include regulators of growth, differentiation, DNA damage res-

ponse, and cell survival. In addition to its housekeeping functions, specific co-chaperones and post-translational modifications may force Hsp90 to more specialized functions in aberrant oncogenic signaling.<sup>9</sup> This has been referred to as "oncogenic Hsp90" or "Tumor Enriched Hsp90" (teHsp90).<sup>10</sup> In AML, Hsp90 inhibitors have been evaluated *in vitro* and in phase I clinical trials.

#### Conclusion

For over a decade it has been known that there is a subpopulation of AML cells that are resistant to traditional cancer therapies and lead to relapse in the majority of patients with this disease. To date, the increasing ability to identify, isolate, and characterize different subpopulations of cells using different assays has facilitated the study of LSCs. This has led to the development of novel therapeutic approaches that are currently being tested in clinical trials.

#### REFERENCES

1. Roboz GJ. Treatment of acute myeloid leukemia in older patients. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7:285-295.
2. Guzman ML, Allan JN. Concise review: Leukemia stem cells in personalized medicine. *Stem Cells* 2014;32:844-851.
3. van Rhenen A, et al. High stem cell frequency in acute myeloid leukemia at diagnosis predicts high minimal residual disease and poor survival. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2005;11:6520-6527.
4. Konopleva MY, Jordan CT. Leukemia stem cells and microenvironment: biology and therapeutic targeting. *J Clin Oncol* 2011;29:591-599.
5. Felipe Rico J., Hassane DC, Guzman ML. Acute myelogenous leukemia stem cells: From Bench to Bedside. *Cancer Lett* 2012;10:4-9.
6. Sen S, et al. Novel mTOR inhibitory activity of ciclopirox enhances parthenolide antileukemia activity. *Exp*

*Hematol* 2013;41:799-807.

7. Li L, Bhatia R. Stem cell quiescence. *Clin Cancer Res* 2011;17:4936-4941.
8. Hassane DC, et al. Discovery of agents that eradicate leukemia stem cells using an *in silico* screen of public gene expression data. *Blood* 2008;111:5654-5662.
9. Whitesell L, Lindquist SL. HSP90 and the chaperoning of cancer. *Nat Rev Cancer* 2005;5:761-772.
10. Moullick K, et al. Affinity-based proteomics reveal cancer-specific networks coordinated by Hsp90. *Nat Chem Biol* 2011;7:818-826.

#### Technical advances in the diagnosis of von Willebrand disease

*Catherine PM Hayward*

Professor, Department of Pathology and Molecular Medicine, and Medicine, McMaster University Head, Coagulation, Hamilton Regional Laboratory Medicine Program

Laboratory tests are essential for diagnosing von Willebrand disease (VWD).<sup>1-3</sup> Worldwide, many laboratories perform von Willebrand factor (VWF) assays as inherited and acquired VWD are commonly encountered bleeding disorders.<sup>1,4,5</sup> This article provides an update on VWF assays, focusing on technical improvements that are relevant to diagnostic testing.

The laboratory evaluation for VWD is complex as VWF is a massive, homopolymeric protein with several important hemostatic functions. First, VWF has a key role in supporting platelet adhesion, through its interactions with collagen and the platelet receptors glycoprotein Ib alpha (GPIb $\alpha$ ) and integrin  $\alpha_{IIb}\beta_3$ , with the largest VWF polymers showing the most potent adhesive function.<sup>2</sup> The other important function of VWF is its role as a carrier protein for coagulation factor VIII.<sup>2</sup> Recently, there have been significant technical advances in a number of commonly performed VWF assays, resulting in

clinically important improvements in assay precision or lower limit of detection.<sup>1,6-8</sup> The characteristics of newer VWF assays suggest that VWD diagnosis and therapy monitoring would be improved if more laboratories switched over to using newer generation VWF assays that offer better performance.<sup>1,6,8</sup>

Assays that quantify the plasma levels of VWF antigen (VWF:Ag), VWF function in supporting platelet agglutination, and coagulation factor VIII levels, are essential tests for diagnosing VWD. They are useful to evaluate defects that quantitatively reduce plasma VWF, such as type 1 VWD and the more severe deficiency, type 3 VWD that is associated with a virtual absence of VWF and a moderate factor VIII deficiency.<sup>1,2</sup> They are also useful to detect qualitative defects that reduce VWF activity much more than VWF:Ag, such as types 2A, 2B and 2M VWD.<sup>1,2</sup> An assessment of VWF multimer distribution is essential to distinguish between the forms of type 2 VWD with a loss of high molecular weight VWF multimers (e.g., types 2A and often type 2B VWD) from those that impair VWF activity without changing the multimer distribution (e.g., type 2M VWD).<sup>2</sup> Ristocetin induced platelet aggregation (RIPA) is important for detecting gain-of-function VWF defects, such as type 2B and platelet type VWD.<sup>2</sup> Assays of factor VIII binding to VWF are helpful to assess for VWF defects that impair its factor VIII binding function (i.e., type 2N VWD), as this can be misdiagnosed as mild hemophilia A.<sup>2</sup>

Presently, the tests that are most widely used by diagnostic laboratories to evaluate for defects in VWF quantity and function are: factor VIII assays, VWF:Ag and VWF activity, assessed by ristocetin cofactor activity assays (VWF:RCo).<sup>2,5</sup> Fewer laboratories assess VWF by RIPA, collagen binding assays or

multimer assays.<sup>1,5</sup> Even fewer laboratories perform enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to evaluate for defects in VWF-factor VIII binding, or to quantify plasma VWF propeptide (VWFpp), the N-terminal fragment of VWF that is liberated from mature VWF during biosynthesis.<sup>1</sup> An assessment of the ratio of VWFpp to VWF:Ag in plasma can be useful to detect defects that accelerate VWF clearance (e.g., type 1 VWD associated with clearance defects, and some forms of acquired VWD).<sup>1</sup> Genetic testing for VWD is generally restricted to specialized centers, and mainly for evaluating type 2 VWD as the genetic causes of type 2 VWD are well defined, unlike type 1 VWD.<sup>1,2</sup>

VWF:Ag ELISA are declining in popularity as many laboratories have switched to using immunoturbidometric assays or chemiluminescent methods.<sup>1,5</sup> Compared to VWF ELISA, immunoturbidometric VWF:Ag assays have a comparable lower limit of detection of ~0.02-0.05 U/ml but have the advantage of a ~4-5 fold improved precision, which is a clinically important difference.<sup>1,9</sup> Currently, chemiluminescent VWF:Ag assays have the most impressive lower limit of VWF detection (~0.003-0.005 U/ml).<sup>1</sup> The improved lower limits of these newer VWF:Ag assays could reduce the risk of misclassification (e.g., distinguishing type 1 from type 2M VWD, and severe type 1 VWD from type 3 VWD).<sup>1,9,10</sup> Presently, only one manufacturer currently sells an instrument that is capable of measuring VWF:Ag by a chemiluminescent method.<sup>1</sup>

As most defects in VWF function impair the platelet-dependent adhesive function of VWF, many laboratories that test for VWD assess platelet-dependent VWF activity.<sup>1,2,5</sup> Normally, VWF has to be exposed to high shear, or bind to matrix proteins, before it can to

bind to the platelet receptor GPIIb/IIIa.<sup>2</sup> Traditionally, VWF activity has been evaluated VWF:RCo, performed on an aggregometer, using fresh or fixed target platelets.<sup>1,2</sup> In this assay, the addition of ristocetin (an antibiotic that is not involved in VWF physiologic function) triggers platelet agglutination and the extent of this agglutination is dependent on the plasma VWF activity level.<sup>1,2</sup> VWF:RCo methods have a number of disadvantages including: a requirement for an antibiotic reagent, produced by a single manufacturer, with recognized lot-to-lot variability; poor precision, reflected by a high coefficient of variation (CV); poor sensitivity to low levels of VWF; and a falsely low estimates of VWF activity due to common VWF polymorphisms (e.g., D1472H) that reduce ristocetin-dependent binding of VWF to platelets but not VWF physiologic binding to platelets.<sup>1,11,12</sup> Diagnostic VWF:RCo assays have been improved by a number of modifications, such as: using an immobilized form of the platelet VWF receptor, glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), as the VWF capture instead of target platelets; and using an ELISA, immunoturbidometric or chemiluminescent endpoint.<sup>1</sup> Compared to measuring VWF:RCo by aggregometry, these modified VWF:RCo assays have an improved precision (CV 4-7% versus 20-40% for aggregometry) and an improved lower limit of detection (0.03-0.04 U/ml for immunoturbidometric methods, 0.002-0.005 U/ml for chemiluminescent methods, compared to 0.10-0.20 U/ml for aggregometry methods).<sup>1</sup> However, these newer generation VWF:RCo assays retain the other disadvantages associating with requiring ristocetin.<sup>1</sup>

Newer generation assays that assess the platelet-dependent function of VWF, without added ristocetin, are now available.<sup>1</sup> This has been achieved through use of a double

mutant, activated form of GPIIb/IIIa that can bind VWF (in the test plasma) without added ristocetin.<sup>1</sup> These new, ristocetin-independent assays of VWF activity show good precision (CV ~6%) and a much better lower limit of detection than VWF:RCO performed by aggregometry (~0.04-0.05 U/ml *versus* 0.10-0.20 U/ml).<sup>1,13</sup> Some of these assays, such as the Siemens Healthcare Innovance VWF:Ac, have a small negative bias (~ -7 U/ml) relative to VWF:RCO.<sup>1,14</sup> Nonetheless, individuals with quantitative VWF defects have fairly comparable results by both VWF:Ac and VWF:RCO, particularly when newer generation VWF:RCO assays are used.<sup>1,14</sup> It is important to recognize that some persons, particularly those with type 2B VWD, have much lower VWF activity levels estimated by VWF:Ac compared to VWF:RCO.<sup>1,14</sup> This difference in estimated VWF activity has implications for VWD diagnosis and treatment monitoring. The improvement in assay performance has led some laboratories to substitute VWF:Ac for VWF:RCO, which is reasonable given the results of comparison studies and the improved precision and lower limit of detection of VWF:Ac.<sup>1,13</sup> Large prospective studies, that include a genotype-phenotype evaluation, would be required to determine if using VWF:Ac instead of newer generation VWF:RCO assays improves VWD detection, the accuracy VWD classification and/or VWD treatment monitoring.<sup>14</sup>

Some research laboratories have developed ELISA to detect gain-of-function defects in VWF, using plasma samples.<sup>1,15</sup> RIPA requires rapid preparation of platelet rich plasma from fresh blood samples so patients must be tested on site. Presently, there are no commercial ELISA available to replace RIPA in the evaluation of type 2B VWD.<sup>1</sup>

As VWF binding to collagen is important for the initial steps of platelet adhesion, some laboratories directly assess VWF-collagen binding.<sup>5</sup> VWF-collagen binding assays improve the detection of VWF defects with high molecular weight multimer loss.<sup>1</sup> There are other reasons to consider testing VWF-collagen binding as some forms of VWD result from mutations in the domains of VWF that bind types I and III collagen (which share a VWF binding motif), or type VI collagen.<sup>1,16,17</sup> Accordingly, the detection of the functional defects involved in collagen bindings requires direct assessment of VWF binding to several types of collagen or an assessment for the VWF mutations known to impair VWF-collagen binding.<sup>1,16,17</sup> Presently, the best method(s) for assessing VWF binding to collagen is debated.<sup>1</sup> The mutations in VWF that selectively impair collagen binding appear to be uncommon, although their prevalence could be underestimated as few laboratories test for collagen binding defects when evaluating for VWD.<sup>1</sup>

What improvements in VWD testing are anticipated in the near future? Newer generation assays, that can be run on automated instruments, have been rapidly adopted in some developed parts of the world and this trend will likely continue. There is a need to promote knowledge acquisition, translation and dissemination to encourage best practices in the laboratory evaluation for VWD. It is possible that the use of ristocetin-independent methods to measure VWF activity will decline, at least in the developed parts of the world. The possibility of assessing for type 2B VWD without testing RIPA is exciting, as this would make it possible to do all testing for VWD on frozen samples. It might be advantageous for laboratories to offer testing for accelerated VWF clearance as this would identify patients that are unlikely to respond

to desmopressin therapy, and also patients with acquired VWD that may benefit from intravenous gammaglobulin treatment. The implementation of improved VWF assays is likely to have positive impacts on the diagnosis, classification and monitoring of VWD.

## REFERENCES

1. Hayward CP, Moffat KA, Graf L. Technological advances in diagnostic testing for von Willebrand disease: new approaches and challenges. *Int J Lab Hematol* 2014;36:334-340.
2. Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14:171-232.
3. Favaloro EJ. Diagnosis and classification of von Willebrand disease: a review of the differential utility of various functional von Willebrand factor assays. *Blood Coag Fibrinol* 2011;22:553-564.
4. Hayward CP, Moffat KA. Laboratory testing for bleeding disorders: strategic uses of high and low-yield tests. *Int J Lab Hematol* 2013;35:322-333.
5. Hayward CP, Moffat KA, Plumhoff E, Van Cott EM. Approaches to investigating common bleeding disorders: an evaluation of North American coagulation laboratory practices. *Am J Hematol* 2012;87:45-50.
6. Favaloro EJ, Mohammed S. Towards improved diagnosis of von Willebrand disease: Comparative evaluations of several automated von Willebrand factor antigen and activity assays. *Thromb Res* 2014;134:1292-1300.
7. Favaloro EJ. Diagnosing von Willebrand disease: a short history of laboratory milestones and innovations, plus current status, challenges, and solutions. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:551-570.
8. Favaloro EJ, Bonar RA, Meiring M, Duncan E, et al. Evaluating errors in the laboratory identification of von Willebrand disease in the real world. *Thromb Res* 2014;134:393-403.
9. de Maistre E, Volot F, Mourey G, Aho LS, et al. Performance of two new



- automated assays for measuring von Willebrand activity: HemosIL AcuStar and Innovance. *Thrombosis and haemostasis* 2014;112:825-830.
10. Costa-Pinto J, Perez-Rodriguez A, del CG-d-CM, Loures E, et al. Diagnosis of inherited von Willebrand disease: comparison of two methodologies and analysis of the discrepancies. *Haemophilia* 2014;20:559-567.
  11. Flood VH, Gill JC, Morateck PA, Christopherson PA, et al. Common VWF exon 28 polymorphisms in African Americans affecting the VWF activity assay by ristocetin cofactor. *Blood* 2010;116:280-286.
  12. Flood VH, Friedman KD, Gill JC, Morateck PA, et al. Limitations of the ristocetin cofactor assay in measurement of von Willebrand factor function. *J Thromb Haemost* 2009;7:1832-1839.
  13. Patzke J, Budde U, Huber A, Mendez A, et al. Performance evaluation and multicentre study of a von Willebrand factor activity assay based on GPIb binding in the absence of ristocetin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25:860-870.
  14. Graf L, Moffat KA, Carlino SA, Chan AK, et al. Evaluation of an automated method for measuring von Willebrand factor activity in clinical samples without ristocetin. *Int J Lab Hematol* 2014;36:341-351.
  15. Flood VH, Gill JC, Morateck PA, Christopherson PA, et al. Gain-of-function GPIb ELISA assay for VWF activity in the Zimmerman Program for the Molecular and Clinical Biology of VWD. *Blood* 2011;117:67-74.
  16. Flood VH, Gill JC, Christopherson PA, Bellissimo DB, et al. Critical von Willebrand factor A1 domain residues influence type VI collagen binding. *J Thromb Haemost* 2012;10:1417-1424.
  17. Flood VH, Gill JC, Christopherson PA, Wren JS, et al. Comparison of type I, type III and type VI collagen binding assays in diagnosis of von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2012;10:1425-1432.

**Thrombocytopathies: what is new**  
*Catherine PM Hayward*  
 Professor, Department of Pathology and Molecular Medicine, and Me-

dicine, McMaster University Head, Coagulation, Hamilton Regional Laboratory Medicine Program.

Thrombocytopathies are disorders that alter platelet numbers or function, and represent important causes of abnormal bleeding.<sup>1-4</sup> Their clinical and laboratory diagnosis is complex as there is considerable heterogeneity in their features and pathogenesis, which is not surprising as platelets contain more than 1000 proteins.<sup>5</sup> In recent years, there has been substantial progress in identifying the causes of inherited, syndromic platelet disorders.<sup>1-4</sup> It has been more challenging to find causes of common platelet function disorders, many of which impair platelet function in aggregation and dense granule release assays.<sup>4</sup> World experts have suggested that inherited platelet disorders are often underdiagnosed as a cause of bleeding,<sup>6</sup> as their assessment is even more complex than the diagnosis of von Willebrand disease. This article highlights the recent advances in our understanding of inherited thrombocytopathies and recommendations on how to diagnose these disorders. To encourage knowledge dissemination and translation, the recent initiatives to improve the diagnosis of thrombocytopathies through guidelines, patterns-of-practice surveys and external quality assurance initiatives are also discussed.

**New information on the inheritance of platelet function and platelet function disorders**

Several recent reviews have provided a concise summary on the known causes of platelet function disorders, some of which involve genetic loci that influence normal platelet function and traits.<sup>1,2,5</sup> Recent reports on genetic variants that alter platelet function have also come from the analyses of whole exome sequence data for individuals with documented impaired

platelet function.<sup>7,8</sup> Nonetheless, the causes of many common types of platelet function disorders are only partially defined.

At present, it is difficult to come up with a simple classification scheme for thrombocytopathies that covers all known causes of disorders that alter platelet numbers and/or function, some of which are associated with other health problems.<sup>1,5</sup>

Autosomal dominant platelet disorders represent the most common type of thrombocytopathy.<sup>5</sup> These conditions have a range of causes, including defects in: transcriptional activation (e.g., RUNX1 and FLI1 mutations), cytoskeletal proteins, agonist response receptors and pathways, adhesive receptors, and apoptotic pathways.<sup>1,5</sup> Recessively inherited platelet disorders are the least prevalent and often reflect mutations in genes involved in: platelet production (e.g., the thrombopoietin receptor), adhesion or aggregation, agonist responses, fibrinolysis (e.g., PLAU duplication in Quebec platelet disorder), and granule content storage.<sup>5</sup> X-linked inherited platelet disorders include disorders in proteins encoded by the X-chromosome, such as: GATA-1 or filamin A defects, and Wiskott-Aldrich syndrome protein in Wiskott-Aldrich syndrome and the related disorder, X-linked thrombocytopenia.<sup>5</sup> Recent studies suggest that the most common type of inherited platelet disorder, descriptively called platelet secretion defects, are often due to RUNX1 and FLI1 mutations, particularly the less common forms of secretion defects that are associated with thrombocytopenia.<sup>9</sup>

Disorders that involve mutations in genes important for transcriptional regulation or signaling can lead to complex alterations in platelet phenotype, depending on the pathway involved.<sup>1,2,5</sup> There are many genetic defects associated with thrombocytopenia, including



disorders such as Bernard Soulier syndrome, platelet type von Willebrand disease, MYH9-related disorders, cytochrome C mutations that increase platelet apoptosis and hereditary thrombocytopenia with predisposition to acute myelogenous leukemia/myelodysplastic syndrome.<sup>2,5</sup> Defects in receptors for agonists, or for adhesive proteins, can result in more selective functional defects, often reflecting a loss-of-function, although gain-of-function defects can also be associated with thrombocytopenias.<sup>5</sup> Interesting examples of the latter include the autosomal dominant disorders platelet type von Willebrand disease and variant Glanzmann thrombasthenia, that result from mutations in the von Willebrand factor receptor glycoprotein IbIXV and in integrin  $\alpha_{IIb}\beta_3$  respectively.<sup>5</sup> Another example is Quebec platelet disorder, an autosomal dominant fibrinolytic defect, that results from markedly increased platelet stores of urokinase plasminogen activator.<sup>5,10</sup>

#### **Evaluation of the bleeding history for platelet function disorders**

Experts encourage use of a bleeding assessment tool (BAT) when diagnosing thrombocytopenias.<sup>6</sup> Nonetheless, evidence is lacking that validates BAT use in the initial diagnostic evaluation of platelet function disorders. The bleeding history should also assess for items that are not included in all BAT, such as exposure to drug and food that might interfere with platelet function, and an evaluation for associated health problems that might suggest a syndromic disorder (e.g., hearing loss, renal impairment, albinism, family history of leukemia/myelodysplasia).<sup>6</sup>

As platelet function tests are not performed in all laboratories, some experts recommend that other conditions, such as von Willebrand disease, be excluded before

evaluating for a platelet disorder.<sup>6</sup> At centers that perform testing for platelet function disorders, testing is sometimes done at the same time as other bleeding disorder investigations, this improves the detection of bleeding disorders among referred patients.<sup>11</sup> Both approaches are supported by the observation that platelet function abnormalities are fairly common among individuals with abnormal bleeding.<sup>12,13</sup>

While platelet disorders are associated with elevated bleeding scores, the scores for affected and unaffected individuals in a family with an inherited defect can overlap, as bleeding is influenced by exposures to hemostatic challenges.<sup>14,15</sup> Standardized data collected with BAT (e.g., bleeding with surgery, joint bleeds) have been used to estimate bleeding risks for some inherited platelet disorders (i.e., Quebec platelet disorder).<sup>15</sup> This type of information would be helpful to diagnose and manage other thrombocytopenias.

#### **Recommendations on laboratory investigations for platelet disorders**

Recent surveys provide helpful information on common laboratory practices for the evaluation of platelet function disorders.<sup>16-19</sup> Information from these surveys has been used to develop guidelines on laboratory testing for platelet function disorders,<sup>20-22</sup> including consensus guidelines on how to interpret and report platelet aggregation findings.<sup>22</sup> However, guidelines are lacking on how to interpret and report other platelet function tests, some of which show considerably variability in endpoints (e.g., platelet secretion tests). It is good practice to recommend repeat testing to confirm functional abnormalities as platelet function can be altered by pre-examination and analytical variables.

The development of laboratory diagnostic criteria would be useful

to standardize the diagnosis of many thrombocytopenias, which can alter platelet counts, platelet size or different aspects of platelet function. An evaluation of platelet and other blood counts, platelet size and morphology by light microscopy, and platelet function by light transmission aggregation with a multi-agonist panel is recommended in the initial workup for a platelet function disorder.<sup>6,22</sup> The aggregation tests provide information on the function of important platelet receptors and signaling pathways. Some experts recommend testing aggregation with an extended panel if abnormalities are found in the first stage of investigation.<sup>6</sup> Impaired aggregation with ristocetin, collagen or with multiple agonists is suggestive of a platelet function disorder.<sup>22,23</sup> Experts recommend that platelet aggregation responses be evaluated using platelet rich plasma without adjusting the sample's platelet count.<sup>20</sup> Some centers use platelet count adjusted samples as there is evidence that such samples are superior for detecting common abnormalities in platelet function from bleeding disorders among subjects undergoing an evaluation for bleeding problems that are not taking non-steroidal anti-inflammatory drugs.<sup>24</sup> There are now very specific recommendations on the appropriate agonists and agonist concentrations to use for aggregation tests.<sup>6,20,22</sup> Laboratories should be guided by expert recommendations, and validate their own reference intervals for each agonist (and aggregation concentration) used to evaluate aggregation and dense granule release.<sup>6,22</sup> The test interpretation should consider which agonist(s) responses are abnormal, and what conditions this might reflect.<sup>22</sup>

Many defects that impair aggregation responses also impair platelet dense granule release,

which is commonly evaluated by measuring dense granule adenosine triphosphate release into plasma, in response to agonist stimulation, using a lumiaggregometer.<sup>18,25</sup> An evaluation of dense granule secretion is useful to diagnose secretion defects, including the forms associated with dense granule deficiency.<sup>26</sup> Some laboratories simultaneously evaluate platelet dense granule release and aggregation findings in the initial workup for a platelet disorder,<sup>6</sup> whereas others perform the tests separately, and assess dense granule secretion as part of secondary investigations.<sup>27,28</sup> Abnormalities in secretion tests should be confirmed on another sample as the endpoints for dense granule release show significant variability within and between subjects.<sup>28</sup>

There are a number of more specialized investigations that can be considered for further work up of specific platelet function disorders, including flow cytometry, electron microscopy and biochemical assays for granule constituents.<sup>6</sup> Genetic testing is generally performed as a third-step investigation for a platelet function disorder,<sup>6</sup> although genetic testing is the most appropriate first-step test for diagnosing Quebec platelet disorder, a disorder caused by duplication mutation of the gene for urokinase plasminogen activator.<sup>10,29</sup>

External and internal quality assurance initiatives have been undertaken to improve laboratory performance on platelet function tests, including the PFA-100® closure time (Siemens Healthcare, Marburg, Germany) and more specific tests, such as the evaluation of platelet dense granule deficiency by electron microscopy and the interpretation of platelet aggregation responses.<sup>30,31</sup> For PFA-100® quality assessment, abnormal controls are generated by adding additives to normal samples.<sup>31</sup> For dense granule

challenges, proficiency testing has evaluated the analytical steps that follow sample preparation for electron microscopy, including image analysis (to assess which structures are counted as dense granules) and overall case interpretation.<sup>30</sup> For aggregation challenges, proficiency testing has evaluated the interpretation of aggregation findings, using data and tracings from real cases.<sup>30</sup> These exercises have helped identify common errors, which for aggregation testing could be avoided by following guideline recommendations on test interpretation.<sup>30</sup>

#### **Update on mechanisms underlying a common therapy for thrombocytopeny related bleeding**

Desmopressin (1-desamino-8-D-arginine vasopressin or DDAVP) is commonly used to treat thrombocytopenies. While DDAVP is known to increase plasma von Willebrand factor levels, there is now evidence that the drug also modifies platelet function in persons with thrombocytopenies.<sup>32</sup> Specifically, DDAVP enhances platelet procoagulant activity and platelet-dependent thrombin generation, without affecting aggregation or granule release.<sup>32</sup> A laboratory assessment of DDAVP responsiveness is unlikely to become routine practice as treatment failures are uncommon when the drug is used for managing inherited platelet disorders, with a few exceptions (e.g., Bernard Soulier syndrome, Glanzmann thrombasthenia, Quebec platelet disorder).

#### **Future directions**

Knowledge on the genetic causes of platelet disorders continues to grow. It is possible that this knowledge may lead to improved diagnostic tests for platelet function disorders, which remain quite challenging for laboratories to diagnose. It is unclear if the diagnostic testing for thrombocytopenies can be simplified in the future, given the heterogeneity

in their causes and manifestations. There is a need for greater automation of platelet function tests as these investigations are presently quite time consuming to perform.

#### **REFERENCES**

1. Freson K, Wijgaerts A, van Geet C. Update on the causes of platelet disorders and functional consequences. *Int J Lab Hematol* 2014;36:313-325.
2. Nurden AT, Nurden P. Congenital platelet disorders and understanding of platelet function. *Brit J Haematol* 2014;165:165-178.
3. Watson SP, Lowe GC, Lordkipanidze M, Morgan NV, Consortium G. Genotyping and phenotyping of platelet function disorders. *J Thromb Haemost* 2013;11:351-363.
4. Hayward CP. Improving blood disorder diagnosis: reflections on the challenges. *Int J Lab Hematol* 2013;35:244-253.
5. Bunimov N, Fuller N, Hayward CP. Genetic loci associated with platelet traits and platelet disorders. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:291-305.
6. Gresele P, the Subcommittee on Platelet P. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014. Epub 2014/11/19.
7. Jones ML, Norman JE, Morgan NV, Mundell SJ, et al. Diversity and impact of rare variants in genes encoding the platelet G protein-coupled receptors. *Thromb Haemost* 2015;113. Epub 2015/01/09.
8. Leo V, Morgan N, Bem D, Jones M, et al. Use of next generation sequencing and candidate gene analysis to identify underlying defects in patients with inherited platelet function disorders. *J Thromb Haemost* 2014. Epub 2015/01/06.
9. Stockley J, Morgan NV, Bem D, Lowe GC, et al. Enrichment of FLI1 and RUNX1 mutations in families with excessive bleeding and platelet dense granule secretion defects. *Blood* 2013;122:4090-4093.
10. Hayward CP, Rivard GE. Quebec platelet disorder. *Exp Rev Hematol* 2011;4:137-141.
11. Hayward CP, Moffat KA. Laboratory testing for bleeding disorders: stra-

- tegic uses of high and low-yield tests. *Int J Lab Hematol* 2013;35:322-333.
12. Lotta LA, Maino A, Tuana G, Rossio R, et al. Prevalence of disease and relationships between laboratory phenotype and bleeding severity in platelet primary secretion defects. *PLoS One* 2013;8:60396.
  13. Mezzano D, Quiroga T, Pereira J. The level of laboratory testing required for diagnosis or exclusion of a platelet function disorder using platelet aggregation and secretion assays. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:242-254.
  14. Lowe GC, Lordkipanidze M, Watson SP, group UGs. Utility of the ISTH bleeding assessment tool in predicting platelet defects in participants with suspected inherited platelet function disorders. *J Thromb Haemost* 2013;11:1663-1668.
  15. McKay H, Derome F, Haq MA, Whittaker S, et al. Bleeding risks associated with inheritance of the Quebec platelet disorder. *Blood* 2004;104:159-165.
  16. Gresele P, Harrison P, Bury L, Falcinelli E, et al. Diagnosis of suspected inherited platelet function disorders: results of a worldwide survey. *J Thromb Haemost* 2014;12:1562-1569.
  17. Hayward CP, Moffat KA, Plumhoff E, Timleck M, et al. External quality assessment of platelet disorder investigations: Results of international surveys on diagnostic tests for dense granule deficiency and platelet aggregometry interpretation. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:622-631.
  18. Hayward CP, Moffat KA, Plumhoff E, Van Cott EM. Approaches to investigating common bleeding disorders: an evaluation of North American coagulation laboratory practices. *Am J Hematol* 2012;87:45-50.
  19. Cattaneo M, Hayward CP, Moffat KA, Pugliano MT, et al. Results of a worldwide survey on the assessment of platelet function by light transmission aggregometry: a report from the platelet physiology subcommittee of the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2009;7:1029.
  20. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CP, et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: A consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH. *J Thromb Haemost* 2013;11:1183-1189.
  21. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Brit J Haematol* 2011;155:30-44.
  22. Hayward CP, Moffat KA, Raby A, Israels S, et al. Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry. *Am J Clin Path* 2010;134:955-963.
  23. Hayward CP, Pai M, Liu Y, Moffat KA, et al. Diagnostic utility of light transmission platelet aggregometry: results from a prospective study of individuals referred for bleeding disorder assessments. *J Thromb Haemost* 2009;7:676-684.
  24. Castilloux JF, Moffat KA, Liu Y, Seecharan J, et al. A prospective cohort study of light transmission platelet aggregometry for bleeding disorders: is testing native platelet-rich plasma non-inferior to testing platelet count adjusted samples? *Thromb Haemost* 2011;106:675-682.
  25. Hayward CP. Diagnostic evaluation of platelet function disorders. *Blood Rev* 2011;25:169-173.
  26. Hayward CP, Moffat KA, Liu Y. Laboratory investigations for bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:742-752.
  27. Hayward CP, Moffat KA, Castilloux JF, Liu Y, et al. Simultaneous measurement of adenosine triphosphate release and aggregation potentiates human platelet aggregation responses for some subjects, including persons with Quebec platelet disorder. *Thromb Haemost* 2012;107:726-734.
  28. Pai M, Wang G, Moffat KA, Liu Y, et al. Diagnostic usefulness of a lumi-aggregometer adenosine triphosphate release assay for the assessment of platelet function disorders. *Am J Clin Path* 2011;136:350-358.
  29. Paterson AD, Rommens JM, Bharaj B, Blavignac J, et al. Persons with Quebec platelet disorder have a tandem duplication of PLAU, the urokinase plasminogen activator gene. *Blood* 2010;115:1264-1266.
  30. Hayward CP, Moffat KA, Plumhoff E, Timleck M, et al. External quality assessment of platelet disorder investigations: results of international surveys on diagnostic tests for dense granule deficiency and platelet aggregometry interpretation. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:622-631.
  31. Favaloro EJ. Time for a conceptual shift in assessment of internal quality control for whole blood or cell-based testing systems? An evaluation using platelet function and the PFA-100 as a case example. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:767-774.
  32. Colucci G, Stutz M, Rochat S, Conte T, et al. The effect of desmopressin on platelet function: a selective enhancement of procoagulant COAT platelets in patients with primary platelet function defects. *Blood* 2014;123:1905-1916.

### Importancia de la quelación de hierro en los síndromes mielodisplásicos

Carlos Roberto Hernández Pérez  
 Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, IMSS, México.

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son enfermedades caracterizadas por citopenias (hemoglobina <10g/dL, neutrófilos <1,800/μL o plaquetas <100,000/μL), y es habitual la indicación de apoyo transfusional.<sup>1</sup>

La anemia es la citopenia más frecuente y ocurre en 60-80% de los pacientes; es meritoria de transfusión de concentrados eritrocitarios (CE) en buena parte de los casos. En México se reportaron 329 casos de síndromes mielodisplásicos, 28% de ellos tuvo al momento del diagnóstico una concentración de hemoglobina de <8gr/dL.<sup>2</sup> Cada transfusión implica la administración de hierro en forma de hemoglobina. En promedio, una unidad de concentrados eritrocitarios aporta 250 mg de hierro. Por lo anterior, a mayor número de eritrocitos transfundidos, mayor

hierro administrado; con el tiempo, esto produce exceso de hierro, manifestado por ferritina sérica elevada. Se ha descrito que una concentración de ferritina >1000ng/mL se alcanza después de que un paciente ha recibido una mediana de 21 unidades de concentrados eritrocitarios, durante un periodo de dependencia transfusional de sólo 10 meses.<sup>3</sup>

Además del hierro administrado en los concentrados eritrocitarios, se ha descubierto que existe incremento en la absorción del hierro de la dieta en afecciones hematológicas que cursan con hematopoyesis ineficaz (talasemias, anemias sideroblásticas). En el caso de los síndromes mielodisplásicos, se ha identificado al GDF-15 (growth differentiation factor-15) como el causante del desarrollo de exceso de hierro sin haber recibido transfusiones previamente. También ha resultado interesante el reporte de estudios en relación con el efecto deletéreo del exceso de hierro sobre los progenitores eritroides a los que inhibe; es decir, suprime la eritropoyesis.<sup>4</sup> En este sentido, se reportó que en nuestro país, en los casos diagnosticados de novo con síndromes mielodisplásicos, 28% tenía una concentración de ferritina >1000ng/mL.<sup>2</sup>

Cualquiera que sea el origen, el exceso de hierro en los tejidos se refiere como sobrecarga de hierro, que es una complicación que sucede en los pacientes con síndromes mielodisplásicos entre 50 y 80% de los casos. Su diagnóstico de manera práctica se basa en la medición de la ferritina sérica (>1000ng/mL, siempre y cuando la velocidad de sedimentación globular y la reacción en cadena de la polimerasa estén normales); o de hierro en los tejidos (biopsia hepática >2mg Fe/gr; resonancia magnética <20 ms). Sin embargo, se debería evaluar de manera más

precisa, por el incremento en el estrés oxidativo celular (principalmente de radicales hidroxilo), con lo que se haría evidente que el daño tóxico de la sobrecarga de hierro manifestado por la lesión a proteínas, lípidos y ADN ocurre en etapas tempranas y es el causante del daño celular y genético inductor de apoptosis y progresión tumoral.<sup>5</sup>

Desde el punto de vista clínico, la sobrecarga de hierro incrementa la ocurrencia y la gravedad de síndromes infecciosos, induce insuficiencias orgánicas (falla cardíaca, hepática, endocrinológica), incrementa la morbilidad y mortalidad, relaciona al trasplante y favorece la progresión a leucemia.

Diferentes estudios retrospectivos referentes al tratamiento quelante del hierro, es decir, la administración de un fármaco que forme un quelato con el hierro y que permita su eliminación, han demostrado que mejoran la supervivencia de los pacientes con síndromes mielodisplásicos más del doble del tiempo (124 vs 53 meses) o de la expectativa de supervivencia a 4 años (80 vs 44%). Este beneficio es aún mayor en los casos de síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo, en los que reciben una dosis del quelante óptima por más de seis meses.<sup>6</sup>

En relación con las opciones farmacológicas de quelación, en la actualidad se prescriben tres fármacos: deferiprone (no disponible en nuestro país y se recomienda en casos en los que la reversión del daño miocárdico sea la prioridad, aunque tiene el riesgo de producir agranulocitosis en 4% de los casos), desferroxamina (cuyo principal defecto es el escaso apego terapéutico; en general, de 60%) y deferasirox (con apego de alrededor de 90%, pero su principal limitante es su alto costo). El fármaco más administrado actualmente es deferasirox, que además del incremento en la super-

vivencia, también ha demostrado mejoría de las citopenias en 15% de los pacientes con síndromes mielodisplásicos e inclusive, independencia transfusional en 2% de ellos; resultados que también han sido reportados en estudios prospectivos.<sup>7</sup>

La sobrecarga de hierro aumenta la morbilidad y mortalidad asociada con el trasplante de progenitores hematopoyéticos, según estudios retrospectivos, lo que sugeriría un beneficio del tratamiento quelante pre y postrasplante; sin embargo, estudios prospectivos no han confirmado el efecto dañino del exceso de hierro pretrasplante.

Otros efectos benéficos del tratamiento quelante del hierro son disminución en la transaminasemia y en la mortalidad asociada con falla hepática, mejoría en el metabolismo glucémico y disminución en la mortalidad relacionada con infecciones.<sup>8</sup>

Nuevos tratamientos para la sobrecarga de hierro consideran que en casos de síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo y que cursan con alto requerimiento transfusional, ocurre disminución en la hepcidina, además de que el inicio en la toxicidad por hierro es la saturación de la transferrina y la generación de hierro libre, por lo que en estudios preclínicos se realiza la administración de hepcidina o de inductores de su síntesis, con lo que se inhibe la absorción de hierro o de transferrina, con lo que disminuyen las concentraciones de hierro libre y se induce a la hepcidina.<sup>9</sup>

En conclusión, el tratamiento quelante del hierro en los pacientes con síndromes mielodisplásicos, hasta el momento se ha enfocado con éxito en el manejo de las complicaciones más avanzadas de la sobrecarga de hierro, pero con la importancia que está tomando el daño celular multinivel del estrés



oxidativo que ocurre en etapas más tempranas de la evolución de esta enfermedad, se aprecia que ocurrirá un cambio en la perspectiva del tratamiento de la toxicidad por hierro. Entonces, en lugar de esperar a que la ferritina rebase el umbral tóxico, podríamos vigilar el grado de estrés oxidativo e iniciar su amortiguación en etapas más tempranas.

Por ello, el tratamiento quelante del hierro en los síndromes mielodisplásicos progresa, de ser un tratamiento que mejora las posibilidades de supervivencia de los pacientes a ser una estrategia que mejora el funcionamiento de la célula hematopoyética, incrementando la supervivencia celular.

#### REFERENCIAS

1. Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4ª ed. Lyon: IARC, 2008;88-107.
2. Rodríguez MG, Montañó E, Hernández CR, et al. Registro mexicano de enfermedades hematológicas (REMEDEH): un estudio multicéntrico de casos con síndromes mielodisplásicos (SMD) en adultos. *Rev Hematol Mex* 2014;15:189-190.
3. Steensma D. Myelodysplasia paranoia: iron as the new radon. *Leuk Res* 2009;33:1158-1163.
4. Cui R, Gale R, Zhu G, et al. Serum iron metabolism and erythropoiesis in patients with myelodysplastic syndrome not receiving RBC transfusions. *Leuk Res* 2014;38:545-550.
5. Pimková K, Chrastinová L, Suttar J, et al. Plasma levels of amino thiols, nitrite, nitrate, and malondialdehyde in myelodysplastic syndromes in the context of clinical outcomes and as a consequence of iron overload. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:416028.
6. Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E, et al. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2014;124:873-881.
7. Angelucci E, Santini V, Di Tucci AA, et al. Deferasirox for transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes: safety, efficacy, and

beyond (GIMEMA MDS0306 trial). *Eur J Haematol* 2014;92:527-536.

8. Mitchell M, Gore S, Zeidan A. Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: where do we stand? *Expert Rev Hematol* 2013;6:397-410.
9. Schmidt P, Fleming M. Modulation of hepcidin as therapy for primary and secondary iron overload disorders. Preclinical models and approaches. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28:387-401.

#### Genes que participan en la variabilidad clínica y hematológica de los síndromes drepanocíticos y las talasemias

*B Ibarra, A Marín, FJ Perea*

Doctorado en Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara. División de Genética, CIBO, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

#### Resumen

La regulación de los genes globínicos en las etapas fetal a adulta ha sido objeto de estudios profundos para los biólogos moleculares y para los hematólogos, debido a su importancia en las enfermedades del eritrocito, como las hemoglobinopatías. En condiciones normales, la hemoglobina fetal predomina durante la etapa fetal y en los primeros meses de vida, después las concentraciones decrecen hasta alcanzar valores cercanos a 1%, al cumplir el primer año de vida. Se ha observado que las concentraciones elevadas son inocuas en individuos sanos, pero tienen un beneficio significativo en pacientes con anemia drepanocítica o con talasemia beta; hemoglobinopatías que representan un problema de salud pública en todo el mundo. Este beneficio se debe a que la HbF es el principal modulador de las características clínicas y hematológicas de ambas enfermedades.

Se ha demostrado que existen variaciones interindividuales en las concentraciones de HbF influenciadas genéticamente. La regulación

molecular de la HbF ocurre a través de interacciones complejas de dos tipos: a) en cis (elementos localizados en 11p15.5 locus de la familia de genes beta-globina) y b) en trans (elementos situados en otros cromosomas, como 2p16 (*BCL11A*), 6q23 (*HBS1L-MYB*) y 19p13.3 (*KLF1*)).

En la actualidad, los tratamientos convencionales para estas hemoglobinopatías se basan en el tratamiento sintomático y la transfusión de sangre. Otros tratamientos, como el trasplante de médula ósea y tratamiento génico, tienen limitaciones significativas para su realización generalizada, particularmente en los países en vías de desarrollo. En este trabajo se analizan los elementos que participan en la expresión de los genes gamma, para entender su papel en el incremento de HbF.

Las hemoglobinopatías son los trastornos monogénicos más frecuentes en las poblaciones del mundo y se definen como defectos en la estructura, síntesis y regulación de los genes que forman la hemoglobina (Hb). La Organización Mundial de la Salud ha estimado que cerca de 5% de la población mundial es portadora de alguna hemoglobinopatía y que al año nacen en todo el mundo de 300 a 500,000 niños con formas graves de estas enfermedades (Weatheral, 2011).

Las hemoglobinas humanas son proteínas tetraméricas compuestas por dos polipéptidos alfa ( $\zeta$  y  $\alpha$ ) y dos polipéptidos beta ( $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\beta$ ). Los genes que codifican las cadenas  $\alpha$  se encuentran en 16p13.3 ( $\zeta$ - $\psi\zeta$ - $\psi\alpha 2$ - $\psi\alpha 1$ - $\alpha_2$ - $\alpha_1$ - $\theta$ ) y los genes que codifican para las  $\beta$ , en 11p15.5 ( $\epsilon$ - $\gamma^G$ - $\gamma^A$ - $\psi\beta$ - $\delta$ - $\beta$ ). Una característica esencial es que la producción de alfa y betaglobinas estén siempre en equilibrio; es decir, la relación entre las cadenas  $(\alpha+\zeta)/\beta+\gamma+\delta=1$ , independientemente de la etapa del desarrollo del individuo (Forget, Bunn, 2013).



Los síndromes drepanocíticos (SD) y la talasemia- $\beta$  son las hemoglobinopatías más importantes, por sus manifestaciones clínicas. Los síndromes drepanocíticos incluyen las hemoglobinopatías en las que participa la HbS ( $\beta^6 \text{GAG} \rightarrow \text{GTC}$ , Glu  $\rightarrow$  Val,  $\beta^S$ ); esta variante polimeriza al disminuir la concentración de oxígeno dentro del eritrocito y lo convierte en forma de hoz, y esta deformación favorece la formación de infartos importantes en vasos y capilares sanguíneos, así como hemólisis intravascular. Estos síndromes incluyen al homocigoto para la mutación (HbS/HbS,  $\beta^S/\beta^S$ ), o anemia drepanocítica, y los heterocigotos compuestos para la mutación  $\beta^S$  y otra mutación del gen  $\beta$  (HbS/HbC,  $\beta^S/\beta^C$ , HbS/HbD  $\beta^S/\beta^D$ , HbS/Talasemia  $\beta^S/\beta^{\text{Tal}}$  etc). Por otra parte, en la talasemia  $\beta$  ( $\beta^{\text{Tal}}$ ) hay una producción insuficiente de cadenas  $\beta$  y, por consiguiente, un exceso de cadenas  $\alpha$ , que se precipitan en los precursores eritroides, lo que impide su maduración y ayuda a su muerte prematura; por consiguiente, hay un déficit en la producción de eritrocitos y anemia, lo que favorece la sobreproducción de precursores eritroides intra y extramedulares con daño óseo y de otros órganos, como el bazo. Las formas clínicamente más afectadas son el homocigoto ( $\beta^{\text{Tal}}/\beta^{\text{Tal}}$ ) y el heterocigoto compuesto ( $\beta^{\text{Tal}}/\delta\beta^{\text{Tal}}$ ) (Forget, Bunn, 2013).

Desde hace muchos años se conoce que la HbF es un potente modulador de la expresión clínica de los síndromes drepanocíticos debido a que concentraciones elevadas de HbF se han asociado con disminución de episodios dolorosos agudos, úlceras maleolares, osteonecrosis, así como con menor frecuencia de síndrome torácico agudo, lo que repercute en menor severidad y mortalidad de la enfermedad. Otros síntomas, como priapismo y accidentes vasculares cerebrales, no han mostrado una

clara asociación con concentraciones elevadas de HbF (Steinberg MH, 2009). En cuanto a la talasemia  $\beta$ , la severidad de las manifestaciones clínicas (grado de anemia, hepato o esplenomegalia, requerimientos transfusionales y alteraciones óseas) dependen del desbalance en la relación de cadenas  $\alpha/\beta + \gamma$ ; por lo tanto, el incremento de las concentraciones de HbF (cadenas  $\gamma$ ) reduce el desbalance de las cadenas globínicas y consecuentemente se disminuyen las manifestaciones clínicas (Perrine SP, 2011; Galanello R, 2009).

En el nacimiento, 70 a 90% de la hemoglobina total es HbF, a los tres meses de edad, los valores disminuyen a 10-35%, a los seis meses, a <10%, a los 12 meses a <2% y en la etapa adulta, a <1%. Las variaciones en las concentraciones de HbF están relacionadas con la regulación en la expresión de los genes  $\beta$  y  $\gamma$ , lo que depende de interacciones complejas en la remodelación de la cromatina, así como de los genes que modulan la eritropoiesis, entre otros (Forget, Bunn, 2013).

El análisis de asociación amplia del genoma (GWAS), realizado en familias con hemoglobinopatías, en individuos sanos, así como en parejas de gemelos, ha demostrado la existencia de varios loci que controlan un carácter cuantitativo en al menos tres cromosomas: 11p15.5 (el locus de los genes  $\beta$ -globina); 2p16 (donde se ubica el gen BCL11A) y 6q23 (en la región intergénica entre HBS1L-MYB); los polimorfismos Xmn1-158 C > T del gen  $\gamma^G$ , junto con los loci BCL11A y HBS1L-MYB, son responsables de 20 a 50% de la variación en las concentraciones de HbF en pacientes con SD,  $\beta$ -talasemia, así como en individuos sanos (Thein SL, et al, 2009; Sankaran, Orkin, 2013). Además, se ha descrito que el gen KLF1, que se localiza en el cromosoma 19, también tiene un efecto significativo en las concentraciones de

HbF en condiciones normales y de afección.

Los factores que se localizan en el cromosoma 11p15.5 (genes  $\beta$ -globina), los nombraremos Factores con efecto cis, mientras que los que se localizan en los cromosomas 2p16, 6q23 y 19p13.3, serán factores con efecto trans.

#### **Factores localizados en el grupo de genes $\beta$ -globina (efecto cis)**

Al menos tres loci situados en el grupo de genes  $\beta$ -globina participan en la regulación de la expresión de la HbF: 1) el polimorfismo Xmn-158 C>T (rs7482144) del gen  $\gamma^G$ ; 2) el sitio de unión a la proteína BCL11A1, localizado río arriba (5') del gen  $\delta$ , y 3) la secuencia CACCC, ubicada en la región promotora de los genes  $\epsilon$ ,  $\gamma^G$ ,  $\gamma^A$  y  $\beta$ ; sitio reconocido por el factor de transcripción E-KLF (Erythroid Krupper Like Factor). Adicionalmente, es importante mencionar que en este grupo se pueden incluir las mutaciones responsables de la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (Thein, et al, 2007, 2009).

#### **Factores localizados en otros cromosomas (efecto trans)**

1. BCL11A (2p16.1). La proteína BCL11A (B-cell CLL/lymphoma 11A) es un factor de transcripción que participa en el desarrollo de las células B; en las células eritroides es un modulador de la transcripción en el proceso de sustitución de las cadenas  $\gamma$  por  $\beta$  (el cambio de HbF a HbA), reprimiendo la expresión de los genes  $\gamma^G$  y  $\gamma^A$  (Sankaran, et al, 2011).

2. Región intergénica HBS1L-MYB (6q23.3). Existe una región entre ambos genes, conocida en conjunto como HMIP (polimorfismos de la región intergénica HBS1L-MYB), en la que se han descrito polimorfismos asociados con el número de eritrocitos, plaquetas y monocitos, así como con el volumen de eritrocitos y el contenido de hemoglobina por eritrocito (Wilber A, et al, 2011).

3. KLF1 (19p13.3). La proteína KLF1 (Kruppel-Like Factor 1) es un factor activador de la transcripción con un mecanismo doble: por un lado, se une al promotor del gen BCL11A y activa su expresión, y por otra parte, se une directamente al elemento CACCC, localizado en el extremo 5' del gen  $\beta$ -globínico, promoviendo su expresión (Wilber A, et al, 2011).

Por su importancia en la modulación de la expresión de la HbF y el efecto benéfico de esta hemoglobina en pacientes con síndromes drepanocíticos y talasemia  $\beta$ , es importante promover la investigación de los polimorfismos con efectos funcionales de los genes mencionados en este trabajo.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Forget BG, Bunn HF. Classification of the disorders of hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:11684.
2. Galanello R, Sanna S, Perseu L, Sollaino MC, et al. Amelioration of sardinian beta0 thalassemia by genetic modifiers. Blood 2009;114:3935-3937.
3. Perrine SP. Novel therapeutic agents for HbF induction: a new era for treatment of  $\beta$  thalassemia? Thalassemia Reports 2011;1:1.
4. Sankaran VG, Xu J, Byron R, Greisman HA, et al. A functional element necessary for fetal hemoglobin silencing. N Engl J Med 2011;365:807-814.
5. Sankaran VG, Orkin SH. The switch from fetal to adult hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:011643.
6. Steinberg M. Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia. Scientific World Journal 2009;9:46-67.
7. Thein SL, Menzel S, Peng X, Best S, et al. Intergenic variants of HBS1L-MYB are responsible for a major quantitative trait locus on chromosome 6q23 influencing fetal hemoglobin levels in adults. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:11346-113451.
8. Thein SL, Menzel S, Lathrop M, Garner C. Control of fetal hemoglobin: new insights emerging from geno-

tics and clinical implications. Hum Mol Genet 2009;18:216-223.

9. Weatherall D. The inherited disorders of haemoglobin: An increasingly neglected global health burden. Indian J Med Res 2011;134:493-497.
10. Wilber A, Nienhuis AW, Persons DA. Transcriptional regulation of fetal to adult hemoglobin switching: new therapeutic opportunities. Blood 2011;117:3945-3953.

#### Síndrome de la plaqueta pegajosa.

##### Revisión crítica

*Alejandro Lazo-Langner*

Departamento de Medicina, División de Hematología y Departamento de Epidemiología y Bioestadística, University of Western Ontario, London, Ontario, Canadá.

#### Historia, definición y diagnóstico

La primera descripción clínica del síndrome de la plaqueta pegajosa fue reportada en 1979 en un grupo de 22 pacientes con ataques isquémicos transitorios y en los que se encontró, tras la estimulación con concentraciones estándar de adenosín difosfato (ADP), epinefrina y colágena, incremento en la agregación plaquetaria, evaluada mediante agregometría por transmisión de luz. Posteriormente, un segundo reporte en pacientes con eventos cerebrovasculares encontró incremento en la agregación plaquetaria tras estimulación con concentraciones bajas de epinefrina o adenosín difosfato.<sup>1</sup> Tras estos estudios iniciales, otras series de casos reportaron hallazgos similares en pacientes con infarto del miocardio, trombosis retinianas y enfermedad tromboembólica venosa. En el decenio de 1990 se definieron las concentraciones de agonistas administradas para diagnosticar la condición y en las que se han basado la mayoría de los estudios subsecuentes.<sup>1,2</sup> No fue hasta años recientes cuando los primeros estudios, al evaluar polimorfismos

en diversos genes que codifican receptores plaquetarios, empezaron a aparecer en la bibliografía, sin que hasta hoy se haya definido con claridad una asociación entre el síndrome y estos polimorfismos.

Se han descrito tres tipos del síndrome. El tipo I, caracterizado por hiperagregación con adenosín difosfato y epinefrina; y los tipos II y III, que, respectivamente, tienen hiperagregación, ya sea con epinefrina o solamente con adenosín difosfato. En esos trabajos se establecieron rangos normales en respuesta a tres concentraciones de cada agonista (adenosín difosfato: 0.58 $\mu$ M, 1.17  $\mu$ M, y 2.34  $\mu$ M; epinefrina 0.55 $\mu$ M, 1.1 $\mu$ M y 11.0 $\mu$ M); también se sugiere que cada laboratorio que realice estas pruebas establezca un rango de referencia.<sup>2</sup> Se ha sugerido que un diagnóstico con certeza del síndrome se realiza con un episodio tromboembólico inexplicado junto con hiperagregabilidad en respuesta a dos concentraciones de un agonista; o bien, a una concentración de dos agonistas, o a una concentración de un agonista de manera repetida.

#### Evidencia de hiperagregabilidad en trombosis arterial y venosa

Las series publicadas hasta la fecha incluyen en total menos de 500 pacientes y reportan una frecuencia del síndrome que varía de 12% en trombosis arteriales periféricas hasta 50% en trombosis retinianas. Estas series han incluido pacientes con diversas condiciones trombóticas, como enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, isquemia miocárdica, enfermedad tromboembólica venosa y oclusiones de la vasculatura de la retina; todas son esencialmente cohortes retrospectivas.<sup>2-4</sup> Todos estos estudios provienen de laboratorios que han recibido solicitudes para estudiar trombofilia en pacientes con eventos trombóticos inexplicados

cados; es decir, incluyen pacientes referidos para estos estudios. Sin embargo, ningún estudio se ha enfocado en evaluar a grupos de pacientes con eventos trombóticos de manera consecutiva y existen muy pocos estudios de casos y controles que hayan evaluado la presencia o no de hiperagregabilidad plaquetaria en ambos grupos. Más aún: una evaluación de estos estudios que utiliza diversas herramientas para evaluar la metodología empleada muestra que estos estudios tienen un alto riesgo de sesgo.

#### **Relación de hiperagregabilidad y polimorfismos plaquetarios**

Dos estudios relativamente recientes analizaron la presencia de hiperagregabilidad plaquetaria en 14 familias en México y Eslovaquia. Estos estudios, en conjunto con las observaciones clínicas previas, sugieren la presencia de un defecto familiar con un patrón de herencia autonómico dominante.<sup>5,6</sup> Por esta razón, algunos investigadores han evaluado la asociación de hiperagregabilidad plaquetaria con polimorfismos en genes que codifican glicoproteínas y otros componentes plaquetarios, incluyendo las glicoproteínas IIIa y VI y el gen Gas6.<sup>7</sup> Los estudios que evaluaron el polimorfismo GPIIIa PIA A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub> y el gen Gas6 no han demostrado asociación con hiperagregación plaquetaria; mientras que los estudios que evaluaron los polimorfismos del gen de la glicoproteína VI (GP6), un importante receptor de colágena, han implicado estos polimorfismos de manera variable con enfermedad cerebrovascular, tromboembolismo venoso y pérdidas fetales.<sup>4,7,8</sup>

El estudio más extenso hasta la fecha incluyó el análisis de dos grandes cohortes de pacientes incluidos en el Framingham Heart Study y en el Genetic Study of Atherosclerosis Risk.<sup>9</sup> Al utilizar técnicas de asociación genómica,

este estudio identificó muchas otras mutaciones potencialmente implicadas en la agregación plaquetaria, incluyendo los genes MRV1, SHH, ADRA2A, FLJ36031, PIK3CG y JMJD1C, mismos que están involucrados en diversos aspectos de la activación plaquetaria en la zona membranal o en la transducción de señales.

#### **Hiperagregabilidad plaquetaria, condiciones asociadas y limitaciones técnicas**

Numerosos estudios han evaluado la presencia de agregación plaquetaria en diversas condiciones asociadas con estados inflamatorios. Se ha reportado la evidencia de activación plaquetaria en condiciones como diabetes,<sup>10-13</sup> enfermedad renal crónica,<sup>14,15</sup> síndrome de ovarios poliquísticos,<sup>16</sup> depresión,<sup>17</sup> obesidad,<sup>18,19</sup> cáncer<sup>20</sup> e hiperlipidemia.<sup>21,22</sup> Un estudio interesante evaluó a pacientes con tromboembolismo venoso o arterial, administrando concentraciones bajas de epinefrina y adenosín difosfato, y encontró hiperagregabilidad plaquetaria en 68% de los pacientes con trombosis; y más importante aún: en 36% de los controles sanos. En ningún caso se encontró historia familiar de trombosis.<sup>23</sup>

Estos estudios sugieren dos posibilidades: a) la hiperagregabilidad plaquetaria es un epifenómeno del evento trombótico o está asociada con una comorbilidad; o bien, b) existen variaciones y limitaciones técnicas en la evaluación de hiperagregabilidad plaquetaria usando agregometría por transmisión de luz, lo que resulta en falsos positivos. Esto último es sugerido por un estudio en 359 voluntarios sanos y que encontró que 14% de ellos tenía hiperreactividad plaquetaria, con porcentajes de agregación mayores a 60% en respuesta a concentraciones bajas de epinefrina y en proporciones variables con otros

agonistas.<sup>24</sup> Este estudio mostró una gran variación interindividuo cuando se evaluaron las concentraciones submáximas de los agonistas administrados, que incluyeron epinefrina, adenosín difosfato, colágena, ristocetina y el péptido relacionado con la colágena. Debido a estos hallazgos, los autores evaluaron la reproducibilidad de los ensayos en los mismos sujetos y encontraron buena reproducibilidad cuando utilizaron epinefrina y péptido relacionado con la colágena; mientras que los estudios que prescribieron otros agonistas, como adenosín difosfato, colágena y ristocetina, fueron poco reproducibles. Esto sugiere que la administración de adenosín difosfato para definir un fenotipo de hiperreactividad plaquetaria es inadecuado, lo que pone en entredicho los criterios usados en la mayoría de los estudios.

Finalmente, varios estudios han demostrado que la agregometría por transmisión de luz tiene una variación excesiva entre diversos laboratorios, lo que hace difícil la comparación de estudios realizados en diferentes instituciones.<sup>25,26</sup> La alta variabilidad en una prueba limita su utilidad como parámetro diagnóstico definitivo y hace necesaria la implementación de estándares metodológicos. Por esta razón, recientemente diversas sociedades han publicado guías de estandarización para realizar estos estudios, en un intento por reducir tal variabilidad.<sup>27,28</sup> La mayoría de los estudios que evaluaron el síndrome de la plaqueta pegajosa son previos a la publicación de las mencionadas guías.

#### **Consideraciones finales**

Debido a los diseños de los estudios conducidos hasta hoy, no es posible estimar el riesgo de trombosis asociado con este fenotipo ni su importancia desde el punto de vista terapéutico. De hecho, el papel del estudio de las

trombofilias en el tratamiento de las enfermedades trombóticas cada vez parece ser menos importante y el tratamiento de los eventos trombóticos no se basa generalmente en estos estudios. Adicionalmente, aunque algunas observaciones han sugerido que la prescripción de agentes antiplaquetarios reduce la hiperagregación plaquetaria y la recurrencia trombótica,<sup>29</sup> estudios recientes sugieren que la administración de dosis bajas de aspirina en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa disminuye la recurrencia de manera importante.<sup>30,31</sup> Lo que sugiere la posibilidad de que la reducción en las recurrencias trombóticas puede no estar necesariamente relacionada con la corrección del fenotipo de hiperagregación plaquetaria.

En conclusión, el síndrome de la plaqueta pegajosa es una enfermedad poco estudiada. Los estudios publicados hasta hoy tienen limitaciones metodológicas que impiden obtener conclusiones definitivas y no permiten descartar la posibilidad de que un número de los pacientes catalogados con síndrome de la plaqueta pegajosa tenga hiperreactividad plaquetaria como consecuencia de otras afecciones, o de que simplemente se trate de falsos positivos. Aunque hay la evidencia de que este síndrome es, efectivamente, una afección hereditaria, esto es probablemente cierto en un número limitado de casos. La publicación de estudios de asociación genómica sugiere la existencia de varios candidatos potencialmente asociados con un fenotipo de plaquetas hiperreactivas; no obstante, hacen falta más estudios en esta área, que sean conducidos y diseñados de manera adecuada.

#### REFERENCIAS

1. Kubisz P, Ruiz-Arguelles GJ, Stasko J, Holly P, Ruiz-Delgado GJ. Sticky platelet syndrome: history and future perspectives. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:526-534.
2. Mammen EF. Ten years' experience with the "sticky platelet syndrome". *Clin Appl Thromb Hemost* 1995;1:66-72.
3. Bick RL. Sticky platelet syndrome: A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998;4:77-81.
4. Ruiz-Arguelles GJ, Garcés-Eisele J, Camacho-Alarcon C, et al. Primary thrombophilia in Mexico IX: the glycoprotein IIIa PLA1/A2 polymorphism is not associated with the sticky platelet syndrome phenotype. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19:689-692.
5. Simonova R, Bartosova L, Chudy P, et al. Nine kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19:395-401.
6. Ruiz-Arguelles GJ, Alarcon-Urdaneta C, Calderon-Garcia J, Ruiz-Delgado GJ. Primary thrombophilia in Mexico VIII: Description of five kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. *Rev Hematol Mex* 2011;12:73-78.
7. Santimone I, Gemmati D. Sticky platelet syndrome and the role of glycoprotein receptors: a review of literature. *J Blood Disorders Transf* 2013;4:173.
8. Kubisz P, Bartosova L, Ivankova J, et al. Is Gas6 protein associated with sticky platelet syndrome? *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:701-704.
9. Johnson AD, Yanek LR, Chen MH, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 7 loci associated with platelet aggregation in response to agonists. *Nat Genet* 2010;42:608-613.
10. Hanai Y, Adachi S, Yasuda I, et al. Collagen-induced p38 MAP kinase activation is a biomarker of platelet hyper-aggregation in patients with diabetes mellitus. *Life Sci* 2009;85:386-394.
11. Arthur JF, Shen Y, Chen Y, et al. Exacerbation of glycoprotein VI-dependent platelet responses in a rhesus monkey model of Type 1 diabetes. *J Diabetes Res* 2013;2013:370212.
12. Rollini F, Franchi F, Muniz-Lozano A, Angiolillo DJ. Platelet function profiles in patients with diabetes mellitus. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:329-345.
13. Kakouros N, Rade JJ, Kourliouros A, Resar JR. Platelet function in patients with diabetes mellitus: from a theoretical to a practical perspective. *Int J Endocrinol* 2011;2011:742719.
14. Yagmur E, Frank RD, Neulen J, Floege J, Muhlfeld AS. Platelet hyperaggregability is highly prevalent in patients with chronic kidney disease: An underestimated risk indicator of thromboembolic events. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;21:132-138.
15. Tarnow I, Michelson AD, Barnard MR, et al. Nephropathy in type 1 diabetes is associated with increased circulating activated platelets and platelet hyperreactivity. *Platelets* 2009;20:513-519.
16. Rajendran S, Willoughby SR, Chan WP, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with severe platelet and endothelial dysfunction in both obese and lean subjects. *Atherosclerosis* 2009;204:509-514.
17. Morel-Kopp MC, McLean L, Chen Q, et al. The association of depression with platelet activation: evidence for a treatment effect. *J Thromb Haemost* 2009;7:573-581.
18. Kreutz RP, Alloosh M, Mansour K, et al. Morbid obesity and metabolic syndrome in Ossabaw miniature swine are associated with increased platelet reactivity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011;4:99-105.
19. Lohse J, Schweigel J, Naeke A, et al. Platelet function in obese children and adolescents. *Hamostaseologie* 2010;30:126-132.
20. Cooke NM, Egan K, McFadden S, et al. Increased platelet reactivity in patients with late-stage metastatic cancer. *Cancer Med* 2013;2:564-570.
21. van der SM, Korporaal SJ, Van EM. High-density lipoprotein as a modulator of platelet and coagulation responses. *Cardiovasc Res* 2014;103:362-371.
22. Kumar S, Vikram A, Kim YR, Jacobs S, Irani K. P66Shc mediates increased platelet activation and aggregation in hypercholesterolemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;449:496-501.
23. Hayes C, Kitahara S, Tcherniantchouk O. Decreased threshold of aggregation to low-dose epinephrine is evidence of platelet hyperaggregability



- in patients with thrombosis. *Hematol Rep* 2014;6:5326.
24. Yee DL, Sun CW, Bergeron AL, Dong Jf, Bray PF. Aggregometry detects platelet hyperreactivity in healthy individuals. *Blood* 2005;106:2723-2729.
  25. Cattaneo M, Hayward CP, Moffat KA, et al. Results of a worldwide survey on the assessment of platelet function by light transmission aggregometry: a report from the platelet physiology subcommittee of the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2009;7:1029.
  26. Hayward CP, Moffat KA, Plumhoff E, et al. External quality assessment of platelet disorder investigations: results of international surveys on diagnostic tests for dense granule deficiency and platelet aggregometry interpretation. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:622-631.
  27. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: A consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH. *J Thromb Haemost* 2013;12:231.
  28. Hayward CP, Moffat KA, Raby A, et al. Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry. *Am J Clin Pathol* 2010;134:955-963.
  29. Velazquez-Sanchez-de-Cima S, Zamora-Ortiz G, Hernandez-Reyes J, et al. Primary thrombophilia in Mexico X: a prospective study of the treatment of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21:91-95.
  30. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367:1979-1987.
  31. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-1967.

**Trombocitopenia inmunitaria primaria**

Luis Javier Marfil Rivera  
 Servicio de Hematología, Hospital

Universitario Dr. José E González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México.

La trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP) es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por una destrucción incrementada de las plaquetas y que se asocia con una producción deficiente de las mismas. Tiene una mortalidad de 1% a lo largo de la vida.<sup>1</sup>

Es una enfermedad adquirida de origen autoinmunitario. Afecta a adultos y a niños. Se caracteriza por una disminución de las plaquetas que puede ser transitoria o persistente; para el diagnóstico, la cuenta plaquetaria debe ser menor a 100,000/uL;<sup>2</sup>; además, se deben excluir las causas de trombocitopenia secundaria.

En los niños se considera una enfermedad benigna y la mayoría de las veces remite con o sin tratamiento antes de seis meses de evolución; sin embargo, uno de cada tres pacientes tiene un curso prolongado y en 5 a 10% evolucionará una enfermedad crónica resistente. En el adulto, por el contrario, el curso suele ser crónico. Mientras que en 5 a 25% de los pacientes se pueden observar remisiones espontáneas antes de un año de evolución,<sup>3</sup> después de 12 meses las remisiones son extraordinariamente raras.

Las recomendaciones de un consenso internacional identifican tres fases de la enfermedad, de acuerdo con su evolución:<sup>2</sup> trombocitopenia inmunitaria primaria de reciente diagnóstico (cuando tiene menos de tres meses de evolución), persistente (con evolución de 3 a 12 meses) y crónica (con más de 12 meses).

La incidencia de trombocitopenia inmunitaria primaria en adultos es de 0.2 a 0.4 casos por cada 10,000 habitantes por año, y la prevalencia, de dos pacientes

con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica por cada 10,000 habitantes.<sup>4,5</sup> Aproximadamente la mitad de los casos de esta enfermedad ocurre en niños.

Los síntomas y signos de la trombocitopenia inmunitaria primaria dependen de la cifra plaquetaria. En los pacientes con plaquetas bajas (por debajo de 20,000/μL) aparece con mayor frecuencia hemorragia mucocutánea, que puede ser espontánea. La hemorragia potencialmente letal, como la intracraneal o la digestiva, generalmente aparece debido a plaquetas menores a 10,000/μL. Aunque la cifra de plaquetas no predice el riesgo de sangrado, es ampliamente utilizada, pero sólo la presencia de una hemorragia previa y la edad son indicadores independientes del riesgo de hemorragia. En pacientes con menos de 30,000 plaquetas por microlitro, el riesgo de hemorragia grave varía de 1 a 4% por año en pacientes jóvenes, hasta casi 13% por año en pacientes mayores de 60 años.<sup>6</sup>

El diagnóstico de esta enfermedad aún es de exclusión. En su evaluación inicial se deben descartar las causas de trombocitopenia no autoinmunitaria y de formas secundarias de trombocitopenia. Deberá incluir historia clínica detallada, examen físico completo, biometría hemática y frotis de sangre periférica. El estudio de la médula ósea se dejará para los adultos y en los niños se realizará sólo si se sospecha una causa diferente de la trombocitopenia.

La presencia de hemorragia y la cuenta plaquetaria son los dos criterios mayores que se toman en cuenta para el inicio del tratamiento. El objetivo de éste es alcanzar recuentos de plaquetas "seguros" y hemostáticos (más de 30,000/μL, para la mayor parte de los pacientes), con los menos efectos secundarios del mismo. En general,



el tratamiento se debe iniciar en los pacientes con hemorragia, independientemente de la cifra plaquetaria. En los pacientes que no tienen hemorragia puede ser aceptable una cifra de plaquetas menor, aun sin tratamiento. El pronóstico de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria es bueno. La hospitalización o los tratamientos de urgencia se dejan para los pacientes con hemorragia que ponga en peligro su vida.

Los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento y la mayoría de los pacientes (80 a 90%) logran la respuesta en un corto plazo.<sup>7</sup> Sin embargo, sólo 10 a 30% de los pacientes mantiene la remisión al suspenderlos.<sup>7</sup> La dosis inicial es de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o prednisolona oral durante al menos 4 a 6 semanas. Se ha utilizado dexametasona en dosis de 40 mg/día durante 4 días, cada 2 a 4 semanas, hasta un máximo de 4 ciclos, con lo que se logran remisiones duraderas cuando se emplean como primera línea.<sup>8</sup>

La gammaglobulina humana actúa a través de los receptores Fc del macrófago. La dosis estándar aún no está definida. Ha sido utilizado 1 g/kg durante 2 días consecutivos o se puede reducir a una única infusión de 1 g/kg. También se ha administrado usando el esquema empleado en niños, de 0.4 g/kg/día durante 5 días.<sup>9</sup> El tratamiento logra una respuesta de 80% en los pacientes, pero los efectos son transitorios y las plaquetas regresan a sus cifras iniciales en 21 a 28 días. Este tratamiento se deja para los niños, situaciones de urgencia en pacientes con hemorragia grave, o en mujeres embarazadas que no puedan ser tratadas con dosis elevadas de glucocorticoides. La tolerancia suele ser buena y los efectos adversos incluyen cefalea, reacciones alérgicas, fiebre, me-

ningitis aséptica y, en casos raros, hemólisis, fallo renal y complicaciones tromboembólicas.

La esplenectomía se considera el tratamiento más efectivo y probablemente es el único curativo para la trombocitopenia inmunitaria primaria. Logra la remisión completa en 60% de los pacientes y la remisión parcial en 10% adicional.<sup>10</sup> El resto de los pacientes no responde o recae dentro de los dos años posteriores a la cirugía. Aparte de la edad, no hay predictores de respuesta a esplenectomía. Ésta es la segunda opción de tratamiento para pacientes menores de 65 años que no han respondido en seis meses después del diagnóstico.

El romiplostim es un análogo peptídico de la peroxidasa tiroidea que se administra por vía subcutánea en dosis semanales (1 a 10 mg/kg, media: 3 a 4 mg/kg)<sup>11</sup>; mientras que el trombopag es una molécula oral no peptídica que se administra diariamente a dosis de 25, 50 o 75 mg (media: 50 mg).<sup>11</sup> El efecto de ambos agentes es dependiente de la dosis y aparece entre las semanas 1 a 2 después del inicio del tratamiento. Este procedimiento no es curativo y los pacientes requieren tratamiento de mantenimiento adicional. Ambos tienen una eficacia de 80% en pacientes resistentes a otros tratamientos, con respuestas mantenidas con seguimientos de hasta cinco años. Estos agentes están indicados en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica resistente a otros tratamientos y como segunda línea de tratamiento en adultos no esplenectomizados en los que la cirugía esté contraindicada. Las guías internacionales establecen que para los pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria resistente a la esplenectomía y para aquellos en quienes esté contraindicada, los nuevos agentes trombopoyéticos son de elección por su eficacia y excelente perfil

de seguridad. No están aprobados para su prescripción en niños, pero el romiplostim ha mostrado eficacia de 88% en estos pacientes.<sup>12</sup>

El rituximab induce respuestas a dosis convencionales (375 mg/m<sup>2</sup> por semana, por 4 semanas) en 50 a 60% de los pacientes, durante una mediana de 10.5 meses.<sup>13</sup> Aún no está claro si dosis más bajas son igualmente eficaces, pero sí parece haber beneficio cuando se asocia con dexametasona. En niños produce respuestas en 60 a 70%. Aunque el tratamiento con rituximab parece ser relativamente seguro, hay evidencia de efectos adversos potencialmente graves, que incluyen reactivaciones de infecciones, síndrome de liberación de citocinas, distrés respiratorio agudo y leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Otros medicamentos, incluyendo alcaloides de la vinca, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A, danazol, dapsona, micofenolato de mofetilo e interferón, han sido prescritos en el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria. Las respuestas a estos agentes son aproximadamente en 20 a 35% de los pacientes.<sup>14</sup> Otros tratamientos experimentales con alemtuzumab/camptar, amifostina, combinación de quimioterapia, trasplante de progenitores hematopoyéticos y tratamiento con células mesenquimales han sido reportados con resultados variables.

En resumen, para adultos:

- El tratamiento inicial son los glucocorticoides, prednisona o prednisolona, a dosis de 1 a 2 mg/kg/día, por 4 a 6 semanas.
- En caso de pacientes con hemorragia grave se puede administrar metilprednisolona o gammaglobulina; e incluso, transfusión de plaquetas.
- En pacientes menores de 65 años, el tratamiento de se-

gunda línea de elección es la esplenectomía.

- En pacientes mayores, resistentes a esplenectomía o que la rechacen, se prescribirán agonistas del receptor de la peroxidasa tiroidea.
- En niños:
- El curso clínico de la peroxidasa tiroidea infantil es autolimitado, con remisión con o sin tratamiento dentro de los seis meses de evolución.
- El tratamiento de primera línea son los glucocorticoides o la gammaglobulina.
- La esplenectomía se suele reservar para pacientes mayores de 5 años y como segunda línea de tratamiento.
- Los agonistas del receptor de la peroxidasa tiroidea no han sido autorizados en niños, pero se ha encontrado que son seguros y eficaces y se pueden administrar en plazos cortos (por ejemplo, cirugía).
- Respecto a otros agentes inmunosupresores, excepto con rituximab, se recomienda limitar su prescripción en pacientes resistentes a todo el resto de tratamientos, incluyendo la esplenectomía.

#### REFERENCIAS

1. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007;14:535-556.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children: Report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-2393.
3. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007;14:515-519.
4. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjotepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: A population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009;83:83-89.
5. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009;145:235-244.
6. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000;160:1630-1638.
7. Pamuk GE, Pamuk ON, Başlar Z, Ongören S, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenia purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 2002;81:436-440.
8. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, de Rossi G, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: A GIMEMA experience. *Blood* 2007;109:1401-1407.
9. Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, Gaedicke G, et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985;2:464-468.
10. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004;104:2623-2634.
11. Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2011;365:734-741.
12. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarr DJ, et al. A randomized double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;118:28-36.
13. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, et al. Systematic review: Efficacy and safety of rituximab for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146:25-33.
14. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: A systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:112-120.

#### Neoplasias mieloproliferativas: mutaciones de calreticulina

Yvette Neme Yunes  
Centro Médico ABC, México.

Con el descubrimiento de la mutación JAK2 V617F, en 2005, se logró entender más acerca de la fisiopatología de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) Filadelfia cromosoma negativas. Este descubrimiento tuvo gran repercusión en el algoritmo de diagnóstico y en el tratamiento de estas enfermedades. Si bien esta mutación se encuentra en 95% de los pacientes con policitemia vera (PV), únicamente 50-60% de los pacientes con trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP) la padecen.<sup>1-3</sup>

Del resto de pacientes con trombocitemia esencial o mielofibrosis primaria, 10-20% tiene mutaciones de leucemia mieloproliferativa (MPL). Esto deja 30-40% de pacientes con trombocitemia esencial o mielofibrosis primaria que son negativos para mutaciones en JAK2 y en leucemia mieloproliferativa; en estos pacientes no se había logrado determinar una base genética en común.<sup>1-3</sup>

A finales de 2013 se publicaron dos artículos en los que se hizo mención de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas que no tenían mutaciones. De manera independiente, ambos estudios documentaron mutaciones somáticas recurrentes en el gen de calreticulina (CALR) en un porcentaje de estos pacientes.<sup>1,3</sup>

La calreticulina es una proteína chaperona en el retículo endoplásmico que ayuda al plegamiento

de otras glicoproteínas y a la homeostasia del calcio. También tiene participación en otros procesos biológicos, como apoptosis, fagocitosis, proliferación celular y respuestas inmunitarias.<sup>1,2,4</sup>

El dominio C-terminal de la calreticulina tiene sitios de unión para calcio. Esta región está formada en su mayoría por aminoácidos con carga negativa. En las mutaciones del gen de calreticulina se encuentran en este dominio varios aminoácidos con carga positiva. Las mutaciones se dividen en tipo 1, en la que la mayoría de los aminoácidos son de carga positiva; y tipo 2, en la que la mitad de los aminoácidos conservan su carga negativa. Esto trae como consecuencia que se vea afectada la unión de calcio a la proteína mutada.<sup>2</sup>

En el estudio de Klampfl, realizado en 1107 muestras de pacientes negativos para mutaciones en JAK2 o MPL, se encontró que si bien las mutaciones del gen de calreticulina están ausentes en la policitemia vera, aparecen en 67% de los casos de trombocitemia esencial y en 88% de los de mielofibrosis primaria. Estas mutaciones se identificaron como deleciones o inserciones en el exón 9 del gen de calreticulina. El tipo de mutación más frecuente fue el 1 (53%). Se encontró que las mutaciones son excluyentes y que menos de 10% de los casos fue negativo para las tres.<sup>1</sup>

En el estudio de Nangalia se encontró que 70-84% de los pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria que no tenían mutaciones en JAK2 y leucemia mieloproliferativa, sí las tienen en el gen de calreticulina.<sup>3</sup>

En cuanto a las diferencias clínicas descritas en pacientes con mutaciones del gen de calreticulina en comparación con mutaciones en JAK2, se ha reportado lo siguiente:

-Las mutaciones del gen de calreticulina existen con mayor fre-

cuencia en pacientes más jóvenes con trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria; en esta afección, se encuentran más frecuentemente en hombres.<sup>1,2</sup>

-En trombocitemia esencial existe una concentración de hemoglobina más baja, cifra de leucocitos más baja y una cuenta plaquetaria más alta al diagnóstico en mutaciones del gen de calreticulina.<sup>1,2</sup>

-En mielofibrosis primaria se reporta una concentración de leucocitos más baja y una cuenta plaquetaria más alta al diagnóstico en mutaciones del gen de calreticulina. Otro hallazgo es que los pacientes con mutaciones en el gen de calreticulina tienen una concentración de hemoglobina más alta y menos requerimientos transfusionales.<sup>1,2</sup>

-Aunque en trombocitemia esencial no se ha logrado determinar una diferencia en supervivencia, los pacientes con mielofibrosis primaria que tienen mutaciones en el gen de calreticulina, logran una mejor supervivencia, independientemente de otros factores de pronóstico (DIPSS y ASXL1).<sup>1,2</sup> Estos hallazgos determinan que los pacientes CALR(-)/ASXL1(+) y los triple negativos son de riesgo alto.<sup>2,5,6</sup> Sin embargo, en un estudio se encontró que al separar las mutaciones del gen de calreticulina tipo 1 de las tipo 2, la ventaja en supervivencia se relacionó únicamente con las mutaciones de dicho gen de tipo 1. Las tipo 2 se asociaron con leucocitosis marcadas, aumento en blastos en sangre y DIPSS-plus más alto.<sup>7</sup>

De igual manera, en cuanto al riesgo de trombosis parece haber un menor riesgo en pacientes con mutaciones del gen de calreticulina, en comparación con pacientes con mutaciones JAK2.<sup>1,2</sup>

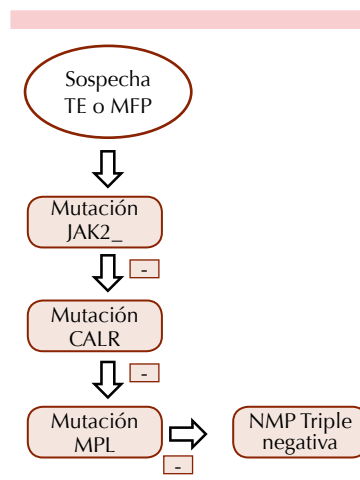
Aunque en los estudios iniciales de mutaciones del gen de calreticulina se refiere que las mutaciones son excluyentes entre sí, existen

reportes de algunos casos en los que coexisten las mutaciones JAK2 y del gen de calreticulina. Esto se ha descrito en dos pacientes con trombocitemia esencial<sup>8,9</sup> y uno con mielofibrosis primaria.<sup>8,9</sup>

La búsqueda de mutaciones en el gen de calreticulina debería incorporarse al algoritmo de diagnóstico de las trombocitemias esenciales y mielofibrosis primarias (Figura 1). Al combinar el estudio de mutaciones JAK2, leucemia mieloproliferativa y gen de calreticulina se puede encontrar hasta 85-90% de casos con trombocitemia esencial o mielofibrosis primaria.

Queda aún por determinar el mecanismo fisiopatológico exacto de por qué las mutaciones del gen de calreticulina dan lugar a neoplasias mieloproliferativas, que no ha sido descubierto aún. Se cree que la mutación en la región C-terminal rompe el péptido de señalización del retículo endoplásmico, lo que altera la localización, función o estabilidad de calreticulina.<sup>4</sup>

Aunque el pronóstico pareciera ser mejor en pacientes con mutaciones del gen de calreticulina, aún no hay lineamientos en cuanto a si se



**Figura 1.** Algoritmo de diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas.

debe hacer cambios en el tratamiento de estos pacientes.

El futuro de las neoplasias mieloproliferativas pareciera ser determinar el perfil molecular en cada caso, para de esta manera guiar el tratamiento más apropiado para estas enfermedades.

#### REFERENCIAS

1. Klampfl T, Gisslinger H, Ashot S, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369:2379-2390.
2. Lavi N. Calreticulin mutations in myeloproliferative neoplasms. *Rambam Maimonides Med J* 2014;5:1-8.
3. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369:2391-2405.
4. Jung-Sook H, Yu-Hyung K. Calreticulin exon 9 mutations in myeloproliferative neoplasms. *Ann Lab Med* 2015;35:22-27.
5. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia* 2014;28:1472-1477.
6. Tefferi A, Gulielmelli P, Lasho T, et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. *Leukemia* 2014;28:1494-1500.
7. Tefferi A, Lasho T, Finke C, et al. Type 1 vs type 2 calreticulin mutations in primary myelofibrosis: differences in phenotype and prognostic impact. *Leukemia* 2014;28:1568-1570.
8. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2014;123:2220-2228.
9. Mc Gaffin G, Harper K, Sterling D, et al. JAK2 V617F and CALR mutations are not mutually exclusive; findings from retrospective analysis of a small patient cohort. *BJH* 2014;167:265-289.

**Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda CD20+ con esquema hipercvad –rituximab. Experiencia**

**del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.**

Juan Fernando Perez Rocha

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se refiere a un grupo de trastornos de estirpe linfóide que cursa con proliferación clonal y expansión de blastos en la médula ósea, la sangre periférica y otros tejidos.<sup>1</sup> Fue descrita por primera vez por Velpeau en su escrito *“Sur la resorption du pus et sur la l’iteration du sang dans les maladies”*.

Esta enfermedad es más común en la infancia (75% en menores de 6 años), tiene una incidencia de 1.6 por cada 100,000 habitantes y alcanza una tasa de 2.6 en la población hispana. En estados Unidos, de acuerdo con las estadísticas del Instituto Nacional del Cáncer de 2012, 6,050 nuevos casos fueron diagnosticados y se registraron 1,440 muertes por esta causa. La edad media de diagnóstico fue a los 14 años, con mayor porcentaje en menores de 20 años (59.8%). No así la edad promedio de muerte, que fue de 51 años con un incremento proporcional de acuerdo a mayor edad.<sup>2</sup>

México no cuenta con registros epidemiológicos actualizados; sin embargo, de acuerdo con el Registro Nacional de Neoplasias Hemato-Oncológicas de 2002, las leucemias tienen una tasa de mortalidad de 2.7 por cada 100,000 habitantes. Se registró 55% de defunciones por causas hemato-oncológicas, de las que 46% correspondió a leucemia linfoblástica aguda.<sup>3</sup>

El porcentaje de curación de la enfermedad en los niños alcanza hasta 90%, no así en los adultos, en los que sólo se consigue alrededor de 40% de los pacientes; esto se atribuye a la heterogeneidad inmunológica, citogenética y molecular

que otorga diversos subtipos con riesgos de recaída establecidos. En la actualidad, en los adultos, el grupo estándar comprende 25% de los casos, que sólo tienen una supervivencia libre de enfermedad hasta de 60%; no así el grupo de alto riesgo, que representa 75% de los pacientes, con una expectativa de supervivencia libre de enfermedad de 20%.<sup>4</sup> Con base en lo anterior, existen abordajes terapéuticos para cada grupo, con la intención de mejorar la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y disminuir las tasas de recaída.<sup>5</sup>

El esquema de HyperCVAD es un régimen vigente desde 1981, destinado de manera inicial para el tratamiento del linfoma tipo Burkitt y la leucemia linfoblástica aguda de células B maduras en niños; se consideraron estas afecciones por las características clínicas, inmunofenotípicas y citogenéticas que comparten.<sup>6</sup>

Con este esquema, las tasas de respuesta alcanzaron hasta 80%, aun en pacientes con enfermedad avanzada o tumores no resecables, en el caso del linfoma tipo Burkitt. Sin embargo, este tratamiento provoca toxicidad con alto riesgo de mortalidad por infecciones.<sup>7</sup> Con esta premisa, en 2000, Kantarjian y colaboradores decidieron evaluar la eficacia y toxicidad al agregar el tratamiento del factor estimulador de colonias (FEC-G), a fin de reducir el riesgo de neutropenia prolongada y las complicaciones infecciosas.<sup>7</sup> Los resultados para la remisión completa fueron de 91%; no obstante, en pacientes mayores de 60 años los porcentajes se reducían hasta en 79%, guardando relación con la mortalidad vinculada con el tratamiento de enfermedades principalmente infecciosas. La supervivencia a cinco años fue de 39%.<sup>8</sup>

Con este antecedente, las estrategias siguientes se enfocaron en

mejorar los resultados del esquema para incrementar la duración de la respuesta mediante trasplante alogénico en pacientes candidatos como donador compatible; pero, sobre todo, en los tratamientos combinados al incorporar anticuerpos monoclonales contra antígenos específicos expresados por las células leucémicas; entre ellos, CD20 y CD52.<sup>9</sup>

El antígeno CD20 es una fosfoproteína transmembrana no glicosilada, cuyo gen se localiza en el cromosoma 11q13, con cierta proximidad a los genes codificantes para CD5 y BCL1, relacionados con la aparición de otras enfermedades malignas.<sup>10</sup> Varias funciones se han atribuido a este antígeno de células B, desde su papel en la superficie celular como canal de calcio, regular la proliferación y activación de linfocitos B mediante la expresión de vías de señalización y concentraciones de proteínas proapoptóticas, como SERCA3 y Bax/bak, o su activación constitutiva en relación con la vía de factor KB con resultado en la sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2. Esto podría explicar la asociación entre la expresión de CD20 y la resistencia de clonas leucémicas a la quimioterapia, lo que constituye, además, un importante blanco terapéutico.<sup>11</sup>

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une a la superficie del antígeno CD20 e induce directamente muerte celular mediante la activación de vías apoptóticas y al suprimir las vías de proliferación. Con respecto a este efecto, se sabe que es mediado por activación de proteínas como fosfolipasas, cinasas de tirosina y, principalmente, la vía de las caspasas 3 y 9. Tiene además un efecto indirecto mediante citólisis mediada por complemento y citotoxicidad antígeno dependiente. Realiza estos efectos uniéndose al asa extracelular corta en un área

específica, compuesta por tres residuos de alanina 170 y prolina 172. Otro efecto conocido de este anticuerpo monoclonal es que puede llegar a tener efecto sinérgico con la quimioterapia mediante la regulación a la baja de interleucina 10, que a su vez disminuye la expresión de la proteína antiapoptótica bcl-2; como resultado final, las células CD20+ incrementan su sensibilidad a la apoptosis.<sup>12</sup>

En el Hospital de Especialidades hay resultados de la experiencia de HyperCVAD, en una tesis de posgrado se estudiaron 24 pacientes, de los que se alcanzó una respuesta completa de 87.5% y 37% de los pacientes recayeron, sin análisis de supervivencia libre de enfermedad.

Hicimos un análisis de nuestra experiencia en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI para determinar la repercusión que produce al agregar rituximab al esquema de HyperCVAD en las tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. En un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal, en el que se revisaron los expedientes de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con antígeno CD20 positivo, entre julio de 2010 y junio de 2013, con seguimiento hasta junio de 2014, se tomaron los datos demográficos y clínicos, como riesgo de recaída, inmunofenotipo, cariotipo, infiltración extramedular, tiempo en alcanzar la remisión completa, recaída y muerte.

#### Resultados

La tasa de remisión completa fue de 92.3%, con supervivencia global de 43.6% en todos los pacientes incluidos: 47.8% en el grupo que recibió rituximab y 37.5% en el grupo con HyperCVAD estándar ( $p=0.37\%$ ). La supervivencia libre de enfermedad de la población total, a 12 meses, fue de 43.6%, 56.5% en el grupo de rituximab

y 25% en el grupo sin el medicamento ( $p=0.063$ ). Se encontró una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad a 12 meses en pacientes de alto riesgo, los que recibieron rituximab 60% vs 15.4% en los que no lo recibieron ( $p=0.046$ ).

#### Conclusiones

Se observó una tendencia a mejorar la supervivencia de los pacientes CD20 positivos al adicionar rituximab al tratamiento, en particular en el grupo de pacientes de riesgo alto; sin embargo, es necesario incluir un mayor número de pacientes para determinar si rituximab mejora la supervivencia en nuestra población.

#### REFERENCIAS

1. Jabbour E, Thomas D, Cortes J, et al. Central nervous system prophylaxis in adults with acutelymphoblastic leukemia. *Cancer* 2010;2290-2298.
2. SEER Program (National Cancer Institute U.S.). National Center for Health Statistics, U.S., National Cancer Institute U.S, Surveillance Program, National Cancer Institute U.S. Cancer Control Research Program. SEER Cancer Statistics Review. NIH publication 2012.
3. Tirado-Gómez LL, Mohar Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hemato-Oncológicas. *Cancerología* 2007;2:109-120.
4. Guía de práctica clínica: diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. México: Secretaría de Salud, 2008.
5. Lampkin BC, Nagao T, Mauer AM. Drug effect in acute leukemia. *J Clin Invest* 1969;48:1124-1130.
6. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (Sig+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine 1986. Dec. Report No.: 0732-183X (print) 0732-183X (linking) contract No.:12.
7. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic



- leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:547-561.
8. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, et al. Long term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (HyperCVAD), a dose-intensive regimen, in adults acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004;101:2788-2801.
  9. Daver N, O'Brien S. Novel therapeutic strategies in adult acute lymphoblastic leukemia—a focus on emerging monoclonal antibodies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013;8:123-131.
  10. Hoffman R. *Hematology: basic principles and practice.* 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2013.
  11. American Society of Clinical Oncology. Meeting Educational Book.
  12. Johnson P, Glennie M. The mechanism of action of rituximab in the elimination of tumor cells. *Semin Oncol* 2003;30:3-8.

### El futuro de los inhibidores de JAK2

Eduardo E Reynoso Gómez  
CEDEHO Hospital Español

Las neoplasias mieloproliferativas son enfermedades clonales hematopoyéticas caracterizadas por la expansión descontrolada, pero con diferenciación terminal, de uno o varios de los linajes de la sangre. La policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria se agrupan como las neoplasias mieloproliferativas BCR/ABL negativas. En estas últimas, a diferencia de la leucemia mieloide crónica, los eventos genéticos subyacentes se desconocían completamente hasta 2005, cuando William Vainchenker reportó la mutación somática JAK2/V617F en la mayoría de los casos de policitemia vera y en un subgrupo de pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. Luego se identificó la mutación JAK2 exon 12 en pacientes con policitemia vera JAK2/V617F negativa y las mutaciones en el gen que codifica para el receptor de trombopoyetina en pacientes con

trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria negativos para JAK2/V617F. Todas estas mutaciones conllevan la activación de la vía de señalización JAK-STAT y a la expresión de un fenotipo mieloproliferativo en modelos murinos. Más recientemente, Klampfl y Nangalia identificaron mutaciones recurrentes en el gen calreticulina en la mayoría de los pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria negativos para JAK2 o receptor de trombopoyetina, pero nunca en pacientes con policitemia vera o en pacientes positivos para las mutaciones mencionadas.

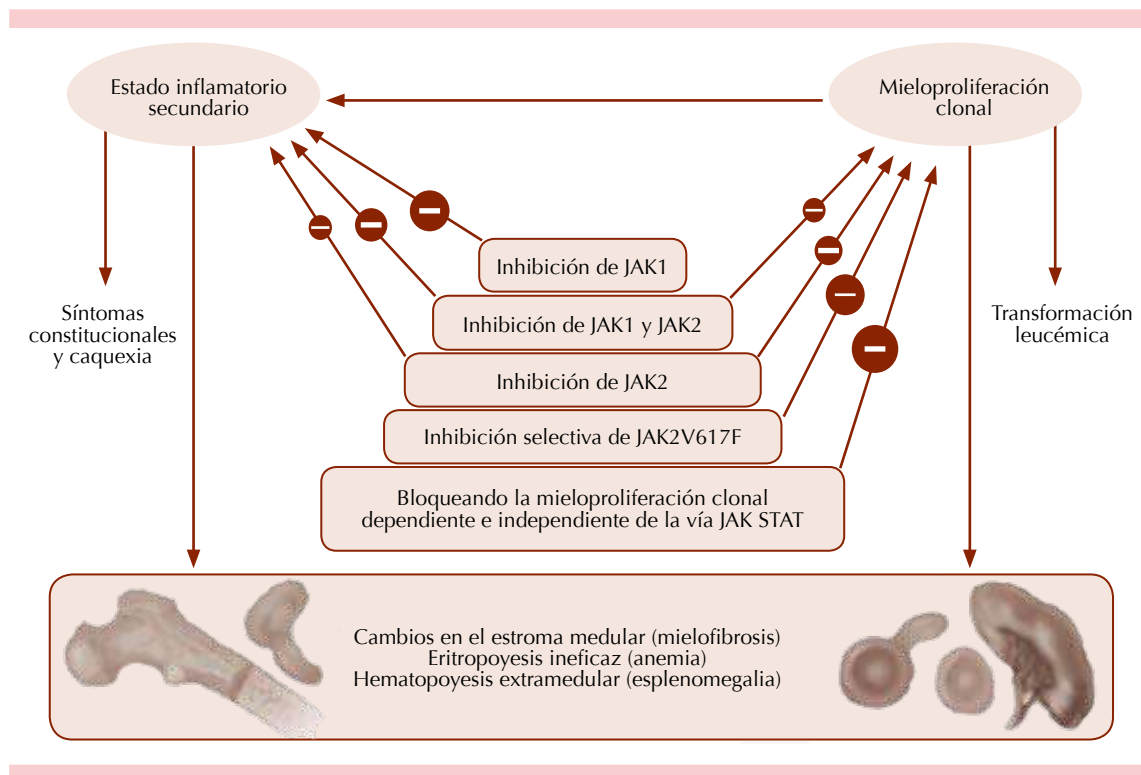
Dos distintos fenómenos patogénicos altamente interrelacionados están implicados como causa de los síntomas en las neoplasias mieloproliferativas: la proliferación monoclonal hematopoyética y un acompañante, aparentemente reactivo, proceso inflamatorio mediado por la activación de JAK1 con la consecuente producción de numerosas citocinas que causan en gran medida el síndrome de desgaste en estas neoplasias mieloproliferativas; e, por además de producir afectación significativa de la calidad de vida, también se asocia con mayor mortalidad, que es independiente de la relacionada con la proliferación maligna *per se*.

Basado en la experiencia de la leucemia granulocítica crónica, la supresión de la clona maligna es esencial para modificar el curso de la enfermedad; y a diferencia de esa entidad, en las NMP BCR/ABL negativas los eventos moleculares han sido más elusivos y claramente también más complejos, lo que sugiere que es poco probable que tengamos un medicamento similar a imatinib para este tipo de enfermedades en el horizonte cercano. Sin embargo, el blanco terapéutico de la vía de señalización JAK STAT es atractivo por varias razones: la

mutación JAK2V617F ocurre en la mayoría de los casos; los casos JAK2 no mutados pueden tener otras mutaciones que activan finalmente JAK STAT (ej: MPL LNK) y finalmente, la vía disregulada JAK STAT es un componente integral de la expresión aberrante de citocinas y de la respuesta inmunitaria que se observa en la mielofibrosis. La Figura 1 muestra la fisiopatología dual de estos SMP y el potencial de bloquearlas.

Los efectos sintomáticos de las neoplasias mieloproliferativas son con frecuencia graves y aparecen en la mayoría de las personas. Una encuesta en línea de 1,179 pacientes mostró que 81% aqueja fatiga extrema, 52% prurito y sudores nocturnos, 49% dolor óseo, 44% fiebre y 15% pérdida de peso. Se considera que la mortalidad es más frecuente por el síndrome de desgaste orgánico que producen las citocinas, que por la misma proliferación maligna, como se evidencia en el seguimiento a largo plazo de los estudios COMFORT, que muestra esa ventaja en la supervivencia de los pacientes tratados con ruxolitinib, aun cuando no produzca una disminución significativa del alelo mutado.

La combinación de hidroxiurea y aspirina es el patrón de tratamiento de la policitemia vera y la trombocitemia esencial, puesto que se ha demostrado en varios grandes estudios retrospectivos el casi nulo potencial leucemogénico de la hidroxiurea a largo plazo. Como segunda línea de manejo recomendada para paciente resistentes o intolerantes a hidroxiurea se prescriben IFN alfa, busulfán y anagrelide. La hidroxiurea también ha sido administrada, pero con menos eficacia, en el tratamiento de la mielofibrosis primaria o secundaria para controlar la esplenomegalia, trombocitosis y leucocitosis, pero con limitado



**Figura 1.** Mecanismos putativos de la enfermedad y mecanismo de acción de los inhibidores de JAK. El tamaño de los círculos corresponde a la magnitud de los efectos.

efecto en los síntomas constitucionales y la anemia, que son muy comunes y relevantes en términos de calidad de vida y pronóstico. Basado en lo anterior, es claro que existe una “necesidad médica no resuelta” en el tratamiento de la mielofibrosis primaria y no tan clara en el manejo de la policitemia vera y la trombocitemia esencial, en las que estudios recientes han mostrado una expectativa de vida casi normal en la trombocitemia esencial y una mediana de supervivencia de casi 19 años en policitemia vera, con tasas correspondientes de transformación leucémica de 0.7 y 2.5%, respectivamente. En cambio, en la mielofibrosis primaria, la mediana de supervivencia es de escasos 6 años y la tasa de transformación leucémica es de 9%, a 5 años; además,

la calidad de vida casi siempre está seriamente afectada.

En 2011, el inhibidor dual JAK1/JAK2A ruxolitinib fue aprobado para el tratamiento de la mielofibrosis, y a pesar del desarrollo de varios inhibidores de JAK2, prácticamente ninguno de ellos disminuye significativamente la carga del alelo mutado y, por ende, no tienen un efecto en el control de la clona enferma. Una posibilidad es que la inhibición de JAK2 sea insuficiente, pero dado que el fenotipo mieloproliferativo puede abrogarse en modelos experimentales con la deleción de JAK2, éste sigue siendo un blanco atractivo que quizás necesite ser asociado con otros bloqueos de vías complementarias, como se ha observado en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*.

Sin embargo, a pesar de que los análisis de supervivencia en los estudios COMFORT son difíciles de analizar porque el diseño que permitía el cruzamiento (crossover) enmascara el análisis de supervivencia global, varios análisis basados en intención de tratamiento hasta ya casi 5 años de seguimiento reportan consistentemente entre 30 y 50% de ventaja en la supervivencia para los brazos de ruxolitinib.

Passamonti comparó la supervivencia desde el diagnóstico entre pacientes del estudio COMFORT II que recibieron ruxolitinib con la de pacientes aparejados con el mismo diagnóstico y que participaron en el estudio Dynamic International Prognostic Scoring System y que recibieron tratamiento convencional antes del advenimiento de ruxoliti-

nib, lo que mostró una supervivencia de 5 años (IC95% 2.9 a 7.8) en los primeros vs 3.5 años (IC 95% 3 a 3.9) en los del estudio DIPSS. Puesto que ruxolitinib no produce cambios rápidos o mayores en la morfología de la médula ósea, ni modifica la carga del alelo, su efecto favorable en la supervivencia puede depender de la mejoría global de la salud que produce en los enfermos. Sin embargo, recientemente también ha sido documentada la reducción de fibrosis de la médula ósea en algunos pacientes con mielofibrosis secundaria a policitemia vera.

El futuro de los inhibidores de JAK2 podrían estar en relación con varias áreas: su papel como inductores de un mejor estado general en los pacientes que podrían llegar a trasplante; su prescripción en combinación con otros agentes involucrados indirectamente en la activación de la vía de señalización de JAK2 o con agentes que podrían atenuar la toxicidad de ruxolitinib y, finalmente, el desarrollo de nuevos inhibidores de JAK2 más específicos o menos tóxicos.

Tres estudios no controlados reportaron la administración de Ruxolitinib en el contexto del trasplante alogénico. Jaekel N y colaboradores reportaron 14 pacientes que fueron tratados con ruxolitinib entre 2 y 12 meses antes del trasplante, consiguiendo toma de injerto en 13 y con un seguimiento de nueve meses, la supervivencia global es de 79%, libre de progresión 64% y la mortalidad relacionada con el trasplante de sólo 7%. Un estudio multicéntrico alemán de 22 enfermos reportó una supervivencia global de 81% y libre de progresión de 76% a un año, sin efectos adversos de rebote al suspenderlo antes del acondicionamiento y sin impacto negativo en la toma de injerto ni en la reconstitución inmunológica. Otro estudio francés reportó excelente toma de injerto en 11 pacientes tratados

con ruxolitinib antes del mismo. Sin embargo, resultados preliminares de un estudio fase II en 22 enfermos reportaron severos problemas al suspender el medicamento antes del trasplante, con manifestación de síndrome de lisis tumoral en tres enfermos y de choque cardiogénico en otros tres. Este cuadro sindrómico secundario a un "rebote" de liberación de citocinas también ha sido reportado en pacientes que suspenden el medicamento en otras indicaciones.

De los inhibidores de JAK2 que se han desarrollado, algunos fueron abandonados por su inesperada y severa toxicidad neurológica, tipo síndrome de Wernicke. Pacritinib y Momelotinib son de los que han llegado a fases avanzadas. Pacritinib es un inhibidor de JAK2 y FLT3 que en estudios fase II parece tener menos efecto mielosupresor, particularmente sobre las plaquetas. Actualmente se realiza un estudio fase III, comparándolo con el mejor tratamiento actual, incluyendo ruxolitinib. De momelotinib hay estudios fases I y II que muestran que 68% se independizan de transfusión y sólo 29% padece trombocitopenia grados 3 y 4. En la actualidad se realiza un estudio fase III, comparándolo con ruxolitinib.

También se están haciendo estudios en los que se combina ruxolitinib con otros agentes que pudieran aumentar la respuesta molecular, modificar la mielofibrosis o atenuar los efectos tóxicos del mismo. Hay estudios en progreso que combinan a ruxolitinib con agentes antifibróticos, con inhibidores de acetilasa de histonas, con inhibidores de Hedgehog, con inmunomoduladores como lenalidomida y pomalidomida y estudios con danazol y eritropoyetina. Los resultados de estos estudios aún no están maduros para analizarlos.

Finalmente, recientemente se han publicado resultados acerca

de la administración de ruxolitinib en pacientes con policitemia vera, aun cuando no hayan evolucionado a mielofibrosis. El estudio fase III RESPONSE comparó a ruxolitinib contra el mejor tratamiento de soporte en pacientes resistentes o intolerantes a hidroxiurea. Los resultados favorecen claramente a los pacientes tratados con ruxolitinib en control de hematocrito y reducción de esplenomegalia, que son los objetivos primarios del estudio, pero también en todos los parámetros de control sintomático y de calidad de vida. Habrá que esperar un mayor tiempo de seguimiento para poder determinar la utilidad práctica de ruxolitinib en otras neoplasias mieloproliferativas diferentes a la mielofibrosis.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144-1148.
2. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-1790.
3. Sangkhae V, Etheridge L, Kaushansky K, Hitchcock IS. The thrombopoietin receptor, MPL, is critical for development of a JAK2V617F-induced myeloproliferative neoplasm. *Blood* 2014;124:3956-3963.
4. Levine Ross L. Another piece of the myeloproliferative disorders puzzle. *N Engl J Med* 2013;369:2451-2452.
5. Scherber R, Dueck AC, Johansson P, et al. The myeloproliferative neoplasm symptom assessment form (MPN-SAF): International Prospective Validation and Reliability Trial in 402 patients. *Blood* 2011;118:401-408.
6. Geyer HL, Mesa RA. Therapy for myeloproliferative disorders: when, which agent and how? *Blood* 2014;124:3529-3537.
7. Tefferi A. JAK Inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths. *Blood* 2012;119:2721-2730.
8. Tefferi A. Challenges facing JAK inhibitor therapy for myeloprolif-

- erative neoplasms. *New Engl J Med* 2012;366:844-846.
9. Mascarenhas JO, Cross N, Mesa R. The future of JAK inhibition in myelofibrosis and beyond. *Blood Reviews* 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bire.2014.06.002>
  10. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib vs standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *New Engl J Med* 2015;372:426-435.

### Linfoma de Hodgkin

*Silvia Rivas Vera*

Instituto Nacional de Cancerología.

El linfoma de Hodgkin (LH) se considera una neoplasia altamente curable, pero los tratamientos para esta enfermedad pueden tener una toxicidad significativa a largo plazo; aproximadamente 10% de los pacientes en etapas tempranas de la enfermedad recaerán después del tratamiento inicial y cerca de 30% de los pacientes con enfermedad avanzada también recaerán. Los principios generales de tratamiento incluyen radioterapia, quimioterapia de inducción, quimioterapia de rescate y trasplante de células madre hematopoyéticas y, recientemente, la introducción de tratamientos blanco.

Los pacientes son evaluados para la respuesta de varias maneras. Además de una historia y examen físico, generalmente se obtienen estudios de laboratorio. En general, se realiza una tomografía computada (CT) a mitad del tratamiento programado para evaluar la respuesta (especialmente si no hay ninguna lesión periférica que sea evaluable por examen físico). En la actualidad ha aumentado la prescripción de la tomografía por emisión de positrones (PET) o combinada PET/CT. Ésta es una técnica polémica, pero ha sido aceptada en la práctica clínica generalizada. La bibliografía actual sugiere que la exploración con tomografía por emisión de positrones

(o con tomografía combinada PET/CT) puede proporcionar información pronóstica y existen datos disponibles de ensayos aleatorios para mostrar que puede cambiarse el tratamiento basado en los resultados de la tomografía combinada PET-CT. A pesar de la controversia de esta opción, existen directrices acerca de cuándo obtener exploraciones al final del tratamiento. Se recomienda que las exploraciones se realicen por lo menos 6 a 8 semanas después del término del tratamiento. Algunas sociedades de expertos recomiendan esperar 8-12 semanas, debido a la alta tasa de resultados falsos positivos. Cualquier resultado positivo debe conducir a resultados de una biopsia para confirmar la enfermedad residual, antes de la modificación del tratamiento.

El tratamiento actual para el linfoma de Hodgkin busca maximizar la relación riesgo/beneficio del mismo. Por lo tanto, el tratamiento se centra en adaptarlo a cada paciente, según la edad, riesgo de toxicidad a corto y a largo plazos y el riesgo de recaída.

Existen muchos estudios alrededor del mundo en relación al número de ciclos de ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) y cómo administrar la tomografía combinada PET-CT para determinar la dosis específica de radioterapia, dependiendo de la clasificación de riesgo utilizada.

La reciente incorporación de tratamientos blanco al manejo de los pacientes ha retado el papel del trasplante hematopoyético en pacientes en recaída; incluso existen algunos estudios en los que brentuximab vedotin, un anticuerpo monoclonal anti-CD30 se ensaya como tratamiento de primera línea. Desafortunadamente no existen centros de trasplante hematopoyético accesibles en muchos estados de nuestro país y el costo de los nuevos tratamientos limita su utilización en nuestro territorio.

Entre los nuevos tratamientos, brentuximab vedotin, como agente único, es lo último, y ahora ya se incorpora a los nuevos regímenes. Se ha demostrado que no podía administrarse de manera segura con bleomicina, por lo que ahora se ha empezado a estudiar combinado con el régimen AVD (adriamicina, vinblastina, dacarbazina). En los próximos años sabremos si proporciona algún avance, aunque en los pacientes de bajo riesgo no será fácil de probar, debido a que la tasa de curación con el tratamiento estándar es muy alta. No obstante, en los pacientes de alto riesgo, puede ser que brentuximab vedotin sea capaz de hacer una diferencia real. Sin embargo, la toxicidad a corto plazo varía en función del régimen y la modalidades utilizadas, que incluyen:

- Toxicidad hematológica.
- Toxicidad pulmonar, particularmente si se prescribe bleomicina o radioterapia torácica.
- Toxicidad cardíaca.
- Toxicidad relacionada con el tratamiento que puede llevar a la muerte.

En la toxicidad a largo plazo, además del régimen de tratamiento, la edad de los pacientes.

- Hematológica: evolución de mielodisplasia relacionada con el tratamiento de leucemia aguda.
- Pulmonar: aumento del riesgo de cáncer de pulmón o fibrosis pulmonar, particularmente en los fumadores.
- Cardíaca: paro cardíaco congestivo; aumento del riesgo de enfermedad coronaria.
- Infecciosa: a largo plazo, mayor riesgo de infección por la esplenectomía (raramente se realiza en la práctica actual); a largo plazo de la inmunodeficiencia de los efectos del tratamiento.

- Cáncer: aumento del riesgo de cánceres secundarios, en particular el cáncer de mama en mujeres jóvenes tratadas con radiación mediastinal; aumento del riesgo de sarcomas en los campos de radiación; aumento del riesgo de cáncer de pulmón en fumadores.
- Neurológico: neuropatía inducida por la quimioterapia; atrofia muscular.
- Psiquiátricas: depresión y ansiedad relacionadas con el diagnóstico y las complicaciones del tratamiento.

Dada la naturaleza de esta enfermedad y la supervivencia a largo plazo de los pacientes curados, los objetivos para el tratamiento son:

- Maximizar la cura para todas las etapas.
- Minimizar las complicaciones a corto y largo plazos, suponiendo que esto no tiene una repercusión en la curación.
- Sopesar los riesgos de toxicidad (por ejemplo, los pacientes ancianos no podrían tolerar los efectos tóxicos agudos, así como los pacientes más jóvenes, y dado su pronóstico de otras condiciones, el tratamiento agresivo puede no ser indicado en personas mayores).

Los pacientes deben ser evaluados de manera individual para valorar el riesgo de recidiva y la supervivencia a largo plazo, las condiciones asociadas, la propia enfermedad y el pronóstico relacionado con la enfermedad. El tratamiento se puede adaptar a cada paciente, teniendo en cuenta estos factores. Existen varios ejemplos de cambios en el tratamiento durante las últimas décadas, que ilustran estos objetivos; por ejemplo:

- Disminución de la cantidad de ciclos de quimioterapia prescritos.

- Reducción de campos y dosis de radiación para incluir sólo el campo implicado.
- Mejorar la vigilancia de toxicidad.
- Tener en cuenta que incluso la enfermedad en recaída a menudo puede rescatarse con el trasplante de células madre, lo que permite realizar tratamientos menos intensos por adelantado.

#### Otras complicaciones

- La elevación de la hormona estimulante de la tiroides aparece en un tercio de los pacientes adultos después de la radioterapia mediastínica del cuello.
- Los sobrevivientes de linfoma de Hodgkin tienen mayor incidencia de fatiga, problemas psiquiátricos (ansiedad, depresión), de empleo, familiares y de funcionamiento sexual, en comparación con las personas sin esta enfermedad o en relación con los sobrevivientes de leucemia aguda.

En este simposio se revisarán algunos aspectos interesantes del linfoma de Hodgkin por tres expertos en su área: ¿ha cambiado el paradigma del tratamiento del linfoma de Hodgkin? y ¿cuáles son las modificaciones recomendadas para este 2015 en las personas mayores?, que será desarrollado por el Dr. Fayad. El Dr. Altamirano, pionero de tomografía por emisión de positrones en el Instituto Nacional de Cancerología y en la UNAM, hablará acerca del uso y abuso de la tomografía por emisión de positrones en esta neoplasia; finalmente, el Dr. Sobrevilla comentará cuáles son las consecuencias del tratamiento y cómo debe hacerse el seguimiento de estos pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6400-6408.

2. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:571-578.
3. Younes A, Gopal AK, Scott E, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-2189.
4. Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: Results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:2197-2203.
5. Carella AM. Role of hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012;4:2012059.
6. Canellos GP, Rosenber SA, Friedber JW, et al. Treatment of Hodgkin lymphoma: A 50-year perspective. *J Clin Oncol* 2014;32:163-168.
7. Sureda A, Canals C, Arranz R, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study—a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012;97:310-317.

**Trombosis en el niño: experiencia en el Hospital de Pediatría Siglo XXI, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social**  
*María del Carmen Rodríguez Zepe-da, Luis Juan Shum, Jorge Alfonso Martín Trejo, Karina Solís Labastida, Roberto Bernáldez Ríos<sup>†</sup>*  
 Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

La trombosis en Pediatría es una entidad poco frecuente; sin embargo, su presencia incrementa



la morbilidad y letalidad en los pacientes. Aparece cada vez con más frecuencia en hospitales que atienden afecciones graves.

En el decenio de 1990 inició la formación de grupos hematológicos pediátricos para el estudio de la trombosis, como resultado del aumento en su incidencia. Con las publicaciones y análisis de los estudios multicéntricos de estos grupos se demostró que las trombosis en pediatría tienen sus propias características, que influyen en el diagnóstico, evolución clínica y tratamiento. Generalmente ocurren en combinación con factores de riesgo, genéticos o adquiridos; se considera una enfermedad multifactorial.

Revisiones recientes, a 20 años de la formación de estos grupos y del análisis de sus trabajos, reconocen el avance en el diagnóstico y tratamiento. Estas recomendaciones están publicadas en las Guías de Tratamiento Pediátrico del American College of Chest Physicians (ACCP), en 2012; la mayoría de ellas tienen un nivel de evidencia 2C. Sin embargo, y a pesar de estos avances, aún hay aspectos que causan controversia, como las indicaciones de profilaxis en pacientes críticamente enfermos, por lo que es necesario continuar con más estudios clínicos que permitan mejorar la atención de niños con trombosis.

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) es un centro de referencia que atiende pacientes con afecciones complejas y graves. Entre ellas, cardiopatías congénitas para su diagnóstico y tratamiento quirúrgico; atiende también un gran número de pacientes hemato-oncológicos que ocupan aproximadamente 25% de los días de estancia por año en el hospital; es centro de trasplantes de hígado,

de riñón y de células hematopoyéticas. Estos pacientes necesitan durante toda su atención de procedimientos diagnóstico-terapéuticos agresivos, aplicación de catéteres, cirugías, y frecuentemente cursan con complicaciones infecciosas, requieren alimentación parenteral, su estancia es prolongada, y con frecuencia son trasladados a la Unidad de Terapia Intensiva. Todas estas situaciones pueden favorecer la trombosis.

Desde 1998 se han realizado varios trabajos que nos han permitido identificar la incidencia de trombosis en el hospital, los grupos de edad afectados con más frecuencia, conocer los factores de riesgo asociados con un evento de trombosis, sobre todo los adquiridos, mejorar el diagnóstico clínico por estudios de imagen, así como conocer la respuesta al tratamiento establecido y sus complicaciones.

Existe poca experiencia para identificar las deficiencias hereditarias, puesto que los estudios de laboratorio necesarios para esto son incompletos y sólo para algunos trabajos de investigación se ha contado con algunos de ellos; sabemos que esto debe mejorar y ya se trabaja en ello.

Igual que otros grupos que estudian la trombosis en pediatría, hemos observado, con el paso de los años, un mayor número de trombosis e identificado diferentes factores de riesgo asociados; lo anterior puede ser consecuencia de que tenemos mayor conocimiento del problema, lo reconocemos más, los estudios de imagen para su diagnóstico son más precisos, la supervivencia de pacientes con enfermedades graves y neoplasias es mayor y ha aumentado la aplicación de catéteres para su tratamiento.

La experiencia del Hospital de Pediatría se muestra a continuación, a través de varios años y trabajos

de investigación. Todos los trabajos fueron realizados en pacientes mayores de un mes de vida y hasta los 17 años.

El primer trabajo mostró 159 eventos de trombosis en 100 pacientes; el grupo más afectado fue de los lactantes menores de un año de edad y después, los adolescentes; 63% de los casos tuvo dos o más factores de riesgo; los más frecuentes asociados con un evento trombótico fueron: infecciones, catéteres y cardiopatías. En este grupo, la localización en el sistema nervioso central fue muy elevada. El curso clínico mostró resolución del evento en 87% de los casos. Sólo en cinco pacientes se demostró asociación con deficiencias de proteínas hereditarias. (Proteína C (PC), Proteína S (PS) Antitrombina (AT) y Factor XII (FXII).

En este mismo tiempo se realizó un trabajo de investigación con pacientes sólo con diagnóstico de hipertensión porta prehepática, sin factores de riesgo asociados, como cateterismo umbilical, sepsis, o daño hepático. Este estudio mostró en 30% de los casos, disminución de la actividad de proteínas de la coagulación, PC, AT.

Otra serie de casos más reciente mostró la misma tendencia de aparición, en relación con la edad; la mayoría de los pacientes no tenía antecedentes familiares ni personales de trombosis; del total de pacientes, 94% cursó un factor de riesgo asociado en el momento de la trombosis; de éste, 64% tuvo dos o más factores; en este grupo se documentó trombosis múltiple en varios pacientes y los adolescentes fue el grupo más afectado. Sólo en 6% de los casos no se pudo demostrar ningún factor de riesgo.

En esta serie, el factor de riesgo más frecuente fue infección, después, la presencia de catéteres y la tercera causa fueron las cardiopatías congénitas. La localización del

trombo predominó en el sistema vascular superior y fue de tipo venosa. Se logró la resolución completa en 95% de los casos. Las complicaciones durante la fase aguda y de seguimiento fueron: sangrados, muerte asociada a trombosis, muerte no relacionada a trombosis y amputación. Sólo a un porcentaje bajo de pacientes se le realizaron pruebas de trombofilia (PC,PS,AT, RPCa, FXII).

Asimismo, se realizó un trabajo de investigación, de casos y controles, con el fin de medir las concentraciones de homocisteína: 19 casos de pacientes con trombosis sin factor de riesgo asociado y 23 controles sanos; se investigaron los antecedentes de enfermedad cardiovascular. Se consideró hiperhomocisteinemia (Hhc), con concentraciones séricas de homocisteína mayores de 7.6 mmol/L.

**Resultados**

En más de 50% de los casos con trombosis se encontró Hhc > 7.6 mmol/L (p < 0.001), con razón de momios (RM) de 7.4, con IC de 95% (6.8-11.3) y con antecedentes de enfermedades cardiovasculares en 9 casos (p < 0.01) y RM de 4.3, lo que permitió concluir que en esta población estudiada existe una relación importante entre las concentraciones de Hhc y la presencia de trombosis; y que la relación parece ser mayor en la población con antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares.

Del análisis de esta revisión, consideramos que es necesario continuar el estudio sistemático de los niños con trombosis.

En la aparición de un evento trombótico a esta edad, pasado el evento agudo, necesariamente deben realizarse pruebas para descartar trombofilia hereditaria; asimismo, hay que considerar que los pacientes que tengan factores de riesgo múltiples pueden beneficiarse con un tratamiento preventivo.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-1257.
2. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Childhood thrombosis. *Pediatrics* 1995;96:291-294.
3. Van Ommen H, Peters M. Venous thromboembolic disease in childhood. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:425-432.
4. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001;119:344-370.
5. Nowak U, Günther G, Kurmik K, Sträter R, Kirkham F. Arterial ischemic stroke in neonates, infants, and children: an overview of underlying conditions, imaging methods and treatment modalities. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:405-414.
6. Parker R I. Thrombosis in the pediatric population. *Crit Care Med* 2010;38:71-74.
7. Wright JM, Watts RG. Venous thromboembolism in pediatric patients: Epidemiologic data from a pediatric tertiary care center in Alabama. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33:261-264.
8. Chan Ak, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematology* 2012;2012:439-442.
9. Setty BA, O'Brien SH, Kerlin BA. Pediatric venous thromboembolism in the United States: A tertiary care complication of chronic disease. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:258-264.
10. Pruthi RK. Review of the American College of Chest Physicians 2012. Guidelines for anticoagulation therapy and prevention of thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2013;50:251-258.

**Mechanisms and concepts that guide 5-azacytidine and decitabine treatment of myeloid malignancies**

*Yogen Sauntharajah*

University of Minnesota, Minneapolis, EUA.

Of >40 drugs evaluated, only 5-azacytidine and decitabine have been approved by the United States

Food and Drug Administration to treat all subtypes of myelodysplastic syndromes (MDS). What are the unique mechanisms-of-action of 5-azacytidine and decitabine that enabled this success? The molecular pharmacodynamic objective of therapy with traditional myeloid malignancy treatment mainstays such as cytarabine is DNA damage/cytotoxicity. Unfortunately, mutational apoptosis defects (e.g., TP53 mutation) are common in MDS and elderly acute myeloid leukemia (AML), and explains resistance to traditional cytotoxic treatments. In contrast, the molecular pharmacodynamic objective of 5-azacytidine or decitabine treatment is not DNA damage/cytotoxicity, but the epigenetic molecular effect of DNA methyltransferase (DNMT1)-depletion. Non-cytotoxic DNMT1-depletion induces cancer cell cycle exit via expression of maturation-related MYC-antagonists, thereby circumventing p53-system abnormalities. This p53-independent mechanism-of-action likely explains meaningful activity even in cases with high risk cytogenetic alterations and/or TP53 mutations/deletions. Indeed, cytotoxicity may be counter-productive by: (a) destroying the normal hematopoietic stem cells needed to reverse low blood counts, the cause of morbidity and death, and (b) limiting the feasible frequency of drug administration/exposure-time, a critical determinant of S-phase dependent DNMT1-depletion and p53-independent treatment-effects. The overall goal of therapy is not cure, which is unrealistic with single agent therapy, but non-toxic, chronic, suppression of myeloid cancer clones to an extent that permits recovery by functional hematopoiesis, to thereby improve quality and quantity of life. Stated simply, the emphasis is on good therapeutic index and sustainable therapy.

### Tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

R Bernáldez-Ríos, MC Rodríguez-Zepeda, K Solís-Labastida, JA Martín-Trejo, E Gómez-Gómez, L Juan-Shum

Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS, México.

La leucemia aguda es el cáncer más frecuente en niños menores de 15 años; se clasifica en linfoblástica, que corresponde a 73% de los casos, y en mieloblástica, en 15 a 20%; con menos frecuencia, en 4%, está la leucemia mieloide crónica.<sup>1,2</sup> En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la leucemia aguda ocupa el primer lugar en el grupo de neoplasias, seguida de los tumores del sistema nervioso central y los linfomas. De las leucemias, 81.4% son linfoblásticas agudas, 16.3% son mieloblásticas agudas y 1.3% son mieloides crónicas.<sup>3</sup> En el Servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, la leucemia mieloblástica aguda corresponde a 17.5% de todos los casos atendidos por año.<sup>4</sup>

La leucemia aguda es una enfermedad clonal que se caracteriza por detención en la maduración y un incremento en la proliferación de precursores hematopoyéticos, que normalmente deberían diferenciarse en las células maduras. Las células afectadas en esta variedad de leucemia implican el linaje mieloide, eritroide, megacariocítico y monocítico, lo que se traduce clínicamente en un comportamiento heterogéneo en su comportamiento clínico, biología molecular y respuesta al tratamiento.<sup>5</sup> Las células leucémicas son liberadas de la médula ósea a la sangre periférica y pueden acumularse en órganos vitales como el hígado, el bazo, el sistema nervioso central, la piel y los ganglios linfáticos.

En los últimos 30 años, la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia mieloblástica aguda ha mejorado, desde 10 hasta 65%; este incremento se debe a la intensidad de la quimioterapia, al trasplante de células hematopoyéticas y a la mejoría de las medidas de soporte durante el tratamiento. La quimioterapia se basa en tratamiento de inducción a la remisión intensa, posteriormente quimioterapia de consolidación y mantenimiento.

Los esquemas actuales de quimioterapia se basan en la combinación de citarabina (arabinósido de citosina) y un antracíclico; la combinación más común es el llamado 7+3, que consiste en la infusión intravenosa de citarabina de 100 a 200 mg/m<sup>2</sup>/día y días de daunorrubicina, de 45 a 60 mg/m<sup>2</sup>/día, con lo que se obtiene remisión de 70 a 80%.<sup>6</sup>

Los diferentes grupos de trabajo han incrementado la supervivencia de sus pacientes, según se modifican los esquemas de tratamiento. El grupo de Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), desde 40% de supervivencia libre de enfermedad en el BFM83, hasta 51% en el BFM93. Otro grupo es el NOPHO, que de 1984 a 2001 reportó supervivencia libre de enfermedad de 37%, con incremento de hasta 52%, en 1993. En México, en el Hospital Infantil de México, en un protocolo realizado a partir de 2007 del grupo NOPHO, se reportó supervivencia libre de enfermedad de 56.5%.<sup>7,8</sup>

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se han administrado regímenes de tratamiento modificados del grupo cooperativo BFM con arabinósido de citosina, daunorrubicina y etopósido; protocolo denominado LMA HP 01/94, en el que en 2005 se obtuvo remisión completa de 66%, con superviven-

cia libre de enfermedad de 25% y supervivencia global de 44%, ambas a cinco años.

#### Material y método

De enero de 2001 a marzo de 2014 ingresaron al servicio de Hematología 89 pacientes menores de 16 años con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Fueron eliminados del estudio 19 pacientes por no contar con el registro clínico completo.

El diagnóstico se confirmó en 70 pacientes; en 55 se logró evaluar si alcanzaron la remisión completa.

#### Tratamiento

En los pacientes que en el momento del diagnóstico tuvieron un recuento leucocitario mayor de 50 x10<sup>9</sup>/L o hepatomegalia o esplenomegalia importante se inició una prefase de quimioterapia con Ara C a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup>sc/día intravenoso (IV) y 6 mercaptopurina 40 mg/m<sup>2</sup>sc/día vía oral, hasta que el recuento descendió a 30 x10<sup>9</sup>/L leucocitos.

Inducción a la remisión: todos los pacientes recibieron quimioterapia de inducción a la remisión con Ara C durante 6 días; los primeros tres días en infusión continua y los siguientes tres días cada 12 horas; idarrubicina los días 3 a 5 del ciclo y VP-16 los días 6 y 7 del ciclo. En niños menores de 3 años de edad se ajustó la dosis de quimioterapia con base en su peso. A los 15 días de iniciar la inducción a la remisión se efectuó punción aspiración de la médula ósea con el objetivo de determinar la persistencia de la actividad; si se encontró más de 5% de blastos mieloides, se administró un segundo ciclo de inducción a la remisión; si hubo menos de 5% de blastos mieloides, se inició la consolidación entre los días 15 a 21. Si la médula ósea fue aplásica con menos de 5%, 16 de blastos, se esperó como máximo hasta el día 28 para tomar una nueva muestra de la médula ósea para documentar

la remisión completa (menos de 5% de blastos mieloides para iniciar la consolidación. A los pacientes de alto riesgo se les estudió para trasplante de células hematopoyéticas (TCH).

**Consolidación fase 1:** se administró quimioterapia de consolidación a todos los pacientes, independientemente del riesgo, en una primera fase que incluyó vincristina por cuatro dosis en total, administradas cada 7 días (1, 8, 15 y 22 del ciclo), Ara C durante cuatro días por semana, durante cuatro semanas, con inicio el día 3 del ciclo, prednisona durante 28 días y 6 mercaptopurina por 28 días; los días 1 y 15 del ciclo se administró quimioterapia intratecal. Se realizó aspirado de la médula ósea el día 1 de la consolidación y al final de esta fase para determinar la remisión completa; en caso de hipoplasia sin blastos mieloides, se difirió de 7 a 14 días el inicio de la segunda fase de consolidación.

**Consolidación fase 2:** esta segunda fase de consolidación consistió en la administración de ciclofosfamida los días 29 y 43, 6 mercaptopurina los días 29 al 43, Ara C durante cuatro días a la semana, por dos semanas, y quimioterapia intratecal los días 29 y 43. Al terminar esta fase de quimioterapia, los pacientes con leucemia mieloblástica aguda de alto riesgo que contaron con donador histocompatible salieron del protocolo y pasaron al protocolo de trasplante de células hematopoyéticas. De no contar con donador histocompatible, continuaron en el protocolo de quimioterapia de intensificación.

**Intensificación:** la etapa de intensificación se inició entre la semana 2 y 3 después de finalizada la etapa de consolidación. Se aleatorizó a los pacientes para recibir en un grupo Ara C 1 g/m<sup>2</sup>sc en infusión de 3 horas, cada 12 horas, por tres

días, más idarrubicina 10 mg/m<sup>2</sup>sc/día en infusión de 30 minutos, por dos días. El segundo grupo recibió Ara C a la misma dosis y días que en el grupo previo y VP-16 a 125 mg/m<sup>2</sup>sc/día por tres días. Para el riesgo estándar se administró un solo ciclo y en el riesgo alto se repitió a los 28 días (total dos ciclos), con las mismas sustancias e idénticos seguimientos iniciales.

**Mantenimiento:** una vez terminada la etapa de intensificación, se continuó con el mantenimiento, con 6 mercaptopurina 60 mg/m<sup>2</sup>sc/día cada 24 horas, vía oral, sin suspender, y Ara C 40mg/m<sup>2</sup>sc/día IV durante cuatro días, cada cuatro semanas, más quimioterapia intratecal. La duración total del tratamiento de mantenimiento fue de 18 meses. Si al momento del diagnóstico se documentó infiltración al sistema nervioso central (SNC), el paciente recibió seis dosis de quimioterapia intratecal.

#### Resultados

En el servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI se evaluaron 70 pacientes que ingresaron con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda durante el periodo de enero de 2001 a marzo de 2014. Existió predominio del género masculino, con mediana de edad al diagnóstico de 60 meses. Predominó la variedad morfológica M2, así como la clasificación de riesgo estándar. Al momento del diagnóstico, 40.9% de los pacientes tuvo algún sitio de infiltración extramedular, siendo el principal el sistema nervioso central.

Con la administración de idarrubicina en la inducción a la remisión se logró la remisión completa de 87.3%. La supervivencia libre de enfermedad fue de 41.1% a 5 años; al evaluar por grupo de riesgo, la supervivencia libre de enfermedad para el grupo estándar fue de 38.3% y para el de riesgo alto fue de 62.5%

a 5 años ( $p=0.342$ ). Al administrar quimioterapia de intensificación para el grupo que recibió Ara C + Idarrubicina, la supervivencia libre de enfermedad fue de 61% y para el grupo de Ara C + VP-16 fue de 43.7% a 5 años ( $p=0.434$ ). Al analizar los grupos de riesgo por grupo de tratamiento de intensificación recibido, la supervivencia libre de enfermedad para el riesgo estándar que recibió Ara C + Idarrubicina fue mayor que la que recibió Ara C + VP-16, con supervivencia libre de enfermedad de 64.3 y 38.1% a 5 años, respectivamente ( $p=0.458$ ). La supervivencia global fue de 43.7%. Por grupo de riesgo, fue mayor en el riesgo alto que en el estándar, de 45.9 y 41.1% a 5 años, respectivamente ( $p=0.971$ ). Por grupo de tratamiento, Ara C + Idarrubicina tuvo seguridad global de 64.3% mayor que con Ara C + VP-16, de 58.2% a 5 años ( $p=0.641$ ).

#### Discusión

Con la introducción de idarrubicina en la inducción a la remisión se logró incrementar la remisión completa. La muerte temprana, infiltración al momento del diagnóstico, recaídas y muerte se mantuvieron dentro de lo reportado a nivel internacional. Aún la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global están por debajo de los grupos cooperativos de tratamiento internacional; sin embargo, con la administración de idarrubicina en la fase de intensificación se logró incrementar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a 5 años, a 61 y 64.3%, respectivamente, en comparación con la administración de VP-16, de 43.7 y 58.2%, respectivamente. También se observó un incremento en la supervivencia libre de enfermedad en el riesgo alto, hasta de 45.9%, en comparación con 38.5% en el riesgo estándar. Por lo anterior, concluimos que los pacientes deben recibir in-



tensificación del tratamiento con idarubicina e incrementar la intensidad del tratamiento en pacientes de riesgo estándar para mejorar la supervivencia.

#### REFERENCIAS

1. Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, et al. *Oncology of infancy and childhood. Epidemiology of leukemia in childhood*. 1<sup>st</sup> edition. Philadelphia Saunders Elsevier, 2009.
2. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010;24:35-63.
3. Fajardo-Gutiérrez A, Rendón-Macías ME, Mejía-Arangur JM. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. Resultados globales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49:43-70.
4. Rojo-Chávez M, Bernáldez-Ríos R, Mejía-Arangur JM. Sobrevida y periodo libre de enfermedad de niños con leucemia mieloblástica aguda tratados con el protocolo LMA HP 01/94 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Tesis de especialización en Hematología Pediátrica, 2005.
5. Tallman MS, Gilliland DG, Rowe J. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* 2005;106:1154-1163.
6. Evans D, Jones P, et al. Treatment of acute myeloid leukemia of childhood with cytosine arabinoside, daunorubicin, prednisolone and mercaptopurine or thioguanine. *Cancer* 1975;36:1547-1551.
7. Creutzig U, Ritter J, et al. Improved treatment results in childhood acute myelogenous leukemia: A report of the German Cooperative Study AML-BFM 78. *Blood* 1985;65:298-304.
8. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, et al. Treatment strategies and long-term results in pediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005;19:2030-2042.

#### Guía para la atención médica de las personas supervivientes de linfoma de Hodgkin

*Pedro de Jesús Sobrevilla Calvo*  
 Jefe del servicio de Hematología,  
 Hospital Español de México.

En Estados Unidos se calcula que sobreviven al cáncer 13.7 millones de personas, de las que alrededor de 200,000 son supervivientes de linfoma de Hodgkin (LH).<sup>1</sup> En México no existen datos publicados, pero se sabe que la supervivencia de esta población es menor a la de la población general.<sup>2</sup>

En este documento se describen algunas recomendaciones para el seguimiento clínico de los pacientes supervivientes de linfoma de Hodgkin y de las secuelas del tratamiento.

#### Vigilancia en relación a la recaída de linfoma de Hodgkin

En la era de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computada (PET-CT) como método fundamental en el diagnóstico para determinar la etapa inicial de la enfermedad y, posteriormente, para valorar la respuesta al tratamiento, es lógico preguntarse cómo utilizar esta herramienta en el seguimiento de los pacientes al término del tratamiento antineoplásico.

En un reciente estudio retrospectivo en 241 pacientes con enfermedad de Hodgkin (EH) que estaban en respuesta completa después de tratamiento de primera línea, se estudió la utilidad de los métodos de imagen.<sup>3</sup> Los pacientes se dividieron en dos grupos: los que se vigilaron con atención médica de rutina (estándar) (67) y los que fueron vigilados, además, con tomografía por emisión de positrones-tomografía computada (174). En el grupo de rutina, los pacientes acudían a una visita médica con exploración física y exámenes de laboratorio y solamente se realizó tomografía computada o tomografía por emisión de positrones-tomografía computada para evaluar alguna preocupación o síntoma específico. El objetivo principal del estudio fue comparar la supervivencia global de ambos grupos y los objetivos secundarios fueron comparar la eficacia

del tratamiento de la segunda línea, así como los costos del mismo.

Se encontró que la supervivencia global a 5 años fue de 97% (intervalo de confianza (95%): 92%-99%), en el grupo que fue vigilado con tomografía por emisión de positrones-tomografía computada, y de 96% en el grupo con vigilancia clínica (intervalo de confianza (95%): 87%-99%) ( $p=.41$ ). Hubo pocas recaídas en ambos grupos y todos los pacientes con recaída lograron respuesta completa con el tratamiento de segunda línea. Los costos fueron significativamente mayores en los pacientes vigilados con tomografía por emisión de positrones-tomografía computada.

Se concluye que la tomografía por emisión de positrones-tomografía computada de rutina es un régimen deletéreo o negativo porque, además de no contribuir a mejorar la supervivencia, causa exposición a las radiaciones ionizantes, estudios falsos positivos, ansiedad e incremento de los costos.

La piedra angular de la vigilancia es la clínica basada en el interrogatorio, el examen físico y el juicio o criterio clínico. Se recomienda la visita médica cada 3 meses durante los primeros 2 años, cada 4 meses al tercer año y cada 6 meses en el cuarto y quinto años. Con respecto a los estudios de imagen, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda realizar radiografía de tórax o tomografía computada de tórax y abdomen cada 6 a 12 meses durante los primeros 2 años; pero la clasificación de Lugano desalienta las tomografías de rutina y recomienda realizarlas únicamente ante la sospecha clínica.<sup>4</sup>

#### Monitoreo de los efectos tardíos

Los principales efectos secundarios son enfermedad cardiovascular, segundas neoplasias y alteraciones psicosociales.



### Enfermedad cardiovascular

Los medicamentos citotóxicos que causan cardiotoxicidad son doxorubicina, ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatino, fluorouracilo, paclitaxel. También, los nuevos medicamentos pueden causar insuficiencia cardíaca congestiva y se ha mencionado a los inhibidores de mTOR, a los inhibidores de PI3 kinasa, al trastuzumab y al bevacizumab.

Está reportado que 27.6% de los supervivientes de linfoma tienen un ecocardiograma anormal, y aunque estén asintomáticos, no se sabe si estos individuos progresarán con el tiempo a tener insuficiencia cardíaca congestiva clínica.<sup>5</sup> En pacientes que se han expuesto a la epirubicina como tratamiento del cáncer de mama, 7.2% tuvieron insuficiencia cardíaca congestiva; el riesgo acumulativo fue de 4% cuando se exponían a 900 mg/m<sup>2</sup> y de 15% a dosis acumuladas de 1000 mg/m<sup>2</sup>; la radiación al mediastino o a la columna torácica aumentó el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>6</sup>

La enfermedad coronaria en pacientes con linfoma de Hodgkin tiene relación con la radioterapia. En un estudio prospectivo en 294 supervivientes de linfoma de Hodgkin, que habían recibido  $\geq 35$  Gy al mediastino, y donde se excluyeron a los pacientes con enfermedad coronaria conocida, se evaluó si los estudios diagnósticos de imagen de esfuerzo podían identificar estenosis coronaria severa asintomática. Los estudios realizados fueron estudio de perfusión de radionúclidos y ecocardiograma de esfuerzo; además, en 40 pacientes (14%) se realizó angiografía coronaria.

Se encontraron imágenes ventriculares anormales en reposo en 63 (21.4%) pacientes, lo que sugirió lesión miocárdica previa. Durante la prueba de esfuerzo, 42 (14%) pacientes manifestaron defectos

de perfusión, movilidad de pared o ambas. La angiografía coronaria demostró estenosis  $\geq 50\%$  en 22 (55%) pacientes (7.4% del total de 294 pacientes del estudio), menos de 50% en 9 (22.5%) pacientes y sin estenosis en 9 (22.5%) pacientes. En 23 pacientes ocurrieron eventos coronarios durante una mediana de 6.5 años de seguimiento, con 10 infartos agudos al miocardio (2 fueron fatales).<sup>7</sup>

En otro estudio se revisó la prevalencia de la enfermedad de las arterias coronarias con angiografía computada coronaria, en 31 supervivientes de linfoma de Hodgkin tratados en su niñez, 13 (42%) tratados con radioterapia únicamente y 18 (58%) con tratamiento combinado (quimio-radioterapia).<sup>8</sup> La edad mediana al tiempo del estudio fue de 40 años (intervalo: 26 a 55 años) el periodo desde el tratamiento del linfoma de Hodgkin fue de 24 años (mediana, con intervalo de 17 a 39 años) La prevalencia de enfermedad coronaria fue de 39% (12 pacientes); de ellos, 3 tuvieron lesiones obstructivas en la angiografía coronaria y 2 de estos 3 pacientes murieron por enfermedad coronaria.

Además, se han descrito otras enfermedades cardíacas, como enfermedad de las válvulas, sobretodo de la mitral y aórtica, pericarditis, alteraciones del sistema de conducción con arritmias y prolongación del QT.

Para la detección temprana de enfermedad cardiovascular se recomienda el examen físico anual (con determinación de la presión arterial), determinación de lípidos cada 3 a 5 años y glicemia anual, especialmente si se radiaron los ganglios paraaórticos.<sup>9,10</sup> Como medida preventiva, es indispensable tratar los riesgos cardiovasculares y hacer modificaciones al estilo de vida. Se ha documentado el beneficio del ejercicio en supervivientes;

en un estudio de 1,187 supervivientes se determinó el equivalente metabólico (MET) horas/semana y el riesgo de eventos cardiovasculares serios. Se encontró una incidencia acumulativa de 12.2% a 10 años en los pacientes que reportaron 0 MET horas/semana, en contraste con 5.2% en los que reportaron  $\geq 9$  MET horas/semana.<sup>11</sup> En caso de que el paciente haya recibido  $>30$ Gy al mediastino, se recomienda ecocardiograma de esfuerzo, empezando 5 a 10 años después del tratamiento y después, cada 5 años. Si el paciente recibió  $>240$  mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina, se debe realizar ecocardiograma 5 años después de comenzar el tratamiento y después, cada 5 años. En el caso de mujeres gestantes se debe consultar con el servicio de Cardiología si tienen el antecedente de exposición a radioterapia de tórax o tratamiento con antraciclinas. Los pacientes que recibieron radiación al cuello pueden tener enfermedad vascular de carótida y hay que buscar soplos carotídeos; ante cualquier sospecha se debe realizar ultrasonido carotídeo.

### Neoplasias secundarias

Los cánceres secundarios son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los supervivientes a largo plazo de linfoma de Hodgkin. Para comprender el papel de las segundas neoplasias hay que tomar en cuenta que existen otras causas de muerte que compiten con las causadas por el tratamiento en los diferentes grupos de edad y contrastar estos datos con los de la población general. En un estudio con 18,862 supervivientes de 5 años de linfoma de Hodgkin, utilizando los datos de 13 registros de cáncer en varios países, basados en datos poblacionales y con ayuda de modernos métodos estadísticos (modelación multivariable), se evaluó el riesgo relativo (RR), el exceso en el riesgo absoluto (EAR)

y la incidencia acumulativa para las edades específicas alcanzadas y las edades al diagnóstico de linfoma de Hodgkin.<sup>12</sup> Entre los 1,490 segundos cánceres encontrados se estimó un exceso de 850 casos. Para la mayor parte de los sitios de cáncer, el riesgo relativo y el exceso en el riesgo absoluto disminuyeron con la edad al diagnóstico de linfoma de Hodgkin y mostraron fuerte dependencia con la edad alcanzada.

Para una paciente diagnosticada a la edad de 30 años y superviviente por  $\geq 40$  o más años, el riesgo de cáncer de mama se encontró significativamente elevado (RR=6.1), también se encontró elevado el riesgo de cáncer en sitios supradiaphragmáticos (RR=6) e infradiaphragmáticos (RR=3.7). El riesgo relativo más elevado se encontró para mesotelioma (RR=20). Los riesgos acumulados a 30 años para segundos cánceres en hombres y mujeres, cuyo diagnóstico de linfoma de Hodgkin se hizo a los 30 años de edad, fueron 18 y 26% respectivamente, comparados con 7 y 9%, respectivamente, en la población general. Para los pacientes jóvenes con linfoma de Hodgkin, los riesgos aumentados para cáncer de mama y colo-rectal aparecieron de 10 a 25 años antes de la edad en la que se recomienda comenzar con las medidas de detección temprana.

La leucemia aguda mieloblástica (LMA) y el síndrome mielodisplásico (SMD) pueden ser consecuencias tardías del tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin. El Grupo Alemán para el estudio del Hodgkin informó que de un grupo de 11,952 pacientes con linfoma de Hodgkin tratados entre 1993 y 2009 y con una mediana de seguimiento de 72 meses, se diagnosticó leucemia aguda mieloblástica/síndrome mielodisplásico en 106 pacientes (0.9%). La mediana entre el tratamiento y la leucemia

aguda mieloblástica/síndrome mielodisplásico fue de 31 meses. Los pacientes que habían recibido más de 4 ciclos de BEACOPP tuvieron un riesgo incrementado de leucemia aguda mieloblástica/síndrome mielodisplásico, en comparación con los que recibieron menos de 4 o no recibieron BEACOPP (1.7 vs 0.7 vs 0.3%,  $p < .0001$ ). La mediana de supervivencia global fue de solamente 7.2 meses, aunque fue mejor en los pacientes que fueron tratados con trasplante de células hematopoiéticas.<sup>13</sup> La población de supervivientes también tuvo un riesgo aumentado de padecer linfoma no Hodgkin de alrededor de 5 % en el transcurso de su vida.

Para los pacientes que han recibido radiaciones se recomienda el examen clínico de la piel que se expuso a la radiación, mastografía anual (+/- RM), 8 años después de la radiación o a los 35 años de edad. Colonoscopia a los 15 años de haber recibido radiación pélvica, abdominal o de la columna vertebral. Suspender tabaquismo, tomografía computada de baja dosis de tórax; y en casos especiales, endoscopia del tubo digestivo alto. La vigilancia debe ser por toda la vida.

#### **Otros aspectos importantes en el seguimiento**

**Fertilidad:** es una cuestión muy importante para los pacientes. Afortunadamente, el esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina), que es de los más usados en linfoma de Hodgkin, no afecta la fertilidad. Si se van a prescribir otros tratamientos, se recomienda la conservación de la fertilidad antes del mismo. Es razonable esperar dos años después del tratamiento para tener hijos. No se ha descrito incremento en malformaciones congénitas, abortos o cáncer en los hijos, en comparación con la población general.

**Astenia (cansancio):** el 26% de los supervivientes de linfoma de

Hodgkin tienen astenia significativa; esta proporción es mayor a la encontrada en la población general y en otros tipos de cáncer. Este cansancio está asociado con mayores síntomas de ansiedad y trastorno de estrés postraumático (PTSD) y menor calidad de vida. Su causa es poco clara y la bibliografía sugiere que está relacionada con complicaciones de salud a largo plazo.

#### **Inmunidad**

Todos los supervivientes de linfoma de Hodgkin tienen alteraciones en la inmunidad. No deben recibir vacunas con virus vivos; por ejemplo, evitar la vacuna para varicela-zoster y la vacuna viva para la influenza. Se recomienda la vacuna de la influenza anual, tétanos, difteria pertussis (Tdap/Td) cada 10 años. Vacuna para virus del papiloma si se es menor de 26 años. Vacuna para el neumococo (conjugada) PCV-13, seguida de PPV26 (polisacáridos de neumococo) 8 semanas después y una segunda dosis de PPV26, 5 años después. En el paciente menor de 60 años, se recomienda PPV2 a la edad de 65 años.

**Depresión y ansiedad:** el riesgo de depresión es mayor (riesgo relativo 2) que en la población general en los primeros 2 años después del diagnóstico de cáncer; pero después de este periodo no es diferente. Los niveles de ansiedad son mayores que en la población general y tienden a persistir altos.<sup>14</sup>

#### **Conclusión**

La piedra angular en el seguimiento de los pacientes con linfoma de Hodgkin es la clínica. Incluyendo la historia clínica y el examen físico, es indispensable el buen juicio clínico para determinar los estudios de laboratorio e imagen más complejos y costosos.<sup>15</sup>

El tratamiento tiene efectos tardíos: enfermedad cardiovascular, neoplasias secundarias, cansancio, aspectos de fertilidad, pérdida de

la inmunidad y alteraciones psicosociales.<sup>15</sup>

**REFERENCIAS**

1. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008. National Cancer Institute.
2. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003;21:3431.
3. Pingali SR, Jewell SW, Havlat L, et al. Limited utility of routine surveillance imaging for classical Hodgkin lymphoma patients in first complete remission. *Cancer* 2014;120:2122-2129.
4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3067.
5. Hudson MM, Poquette CA, Lee J, Grenwald CA, et al. Increased mortality after succesful treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998;16:3592-3600.
6. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard Hansen J, Vittrup J, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: An analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3502-3508.
7. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, Vagellos RH, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:43-49.
8. Mulrooney DA, Nunnery SE, Armstrong GT, Ness KK, et al. Coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography in adult survivors of childhood Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 2014;120:3536-3544.
9. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al: Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23:155-166.
10. Ng AK, LaCasce A, Travis LB. Long-term complications of lymphoma and its treatment. *J Clin Oncol* 2011;29:1885-1892.
11. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, et al. Exercise and risk of major cardiovas-

- cular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: A report from he childhood cáncer survivor study. *J Clin Oncol* 2014;32:3643-3650.
12. Hodgson DC, Gilbert ES, Graça MD, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1489-1497.
13. Eichenauer DS, Thielen I, Haverkamp H, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2014;123:1658-1664.
14. Mitchell AJ, Ferguson DW, Gill J, et al. Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:721-732.
15. Thompson CA, Mauck K, Havyer R, et al. Care of the adult Hodgkin lymphoma survivor. *Am J Med* 2011;124:1606-1612.

**¿Cómo, cuándo y a quién descontinuar el tratamiento con inhibidores de cinasa de tirosina?**

*Elena Juventina Tuna Aguilar*  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

El descubrimiento de los inhibidores de la cinasa de tirosina expresada por el gen quimérico BCR/ABL1 constituyó un hito en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). El mesilato de imatinib (IM), el primer inhibidor de la cinasa de tirosina identificado, es el tratamiento de primera línea en la leucemia mieloide crónica en fase crónica.<sup>1</sup> Los inhibidores de la cinasa de tirosina de segunda generación: nilotinib (NIL) y dasatinib (DAS), más potentes que mesilato de imatinib en cuanto a tiempo y profundidad de las respuestas, inicialmente fueron prescritos en intolerancia o resistencia a mesilato de imatinib y actualmente se pueden administrar como primera línea de tratamiento.<sup>2-6</sup>

El mejor método para medir la profundidad de la respuesta al tratamiento con inhibidores de la cinasa de tirosina es el RT-PCR (Real quantitative time-PCR), por escala internacional (IS).<sup>4</sup> Con esta herramienta, las respuestas moleculares (RM) se han clasificado de acuerdo con valores bien establecidos.<sup>4</sup> (Cuadro 1)

A partir de las respuestas moleculares profundas logradas con los inhibidores de la cinasa de tirosina surgió el concepto de "cura operacional" en leucemia mieloide crónica en fase crónica, que se refiere al control de la enfermedad con una esperanza de vida casi normal y mínima toxicidad.<sup>5</sup> Diversos estudios *in vitro* han demostrado la resistencia de la célula madre BCR/ABL1 positiva a todos los inhibidores de la cinasa de tirosina;<sup>5,7</sup> además de que pacientes con leucemia mieloide crónica que han sido trasplantados recaen hasta 18 años después del alotrasplante (alotrasplante de células hematopoyéticas), a pesar de estar en remisión molecular duradera.<sup>5-9</sup> Estos datos sugieren que los pacientes sin enfermedad demostrable por muchos años, aún pueden albergar elementos de enfermedad con capacidad de proliferar,<sup>5</sup> por lo que la "cura" en ausencia de tratamiento continuo es controversial, y en principio, el

**Cuadro 1.** Clasificación de la respuesta molecular, según la escala internacional (IS)

Respuesta molecular (RM)	% BCR-ABL1 (IS)
Respuesta molecular mayor (RMM)	≤ 0.1 %
Respuesta molecular 4 (RM4.0)	≤ 0.01%
Respuesta molecular 4.5 (RM4.5)	≤ 0.0032%
Respuesta molecular 5 (RM5)	≤ 0.001%

tratamiento con inhibidores de la cinasa de tirosina no debería ser suspendido. Por el contrario, el hallazgo de células madre positivas para BCR/ABL o la expresión de transcritos BCR/ABL1 en pruebas altamente sensibles (no rutinarias) en pacientes con respuesta molecular sostenida fuera de tratamiento que no habían tenido transcritos por métodos de rutina,<sup>10</sup> lleva a reconsiderar la definición de “cura” en la leucemia mieloide crónica y sugiere que se puede necesitar acomodar en este grupo a individuos en remisión completa prolongada, a pesar de la evidencia de un bajo nivel de enfermedad residual; se plantea entonces la posibilidad de “remisión libre de tratamiento” (RLT).<sup>2,3</sup>

#### Estudios de suspensión de imatinib

Las primeras evidencias de interrupción de imatinib surgieron de la experiencia con pacientes que fortuitamente suspendieron el tratamiento tras haber logrado una respuesta molecular mayor (RMM, BCR/ABL1(IS)≤0.1%).<sup>8</sup>

El primer estudio piloto fue reportado por un grupo francés y en éste se incluyeron 12 pacientes seleccionados con enfermedad residual mínima indetectable (ERMI) por más de dos años. Seis pacientes tuvieron recaída molecular en los primeros 5 meses de la suspensión; todos reiniciaron tratamiento con imatinib y lograron nuevamente respuestas moleculares profundas. La mediana de supervivencia libre de recaída a 18 meses fue de 50%.<sup>11</sup>

El STIM (stop imatinib study), primer estudio prospectivo no aleatorizado de cese de tratamiento con imatinib, incluyó 100 pacientes en RMM5 (BCR/ABL1(IS)≤0.001%) sostenida por más de dos años. La mediana de seguimiento fue de 30 meses, 58 pacientes tuvieron recurrencia molecular en los primeros siete meses; 39 pacientes

sostuvieron la RM5 después de 22 meses.<sup>13</sup> La probabilidad global de mantener RM5 a 12 y 24 meses fue de 43 y 39% respectivamente.<sup>12,13</sup>

El estudio prospectivo TWISTER del grupo australiano incluyó 40 pacientes con enfermedad residual mínima indetectable sostenida por más de dos años. La mediana de seguimiento fue de 42 meses post-suspensión, 45% no tuvo recaída molecular, la remisión libre de tratamiento a dos años fue de 47%.<sup>10</sup>

En el Cuadro 2 se muestran los estudios de cese de imatinib. En ellos, los factores pronósticos asociados con disminución de la probabilidad de recaída después de interrupción de imatinib fueron: la duración prolongada del tratamiento y la profundidad de la respuesta molecular. El tratamiento previo con interferón alfa-2b IFN no constituyó un marcador pronóstico.<sup>12,13</sup>

#### Estudios de suspensión de dasatinib y nilotinib

En ENESTnd (NIL vs IM primera línea) y en DASISION (DAS vs IM primera línea) se mostraron frecuencias de RM4.5 (BCR/ABL1(IS)≤0.0032%) significativamente mayores en relación a imatinib.<sup>2,3</sup> Estos datos sugieren que la prescripción de inhibidores de la cinasa de tirosina 2G puede ampliar la cantidad de candidatos que podrían lograr la “remisión libre de tratamiento” en el grupo de pacientes con diagnóstico de LMC-FC.<sup>14</sup>

La primera descripción de suspensión de 2G se realizó en tres pacientes tratados con dasatinib por efectos adversos serios o por falla a imatinib. Dos permanecieron con respuesta molecular completa (RMC) a los 18 y 35 meses post-suspensión, respectivamente, y 1 recayó a los 4 meses.<sup>15</sup>

Los estudios de suspensión de inhibidores de la cinasa de tirosina, imatinib y 2G que actualmente están en ejecución son: STIM2

(Europa)<sup>16</sup>, STOP 2G TIKs (Europa), EURO-SKI (European Stop Tyrosine Kinase Inhibitors), Dasfree, German CML Study V (nilotinib). Los estudios de suspensión de nilotinib se describen en el Cuadro 3.<sup>17</sup>

EURO-SKI, un amplio estudio prospectivo no aleatorizado europeo, tuvo como objetivo definir los marcadores pronósticos para identificar la frecuencia de pacientes en respuesta molecular duradera después de suspender los inhibidores de la cinasa de tirosina (IM, DAS y NIL), la evaluación de métodos de monitoreo molecular, la calidad de vida y el cálculo de costos por ciudad. Incluyó pacientes con tratamiento con inhibidores de la cinasa de tirosina por al menos tres años y con RM4 (BCR/ABL1(IS)≤0.01%) confirmada por al menos un año. El objetivo primario fue evaluar la duración de la respuesta molecular definida como respuesta molecular mayor (RMM) continua después de suspender los inhibidores de la cinasa de tirosina. Los resultados preliminares incluyeron 200 pacientes que recibieron como primera línea: IM 97%, DAS 1.5% o NIL1.5%. La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la suspensión fue de 8 años (3-19 años). La duración mínima de tratamiento fue 5 años y la máxima, 8 años. La recurrencia tras la suspensión ocurrió en 47% de los pacientes tratados <8 años y 26% de los tratados >8años (p=0.005). El 46% de los sujetos que recibieron tratamiento en <5 años perdieron la respuesta molecular en 6 meses, comparado con 32% en los >5 años (p=0.07). Se ahorraron aproximadamente 7 millones de euros, según el análisis de población más reciente y se concluyó que es importante el empleo de un método molecular estandarizado para seleccionar pacientes candidatos a lograr la remisión libre de tratamiento. Los resultados preliminares confirman

**Cuadro 2.** Estudios de cese de tratamiento con IM

Estudio	Criterio de elección	No. de pacientes	Edad mediana	IFN (%)	Definición de recaída molecular	Seguimiento de frecuencia de recaída
STIM <sup>12,13</sup>	ERM indetectable >2 años	100	63	51	RQ-PCR+ en 2 muestras consecutivas en intervalo de 1 mes con un aumento de 1-log sobre BCR/ABL basal	Mediana 36 meses, frecuencia recaída: 61%
TWISTER (CML 8) <sup>10</sup>	EMR indetectable >2 años después de un mínimo de 36 meses de tratamiento con IM	40	58	53	Muestra única con pérdida de RMM(>0.1%) o dos muestras consecutivas con otro valor	Mediana 24 meses Frecuencia recaída: 53%
Japonés <sup>14</sup>	Suspensión IM por al menos 6 meses de ERM indetectable	43	57	58	BCR/ABL detectable	Mediana: 22.4 meses Frecuencia recaída: 44%
Estudio coreano <sup>15</sup>	ERM indetectable >12 meses	14	60	0	RQ-PCR positivo confirmado en dos muestras consecutivas	Mediana: 23 meses Frecuencia recaída: 71.4%
Keio STIM <sup>16</sup>	RMC con mediana de duración de 49 meses	40	54	nr	BCR-ABL detectable	Mediana 15 meses Frecuencia recaída: 44.6%
KIDS <sup>17</sup>	RM indetectable al menos por 2 años	48	45	nr	Pérdida de la RMM	Mediana: 15.8 meses Frecuencia recaída: 33.7%
HOVON <sup>18</sup>	RMM4.5 estable al menos 2 años	33		nr	BCR-ABL detectable	Mediana 24 meses Frecuencia recaída: 67%
aSTIM <sup>14</sup>	RM indetectable al menos 2 años o RMM4.5	58	nr	nr	Pérdida de la RMM	Mediana 23 meses Frecuencia recaída: 65.6%

la repercusión pronóstica de la duración del tratamiento con inhibidores de la cinasa de tirosina antes de su suspensión (como lo reporta el stop imatinib study).<sup>18</sup>

El STOP 2G-TIK study incluyó 52 pacientes adultos con LMC-FC tratados con DAS o NIL como primera línea o después de falla a IM sin alotrasplante de células hematopoyéticas. El objetivo primario fue la supervivencia libre de tratamiento sin pérdida de la respuesta molecular

mayor. Después de la interrupción del tratamiento se monitorizó la concentración de transcritos BCR/ABL1(IS), mensualmente durante el primer año, cada tres meses durante el segundo año y cada 3 a 6 meses posteriormente. La recaída molecular fue definida como pérdida de la respuesta molecular mayor en una única ocasión. Los 2G inhibidores de la cinasa de tirosina fueron administrados después de intolerancia a IM en 67%, respuesta subóptima o

resistencia en 23% y primera línea en 10%; 24 pacientes perdieron la respuesta molecular mayor en una mediana de 4 meses (1-38). La probabilidad de supervivencia libre de tratamiento sin pérdida de la respuesta molecular mayor a 12 y 24 meses fue de 61.4 y 57%, respectivamente. La mayoría de las recaídas ocurrieron en los primeros seis meses. La respuesta molecular mayor sin tratamiento a los 6 meses mostró probabilidad de supervivencia



**Cuadro 3.** Estudios de cese de nilotinib<sup>17</sup>

	<b>ENESTfreedom NCT01784068</b>	<b>ENESTop NCT01698905</b>	<b>ENESTgoal NCT01744665</b>	<b>ENESTpath NCT01743989</b>
N planeada	175	117	300	1,058
Tratamiento previo	Nilotinib 1a línea	Nilotinib 2a línea	IM	IM
Duración del reclutamiento	≥2 años	≥3 años total; ≥2 años nilotinib	≥1 año	≥2 años
Respuesta	RM4.5	RM4.5	RMM pero no RM4.5	RCgC pero no RM4
Duración de la fase de consolidación con Nilotinib	1 año	1 año	1 o 2 años	1 o 2 años
Fase de consolidación para ser elegible para fase de TFR	RM4.5	RM4.5	RM4.5	RM4
Indicación de reinicio de tratamiento	Pérdida de RMM	Pérdida de RMM o pérdida confirmada de RM4	Pérdida confirmada de RM4	Pérdida de RMM o pérdida confirmada de RM4

libre de tratamiento sin pérdida de respuesta molecular a 12 meses de 91.2% y a 24 meses de 84.7%. En contraste, la historia de respuesta subóptima previa o resistencia tuvo una probabilidad de supervivencia libre de tratamiento sin pérdida de respuesta molecular mayor a 12 meses de 41.7%, comparada con 67.3% en otros pacientes ( $p=0.04$ ). Se concluye que la suspensión de los 2G inhibidores de la cinasa de tirosina puede ser exitosa y segura en pacientes con enfermedad residual mínima indetectable duradera, especialmente en los pacientes sin historia previa de respuesta subóptima o resistencia. La mayoría de recaídas moleculares es de inicio temprano y sensible al retratamiento con inhibidores de la cinasa de tirosina.<sup>19</sup>

Es notable que la "recaída" fue definida de manera variable en los estudios clínicos presentados; la definición más común fue la pérdida de la respuesta molecular mayor o recurrencia de transcritos BCR/ABL1 detectables por RT-PCR.<sup>12,13,18,19</sup>

Cómo suspender los inhibidores de la cinasa de tirosina

En la actualidad, la interrupción del tratamiento en leucemia mieloide crónica permanece como

maniobra teórica en investigación activa y no se recomienda en la práctica de rutina.<sup>8</sup>

Debe contarse con un método de RT-PCR estandarizado altamente sensible, recomendando el monitoreo mensual durante los primeros 12 meses. El monitoreo cada 2-3 meses es suficiente después del primer año de suspensión, pero cualquier resultado positivo deberá repetirse con espacio de un mes para confirmar la anormalidad y evaluar retratamiento.<sup>12,13,18,19</sup> La mediana de tiempo para detectar concentraciones de BCR/ABL1 es de 3-4 meses y casi todos los pacientes recaen tempranamente con elevación de los transcritos en forma exponencial.<sup>14</sup> La recurrencia molecular después de la interrupción de los inhibidores de la cinasa de tirosina no ha sido asociada con mutaciones en el dominio ABL cinasa.<sup>10</sup>

#### **Cuándo suspender los inhibidores de la cinasa de tirosina**

Estudios de cinética han demostrado la depleción progresiva de la enfermedad residual mínima durante el tratamiento continuo con imatinib, lo que clínicamente se traduce en la disminución progresiva de los transcritos BCR/ABL durante

los primeros 12 meses de tratamiento. Al momento no existe consenso acerca de los criterios de duración del tratamiento, nivel de respuesta y duración de la respuesta revia a decidir la suspensión; sin embargo, las evidencias sugieren la interrupción del inhibidor de la cinasa de tirosina en pacientes con enfermedad residual mínima indetectable, equivalente a RM 4.5 sostenida por al menos 2 años.<sup>12,13,18,19</sup>

#### **A quién suspender los inhibidores de la cinasa de tirosina**

Se considera que alrededor de 40% de los pacientes tratados con imatinib para novo podrían ser elegibles para su suspensión, basado en los criterios de los estudios STIM y TWISTER.<sup>10,12</sup> De acuerdo con la evidencia, los pacientes elegibles para estudios de revascularización de la lesión tratada son: sokal de bajo riesgo; RM4.5 o RM5 (RMC temprana y profunda) durante al menos dos años; sin antecedente de falla o recurrencia y ausencia de mutaciones en el dominio ABL1 cinasa.<sup>14</sup>

#### **Conclusiones**

La remisión libre de tratamiento en la leucemia mieloide crónica se basa en la hipótesis de que es posible discontinuar los inhibidores

de la cinasa de tirosina después de lograr una respuesta molecular profunda de manera prolongada. Aunque aún están en proceso varios estudios de 2G inhibidores de la cinasa de tirosina, estos fármacos podrían ampliar el número de pacientes candidatos a remisión libre de tratamiento por sus respuestas más tempranas y profundas. Aunque la remisión libre de tratamiento es una estrategia que podría mejorar la calidad de vida de los pacientes, además de constituir un ahorro no despreciable para los sistemas de salud, debe intentarse únicamente en el contexto de estudios clínicos.

REFERENCIAS

1. O'Brien Sg, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferón and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
2. Kantarjian H, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosis chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2 year follow-up from a randomized phase 3 trial (Dasision). *Blood* 2011;2:1123-1129.
3. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnoses Philadelphia chromosome –positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3 year follow-up. *Leukemia* 2012;26:2197-2203.
4. NC. Cross, HE White, MC Muller, et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia *Leukemia* 2012;26:2172-2175.
5. Goldman J, Gordon M. Why do chronic myelogenous leukemia stem cells survive allogeneic stem cell transplantation or imatinib: does it really matter? *Leukaemia and Lymphoma*, 2006;4:1-7.
6. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, et al. European Leukemia Net. recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-84.
7. Cortes J, O'Brien S, Kantarjian H. Discontinuation of imatinib therapy

8. Goldman JM, Majhail NS, Klein JP, Wang Z, et al. Relapse and late mortality in 5 years survivors of myeloblastic allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *J Clin Oncol* 2010;28:1888-1895.
9. Ross DM, Brandfor S, Seymour JF, Schwarer AP, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER Study. *Blood* 2013;122:515-522.
10. Rousselot P, Huguet F, Rea D, Legros L, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 yeears, *Blood* 2007,109:58-60.
11. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Huguet F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who have a maintained complete molecular response: the prospective, multicenter Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1029-1035.
12. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Huguet F, Nicolini FE, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who have a maintained complete molecular response: update results of the STIM Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;118:603.
13. Takahashi N, Ohe Y, Ohtake S, Kitamura K, ,et al. Discontinuation of imatinib in japanese patients with chronic myeloid leukemia. *Haematológica* 2012;97:903-906.
14. Ross DM, Barttley PA, Goyne J, Morley AA, et al. Durable complete molecular remission of chronic myeloid leukemia following dasatinib cessation, despite adverse disease features. *Haematologica* 2011;96:1720-1722.
15. Matuski E, Ono Y, Tonegawa K, Sakurai M, et al. Detailed investigation on characteristics of Japanese patients with chronic phase CML who achieved a durable CMR after discontinuation of imatinib an updated result of th Keio STIM study. *Blood* 2012;120:2788.

16. Ross D, Hughes TP. How I determine if and when to recommend stopping tyrosine kinase inhibitor treatment for chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2014;166:3-11.
17. Mahon FX, Nicolini FE, Noël MP, Escoffre M, et al. Preliminary report of the STIM 2 study a multicenter stop imatinib trial for chronic phase chronic myeloid leukemia de novo patients on imatinib. *Blood (ASH ANNUAL Meeting Abstracts)* 2011;122:654.
18. Rea D, Nicolini Franck, Tulliez M, Rousselot P, et al. Dasatinib or nilotinib discontinuation in chronic phase-chronic myeloid leukemia (CML) patients (pts) with durably undetectable BCR/ABL transcripts: Interim analysis of the STOP 2G-TKI study with a minimum follow-up of 12 months- on behalf of the French CML Group Filmc. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2014;632.
19. Mahon F, Baccarani M, Mauro M, Hughes T, et al. Treatment-free remission (TFR) following nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-FC): ENEST-freedom, ENESTop, ENESTgoal and ENESTpath. *J Clin Oncol* 2014;32:5.

**Novedades en trasplante en mieloma múltiple**

*Jorge Vela Ojeda, Miriam A García Ruiz Esparza*  
 UMAE. Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

El mieloma múltiple es la indicación más común de trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH) en todo el mundo. Varios ensayos clínicos aleatorizados han reportado la superioridad del trasplante autólogo de células hematopoyéticas, en comparación con los esquemas tradicionales de quimioterapia.<sup>1</sup> Desde el decenio de 1980, y hasta la fecha, se ha demostrado que varios factores pueden impedir la correcta realización de este procedimiento: a) la aplicación de agentes alquilantes antes del trasplante, principalmente melfalán, puede disminuir considerablemente la viabilidad de las

células progenitoras hematopoyéticas. b) de la misma forma, la colección de estas células puede ser mínima en los casos de pacientes con mieloma múltiple en fase avanzada. c) es preferible realizar el trasplante durante el primer año a partir del diagnóstico de la enfermedad. d) el medicamento patrón de referencia para el acondicionamiento es melfalán endovenoso, administrado a dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>.<sup>2</sup>

Antes del trasplante es sumamente importante calcular el índice de comorbilidad en cada paciente, pues con ello podemos predecir su supervivencia. En el índice de comorbilidad de trasplante hematopoyético las comorbilidades con valor de 1 punto incluyen: arritmia cardíaca, afección cardíaca (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca), enfermedad intestinal inflamatoria, diabetes mellitus con requerimiento de hipoglucemiantes orales o insulina, enfermedad cerebrovascular, alteraciones psiquiátricas tipo depresión y ansiedad que requieran tratamiento, enfermedad hepática leve, obesidad e infección que requiera antimicrobianos. Las afecciones con valor de 2 puntos son: enfermedades reumatológicas, úlcera péptica que requiera tratamiento, daño renal moderado o grave y daño pulmonar moderado. Finalmente, las enfermedades con valor de 3 incluyen: tumor sólido previo (excluyendo carcinoma de piel), enfermedad valvular cardíaca, daño pulmonar grave y falla hepática moderada o grave. Los pacientes con riesgo bajo son aquellos con un índice de 0, riesgo intermedio con índice de 1-2, y riesgo alto con índice mayor a 2. Saad y colaboradores<sup>3</sup> han demostrado en 1,156 pacientes que los sujetos con índices de comorbilidad de 1-2 y mayor a 2 tienen escasa supervivencia global (riesgo relativo de 1.37 y 1.5, respectivamente). El índice de comorbilidad y el estado

físico son más importantes que la edad para decidir si el paciente es candidato a trasplante.

#### **Trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Movilización de células hematopoyéticas en mieloma múltiple**

Para obtener una dosis suficiente de células progenitoras hematopoyéticas (>2x10<sup>6</sup>/k) que asegure el injerto del trasplante, existen varias estrategias:

1. La administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en dosis de 10-16 ug/k es una opción que debería limitarse únicamente en pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido una sola línea de tratamiento de inducción que no incluya melfalán o lenalidomida.
2. En el resto de los pacientes, el esquema estándar consiste en la prescripción de G-CSF + ciclofosfamida (4gr/m<sup>2</sup>).
3. En los pacientes en quienes los esquemas de movilización han fallado, es recomendable el uso de plerixafor + G-CSF.<sup>4</sup>
4. La administración de plerixafor también se ha evaluado en los pacientes en los que el conteo de células CD34+ es menor a 20 células/uL antes de la primera aféresis o en los que la colecta de estas células durante la aféresis es insuficiente.<sup>5</sup>

En la mayoría de los casos, el trasplante autólogo de células hematopoyéticas no es un procedimiento curativo, pues eventualmente aparece la recaída de la enfermedad. Sin embargo, el Grupo Español<sup>6</sup> reportó en 344 pacientes trasplantados entre 1989 y 1998 (antes de la era de medicamentos nuevos) que en aquellos en los que se había logrado remisión completa de la enfermedad, la supervivencia global a 12 años fue 35%, lo que sugirió que estos pacientes podrían estar potencialmente curados.

#### **Nuevos esquemas de acondicionamiento en mieloma múltiple**

A pesar de que el esquema estándar de oro para el acondicionamiento pretrasplante en el mieloma múltiple es melfalán endovenoso 200 mg/m<sup>2</sup>, se ha intentado evaluar mejores esquemas para esta enfermedad.

Busulfán-Melfalán. Varios grupos, incluyendo el Español, han evaluado la eficacia y toxicidad del busulfán endovenoso (9.6 mg/kg) + melfalán (140 mg/m<sup>2</sup>), en comparación con el esquema estándar, y han encontrado resultados equivalentes, y concluyen que puede ser una buena alternativa en estos pacientes.<sup>7</sup>

Otros esquemas de acondicionamiento prescritos en esta enfermedad consisten en la combinación de melfalán endovenoso con bortezomib o con bendamustina, con resultados alentadores.

#### **El trasplante autólogo en la era de los nuevos medicamentos**

Con el advenimiento de los nuevos medicamentos para el mieloma múltiple, como bortezomib y lenalidomida, se han mejorado los resultados en términos de mayor frecuencia de respuestas, mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global, así como mejor calidad de vida. En un inicio se pensaba que estas sustancias, como sucedió en el caso de la leucemia mieloide crónica con imatinib, nilotinib y dasatinib, sustituirían al trasplante autólogo de células hematopoyéticas; sin embargo, hoy día está demostrado que el trasplante mejora los resultados cuando se combina con los medicamentos nuevos.

Está ampliamente aceptado que en los pacientes candidatos a trasplante autólogo de células hematopoyéticas, la combinación de tres medicamentos como primera línea es la mejor opción. La dexametasona en adición con ciclofosfamida y bortezomib (CyborD), con bortezomib y talidomida (VTD), y con

bortezomib y lenalidomida (RVD) son los esquemas más utilizados en todo el mundo. Con ellos se logra 90-100% de respuestas globales y 40-45% de respuestas completas. Si además se realiza el trasplante autólogo de células hematopoyéticas, el porcentaje de respuestas completas puede aumentar a 70%.<sup>8</sup>

**Tratamiento de consolidación y mantenimiento después del trasplante**

El tratamiento de consolidación en mieloma múltiple consiste generalmente en la aplicación de 2-4 ciclos de tratamiento (con 2-3 medicamentos, que pueden ser los mismos que se usaron durante la inducción) después del trasplante autólogo de células hematopoyéticas, con la idea de lograr una respuesta más profunda y mejorar la supervivencia.

El tratamiento de mantenimiento ha sido utilizado desde hace muchos años, pues el interferón alfa y la prednisona no mostraron beneficios considerables. La talidomida puede prolongar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global; sin embargo, en pacientes de riesgo alto esto no parece ocurrir; además, la neuropatía periférica puede ser una limitante de gran importancia. La lenalidomida es el medicamento que ha demostrado mayor utilidad en esta fase del tratamiento. Su mayor limitante es la ocurrencia de citopenias y, sobre todo, la aparición de neoplasias secundarias, evento que ocurre principalmente cuando se asocia con tratamiento previo con melfalán oral.<sup>9</sup>

**Reconstitución inmunitaria después del trasplante**

El restablecimiento en número y función de los linfocitos B y T y subvariedades después de un trasplante es importante en relación con el pronóstico de la enfermedad; entre más temprano ocurra, mejor será la

supervivencia. En el trasplante autólogo de células hematopoyéticas, los linfocitos CD8 y las células NK se reconstituyen rápidamente (un mes después del trasplante autólogo de células hematopoyéticas), los linfocitos B lo hacen en seis meses después del trasplante y los linfocitos T CD4 hasta 12-24 meses después.<sup>10</sup>

**Trasplante alogénico en mieloma múltiple**

El trasplante alogénico en mieloma múltiple posee el potencial de curar esta enfermedad debido a la existencia del efecto injerto contra mieloma; sin embargo, la morbimortalidad alta asociada con el procedimiento ha ocasionado que hasta el día de hoy sea considerado un tratamiento para realizarse solamente bajo un proyecto de investigación y en una institución con experiencia suficiente.

Se han mejorado los resultados del trasplante alogénico con la utilización de bortezomib en el tratamiento de acondicionamiento; y lenalidomida y bortezomib como tratamiento de mantenimiento; no obstante, la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica y las infecciones asociadas han sido las principales limitantes de este esquema, incluso cuando se prescriben tratamientos no mieloablativos o trasplantes en tándem (autólogo-alogénico).<sup>11</sup>

Los resultados del trasplante autólogo de células hematopoyéticas cuando se utiliza en combinación con medicamentos de reciente aprobación (carfilzomib, pomalidomida) o con medicamentos en fases finales de investigación (ixazomib, elotuzumab, daratumumab) son muy alentadores y seguramente mejorarán aún más los resultados obtenidos hasta hoy.

**REFERENCIAS**

1. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for

multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-1883.

2. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364:1046-1060.

3. Saad A, Mahindra A, Zhang MJ, Zhong X, et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:402-408.

4. Giralt S, Costa L, Schriber J, DiPersio J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:295-308.

5. Chow E, Rao KV, Wood WA, Covington D, et al. Effectiveness of an algorithm-based approach to the utilization of plerixafor in patients undergoing chemotherapy-based stem cell mobilization. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1056-1073.

6. Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos MV, Grande C, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood* 2011;118:529-534.

7. Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, Ribas P. Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A matched comparison to a melphalan-only approach. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:69-74.

8. Landau H, Giralt S. Treatment of transplant eligible patients with multiple myeloma. *Hemaol Oncol Clin N Am* 2014;28:815-827.

9. McCarthy PL, Palumbo A. Maintenance therapy for multiple myeloma. *Hemaol Oncol Clin N Am* 2014;28:839-859.

10. Rueff J, Medinger M, Heim D, Pasweg J, et al. Lymphocyte subset recovery and outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation for plasma cell myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:881-903.

11. Bensinger W. Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Hemaol Oncol Clin N Am* 2014;28:891-902.

## CASOS CLÍNICOS

### PRESENTACIÓN ORAL

#### 474 Síndrome de Bing-Neel: una complicación rara de la macroglobulinemia de Waldenstrom

SA Sánchez-Guerrero, L Guevara-Arnal, S Treon, J Castillo  
 Hospital Médica Sur, México, DF, y Massachusetts General Hospital.

**Caso clínico:** mujer de 60 años de edad con macroglobulinemia de Waldenstrom diagnosticada en 2011 y tratada eficazmente con seis ciclos de CDR (ciclofosfamida, dexametasona y rituximab). A partir del 12 de noviembre de 2011 se le aplicaron ciclos trimestrales de tituximab durante dos años como mantenimiento. Seis meses antes de terminar este esquema acudió al servicio de Urgencias, quejándose de cefalea, afasia y visión borrosa. Se descartó la presencia de un AVC y se le dio paracetamol, con mejoría parcial. Sin embargo, los

síntomas recidivaron, acompañándose de desorientación y agitación. Recibió antipsicóticos sin mejoría alguna. Por tanto, se le realizó RMN de cráneo y PL, encontrando hiperintensidad de las leptomeninges sin datos de encefalitis. El LCR mostró 64 células/uL (95% de mononucleares) CD20+ kappa +, confirmando la naturaleza neoplásica, así como la presencia de la mutación MYD-88. Por lo tanto, se le diagnosticó síndrome de Bing-Neel e inició tratamiento con metotrexate IT con una adecuada respuesta. Se le prescribió fludarabina IV pero, después del primer ciclo, abandonó el tratamiento, falleciendo seis meses después. **Objetivo:** informar un caso excepcional de síndrome de Bing-Neel (infiltración al SNC por las células de la macroglobulinemia de Waldenstrom. **Material y método:** informe de caso

clínico. **Resultados:** solamente se han informado 33 casos del síndrome de Bing-Neel en la bibliografía mundial en los últimos 80 años y el nuestro se confirmó mediante las nuevas herramientas tecnológicas: citoquímica, RMN y mutación MYD-88 que se encuentra en 90% de los casos de macroglobulinemia de Waldenstrom. **Conclusiones:** el síndrome de Bing-Neel tendrá que sospecharse en cualquier paciente con macroglobulinemia de Waldenstrom que presente manifestaciones del SNC. El índice de mortalidad es elevado, por lo que hace falta mucho por conocer y tratar en esta muy infrecuente complicación. Sin embargo, el descubrimiento de la mutación MYD-88 en estos pacientes abre la posibilidad de desarrollar un tratamiento blanco para estos pacientes, anticipando un mejor futuro.

### PRESENTACIÓN EN CARTEL

#### 387 Enfermedad relacionada con IgG4; reporte de dos casos

EN Reyes-Pérez,<sup>1</sup> A González-Cortés,<sup>2</sup> GJ Ruiz-Argüelles<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social.

<sup>2</sup> Laboratorios clínicos de Puebla, Puebla.

<sup>3</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla, Puebla, Puebla.

**Objetivo:** describir dos casos clínicos de enfermedad relacionada a IgG4.

**Antecedentes:** la enfermedad relacionada con IgG4 es linfoproliferativa, caracterizada en los últimos 10 años, cuyas manifestaciones incluyen hiper-

gamaglobulinemia IgG4, expansión de células plasmáticas productoras de esta subclase de inmunoglobulina, infiltrados densos con cambios escleróticos o fibróticos, flebitis obliterativa, así como infiltrados eosinofílicos leves a moderados en los órganos afectados. **Casos clínicos:** Caso clínico 1: masculino de 29 años, con tumoración ocular derecha de un mes de evolución, tomografía con engrosamiento focal de la pared interna de la órbita con infiltración del recto medial y área lacrimal, la biopsia reportó intenso infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y células plasmáticas numerosas, dispuesto en

forma de nódulos y de predominio perivascular, con infiltración transmural (flebitis) y fibrosis extensa con zonas hialinizadas; la inmunohistoquímica fue positiva para IgG4 en células plasmáticas compatible con enfermedad por IgG4, sus concentraciones de IgG4 séricas estaban elevadas (153 mg/dL). El paciente recibió tratamiento con esteroides y posteriormente rituximab, con lo que mostró mejoría significativa y a los dos meses de tratamiento, la tumoración desapareció por completo. Caso clínico 2: masculino de 47 años con cuadro clínico de 5 meses de evolución con pérdida ponderal de 15 kg, astenia, adinamia, diaforesis nocturna



y dolor epigástrico; por sospecha de apendicitis se realizó laparotomía, en donde se documentó cadenas ganglionares inflamadas, la tomografía mostró múltiples adenopatías en mediastino anterior, medio y posterior, retroperitoneales, mesentéricas y por detrás de ambos pilares del diafragma; el resultado de una primera biopsia fue negativo para linfoma, por lo que se solicitó una nueva revisión en el laboratorio de histopatología de la Clínica Mayo, donde se confirmó la negatividad para linfoma y se reportó ganglios linfáticos hiperplásicos, con infiltración por células plasmáticas IgG4 positivas, fibrosis, transformación progresiva de los centros germinales con cambios hialinos en sus vasos, por lo que se concluyó enfermedad relacionada a IgG4 y se inició tratamiento con esteroides y posteriormente rituximab debido a persistencia de crecimientos ganglionares y de los síntomas, con lo que logró mejoría clínica relevante con incremento ponderal progresivo y pérdida de los síntomas iniciales. **Conclusiones:** la enfermedad relacionada con IgG4 es una entidad benigna recientemente descrita, que en la mayoría de los casos responde de manera satisfactoria al tratamiento con esteroides, aunque se han reportado casos de recidiva o resistencia, en donde el rituximab ha demostrado ser eficaz.

### 393 Síndrome mielodisplásico con conversión a LAM M6

*L Espinosa-Valdespino, E Pacheco Zavala*

UMAE, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

**Objetivo:** reportar caso poco frecuente de evolución de un SMD a LAM M6, con clona de HPN. **Antecedentes:** ficha clínica: septiembre 2013. Femenino de 66 años AHF: tiene 9 hermanos,

todos con DM2. APNP: tabaquismo: pasivo, su esposo fumó por 35 años, 1 cajetilla al día. Grupo y RH: B+, mielotóxicos: raid en aerosol, menos de 10 veces por año. Transfusiones: 2 concentrados eritrocitarios en dos ocasiones.

**Antecedentes hematológicos:** síndrome mielodisplásico hipoplásico con citopenia refractaria y displasia en las tres líneas. IPSS de riesgo bajo, desde agosto 2011, que fue tratado con danazol, 1 tableta vo cada 8 horas; complejo B, 1 tableta vo cada 24 horas; ácido fólico, 5 mg vo cada 24 horas; eritropoyetina, 50,000 UI 1 vez por semana. El 08 agosto 2011: biopsia de hueso con celularidad: 20-25%, 3 series presentes. Megacariocitos: 11 por campo, algunos enanos, serie eritroide: cambios megaloblásticos, y dismielopoiesis. **Caso clínico.**

**Evolución del padecimiento:** 12 septiembre 2013: inicia conequimosis, así como de petequias en sitios de punción, astenia y adinamia, acude con citometría hemática hemoglobina: 9.6, VCM: 108, plaquetas: 6,000/uL, leucocitos: 12.2, neutrófilos: 2,562, glucosa: 192 mg/dL, urea: 77, BT: 1.5 mg/dL, DHL: 2927 U/L. prueba de HAM+. 12 septiembre 2013: frotis de sangre periférica: Anisocitosis, poiquilocitosis, macrocitos. Normoblastos: 40%, linfocitos: 12%, neutrófilos: 45%, monocitos. 12 septiembre 2013: biopsia de hueso: celularidad: 80-90%. La celularidad habitual sustituida por población blastoide, que expresa CD34 en 60% de las células nucleadas, MPO: 30-40%, cd117.

**Conclusiones:** es frecuente que un paciente con síndrome mielodisplásico evolucione a LAM, dependiendo el IPSS que éste presente. En la bibliografía sólo existen unos cuantos reportes de casos de evolución a M6, por lo que creemos es de importancia reportar el caso.

### 398 Linfoma Burkitt esporádico, una entidad infrecuente pero agresiva. Reporte de un caso

*C Rodas-Díaz, L Tovar, C Lome-Maldonado, E Tuna-Aguilar*  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Objetivo:** comunicar un caso infrecuente de linfoma Burkitt agresivo.

**Antecedentes:** el linfoma de Burkitt (LB) es altamente agresivo, su tiempo de duplicación celular es de 25 horas. Según la OMS en 2008, se clasifica como una neoplasia de células B maduras (linfomatosa/leucémica). La t (8;14) es diagnóstica y se caracteriza por la pérdida de la regulación del gen que codifica MYC en el cromosoma 8 y la IgH en el cromosoma 14. Su incidencia mundial es desconocida. El LB esporádico ocupa 60 años o estadio III/IV, 4 pts > 80 años. Así bajo riesgo 0-1 puntos. Bajo-intermedio 2 pts. Intermedio-alto 3 pts. Alto > 4 pts. El LB esporádico generalmente es de presentación abdominal con enfermedad masiva, ascitis, afectación del tubo digestivo, los riñones y las gónadas; es menos frecuente la infiltración facial (25%). El tratamiento a base de Hyper-C-VAD otorga supervivencia libre de enfermedad a 3 años entre 52-80%.

**Caso clínico:** mujer de 47 años, en agosto 2014 consultó FINNSZ por distensión abdominal, diaforesis, saciedad temprana y pérdida de peso (6 kg). Panendoscopia: lesión infiltrante en fondo gástrico. Biopsia gástrica (BxG): carcinoma gástrico poco diferenciado difuso. Al ingreso al INCMNSZ, con intolerancia oral, lesión renal aguda AKIN-III. USG renal: dilatación del sistema colector derecho; rx tórax: derrame pleural bilateral; citología hemática normal; creatinina: 3.91 mg/dL; BUN: 59.20 mg/dL; potasio: 5.26 mmol/L; CA125: 530.2 U/mL; DHL: 520 mg/dL. BxG: LB (CD20+, CD10+,

MUM1+, BCL6+, BCL-2-, Ki67: 100%). Toracocentesis: exudado con linfocitos atípicos CD20+; TAC simple: engrosamiento pleural difuso nodular, tumoración pélvica (12x4.7cm) que pierde interfase con ovarios; hidronefrosis derecha, probable carcinomatosis; biopsia de omento y trompa de Falopio: infiltración por LB. Se colocó catéter doble J. PL traumática, aspirado de médula ósea: 3% de células linfoides vacuoladas, biopsia ósea: infiltración focal por neoplasia linfocitoide B. Inició con dexametasona 40 mg/día por 4 días; se aplicó primera fase A de R-HCVAD que normalizó la función renal. IRM de cráneo: imagen nodular extraaxial adyacente al surco frontal inferior derecho, sin datos neurológicos. Proximamente recibirá segunda FB R-HCVAD. **Conclusiones:** El LB esporádico ocurre en <1% en adultos pero puede ser muy agresivo. El alto índice de proliferación celular condiciona síndrome de lisis tumoral frecuentemente pero también respuesta espectacular a R-HCVAD por lo que el tratamiento debe iniciarse inmediatamente. Como en este caso, se debe descartar un segundo tumor primario cuando hay extensión a gónadas ya que CA125 es un marcador inespecífico.

#### 408 Leucemia linfoblástica aguda secundaria en pacientes con mieloma múltiple

*M Audelo-Guzmán, EN Reyes-Pérez, JC Solís-Poblano, LA García-Stivalet, U Pérez-Lozano, RD Lobato-Tolama, JA Limón-Flores, JL López-Marthen, C Hernández-Brito*  
 Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho, IMSS, Puebla, Pue.

**Objetivo:** describir 2 casos de pacientes con MM que desarrollaron leucemia linfoblástica. **Antecedentes:** la supervivencia en el mieloma múltiple (MM) se ha incrementado en los últimos 10 años, además de la

frecuencia en segundas neoplasias; dentro de las más importantes se encuentran el síndrome mielodisplásico y leucemia aguda (LA); esta última está relacionada con el tratamiento a base de alquilantes, radioterapia o inhibidores de la topoisomerasa II. **Casos clínicos:** caso 1. Masculino de 38 años, con MM secretor de cadenas ligeras kappa ISS II A; en 2010 presentó dolor óseo en columna lumbar, con fractura de L2. Inició tratamiento con talidomida y dexametasona por 6 ciclos, alcanzando remisión completa, se consolidó con autoTPH. Inició mantenimiento al día + 50 con talidomida, y en diciembre del 2011 recibió radioterapia. En 2013 presentó dolor óseo y fiebre, Hb 11.5, plaquetas 86 mil, leucocitos 5,600, linfocitos 2,400, neutrófilos 500, TP 14, TTP 28, creatinina 0.7, BT 0.39, DHL 160, beta2-microglobulina 1300, electroforesis de proteínas: normal, determinación de cadenas ligeras negativa. Se realizó aspirado de médula ósea: 100% blastos linfoides, inmunofenotipo positivo: CD34, HLA-DR, CD79a, CD22, CD38, CD79cit, cariotipo 46 XY, PCR BCR/ABL negativo. Inició quimioterapia con HCVAD fases A y B por 3 ciclos. Caso 2. Femenino de 54 años, con MM secretor IgA / ISS IIA en 2007, con presencia de plasmocitoma en maxilar inferior, recibió 12 ciclos con vincristina + ciclofosfamida + talidomida + dexametasona, radioterapia local 50 Gy, sin lograr remisión, por lo que recibió 6 ciclos de dexametasona + ciclofosfamida + talidomida, sin respuesta; se solicitó revaloración por Radioterapia, sin ser candidata; se cambió esquema a melfalán + prednisona + talidomida, recibió 6 ciclos, con lo que se logró remisión completa, pasando a mantenimiento con talidomida en 2010. Recaída del plasmocitoma en 2013; recibió tratamiento con talidomida + dexametasona, 1 ciclo; posteriormente se

cambió a melfalán + prednisona por 2 ciclos, suspendiendo tratamiento por citopenias. Posteriormente presentó derrame pleural loculado, que requirió decorticación. Paraclínicos: Hb 10.1, plaquetas 69 mil, leucocitos 10.900, linfocitos 5,200, neutrófilos 440, blastos 47 %, creatinina 0.7, inmunofijación positiva. Se realiza AMO: 100% blastos linfoides, inmunofenotipo positivo para: CD 34, HLA-DR, CD 22, Ig-Mcit, CD 79cit, antiTDT, antiMPO. **Conclusiones:** los 2 casos de MM mostraron como principal factor de riesgo el uso de alquilantes. Es necesario determinar las alteraciones moleculares en este tipo de pacientes y su rol en el desarrollo de LA.

#### 428 Linfoma cutáneo de células T similar a hidroa vacciniiforme. Presentación de un caso

*R Peñaloza-Ramírez, G Barranco-Lampón, MD López-Vancell, S Mendoza Ramírez, L Manola-Aguilar, J Paredes-Sánchez, J Cazarín-Barrientos*  
 Hospital General de México.

**Objetivo:** describir el caso de un linfoma asociado con Epstein Barr, marcadores de inmunohistoquímica útiles, tratamiento y comportamiento clínico. **Antecedentes:** los linfomas cutáneos primarios son procesos linfoproliferativos que afectan a la piel, sin evidencia de enfermedad extracutánea. El linfoma de células T similar hidroa vacciniiforme está incluido en la categoría de linfomas constituidos por linfocitos T asociados al virus de Epstein Barr. Clínicamente semeja una fotodermatitis ampollar de curso crónico que se presenta en niños, sin afectación extracutánea. **Caso clínico:** femenino de 21 años, estudiante, originaria del Estado de México, sin antecedentes patológicos de importancia, inició su cuadro tres meses previos a su ingreso con múltiples pápulas en encías, úlcera en paladar blando,

dolorosa, de bordes regulares de 1.2 x 2 cm, aumento de volumen submandibular y en mejilla izquierda, fiebre no cuantificada, náusea y vómito, se inició protocolo de estudio con toma de biopsias de paladar blando y excisional de ganglios submandibulares. Mejoró sus síntomas con antipiréticos, se egresó para continuar estudio por la consulta. Un mes después se agregó tos no productiva de predominio nocturno, acompañada de rinorrea hialina y edema palpebral, hipoacusia y otalgia derecha, náusea, vómito y cefalea EVA 9/10, punzante, parestesias en extremidades, palpitations; se decidió su ingreso y a la exploración física se observan múltiples pápulas con costra hemática central, pruriginosas, con huellas de rascado, de menos de 1 cm, lesiones diseminadas a cara y extremidades, algunas en tronco, resto, normal. BH, QS, ES y PFH normales, DHL 433, PCR, FR, ANAs, complemento y EGO normales, b2-microglobulina 4.44 mg/dl. Biopsias previas: conglomerado ganglionar cervical con hiperplasia mixta de ganglios linfáticos; paladar duro con sialoadenitis linfocítica crónica. Se realizó biopsia de piel en la que se observó ulceración de la epidermis, exocitosis leve, infiltrado linfoide difuso dérmico y subdérmico, con compromiso perianaxial y angiotropismo y en el panel de inmunohistoquímica realizado: CD3+, CD4+ débil, CD8+, CD30+, CD56-, Ki-67 40% compatible con linfoma cutáneo de células T similar a hidrao vaccíniforme. FISH para EBV positivo para EBER. Se decidió inicio de quimioterapia con esquema SMILE; sin embargo, la paciente evolucionó de manera tórpida con desenlace fatal asociado con septicemia. **Conclusiones:** este tipo de linfoma es raro, predomina en niños y adultos jóvenes, su pronóstico es sombrío, a pesar del tratamiento. Es necesario hacer diagnóstico diferencial con otras entidades como el linfoma

angiocéntrico, el linfoma de células T/Nk extraganglionar de tipo nasal y la granulomatosis linfoide.

#### 429 Bcgitis y PTI en infantes. Reporte de 2 casos

*C Galindo-Ruvalcaba, C Galindo-Calvillo, S Calvillo-Moreno, E Galindo-Calvillo*

Fac. Medicina UANL, Clínica Hospital del Magisterio, Unidad Saltillo, Clínica Quirúrgica de la Concepción Saltillo.

**Introducción:** se han reportado casos en los que se usa el bacilo de Calmette-Guerin (BCG) para inmunización contra TB y para inmunomodulación en el cáncer vesical, en los que se presentaron padecimientos autoinmunitarios, como complicación asociada. Existen innumerables referencias médicas que asocian inmunización con virus vivos atenuados y purpura trombocitopenica inmune (PTI), pero hay poca información que relaciona la BCG con PTI. **Objetivo:** mencionar la probable relación que pudiese existir entre la administración de BCG y la posterior manifestación de padecimientos autoinmunitarios, particularmente PTI. **Material y método:** reporte de dos casos en lactantes menores, con presencia de PTI y BCGitis axilar ipsilateral; el primer caso, masculino de 45 días de vida, obtenido por cesárea a término, 37 semanas, de madre primigesta con buen control prenatal, es llevado a consulta por petequias y equimosis diseminadas, sin otros síntomas relevantes, clínicamente, sólo presencia de adenomegalia axilar derecha 4 cm, renitente, no supurada. la biometría hemática, Hg: 10 gr/dL, leucocitos: 8900/uL, neutrofilos: 40%, plaquetas: 3000/uL. El segundo caso, femenina de 5 meses, madre primigesta obtenida por parto, con adecuado control prenatal, enviada por Pediatra por lesiones purpúricas

diseminadas y recuento plaquetario 5000, con Hg: 10, leucocitos: 8900, neutrofilos: 40%, ambos se internan y se inicia IGIV 1 gr/kg por día por 2 días. **Resultados:** ambos pacientes tuvieron respuesta al tratamiento con plaquetas mayores de 50,000/uL a las 48 horas de manejo. Las adenitis axilares resolvieron con manejo conservador; el primero a los 6 meses de edad y la segunda a los 10 meses. **Conclusiones:** el primer año de vida no es una edad frecuente para PTI. La presencia de BCGitis en ambos casos nos lleva a pensar que el bacilo atenuado, que regularmente induce inmunidad celular (granulomas), debe inducir también autoanticuerpos dirigidos contra antígenos semejantes a los presentes en la superficie plaquetaria; se encontró un caso en la bibliografía donde el autor asociaba la vacuna de BCG con púrpura amegacariocítica sin BCGitis, que respondió a esteroides, habiendo descartado otros diagnósticos. Concluimos que este tipo de casos pueden ser vistos con más frecuencia en países en vías de desarrollo, donde la vacuna es obligatoria y es razón para encontrar pocas publicaciones referentes a esta asociación.

#### 431 Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo I, reporte de un caso y revisión de la literatura

*O Martínez-Villegas*

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

**Objetivo:** compartir con la comunidad médica un caso clínico de una enfermedad poco frecuente en nuestro medi. **Antecedentes:** la deficiencia de adhesión leucocitaria es una enfermedad autosómica recesiva en donde la alteración en la función leucocitaria resulta de la deficiencia de alguna subunidad de la molécula de adhesión beta-2-integrina. **Caso clínico:** paciente femenino de 36.6 sdg,

hijo de madre de 19 años de edad sin antecedentes de importancia para padecimiento actual. En el diagnóstico prenatal se reporta feto con agenesia de cuerpo calloso, hipoplasia de cerebelo, huesos tubulares cortos con restricción del crecimiento intrauterino. Nace por vía vaginal el día 08-12-2014, reportando al nacimiento 37 sdg, peso 2,285 g, longitud 45 cm, cefálico 32 cm, apgar 7-9. Clínicamente, con algunas dismorfias menores, microcefalia, implantación baja de orejas, pliegue nucal redundante. Dentro de su evolución presenta al cuarto día de vida un pico febril y crisis convulsivas, iniciándose doble esquema antibiótico sin aislamiento de microorganismo. Recibe primera valoración por el servicio de Hematología perinatal por neutropenia grave y trombocitopenia en citometría hemática a las 24 h de vida, considerándose dichos cambios reactivos a sepsis. Al sexto día de vida presenta dificultad respiratoria, requiriendo fase II de ventilación. Recibe su segunda valoración por Hematología perinatal al séptimo día de vida por reacción leucemoide con trombocitopenia, considerándose estos cambios reactivos a hipoxia. En su día 43 de vida, por retardo en la caída de muñón umbilical, recibe nuevamente revaloración por Hematología, iniciándose protocolo de estudio. Los estudios de laboratorio reportan leucocitosis con neutrofilia, subpoblación de linfocitos dentro de rangos de referencia, inmunoglobulinas dentro de rangos de referencia, determinación por citometría de flujo de la cadena alfa (Mac-1) de la molécula de adhesión beta-2-integrina disminuida. **Conclusiones:** en la etapa neonatal el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias son todo un reto debido a que en esta etapa de la vida existe *per se* un estado de inmunodeficiencia; por tal motivo, las

características clínicas en conjunto con las alteraciones en los estudios de laboratorio son fundamentales para llegar a un diagnóstico certero, atendiendo así de forma oportuna las posibles complicaciones que se pudiesen presentar.

#### **432 Granulomatosis linfomatoide con presentación pulmonar. A propósito de un caso y revisión de la literatura**

*JC González-Acosta, RL Tapia-García, J Pacheco-Calleros*  
 Centro Estatal de Cancerología, SSA, Durango, Durango.

**Objetivo:** descripción de un caso y revisión de la bibliografía. **Antecedentes:** la granulomatosis linfomatoide (GL) es un tipo poco frecuente de linfoma de célula B grande de afectación extranodal con crecimiento angiocéntrico y angiodestructivo característico. La GL fue descrita por Liebow et al en 1972. Pese a que inicialmente se consideró una enfermedad causada por una proliferación de células linfoides de estirpe T, hoy se considera un tipo poco frecuente de linfoma de célula B grande asociado con la infección del virus de Epstein Barr (VEB) de afectación extranodal.

**Caso clínico:** hombre de 73 años con GL con anemia fiebre, tos, hemoptisis, pérdida de peso de 15 kg y disnea de 6 meses de evolución, derivado de otro centro con anemia de origen desconocido. A la exploración física destacaba la palidez cutáneo-mucosa y síndrome de sustitución pulmonar izquierdo. En el hemograma, cifra de hemoglobina de 6.1g/L, VCM 76.1, HCM 22.6 CMHG 29.6, leucocitos totales de  $12,34 \times 10^9/L$  y plaquetas de  $480,000/uL$ . BAAR seriado negativo. En el abordaje inicial para descartar un proceso hematológico se realizó una biopsia pulmonar percutánea. El estudio de las secciones histológicas puso de manifiesto

un infiltrado linfóide de crecimiento angiocéntrico y angiodestructivo en los vasos pulmonares de pequeño y mediano calibre de células linfoides de tamaño grande (inmunoblastos), células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos. Inmunohistoquímica: células linfoides que expresaban marcadores de línea B (CD79a y CD20), marcadores de línea T (CD8, CD3), pero CD4, BCL y VEB negativos. Índice de proliferación: Ki67 positivo en 10% de células linfoides (subtipo 1 de GL). El paciente fue manejado con 4 ciclos de quimioterapia CHOP con mejoría importante, pero con lesiones cavitarias pulmonares residuales. **Conclusiones:** la GL o enfermedad de Liebow es considerada actualmente un proceso linfoproliferativo poco frecuente en el que la célula tumoral es un linfocito B infectado y transformado por el VEB. Hasta en 30% de los casos de GL pueden ser negativos a VEB, pero puede demostrarse RNA del virus por hibridación *in situ*. Característicamente, la afectación es pulmonar (90%), los síntomas de la enfermedad son los derivados de la lesión vascular en los órganos diana. La respuesta a la quimioterapia suele ser mejor en los subtipos 1 y 2.

#### **438 Reporte de una serie de casos de neoplasia blástica de células dendríticas**

*JC Torres-Flores*

Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

**Objetivo:** revisión de un año de una neoplasia atípica de mal pronóstico y demostrar la evolución de la misma. **Antecedentes:** la neoplasia blástica de células dendríticas (NBCD) es un subtipo raro de la leucemia aguda mieloide; se debe a la proliferación clonal de precursores plasmocitoides de células dendríticas. Tiene una presentación agresiva con gran afección en piel y



en médula ósea, con un mal pronóstico a pesar de tratamiento. Al ser una neoplasia rara, la bibliografía es escasa y no existen, por tanto, guías definidas de tratamiento. **Casos clínicos:** se presentan 3 pacientes masculinos, de 39, 41 y 51 años de edad, edades más tempranas que las reportadas en la bibliografía, 3/3 pacientes cursaron con anemia a su diagnóstico (7.8-12g/dL), 1/3 con leucocitosis de 62 mil a su ingreso. Deshidrogenada láctica al diagnóstico fue de 207 U/L, 194 U/L, 1198 U/L. Sólo un paciente cursó a su ingreso con lisis tumoral; 3/3 de los pacientes con afección cutánea y 3/3 de los pacientes con afección medular, 1/3 pacientes multitratado previo a su ingreso con 6 líneas a base de 7+3, mitoxantrona etopósido y citarabina; a su ingreso todos los pacientes recibieron tratamiento a base del esquema de Hiper CVAD con remisión 2/3 pacientes; sin embargo, 1/3 pacientes refractarios a tratamiento, 2/3 entraron en remisión con posterior recaída a los 2 meses de tratamiento, por lo que se les dio quimioterapia de rescate con 7+3/Flag-Ida, 1/3 con respuesta. 2/3 pacientes ya fallecidos y 1 en protocolo para trasplante. **Conclusiones:** la NBCD es una neoplasia hematológica rara, en la clasificación de la OMS de 2008, fue considerada como parte de la leucemia aguda mieloide (LAM). Su incidencia es desconocida, pero diversos autores la han reportado de 0.4 a 1% de todas las LAM. Tiene predilección por el género masculino, con una incidencia de 3:1 hombre:mujer, respectivamente, como se demuestra en esta revisión, principalmente en pacientes entre los 60 y 70 años de edad, con una media de presentación de 67 años; sin embargo, en nuestra revisión, nuestros paciente tenían una edad de presentación más temprana. Sin predilección por raza o etnia. Esta afección tiene un curso agresivo,

con respuesta corta al tratamiento, que se deberá consolidar con trasplante a la brevedad posible, ya que el periodo de recaída es corto y es mucho más agresiva la evolución cuando se debuta con infiltración a médula ósea.

#### **439 Linfoma faríngeo de células del manto; un caso clínico extremadamente inusual**

*C Best-Aguilera*

Hospital General de Occidente SSJ, Guadalajara Jalisco, México.

**Objetivo:** describir un raro caso clínico de LCM extranodal a nivel del tracto aerodigestivo. **Antecedentes:** el linfoma de células del manto (LCM) corresponde de 3-10% de los linfomas No Hodgkin y tiene un curso clínico agresivo con una mediana de supervivencia de 3 a 5 años. Es caracterizado por la t (11;14)(q13;q32) que involucra a CCND1 y genes de cadena pesada de Ig, resultando en sobreexpresión de ciclina D1 y desregulación del ciclo celular, combinada con inestabilidad cromosómica y activación de mecanismos de supervivencia. Su presentación extranodal y particularmente a nivel del tracto aerodigestivo es sumamente inusual. **Caso clínico:** se trata de un paciente de 53 años de edad, técnico en refrigeración comercial, quien acusa desde hace año y medio disfagia, disfonía y dolor faríngeo. En los últimos 3 meses se agregó diaforesis nocturna y pérdida de peso de 10 kg. Durante un acceso de tos expulsó un fragmento de tejido, del cual se concluyó linfoma de células del manto, variante clásica con patrón difuso. En la exploración se observó una lesión nodular violácea en la región hipofaríngea que obliteraba la luz en aproximadamente 80% de su diámetro. El resto, irrelevante o negativo. La TAC de cuello demostró una masa en la región hipofaríngea

de aproximadamente 5.2 x 3.9 cm, que obliteraba parcialmente la luz de la faringe con afectación del paladar blando, planos anteriores, posteriores y región amigdalina. La biopsia de la médula ósea no mostró infiltración. TAC de tórax, abdomen y senos paranasales, al igual que el PET SCAN, sin anomalías adicionales. Inmunohistoquímica: CD 20 positivo, CD5 positivo, KI67 positivo, CD23 negativo, ciclina D1 positivo débil, CD43 positivo. Recibió 6 ciclos de un esquema R CHOP modificado, en donde se fraccionó la ciclofosfamida en tres días, doxorubicina fraccionada en dos días y dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup> por 7 días, vincristina y rituximab de la forma habitual. Tras 3 ciclos de quimio inmunoterapia se obtuvo remisión del 56% de la masa tumoral y después de 6 ciclos se obtuvo remisión completa. Actualmente recibe bortezomib, lenalidomida y dexametasona como consolidación. **Conclusiones:** la presentación extranodal del LCM que involucra al menos 2 sitios diferentes se ha informado en el 10% de los casos y los informes que involucran el tracto aerodigestivo son sumamente escasos. De pronóstico escaso, la quimioinmunoterapia adicionada con bortezomib, lenalidomida, ibrutinib y bendamustina en combinaciones y secuencias inteligentes resulta prometedora.

#### **440 Mieloma múltiple asociado con derrame pleural**

*E Pacheco-Zavala, L Espinoza-Valdespino*

Hospital General de Occidente, SSJ, Guadalajara, Jalisco, México.

**Objetivo:** presentar un caso clínico de paciente que debutó con derrame pleural como primera manifestación de mieloma múltiple (MM). **Antecedentes:** el mieloma múltiple es una neoplasia de células B caracterizado por proliferación



de células plasmáticas las cuales se acumulan principalmente en la médula ósea y secretan paraproteína; corresponde el 10% de las neoplasias hematológicas y el 1% de todas las neoplasias. El derrame pleural en MM afecta al 6% de los pacientes con MM y es especialmente rara en aquellos pacientes que debutan con el mismo, (>1%). En lo reportado en la bibliografía, 80% de los derrames pleurales por MM son secretores de IgA. **Caso clínico:** masculino de 53 años de edad, jornalero. Antecedentes de exposición laboral a fertilizantes y > 30 años. Se presenta con tos no productiva, disnea de medianos esfuerzo y dolor óseo en hemitórax derecho. El examen clínico demostró derrame pleural derecho y tumoración dependiente de octavo arco costal derecho de 70 x 50 mm, a la que se le toma biopsia y se reporta plasmocitoma óseo. La CH Hb 10.9 gr/dL, leucocitos 3.6x 10<sup>9</sup>/L, plaquetas 165 000/uL. Proteínas totales 11 gr/dL, globulinas 7.2 gr/dL, calcio sérico 9.8 mg/dL, VSG 32 mm/h, Cr sérica 1.26 gr/dL, depuración de creatinina en 24 horas 119 mL/min/1.73. Las inmunoglobulinas séricas G: 8120 mg/dL, A < 24.9 mg/dL con pico monoclonal Gamma, cadenas ligeras séricas Kappa 8000, proteínas de Bence Jones Kappa 2100 mg/dL. El líquido pleural se reportó amarillento, los resultados de laboratorio indicaron un exudado según los criterios de Light, que contenía un total de proteínas 10.7 g/dL, leucocitos 6500/uL, linfocitos 71%, PMN 23%. Se realizó frotis del líquido pleural en el que se evidenció 70% de células plasmáticas. TAC de tórax con destrucción de tejido óseo del sexto arco costal, con derrame pleural derecho, atelectasia pasiva, y masa bien delimitada de 19 x 10 cm en segmento 4, 6 y 8 del hemitórax derecho. Rx de cráneo con presencia de lesiones en sal

y pimienta, resto de serie ósea sin lesiones líticas. El AMO con hiperplasia de células plasmáticas (26%). El paciente es diagnosticado como MM IgG Kappa, ISS II, Durie Salmon IIIA. Se inicia tratamiento y al día de hoy ha desaparecido el derrame pleural en estudios de imagen y hay disminución importante en el plasmocitoma óseo. **Conclusiones:** debido a la rareza de la presentación, se pretende reportar un caso clínico con MM y derrame pleural.

#### **444 Plasmocitoma pulmonar como manifestación inicial de mieloma múltiple. Reporte de un caso**

*A Aranda-Morales, LF Amador-Medina, N Ayala-Haro*  
 Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

**Objetivo:** describir la presencia de un plasmocitoma pulmonar como manifestación inicial de mieloma múltiple. **Antecedentes:** los plasmocitomas extramedulares son neoplasias de células plasmáticas localizadas en tejidos diferentes al hueso. Del 3-5% de las gamapatías monoclonales se presentan inicialmente como plasmocitomas extramedulares, con tendencia hacia el género masculino. El 80% de los plasmocitomas extramedulares aparecen en el tracto respiratorio superior, orofaringe, nasofaringe, laringe y senos paranasales, que se pueden encontrar de manera aislada o asociados con mieloma múltiple. Entre los criterios diagnósticos de mieloma múltiple se encuentran la presencia de plasmocitosis clonal en médula ósea; o bien, la presencia de un plasmocitoma asociado con componente monoclonal junto con daño a órgano blanco (anemia, lesión renal, hipercalcemia o lesiones óseas). La presencia de un plasmocitoma tiene implicaciones diagnósticas y pronósticas. **Caso clínico:** femenino de 62 años de edad, con antecedente de asma

bronquial. Inicia su padecimiento en mayo de 2014 con astenia, adinamia, diaforesis nocturna, fiebre, tos productiva, disnea y dolor punzante en hemitórax derecho. En el abordaje inicial se realizó una radiografía de tórax donde se evidenció masa de gran tamaño localizada en el ápice de pulmón derecho. Se complementó el estudio con tomografía de tórax y fue valorada inicialmente por el servicio de Neumología. Dentro de los laboratorios se detecta únicamente la presencia de anemia normocítica-normocrómica. Ameritó la realización de biopsia pulmonar, reportándose un plasmocitoma extramedular en tejido pulmonar. La electroforesis de proteínas séricas reportó pico monoclonal en la región gamma (3.4g/dL), el aspirado de médula ósea con 10% de células plasmáticas. Inmunofijación de proteínas con patrón monoclonal IgG lambda. Se estableció diagnóstico de mieloma múltiple en estadio clínico Durie-Salmon IIA, ISS 1. Inició tratamiento con talidomida, dexametasona, además de radioterapia; 25 sesiones a 45Gy, dirigido al sitio de localización del plasmocitoma; 3 meses posteriores se encuentra disminución de pico monoclonal a 0.8g/dL, alcanzando respuesta parcial. **Conclusiones:** ante la presencia de un plasmocitoma se debe realizar búsqueda intencionada para confirmar o descartar mieloma múltiple, ya que el plasmocitoma extramedular puede ser manifestación inicial de mieloma múltiple, acompañando a éste; o bien, presentarse de manera aislada, lo que constituye un plasmocitoma solitario.

#### **455 Plasmocitoma cutáneo secundario a mieloma múltiple. Reporte de un caso**

*CA Castellanos-Aguirre, IL Carrasco-Martínez*  
 Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Objetivo:** describir un caso clínico de plasmocitoma cutáneo secundario a mieloma múltiple, dado la poca incidencia y prevalencia de esta enfermedad, así como evidencia su presentación clínica y opciones terapéuticas que existen en la actualidad. **Antecedentes:** el plasmocitoma extramedular es una neoplasia localizada de células plasmáticas en tejido blando; representa el 3% de las afecciones de células plasmáticas, con una incidencia de 0.04 casos/100,000 individuos. El 90% de éstos se encuentran en cabeza y cuello; sin embargo, un pequeño porcentaje puede localizarse en otros sitios, como en piel, representando menos del 1% de ellos. La mayoría de los plasmocitomas cutáneos se presentan en coexistencia de mieloma múltiple, con una edad promedio de presentación de 59.5 años, siendo más frecuentes en personas de sexo masculino. **Caso clínico:** se presenta paciente femenina de 64 años de edad con diagnóstico de mieloma múltiple hiposecretor en el 2010, con hallazgo en médula ósea de 90% de células plasmáticas. Inicialmente recibió 6 ciclos de doxorubicina liposomal sin integrar respuesta, posteriormente sometida a 6 ciclos de melfalán y talidomida. En el año 2013 presenta tumoración inguinal superior a 20 cm de diámetro, del cual se realiza biopsia encontrando tumor a expensas de células plasmáticas CD138+, CD56+, realizando diagnóstico de plasmocitoma extramedular, motivo por el que se administra radioterapia a dosis de 30 Gy totales; posterior a ello se inicia nuevo ciclo de quimioterapia a base de ciclofosfamida, doxorubicina liposoma y dexametasona por 6 ciclos; sin embargo, durante la administración del último ciclo presenta aumento de volumen en extremidad inferior derecha a expensas de tumoración patelar que exceden los 10 cm de

diámetro y 4 nodulaciones dérmicas de bordes elevados, coloración rojo-violáceo, de las cuales se realiza biopsia, reportando infiltración compatible por neoplasia de células plasmáticas, por lo que se somete nuevamente a radioterapia local con dosis total de 30 Gy, con lo que disminuye de volumen tumoración, así como las lesiones dérmicas. **Conclusiones:** los plasmocitomas cutáneos son una presentación infrecuente de las discrasias de células plasmáticas. Ante un paciente con diagnóstico de mieloma múltiple con lesiones dérmicas sugestivas de dicha afección, es conveniente realizar biopsia y descartar o bien confirmar el diagnóstico de plasmocitoma cutáneo, siendo para ello la radioterapia una excelente medida terapéutica.

#### 456 Leucemia de linfocitos grandes granulares-T con infiltración al sistema nervioso. Reporte de un caso atípico

*E Tuna-Aguilar, D Lacayo-Leñero, G Barrera-Lumbreras, I Galván-López, V Couary-Aguilera, G Jiménez-Santana, D Montante-Montes de Oca*  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Objetivo:** presentar un caso de LLGG-T agresiva con infiltración a sistema nervioso (SN). **Antecedentes:** la leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG) es un trastorno clonal que involucra sangre periférica (SP), médula ósea (MO) y bazo, con LGG aumentados de forma crónica ( $>0.5 \times 10^9 \times L$ ). La incidencia real no se conoce, pero se calcula entre 2-5% (T CD3+ y NK CD3-). La edad promedio de presentación: 60 años. En LLGG-T se debe a estimulación antigénica que induce expansión clonal de linfocitos CD8+ y participan ciertas vías de señalización (FAS/FAS-L, PI3K-AKT y ERK) antiapop-

tóticas. En LLGG-T se coexpresa CD3+CD8+CD57+. Usualmente es indolente, pero más del 50% requiere tratamiento por citopenias e infecciones con metotrexate a bajas dosis e inmunosupresores. Se asocian fenómenos autoinmunes como artritis reumatoidea en 25-35%. Existe una forma muy rara de LLGG-T agresiva reportada en jóvenes que progresa rápidamente con hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y citopenias. La supervivencia es corta (0-2 años). El inmunofenotipo es CD3+CD8+CD56+. Estos casos agresivos deberían tratarse como leucemia aguda, incluyendo profilaxis al SNC y alotrasplante. **Caso clínico:** mujer de 24 años, en 2012 consultó por pérdida de peso, epistaxis, astenia, fiebre y pancitopenia con linfocitosis y LGG en SP. Inmunofenotipo: trastorno linfoproliferativo T (CD3+, CD56-). Biopsia de hueso: LLGG (CD3+, CD8+, T1 A1+, CD2+, CD4+, EBER-) cariotipo normal; además trombocitopenia inmune. Inició prednisona 1 mg/kg y metotrexate (MTX) 15 mg/semana. Logró respuesta parcial y continuó tratamiento con metotrexate. En septiembre de 2013 reportó neuropatía craneal múltiple (III, V, X nervios craneales) secundaria a infiltración por leucemia (corroborada por resonancia magnética (RMN)) y polirradiculopatía subaguda. LCR resultó infiltrado por abundantes linfocitos CD8+. Por trombocitopenia crónica se esplenectomizó y así se normalizaron las plaquetas; se descartó infiltración esplénica. Biopsia de nervio sural sin alteraciones. Recibió 9 aplicaciones de quimioterapia intratecal (QTIT) y 18 sesiones de radioterapia a neuroeje (36Gy), recobró movilidad de extremidades y la RMN resultó normal. En diciembre de 2014 suspendió metotrexate por transaminasemia que persistió. El 28 de enero de 2015 ingresó por ausencia total de fuerza en las cua-

tro extremidades. RMN: infiltración meníngea generalizada en cerebro y región cervical que involucra raíces nerviosas; se documentó anemia hemolítica autoinmune. Se descartó afecciones reumatológicas asociadas. Recibió dexametasona 40mg/día x4. Se planea quimioterapia de rescate. **Conclusiones:** éste es un caso agresivo de LLGG-T de presentación atípica con infiltración a SN en una paciente joven. Se ha reportado un solo caso de LLGG-T agresivo CD56- y dos de infiltración de nervios craneales y cerebro en mayores de 60 años. Pese a que no se cuenta con confirmación histológica de infiltración a SN, las imágenes de RMN, la linfocitosis en LCR y la respuesta a QTIT y RT, corroboran el diagnóstico.

#### 458 Paciente con leucemia mieloide crónica en fase blástica con mutación de T1351, presentación clínica inicial con involucro a sistema nervioso central

*D Nolasco-Medina, OG López-Navarro, JR Labardini-Méndez*  
 Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

**Objetivo:** presentación de caso clínico de un paciente con LMC en fase blástica, portador de mutación de T3151, con involucro inicial a sistema nervioso central.

**Antecedentes:** la leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo clonal crónico, que característicamente expresa t(9;22)(q34;q11) resultante del gen de fusión BCR-ABL. El tratamiento actual es a través de inhibidores de tirosin kinasa (TKI), con prototipo mesilato de imatinib. La principal causa de resistencia a los tratamientos es la presencia de mutaciones en el dominio kinasa de ABL 1, en especial la mutación de T3151.

**Caso clínico:** paciente masculino de 22 años de edad. Antecedente de diagnóstico de LMC en fase cró-

nica desde los 20 años, laboratorios iniciales con hiperleucocitosis (32.5 miles/mm<sup>3</sup>), trombocitopenia grado II, sin alteraciones en la serie roja; tratamiento inicial con imatinib 600 mg vo diarios, presentó falla citogenética; se realizaron mutaciones del dominio kinasa de ABL1 resultando T1351 positiva, sin posibilidad de ingreso para adquisición o protocolo de ponatinib. Por alto riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) se envió a valoración para trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCPH); sin embargo, sin donador relacionado compatible. Se indicó hidroxiurea 500 mg cada 24 horas y seguimiento por consulta externa. Tuvo pérdida de seguimiento durante 8 meses, acudiendo nuevamente con síndrome de lisis tumoral, hiperleucocitosis (118.9 miles/mm<sup>3</sup>), 33% de blastos, trombocitopenia grado III, anemia grado II microcítica hipocrómica, clínicamente con síndrome medular incompleto, así como cefalea intensidad 8/10 EVA, proptosis izquierda, diplopía, lesiones dérmicas nodulares en cráneo, hepato y esplenomegalia; se realizó resonancia magnética de cráneo y columna con realce dural nodular e irregular, lesión del espacio extraconal derecho, condicionante de desplazamiento del II par craneal, lesiones focales en cuerpos vertebrales dorsales, lumbares, paravertebrales, compromiso epidural y partes blandas. Se realiza biopsia y aspirado de médula ósea (BAMO/AMO), con células displásicas mieloides, BAMO con MPO+ e infiltración por LMA, sin obtención de muestra para cariotipo o FISH. En un inicio con sospecha de segundo primario; sin embargo, se obtienen múltiples biopsias de lesión paravertebral, así como de lesiones nodulares en cráneo, reportando ambas infiltración por LMA, PL sin infiltración. Se decide quimioterapia de inducción a base

de 7+3. Tuvo remisión de alteraciones neurológicas, posteriormente BAMO de recuperación sin infiltración. **Conclusiones:** este caso ilustra la importancia de identificación de T3151, crucial para determinar la prognosis del paciente resistente a TKI y permite considerar como primera opción el TCGH alogénico o envío del paciente a ensayos clínicos.

#### 461 Histiocitosis de células de Langerhans en adultos, factores pronósticos y opciones terapéuticas

*C Rodas-Díaz, A Hernández-Company, I Lastra-German, G Agreda-Vásquez*  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Objetivo:** definir pronóstico y tratamiento de esta entidad clínica en adultos. **Antecedentes:** la histiocitosis de Langerhans es una neoplasia mieloide inflamatoria caracterizada por la formación altamente activa de un granuloma inflamatorio inducido por clonas transformadas de células dendríticas, dependiente de la vía ERK. Es una entidad poco común en adultos, con comportamiento heterogéneo y limitados estudios que apoyen las opciones terapéuticas. **Caso clínico:** masculino, 70 años de edad, previamente sano. En junio de 2014 inicia con dolor lumbar que limita la deambulación, acompañado de fiebre intermitente, pérdida de peso de 12 kg en 6 meses. Es abordado fuera del instituto, gamagrama: captación anormal en columna dorso lumbar. Durante el abordaje presentó pancitopenia. Inicia tratamiento antifímico por sospecha de tuberculosis. Consulta el 13 de diciembre, a la exploración física: febril, lesiones purpúricas no confluentes en tórax, no megalias, no adenopatías. Biometría hemática con hemoglobina

8.8 g/dL, VGM 87 fL, HCM 27 pg/mL, leucocitos  $1.9 \times 10^9/L$ , neutrófilos totales  $980 \times 10^9/L$ , plaquetas  $91,000 \times 10^9/L$ , hipercalcemia en 13.4 mg/dL, B2microglobulina en 7.39 UI/L. Panel viral negativo. Electroforesis de proteínas séricas y en orina, negativas. Inmunofijaciones negativas. RMN de columna dorso lumbar patrón de señal anormal en estructuras óseas del arco anterior y posterior y lesiones medulares en huesos ilíacos y costillas. Serie ósea sin lesiones líticas o blásticas. Aspirado de médula ósea hemodiluido, con evidencia de células grandes, con citoplasma eosinófilo, espumoso, estrellado, con núcleos con elongaciones longitudinales, en grano de café. Biopsia de hueso y piel con tinciones de inmunohistoquímica positivas para CD1a, S-100. Se estableció diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans, de riesgo alto (médula ósea). Inicia tratamiento con esquema de quimioterapia a base de vinblastina (6mg/m<sup>2</sup>) y prednisona (40mg/m<sup>2</sup>/día). Evaluación posinducción, continúa con citopenias y en RNM de columna dorso lumbar persiste patrón anormal en cuerpos vertebrales, costillas y huesos ilíacos, y fracturas por aplastamiento en T12, no evidentes en estudio previo. Ante progresión de la enfermedad con esquema de inducción, se propone cambio de esquema a base de cladribina (6 mg/m<sup>2</sup>/día). **Conclusiones:** el comportamiento de esta entidad en adultos no ha sido definida, debido a la baja incidencia con la que se presenta en adultos (1 en 1,000,000). Las opciones terapéuticas son limitadas siendo de primera línea vinblastina y prednisona con supervivencia global a 5 años de 84%. Los ensayos clínicos con tratamientos para pacientes en progresión o recaída son limitados, con opciones que incluyen cladribina, citarabina, o esquema MACOP-B.

#### **463 Linfoma folicular con transformación a difuso de células grandes B; presentación de un caso, pronóstico y tratamiento**

*A Hernández-Company, C Rodas-Díaz, G Agreda-Vásquez*  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Objetivo:** definir los factores pronósticos y tratamiento en pacientes con progresión de linfoma folicular a difuso de células grandes B.

**Antecedentes:** el linfoma folicular representa el 20-25% de todos los linfomas No Hodgkin, siendo el más común de los linfomas indolentes, con media de edad al diagnóstico de 60 años. Se considera una enfermedad no curable, con media de supervivencia global >10 años. El riesgo de transformación a linfoma agresivo es de 3% por año, presentando meseta después de los 16 años. Las mutaciones genéticas involucradas en la transformación incluyen inactivación p53 y p16, translocaciones proto-oncogén BCL-2 (t 14:18) y oncogenes (c-MYC). **Caso clínico:** masculino 54 años de edad. Previamente sano. Padecimiento actual 2 meses previos a su ingreso caracterizado por disnea de grandes esfuerzos que progresa a medianos esfuerzos, pérdida de peso 10 kg, fiebre no cuantificada, diaforesis nocturna, distensión abdominal e hiporexia. Plenitud gástrica temprana, intolerancia a vía oral, náusea y vómito de contenido alimentario. Valoración inicial con adenomegalias cervicales, axilares e inguinales, derrame pleural derecho, tumoración abdominal sólida en epigastrio e hipocondrio derecho mal delimitada. TAC de ingreso que muestra masa retroperitoneal, hepato-esplenomegalia y múltiples adenopatías cervicales, mediastinales, hueso pélvico e inguinales, concluyendo probable proceso linfoproliferativo. Laboratorios de

ingreso: Hb 15 g/dL, Hto 45%, leucocitos  $7.2 \times 10^9/L$ , linfocitos 13%, monocitos 8.8%, neutrófilos 76% (totales  $5.4 \times 10^9/L$ , plaquetas 241  $\times 10^9/L$ , creatinina 1.37 mg/dL, y función hepática conservada, DHL 784 UI/L. Biopsia de ganglio (27/mayo): linfoma folicular grado II. Biopsia de tercera porción de duodeno (30/mayo): linfoma de células grandes B centro-germinal. Biopsia de hueso (1/junio): infiltración por linfoma de células grandes B. Inició quimioterapia R-CHOP. Paciente presentó neutropenia grave y fiebre, con foco infeccioso a nivel pulmonar, deterioro respiratorio y defunción. **Conclusiones:** la supervivencia global a 5 años de los pacientes con transformación de linfoma folicular a difuso de células grandes B es de aproximadamente 60%, comparado con 95% en aquellos pacientes con linfoma folicular sin progresión. El tratamiento de linfoma folicular con progresión a difuso de células grandes B incluye esquemas basados en rituximab (R-CHOP, R-CVP, R-FCM, R-bendamustina).

#### **467 Trastorno linfoproliferativo T-NK asociado con virus de Epstein Barr con comportamiento de leucemia agresiva de células NK. Reporte de un caso**

*E Tuna-Aguilar, R Terrazas-Marín, G Barrera-Lumbreras, I Galván-López, P Couary-Aguilera, E Guadarrama-Beltrán, C Lome-Maldonado*  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Objetivo:** comunicar el caso de un trastorno linfoproliferativo T/NK que evolucionó como leucemia agresiva de células NK. **Antecedentes:** las neoplasias de células natural killer (NK) son infrecuentes, se relacionan estrechamente con infección por virus de Epstein Barr (EBV). El aumento de células NK circulantes puede ir asociada con fenómenos



autoinmunes e infecciones virales que deben descartarse. El trastorno linfoproliferativo crónico NK, generalmente indolente, es una entidad provisional, caracterizada por incremento >6 meses de células NK sin causa identificable; la mediana de edad es de 60 años. Morfológicamente, son linfocitos grandes granulares (LGG) con inmunofenotipo NK (CD2+, CD3-, CD8-, CD16+, CD56+, CD57-, TCR-). Rara vez evolucionan a formas más agresivas. La leucemia agresiva NK afecta principalmente a jóvenes, la supervivencia es extremadamente corta (semana; suele ser quimiorresistente y debe tratarse con esquemas intensos como en leucemia aguda linfoblástica y alotrasplante). **Caso clínico:** mujer de 17 años; 2008: fiebre y pérdida de peso (10 kg), escalofríos y úlceras orales; tratamiento sintomático. Agosto de 2011: pápulas en extremidades inferiores evolutivas a vesículas que se impetiginizaron (asociadas con picadura de insectos), dolor óseo y epistaxis. Octubre de 2011 en hospital local: pancitopenia, hepatoesplenomegalia, ascitis y derrame pleural; aspirado de médula ósea (AMO): hemofagocitosis. Diciembre de 2011: esplenectomía y biopsia hepática. Enero de 2012: referida a INCMNSZ. Al ingreso: alopecia, hepatomegalia, dermatosis (máculas hiperocrómicas y centro atrófico en piernas), neurológicamente normal. Laboratorios: Hb 11.6 g/dL, leucocitos 12x10<sup>9</sup>/L, linfocitos totales: 8544/uL, plaquetas 341x10<sup>9</sup>/L. Frotis de sangre periférica: LLG, inmunofenotipo NK(CD3-, CD2+, CD16+, CD56+), punción lumbar sin infiltración. Biopsia de ganglio axilar: proceso linfoproliferativo T/NK asociado a EBV (CD56++, EBER++, TIA1++, CD3+), biopsia ósea: mismos marcadores. Biopsia de piel: eritema multiforme. Revisión bloques de parafina; biopsia

hepática: cirrosis hepática activa; bazo y ganglio: hemofagocitosis, hibridación *in situ* EBV positiva.; no se integró síndrome hemofagocítico (SHF). Ecocardiograma normal, se descartó otro proceso infeccioso o autoinmunitario que explicara linfocitosis NK y se diagnosticó leucemia agresiva de células NK; se inició quimioterapia (QT) de inducción con esquema Princess-Margaret. AMO posinducción: persistencia de infiltración, (CD56+, CD16+, CD3-). Por complicaciones serias se suspendió QT intensiva y se inició ciclosporina A. En octubre de 2012 falleció a causa de actividad de la enfermedad, neumonía y choque séptico. **Conclusiones:** este caso presentó un curso bifásico inicialmente como un trastorno linfoproliferativo crónico mixto T/NK asociado con EBV probablemente secundario a picadura de insectos, que tres años posteriores al inicio de los síntomas se comportó como una leucemia agresiva NK. Fue inusual la ausencia de SHF, a pesar de la hemofagocitosis. Los casos de leucemia agresiva NK requieren de tratamiento intensivo e aun así, la mortalidad es elevada.

#### 476 Deficiencia del factor XII. Reporte de un caso con manifestaciones hemorrágicas graves

*B Sánchez-Jara, B Hernández-Sánchez, E Jiménez-Hernández. A Berges-García. MA Martínez-Martell, AN Herver-Olivares, CA Bustamante-Reyes, PR Loza-Santiago, E Pedro-Matías*  
 Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.

**Objetivo:** describir el curso clínico de un paciente pediátrico con deficiencia del factor XII y eventos hemorrágicos graves. **Antecedentes:** el factor XII (FXII) activado desarrolla diversas funciones dentro del sistema hemostático, entre las que destaca ser acelerador del

sistema intrínseco de activación de la protrombina. La deficiencia de FXII o enfermedad de Hageman es una entidad rara; el diagnóstico suele ser casual, al encontrarse en los exámenes de coagulación un TTPa prolongado. Ésta es la causa más común de TPPa prolongado inesperado durante las pruebas prequirúrgicas. A pesar de que esta deficiencia genera *in vitro* retardo en la formación del coagulo, *in vivo* no suele producir trastornos de sangrado, siendo un padecimiento asintomático, incluso se ha asociado a eventos de trombosis.

**Caso clínico:** masculino de 7 años de edad. Presenta a los 3 años de edad sangrado de tubo digestivo bajo (STDB), ameritando hospitalización durante 8 días. A partir de los 4 años de edad cursa con epistaxis profusas, por encontrarle con TTPa prolongado, se le administra plasma fresco congelado (PFC). Tuvo internamientos subsecuentes por STDB y epistaxis. Sufre traumatismo craneoencefálico moderado en mayo de 2014, presentando hematoma en hemirostro izquierdo y la tomografía computada de cráneo con imagen de hematoma subdural, sin ameritar tratamiento quirúrgico, recibió transfusión de PFC. En junio de 2014 nuevamente presenta epistaxis profusa condicionando choque hipovolémico, ameritando manejo con cristaloides, transfusión de concentrado eritrocitario y PFC. En esa ocasión con datos de hemartrosis de rodilla y hombro izquierdos. En septiembre de 2014 presenta epistaxis que se trata con taponamiento anterior, a la revisión por el otorrinolaringólogo, detección de hemotimpano. En diciembre de 2014 se programa extracción de incisivos por servicio de maxilofacial, con dosis previa de FVII activado, con sangrado escaso subsecuente. Desde agosto de 2012, que se canalizó al paciente a nuestro servicio, se ha realizado



el siguiente abordaje diagnóstico: Hb 13.6 g/dL, Hto 40.9%, leucocitos 9200/uL, neutrofilos 4270/uL, plaquetas 405,000/uL. TP 14. s/1 s, TTPa 44. s/2 s, TT 23. s/2s, fibrinógeno 342 mg/dL, anticoagulante lúpico negativo. Retracción de cóagulo 62%, tiempo de sangrado 8 min. Factores de coagulación: FVIII 115 %, FIX 73%, FXI 81%, FXII 31%. FVW 95%, glicoproteínas plaquetarias: CD61: 99%, CD41a: 99%, CD42a: 98%, CD42b: 99%. Agregometría plaquetaria: ADP 78%, epinefrina 100%, ristocetina 70%, colágena: 100%. FXIII normal. Teniendo como única alteración en forma consistente la deficiencia del FXII. Actualmente se trata oportunamente al paciente con Factor VIIa, con lo que remiten adecuadamente los eventos de sangrado. **Conclusiones:** la deficiencia de Factor XII pudiera condicionar manifestaciones hemorrágicas graves.

**477 Hemofilia A y B adquirida en el debut de lupus eritematoso sistémico de inicio juvenil. Presentación de un caso y revisión de la literatura**

*B Sánchez-Jara, A Torres-Jimenez, E Solís-Vallejo, M Zeferino-Cruz, A Céspedes-Cruz, E Jiménez-Hernández, A Berges-García, AL Hernández-Moreno, MA Martínez-Martell, B Hernández-Sánchez, PR Loza-Santiago, E Pedro-Matías*  
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.

**Objetivo:** describir la presentación clínica de una paciente con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y hemofilia A y B adquirida, así como su respuesta al tratamiento. **Antecedentes:** la hemofilia adquirida (HA) es un trastorno hemorrágico poco común que se produce en pacientes sin antecedentes familiares de hemofilia y que se debe al desarrollo de

autoanticuerpos dirigidos contra el factor de la coagulación VIII (FVIII) o IX (FIX) endógenos. Su comportamiento es diferente a la hemofilia congénita, con predominio de hemorragia mucocutánea y con mayor riesgo de hemorragias espontáneas; las hemartrosis en la HA, a diferencia de la forma congénita, son poco comunes. Aproximadamente el 5.6% de los pacientes con HA se asocian con lupus eritematoso sistémico (LES). La HA da origen a un TTPa prolongado que no se corrige con la adición de plasma normal. El diagnóstico de laboratorio se confirma con el cuadro clínico y la determinación del nivel de FVIII o FIX disminuido, así como la detección de inhibidores dirigidos contra los factores VIII o IX, es mucho más frecuente en adultos que en niños y la tasa de mortalidad reportada varía del 9.7% al 33%. **Caso clínico:** femenino de 15 años de edad, cuadro clínico consistente en astenia, adinamia, artritis en articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales y distales, hasta 3 veces por semana, de predominio matutino, acompañadas de rigidez de una hora, sin aumento de volumen. Gingivorragia escasa posterior al aseo bucal, que cedía espontáneamente y equimosis en muslos. Quince días después presentó, durante el periodo menstrual, hiperpolimenorrea, fiebre y dolor abdominal, que ameritó ingreso hospitalario. Sus estudios de laboratorio: Hb 10 gr/dL, reticulocitos 0.14%, leucocitos 2400/uL, linfocitos 390/uL, neutrofilos 1000/uL plaquetas 46,000/uL; TP 28.4"/14", TTPa 64.2 s/30 s, anticardiolipinas IgG positivo alto, anticoagulante lúpico positivo, FVIII 0.36 %, inhibidores de FVIII 3.5 UB/mL, FIX 1.78%, inhibidores de FIX 1.7UB/mL, C3: 25.9 mg/dL, C4:5.4 mg/dL, ANA patrón moteado fino 1:320, antiDNAdc positivo. Se diagnosticó lupus eritematoso sistémico con

hemofilia A y B adquirida. Recibió pulsos de esteroide, posteriormente oral a 1 mg/kg/día y ciclofosfamida mensual, para las manifestaciones hemorrágicas factor VII activado y clormadinona. Tres meses después sus controles de laboratorios: TP 14 s, TTP61 s, C3 100 mg/dL, C4 12 mg/dL, ANA 1:160 moteado fino, FVIII 21 %, inhibidores de FVIII 1.5 UB/mL, FIX 26%, inhibidores de FIX 0.0 UB/mL, sin manifestaciones de sangrado. **Conclusiones:** en enfermedades autoinmunes, como LES, cuando el paciente se presenta con tendencia al sangrado y TTPa prolongado, debe sospecharse hemofilia adquirida. Un tratamiento agresivo y temprano mejora la supervivencia.

**478 Leucemia mielomonocítica crónica juvenil de curso indolente. Reporte de un caso y revisión de la literatura**

*B Sánchez-Jara, E Jiménez-Hernández, A Berges-García, AL Hernández-Moreno, MA Martínez-Martell, AN Herver Olivares, CA Bustamante-Reyes, B Hernández-Sánchez, PR Loza-Santiago, E Pedro-Matías*  
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.

**Objetivo:** describir la evolución de un paciente con leucemia mielomonocítica crónica juvenil (LMMCJ) de curso indolente y su respuesta al tratamiento. **Antecedentes:** la LMMCJ es una neoplasia mieloproliferativa de la infancia, caracterizada por la sobreproducción de granulocitos y monocitos resultante de activación continua del FEC-GM sobre receptores RAS/kinasa. Es un padecimiento infrecuente, reportada en 1.3 niños/millón/año. La edad media de diagnóstico es a los 2 años. Clínicamente se presenta con hepatoesplenomegalia, palidez y erupciones cutáneas; el curso clínico es variable: en un tercio

de los pacientes la enfermedad es rápidamente progresiva y mueren tempranamente; el 30% muestran evolución indolente, aunque pueden evolucionar a una enfermedad progresiva. El resto cursa con evolución intermedia. **Caso clínico:** masculino de 2.5 años, inicia en junio 2013 con fiebre e infección respiratoria alta, recibe tratamiento sintomático sin mejoría, aparición de pápulas en rostro, tronco y extremidades y aumento de volumen abdominal. La BH: Hb 10.4 g/dL, Hto 31.4%, leucocitos 48,560/uL, neutrófilos 10,600/uL, linfocitos 15,800/uL, monocitos 15,500/uL, eosinófilos 3,300/uL, mielocitos 480/u, promielocitos 960/uL, blastos 480/uL, plaquetas 92,000/uL. En julio de 2013 se inicia abordaje diagnóstico: AMO: celularidad aumentada+++, megacariocitos 3/campo, productores de plaquetas, con monocitosis y linfocitosis. US abdominal: hepatoesplenomegalia. Biopsia de piel: abundantes histiocitos, sin características de malignidad. Se descartó enfermedad por atesoramiento y hepatopatía. El paciente continuó con fiebre vespertina. Debido a su evolución se considera afección no hematológica primaria. Se mantuvo en vigilancia. En julio de 2014, por persistir con leucocitosis, se realizan nuevos estudios de extensión: BH (26/jun/2014) Hb 10 g/dL, Hto 31.1%, leucocitos 70,400/uL, neutrófilos 14,000/uL, linfocitos 9,800/uL, monocitos 43,400/uL, eosinófilos 1400/uL, promielocitos 700/uL, promonocitos 700/uL, plaquetas 59,000/uL. AMO 07/jul/2014: hiper celular+++ , con hiperplasia mieloide y monocítica, cambios mínimos de displasia en pseudo Peltger-Huet. Biopsia médula ósea 09/jul/2014: celularidad 70%, hiperplasia de series granulocítica y monocítica, relación mieloide:eritroide 4:1. Mielofibrosis reticulínica grado

2-3. FISH y cariotipo: 46XY, negativo para t(9:22) y alteraciones en el cromosoma 7. Análisis de mutaciones: NRAS en exón 1 y 2 no detectadas. Hb fetal 2.4%. Con las características clínicas y paraclínicas se concluye, a los 12 meses de evolución: leucemia mielomonocítica crónica juvenil, según criterios de la OMS. Se inicia manejo con 6-mercaptopurina y citarabina, con evolución favorable, resolución de la fiebre, desaparición de pápulas cutáneas y disminución progresiva en el tamaño del bazo. Su última BH: Hb 10, leucocitos 12,020/uL, neutrofilos 6500/uL, linfocitos 4200/uL, monocitos 1200/uL, eosinófilos 120/uL, plaquetas 252,000/uL. **Conclusiones:** el curso clínico indolente de la LMMCJ puede dificultar el diagnóstico de la enfermedad.

#### **479 Síndrome hemofagocítico reactivo respuesta al tratamiento con protocolo HLH04. Reporte de un caso y revisión de la literatura**

*E Jiménez-Hernández, B Sánchez-Jara, B Hernández-Sánchez, A Berges-García MA Martínez-Martell, AN Herver Olivares, PR Loza-Santiago, E Pedro-Matías*  
 Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.

**Objetivo:** describir la evolución de un paciente con síndrome hemofagocítico reactivo y su respuesta al tratamiento con el protocolo HLH-04. **Antecedentes:** el síndrome hemofagocítico reactivo (SHR) es una entidad heterogénea, caracterizada por activación patológica del sistema inmunitario; tiene una incidencia de 1-2 por cada millón de niños, puede presentarse de forma primaria (asociada con mutaciones genéticas) o secundaria (infecciones, neoplasias o enfermedades autoinmunitarias). El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, esplenomegalia, alteracio-

nes de la coagulación, disfunción hepática, trastornos neurológicos y falla orgánica múltiple. En los estudios paraclínicos se encuentran citopenias, hiperferritinemia, hemofagocitosis en médula ósea, hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia. En 2004, la Histiocyte Society modificó el tratamiento, incluyendo ciclosporina desde la inducción e hidrocortisona a la quimioterapia intratecal, con lo que ha mejorado el pronóstico, reportando una supervivencia global de 55% a 3 años. **Caso clínico:** masculino de 4 años de edad. Inició su padecimiento en marzo 2014 con otalgia derecha, tratándose con antimicrobiano durante 7 días, sin mejoría, agregándose fiebre de 38°C. Se realizó BH: Hb 10.5 g/dL, Hto 31.7%, leucocitos 4920/uL, neutrófilos 2200/uL, plaquetas 97,000/uL, bandas 27% y linfocitos atípicos. Se envía por probable leucemia aguda a CMN La Raza. A la exploración con adenopatías retroauriculares e inguinales, hepatoesplenomegalia y petequias diseminadas. Sus estudios de laboratorio: Hb 10 g/dL, Hto 29.8%, leucocitos 4690/uL, NA 2070/uL, plaquetas 69,000/uL, AST 139 U/L, ALT 96 U/L, colesterol 244 mg/dL, triglicéridos 233 mg/dL, DHL 4447 U/L, TP 1 s/13.s, TTPa 26. s/2 s, fibrinógeno 220 mg/dL, ferritina 6525 ng/mL. Panel viral positivo para Epstein Barr IgG Ag cápside 25.3. Aspirado de médula ósea: diluida, sin blastos ni células ajenas a la misma, con linfocitos activados y macrófagos vacuolados, compatible con proceso reactivo. Cursó con deterioro clínico gradual, con datos de dificultad respiratoria, ameritando intubación endotraqueal; presentó paro cardíaco que remitió a un ciclo de compresiones. Ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (30/03/14), y se inició protocolo HLH 2004, ante la sospecha de SHR, presentando mejoría significativa de sus

condiciones generales, reingresando a nuestro servicio (14/04/14). Completó inducción a la remisión, posterior a la cual, sin criterios de actividad clínica ni paraclínica, suspendiéndose continuación del protocolo HLH-04. Actualmente continúa en remisión, con Hb 13 g/dL, leucocitos 6200/uL, neutrofilos 3400/uL, plaquetas 325,000/uL, colesterol 85 mg/dL, triglicéridos 78 mg/dL, fibrinógeno 280 mg/dL, ferritina 335 ng/mL. **Conclusiones:** la mortalidad relacionada con el síndrome hemofagocítico reactivo es alta, por lo que se debe mantener un alto índice de sospecha e iniciar de forma temprana el tratamiento con quimioterapia y trasplante de médula ósea en casos primarios o refractarios.

#### **480 Xantomas y macrotrombocitopenia como manifestación de la sitosterolemia: reporte de un caso y revisión de la literatura**

*A Torres-Jiménez, B Sánchez Jara, E Solís-Vallejo, M Zeferino-Cruz, A Céspedes-Cruz, E Jiménez-Hernández, A Berges-García*  
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.

**Objetivo:** describir el cuadro clínico y las alteraciones hematológicas de un paciente con sitosterolemia. **Antecedentes:** la sitosterolemia es una enfermedad por atesoramiento, de presentación poco frecuente. Existen reportados en la bibliografía solamente 100 casos. La forma de herencia es autosómica recesiva y se caracteriza por concentraciones elevadas de fitosteroles con un ligero aumento en el colesterol en plasma. La causa de esta entidad es una mutación en los genes ABCG5 o ABCG8 del cromosoma 2p21, que codifican para dos transportadores intestinales denominados ABCG5 y ABCG8, que ayudan a prevenir la absorción de esteroides y promueven la excreción de

esteroides de plantas (sitosterol, campesterol, estigmasterol), impidiendo así su acumulación en la sangre y los tejidos. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de xantomas tendinosos con predominio a nivel rotuliano, plantar, Aquiles y los tendones extensores de la mano; aparecen en la infancia, con artralgias recurrentes o artritis de la rodilla y de tobillo que se atribuye a depósitos de sitosterol. Los estudios de laboratorio se caracterizan por anemia hemolítica no inmunitaria y macrotrombocitopenia, que son causadas por el aumento en plasma de los esteroides vegetales, así como concentraciones plasmáticas elevadas de fitosteroides que son típicamente mayores a 10mg/dL, de los cuales, el sitosterol es el principal. El tratamiento es a base de dieta baja en esterol y ezetimibe, que bloquea la absorción de esteroides. **Caso clínico:** masculino de 9 años de edad; desde los 3 años cursa con artralgias y aumento de volumen en rodillas y trombocitopenia (45,000/uL). Tiene antecedente de consanguinidad entre los padres. Al examen físico luce pálido; presenta en las rodillas las superficies de extensión de los codos y en el tendón de Aquiles aumento de volumen a expensas de lesiones nodulares subcutáneas de 2 a 3 cm, no dolorosas, de consistencia suave, sugestivos de xantomas tuberosos. Las pruebas de laboratorio mostraron: Hb 11,4 g/dL leucocitos 5,740/uL plaquetas 106,000/uL, volumen plaquetario 20 fL, reticulocitos 4.28%. La revisión del frotis de sangre periférica: estomatocitos +, esquistocitos + y plaquetas gigantes. Prueba de Coombs directo negativo, colesterol 223 mg/dL, triglicéridos 132 mg/dL. Basado en la macrotrombocitopenia, hemólisis, xantomas tuberosos, el colesterol y los triglicéridos moderadamente elevada; se establece el diagnóstico de sitosterolemia; el

tratamiento comienza con una dieta baja en fitosteroides y ezetimibe 10 mg/día. **Conclusiones:** la asociación de macrotrombocitopenia con alteraciones musculoesqueléticas, como artritis, artralgias o xantomas tendinosos puede ser consecuencia de sitosterolemia.

**488 Leucemia linfocítica crónica secundaria a inmunodeficiencia común variable. Reporte de un caso**  
*NB Vega-Tapia, MA Jiménez-Ochoa, F Sandoval-Hermosillo, C Borjas-Gutiérrez, OM Garcés-Ruiz*  
Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

**Objetivo:** describir el caso de una paciente con inmunodeficiencia común variable con granulomatosis sistémica que desarrolló leucemia linfocítica crónica; así como su abordaje diagnóstico y terapéutico. **Antecedentes:** la inmunodeficiencia común variable (IDCV) es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por concentraciones bajas de inmunoglobulinas séricas y la incapacidad de producir anticuerpos posteriores a la inmunización o la infección. Los pacientes con IDCV pueden desarrollar infecciones recurrentes, trastornos autoinmunitarios y granulomatosis sistémica. Así, se ha documentado la relación con el desarrollo de trastornos linfoproliferativos pocos reportes asociados con leucemia linfocítica crónica. **Caso clínico:** femenino de 57 años de edad, originaria y residente de Guadalajara, Jalisco, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, litiasis renal bajo tratamiento quirúrgico secundario a infecciones urinarias de repetición. Inició padecimiento en junio de 2013, con derrame pleural paraneumónico. Se realizó TAC toracoabdominal con hepato-esplenomegalia y adenopatías hiliares y retroperitoneales. En enero de 2014 se realizó biopsia

ganglionar con reporte de granulomas y se decidió iniciar tratamiento antifúngico por cuatro meses, aproximadamente. No hay mejoría y se agregan adenopatías axilares y cervicales. Se realizó tomografía de cuello, tórax, abdomen y pelvis con adenopatías cervicales, axilares e inguinales. Nueva biopsia ganglionar retroperitoneal y hepática con granulomas no caseificantes. En octubre de 2014 reportó cuenta anormal en linfocitos en citometría hemática con 12,610/uL. Se inició protocolo diagnóstico para probable leucemia linfocítica crónica. Se realizó aspirado y biopsia de hueso y toma de inmunofenotipo (CD10 40%; CD19 39%; CD20 43%; CD5 28%), perfil viral negativo (VHC, VHB, VHC, CMV, EBV); inmunoglobulinas séricas disminuidas (IgG 200 mg/dL; IgA 39 mg/dL; IgM 17 mg/dL, IgE 16 mg/dL). Beta 2 microglobulina 3.99 mg/dL; PCR para tuberculosis negativa. Se integra el diagnóstico de leucemia linfocítica crónica RAI 2, Binet B, secundaria a inmunodeficiencia común variable con granulomatosis sistémica. Se inició reposición con un ciclo de inmunoglobulina humana intravenosa dosis de 0.4 mg/kg/día. Posterior a reposición con inmunoglobulina, por su estado funcional (ECOG 2), inicio de tratamiento a base de quimioterapia con primer ciclo de ciclofosfamida, vincristina, prednisona (COP). **Conclusiones:** se describe el caso de una paciente con Inmunodeficiencia común variable, con enfermedad granulomatosa sistémica que desarrolló leucemia linfocítica crónica. Se sabe que los pacientes con IDCIV están en riesgo de desarrollar complicaciones malignas y no malignas, con una asociación de desarrollar trastornos linfoproliferativos de hasta más de 10-30% de los casos. Sin embargo, la asociación específica con leucemia linfocítica crónica en algunos reportes es menor de 5%.

#### 490 Linfoma linfoblástico T como presentación de una fase blástica de leucemia granulocítica crónica

*U Valencia-Rocha, E Tuna, D Montante-Montes de Oca, E Salas-Torrez*  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Objetivo:** comunicar un caso infrecuente de LMC FB manifestada por un linfoma linfoblástico T. **Antecedentes:** la fase blástica (FB) de la leucemia mieloide crónica (LMC) se define, según la OMS 2008, como la presencia de >20% de blastos en sangre periférica (SP), médula ósea (MO) o infiltrados extramedulares. La LMC progresa a fases avanzadas en una tasa de 1 a 1.5% por año, rara vez la FB puede presentarse sin antecedentes claros de una fase crónica (FC). La FB mieloide ocurre en 50-60%, mientras que la linfoide se presenta en 20-30%, y 15-20% de los casos tienen fenotipo indiferenciado. Del fenotipo linfoide, la mayoría de los casos son de precursores B. **Caso clínico:** hombre de 21 años, previamente sano. Inició su padecimiento actual en diciembre de 2014, con fiebre, adenopatías en cuello, axilas e ingles y esplenomegalia. En citología hemática de ingreso con Hb 7.7 g/dL, VGM 86 fL, HCM 27 pg, ADE 18%, leucocitos 46,000/uL blastos: 2%, bandas: 3%, metamielocitos: 50%, mielocitos: 3%, promielocitos: 3%, plaquetas 122, creatinina 4.2 mg/dL, ácido úrico 16.3 mg/dL, fósforo 6.9mg/dL y DHL 854U/L. Se estableció el diagnóstico de lisis tumoral e inició manejo con hemodiálisis, alopurinol e hidratación. Como parte de su abordaje se realizó aspirado de médula ósea compatible con una LMC en fase crónica con FISH positivo para t(9;22). Biopsia de ganglio cervical reportó: linfoma linfoblástico de células T inmunohistoquímica CD3+, CD5+, CD 34+, TdT +, CD 20 -, CD 117-, MPO- y Ki67 90%.

Se diagnosticó LMC-FB por la presencia de un linfoma linfoblástico T, sin evidencia de blastos en MO o SP. Actualmente, el paciente se encuentra con imatinib 600 mg al día y quimioterapia con el esquema HOP0612. **Conclusiones:** Este es un caso único en la institución y a nivel mundial, uno de los pocos casos reportados de linfoma linfoblástico T en LMC catalogado como CB. Es posible encontrar crisis blásticas sin evidencia de blastos en SP o MO. Idealmente se debería realizar FISH para t(9;22) en el ganglio infiltrado. Es indispensable descartar la presencia de linfomas linfoblásticos en pacientes con LMC y adenopatías. La presencia de FB extramedular puede preceder a la infiltración medular.

#### 497 Presentación atípica de reacción transfusional hemolítica aguda

*JG Ríos-Contreras, SA Sánchez-Guerrero, OG López-Navarro, S Barragán-Montes, JR Labardini-Méndez*  
 Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

**Objetivo:** comunicación de un caso con cuadro clínico atípico de reacción transfusional hemolítica aguda. **Antecedentes:** las reacciones hemolíticas transfusionales agudas (RHTA) ocurren dentro de 24 horas posteriores a transfusión, la gran mayoría con sangre total, concentrado eritrocitario. Con incidencia de 1:12,000 y mortalidad de 1:1,800,000 transfusiones. Los síntomas neurológicos puros son <1%. **Caso clínico:** masculino de 55 años, diagnóstico de 3 meses de LLC/LLP en EUA, referido a México para tratamiento. Antecedente de exposición a mielotóxicos. Transfusión de 3 CE y 1 AP en otro hospital una semana previa a su ingreso. Ingresado por pancitopenia, neutropenia febril, neumonía, sepsis severa y falla car-



diaca de alto gasto con Hb de 4.5 g/dl (disminuyendo a 2.3 g/dl). Se solicitan hemoderivados y durante el manejo del estudio de rutina se encuentra en el paciente un rastreo de anticuerpos positivo con un autotestigo positivo, Coombs directo positivo 1:64, mezcla de probables aloanticuerpos y autoanticuerpos, probabilidad de mezcla de anticuerpos irregulares (anti-E, anti-Fya, anti-Jkb), autoanticuerpo probable auto anti-E, aloanticuerpos (anti-Fya, anti-Jkb), fenotipo de paciente sin posibilidad de obtenerse por doble población (por transfusiones previas y reacción transfusional). Se decide transfundir sólo bajo riesgo cardiopulmonar, con unidades menos incompatibles que se encontraron con fenotipo de 1ª unidad transfundida R1/R1, Fya negativo, Jkb positivo, sin evidencia de reacción transfusional; al día siguiente, 2ª unidad transfundida con fenotipo R1/R1, Fya positivo, Jkb negativo, cursando a las 2 horas posteriores con deterioro neurológico asociado con hipercapnia de 84mmHg (con TAC normal), acidosis mixta de predominio respiratorio severa con pH 6.8, con anion gap elevado, lactato 10mmol/L, ameritando VMA sin otros síntomas asociados. Laboratorios de control con PFH con hiperbilirrubinemia de 3.9 mg/dL, BD 2.5 mg/dL, AST 3726 UI/L, ALT 1698 UI/L, DHL 13 090 mg/dL, PFR con creatinina 1.51 mg/dL y BUN 42 mg/dL, electrolitos con hipercalemia de 6.1 mEq/L, BH con Hgb y Hto en ascenso con 5.0 g/dL y 14.3%, respectivamente. Frotis de sangre periférica con dacriocitos y equinocitos. Por gravedad del paciente, familiares deciden voluntad anticipada por asentimiento, fallecido al siguiente día de evento probable de reacción transfusional hemolítica aguda con manifestación neurológica sin otro síndrome clínico típico asociado. No se pudo continuar con estudio del paciente

por decisión familiar. **Conclusiones:** en este paciente se pudo enmascarar cuadro de reacción transfusional por estado de gravedad por sepsis, probablemente debido también al mal manejo en transfusiones fuera del hospital. En RHTA, aunque raras, es indispensable reconocer síntomas para un manejo rápido y adecuado para disminuir complicaciones y mortalidad.

#### **499 Desorden linfoproliferativo postrasplante monomórfico tipo difuso de células grandes B**

*IK Lastra-German, A Hernández-Company, C Rodas-Díaz, C Agreda-Vásquez*

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Objetivo:** determinar el manejo apropiado, considerando el riesgo de exacerbación de la infección por virus de hepatitis C con las implicaciones a largo plazo. Antecedentes: los desórdenes linfoproliferativos postrasplante son proliferaciones linfoides o plasmocíticas, consecuencia de la inmunosupresión en un receptor de órgano sólido o médula ósea. En las series reportadas constituyen una complicación poco común, entre 3 a 10%. Se caracterizan por tener un comportamiento heterogéneo y resultados clínicos variables, siendo predominantemente extraganglionares, con alto grado de malignidad, curso agresivo y mortalidad > al 50%. **Caso clínico:** se trata de una paciente femenina de 50 años, con antecedentes de cirrosis hepática por VHC (Genotipo 1b, CHILD A, MELD 11) en noviembre del 2012, asociada con hipertensión portal no hemorrágica y carcinoma hepatocelular en 2013, sometida a quimioembolización en agosto y diciembre de 2013. Por respuesta completa ingresó a protocolo de trasplante con carga viral para VHC

69 481 copias, que se efectuó sin complicaciones en abril del 2014, con tratamiento inmunosupresor actual: tacrolimus: 5 mg/12 horas, micofenolato mofetilo: 500 mg/12 horas y prednisona: 20 mg/24 horas. El 30 de agosto acudió a urgencias por prurito, fiebre, ictericia, coluria y acolia. A su ingreso con leucocitos 4.6 x 10<sup>9</sup>/L, neutrófilos 82.9% (totales 3.7 x 10<sup>9</sup>/L), linfocitos 9.4%, monocitos 7.3%, hemoglobina 12.9 g/dL, plaquetas 95.000 x 10<sup>9</sup>/L, bilirrubina total 3.08 mg/dL, bilirrubina directa 2.15 mg/dL, ALT 502 UI/L, AST 193 UI/L, fosfatasa alcalina 621 UI/L, GGT 469 UI/L, glucosa 172 mg/dL. Exámenes de gabinete: ultrasonido de abdomen con vía biliar intrahepática dilatada de predominio izquierdo y bazo con 344 cc de volumen. Colangiografía con lesión predominantemente en segmento I, que mide 52 x 45 mm, hipointensa en T1 e isointensa en T2, discretamente heterogénea, realce anular tardío con grosor de hasta 8 mm, arteria hepática completamente englobada en la lesión. Tomografía de abdomen: adenopatías en espacio hepatogástrico sin descartar infiltración tumoral. Se realizó biopsia percutánea de lesión con reporte de desorden linfoproliferativo postrasplante monomórfico tipo linfoma difuso de células grandes B de origen posgerminal asociado con infección por virus Epstein barr (CD20+, MUM1+, CD10-, BCL6-, CD3-, CD56-, BCL2+, LMP1-, Eber+, Ki67 70%) Inició quimioterapia con esquema R-CHOP, presentando enfermedad estable post 4 ciclo, confirmada por tomografía (disminución del 37% en su diámetro AP). **Conclusiones:** el tratamiento en este caso consistió en reducción de la inmunosupresión, quimioterapia combinada con rituximab con monitoreo estricto de transaminasas, bilirrubinas y carga viral.



#### 544 Síndrome de Gardner-Diamond. Reporte de un caso

*M Audelo-Guzmán, U Pérez-Lozano, JL Ruiz-Ovalle, JA Limón-Flores, RD Lobato-Tolama*

Hospital de Especialidades de Puebla, UMAE, IMSS, Puebla, México.

**Introducción:** púrpura psicógena (síndrome de Gardner-Diamond, sensibilización autoeritrocitaria, síndrome de púrpura dolorosa) es un cuadro clínico poco frecuente y mal entendido de las lesiones equimóticas dolorosas inexplicables, sobre todo en las extremidades o en la cara. Este trastorno se presenta principalmente en mujeres caucásicas con estrés emocional o una o más enfermedades mentales concomitantes. Es la entidad responsable de los episodios denunciados como estigmas religiosos. **Objetivo:** describir la evolución de una paciente con síndrome hemorrágico y purpúrico sin coagulopatía. **Material y método:** adolescente con antecedente de cefalea migrañosa tratada con antimicrobianos y antidepresivos. Cuadro de 6 meses de evolución con equimosis en extremidades superiores, cuero cabelludo, frente y región dorso lumbar sin traumatismo previo, epistaxis, gingivorragia, con remisiones espontáneas en forma parcial y exacerbación ante estrés psicosocial, sin mejoría con el uso de plasma fresco a dosis terapéuticas. Biometría normal TP 11 seg, TTPa 33 seg, TS 1:30 min, TT 16.8 seg, fibrinógeno 243, BT 0.8, DHL 213 U/L. Factores VIII, IX, XIII, VW normales, agregometría plaquetaria normal, factor reumatoide < 9.88 UI/mL, Anticuerpos antinucleares negativos, anticuerpos citoplasma de neutrófilos MPO 1.16 UI/mL, PR3 1.53 UI/mL, anticardiolipinas negativo, anticuerpos anti-DNA negativos, anticoagulante lúpico negativo. **Resultados:** se realizó prueba para autosensibilización eritrocitaria: inyección intradérmica en antebrazo

de 0.5 cm<sup>3</sup> de eritrocitos autólogos lavados y un control en antebrazo contralateral 0.5 cm<sup>3</sup> de solución salina. 10 horas después presentó equimosis en la periferia del sitio de inyección de eritrocitos, la segunda fase de la prueba se inyectaron las membranas eritrocitarias en un brazo y hemoglobina libre en el otro, 4 horas más tarde de equimosis alrededor del sitio de infiltración, más evidente en el lado de la inyección de hemoglobina libre. Se descartó coagulopatía y se inició tratamiento con micofenolato y prednisona; 1 mes después tuvo cefalea, disminución de la agudeza visual y equimosis, suspendiéndose tratamiento e iniciando rituximab 1 gr cada 15 días, recibiendo 3 dosis. 20 días después cursó con pérdida del estado de alerta y crisis convulsivas con hemorragia en mucosa oral, TAC de cráneo normal, evolucionando a estatus epiléptico que culmina en paro cardiovascular no reversible a maniobras de resucitación. **Conclusiones:** el SGD es una enfermedad autoinmunitaria con incidencia muy baja; los episodios recurrentes de dolor y equimosis espontáneos son precipitados por estrés emocional. Numerosos fármacos se han utilizado sin demostrar ser benéficos en el control de la enfermedad.

#### 546 Linfoma de células T con recaída a tallo cerebral, después de autotrasplante. Reporte de un caso

*G Sarmiento-Candelaria, U Pérez-Lozano, JL Ruiz-Ovalle, JA Limón-Flores, RD Lobato-Tolama*

Hospital de Especialidades de Puebla, UMAE, IMSS, Puebla, México.

**Introducción:** las recaídas a sistema nervioso central en los linfomas no Hodgkin y de células T son muy raras, encontrando en la bibliografía sólo reporte de casos. **Objetivo:** describir un caso de recaída a bulbo raquídeo de linfoma de células T después de autotrasplante. **Material**

**y método:** mujer de 27 años de edad con evolución de un mes con tos, se agrega disnea, se detecta tumor en mediastino, con reporte histopatológico de linfoma de células T, etapa clínica IVB, logró remisión completa con 4 ciclos de HyperCVAD y al finalizar se somete a trasplante autólogo con una supervivencia libre de enfermedad de 5 años. **Resultados:** inició con parestias en miembro pélvico derecho y disminución de la fuerza en miembro torácico derecho, con evolución tórpida, le fue realizada punción lumbar con reporte citológico 10 a 20 células linfoides con atipia por campo, RM engrosamiento y heterogeneidad en médula cervical, PET-SCAN con reporte de engrosamiento y heterogeneidad a nivel cervical, hipermetabolismo en el bazo, en ganglios inguinales derecho. Citometría de flujo de LCR con una población de linfocitos CD3 y CD5 positivos. Recibió quimioterapia FLAG, evolucionó con deterioro neurológico caracterizado por nivel sensitivo en C4, cuadriparesia, hiperreflexia: mielopatía cervical alta, pérdida del automatismo ventilatorio, por lo que se realiza intubación electiva. **Conclusiones:** los linfomas de estirpe T tienen baja frecuencia, la recaída a tallo cerebral como sitio primario posterior a cinco años de trasplante es un evento no reportado en la bibliografía internacional.

#### 552 Anemia hemolítica autoinmune como síndrome paraneoplásico en linfoma difuso primario del sistema nervioso central

*M Aguilar-Rodríguez, AF, Ramírez-Ibargüen S Rivas-Vera*

Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

**Objetivo:** comunicar un caso clínico de anemia hemolítica autoinmunitaria (AHA) secundaria a LNH primario del Sistema Nervioso Central con resolución del cuadro hemolítico al tratamiento.

**Antecedentes:** el linfoma difuso primario del Sistema Nervioso Central (LDPSNC) es una forma rara de linfoma no Hodgkin (LNH), se presenta en el 2.2% de todos los de SNC, hasta el 95% de éstos corresponden a células B. La mayoría de los LDPSNC son esporádicos, el diagnóstico es un desafío clínico debido a la dificultad de la interpretación de estudios de imagen y a la respuesta a los esteroides; la autoinmunidad paraneoplásica es rara y la anemia hemolítica es la forma más común en neoplasias hematológicas, presentándose en 16-32% de los pacientes. **Caso clínico:** femenino de 52 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia, acudió por síntomas neurológicos de 12 días de evolución con ataxia, mareos, cefalea, pérdida de peso e hiporexia, a su ingreso alerta, orientada, nistagmo horizontal-rotatorio derecho, cardiopulmonar y abdominal asintomáticos, no adenomegalias. Se realizó IRM, encéfalo con lesión paquimeníngea pontocerebelosa derecha y lesiones leptomeníngeas cerebelosas, posible lesión metastásica sin descartar linfoma. A su ingreso con exámenes de laboratorio Leu 9K/uL, Hb 7.9 g/dL, Plt 258K/uL, BT 4.6 mg BD 0.9 mg/dL BI 3.7 mg/dL, DHL 277 U/L, Glu 161 mg/dL, resto en valores normales, ingresó a cargo de Oncología médica, se decidió transfusión con descenso de la Hb a 7 g/dL, posteriormente con incompatibilidad sanguínea en las pruebas cruzadas, encontrando Ac irregulares fríos. Se inició manejo con rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 dosis; tuvo deterioro neurológico por hipertensión intracraneana y exacerbación de la anemia con Hb de 5.9 g/dL, se tomó biopsia por neuronavegación con resultado de un linfoma difuso de células grandes B centro germinal, por lo que ingresó al servicio de Hematología.

Se inicia manejo con dosis altas de dexametasona y se decidió inicio de radioterapia con dosis total de 45 Gy en 25 sesiones. Se identificaron Ac anti-Duffy, Anti-Kid b, Anti-E y Anti Jsb, por lo que se decidió no transfundir, se inició radioterapia con incremento de la Hb gradual y mejoría de la función neurológica, última Hb documentada de 14g/dL, y se decidió complementar quimioterapia con dosis altas de metotrexato. **Conclusiones:** la autoinmunidad paraneoplásica representada por la AHA tiene resolución al recibir el tratamiento para la enfermedad de base, en un inicio sólo tratada con Ac monoclonales; hasta tener diagnóstico definitivo y complementar el tratamiento con radioterapia se logró resolución de la anemia.

### 553 Pénfigo paraneoplásico como presentación clínica de leucemia linfocítica crónica. Reporte de un caso

RA Martínez-Hernández

Hospital Regional de Alta Especialidad. Ciudad Victoria Bicentenario.

**Objetivo:** describir la presentación clínica de pénfigo paraneoplásico y la efectividad del tratamiento de la enfermedad de base. **Antecedentes:** el pénfigo paraneoplásico es una afección de origen autoinmunitario, caracterizada por lesiones mucocutáneas bulosas que en su mayoría presentan datos clínicos e histopatológicos similares a los del pénfigo vulgar. Se ha relacionado más frecuentemente con neoplasias de origen linfoproliferativo. A menudo presenta alta morbilidad y mortalidad y el tratamiento de la enfermedad de base y su control están indicados para obtener mejor respuesta del trastorno inmunológico. **Caso clínico:** paciente masculino de 47 años de edad, sin enfermedad previa, quien acudió a valoración por 6 semanas de evolución con

lesiones ulceradas en cavidad oral y labios, dolorosas, con dificultad para la ingesta de alimentos y pérdida ponderal de 15 kg; inicialmente recibió tratamiento con un ciclo de esteroides con mejoría parcial. Debido a la persistencia de la enfermedad se detectó leucocitosis linfocítica 45,810 leucocitos/uL, de los que 84% linfocitos, deshidrogenasa láctica 385, sin citopenias, por lo que es enviado a Hematología. Clínicamente con lesiones bulosas y ulceradas en cara, labios, brazos y tronco, cavidad oral con ulceración severa en paladar y lengua, adenopatía cervical bilateral y esplenomegalia grado 2; en frotis de sangre periférica se observó la presencia de linfocitos maduros, células de Grumpecht y se confirmó con inmunofenotipo por citometría de flujo el diagnóstico de leucemia linfocítica crónica. Se continuó con nuevo ciclo de esteroides (prednisona 1 mg/kg) por 3 semanas con respuesta parcial, por lo que se decide iniciar quimioterapia con esquema RFC (rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> día 1, ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> día 1, fludarabina 40 mg/m<sup>2</sup> por día VO por 3 días, además de continuar un curso de esteroides a base de prednisona 1 mg/kg por 4 semanas. Posterior al primer ciclo se observó mejoría importante de lesiones en piel y mucosas con epitelización y respuesta hematológica, por lo que se inició descenso en la dosis de prednisona hasta suspender y se continuó RFC por 4 ciclos. Posterior a 4 ciclos, con remisión clínica y paraclínica con enfermedad mínima residual en médula ósea negativa y en último seguimiento a 10 meses asintomático y sin datos indirectos de recidiva de enfermedad. **Conclusiones:** el pénfigo paraneoplásico en un síndrome multiorgánico autoinmunitario y la presencia de pénfigo vulgar refractario debe hacer sospechar un origen linfoproliferativo.

El tratamiento de la enfermedad de base es necesaria en la mayoría de los casos para controlar la manifestación autoinmunitaria.

**554 Púrpura trombocitopénica trombótica secundaria a linfoma TNK; asociación poco frecuente. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía**

*JM Velázquez-Figueroa*

Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

**Objetivo:** reportar el caso masculino de 45 años de edad con diagnóstico de linfoma T/NK que desarrolló púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), causa poco frecuente. **Antecedentes:** la anemia hemolítica microangiopática es definida como destrucción de los eritrocitos al pasar por las arteriolas y otros vasos pequeños. La PTT es un tipo de microangiopatía trombótica que se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y trombosis microvascular que conduce a lesiones variables del SNC, riñones y otros órganos; se asocia con frecuencia a deficiencia adquirida (autoinmunitaria) de ADAMTS13. Las microangiopatías trombóticas se asocian a causas secundarias: fármacos, enfermedades reumatólogicas, cirugía, infecciones, posterior al trasplante de células madres y cáncer. **Caso clínico:** hombre de 45 años de edad, antecedentes de importancia: tabaquismo. Inició su padecimiento 7 meses previos a su ingreso con hiperemia faríngea, odinofagia y dolor en la región centro facial, tuvo fiebre cuantificada hasta 39°C, diaforesis y pérdida de peso de aproximadamente 10 kilos en 7 meses. Ingresó al servicio de Atención Inmediata por choque hipovolémico grado IV, evidenciado por hematemesis, melena y hemorragia activa de lesión del paladar. A su ingreso a

UCI en estado de paro se inició RCP avanzado, saliendo al primer ciclo con taquicardia sinusal. Se remitió estado de choque hemodinámico, respiratorio, por lo que se egresó a piso de Hematología a los 10 días de su ingreso. Exploración física: lesión en paladar duro y blando de aproximadamente 3 cm en su diámetro longitudinal, bordes eritematosos, se observó comunicación a cavidad nasal. Exámenes de laboratorio DHL elevada (239 U/L), Cr 2.3, BUN 70, BT 3, BI 2.1, Bd 0.9. Biopsia de paladar: linfoma T/NK, sialometaplasia necrosante, IHQ: CD3, CD56, perforina, granzima B: positivos, EBER: positivo, CD20, CD30: negativos. PET con aumento anormal del metabolismo en el paladar duro y blando con SUV máx 16. Inicialmente se colocó gastrostomía, se propuso RT y la QT pendiente por la hiperbilirrubinemia. Hace 48 horas con alteraciones neurológicas (delirium) y fiebre asociados con datos de hemólisis y trombocitopenia con coombs directo negativo y frotis sanguíneo en promedio 3 esquistocitos por campo; se confirmó el diagnóstico de PTT, se realizaron plasmaferesis; sin embargo, desarrolló choque séptico y falleció. **Conclusiones:** la PTT es un anemia hemolítica microangiopática que entre sus causas es más frecuentes de neoplasias sólidas metastásicas: estómago, próstata y mama; es poco frecuente la asociación con linfoma no Hodgkin. El tratamiento debe ser oportuno con plasmaferesis; sin embargo, alto riesgo de complicaciones.

**557 Neoplasia de células dendríticas blásticas plasmocitoides; una entidad con escasa descripción en México. Reporte de tres casos en una institución**

*D Lacayo-Leñero, GP Agreda-Vásquez, C Lome-Maldonado, L Viramontes-Aguilar*

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Introducción:** la neoplasia de células dendríticas blásticas plasmocitoides (NCDBP) es una afección agresiva y poco frecuente, cuya principal manifestación es la afección cutánea en forma de nódulos con o sin afección de la médula ósea, ganglios linfáticos y diseminación leucémica. Fue descrita por primera vez en 1995 como leucemia de células NK agranular1. En 2008, posterior a la confirmación de ser derivado de las células dendríticas plasmocitoides, la OMS la catalogó como NCDPB. En México existe poca información sobre la presentación de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides con sólo dos reportes de caso previos. **Objetivo:** realizar la descripción de la serie institucional de los casos catalogados como NCDBP. **Material y método:** revisión de expedientes de los casos catalogados como NCDBP en el periodo 2004-2015. **Resultados:** nosotros describimos 3 pacientes con NCDBP. Dos del sexo masculino y 1 del sexo femenino. La mediana de edad fue de 42 años (25-55). Se reportó afección cutánea en los 3 casos. Los 3 presentaron afección a médula ósea. Un caso presentó afección a Sistema Nervioso Central y dos presentaron afección ganglionar. En la presentación inicial los 3 pacientes cursaron con DHL elevada con una mediana de 1013 (208-1455). La mediana de hemoglobina fue de 11.9 g/dL (8.4-14.5), de leucocitos 4900/uL (2700-9100) de neutrófilos totales de 2565/uL (735-5278). Ningún paciente presentó falla renal al momento del diagnóstico con mediana de creatinina de 0.7 mg/dL (0.65-0.9). Ningún paciente cursó con hiperuricemia ni con síndrome de lisis tumoral al diagnóstico. Dos pacientes presentaron

alteración leve de pruebas de funcionamiento hepático al momento del diagnóstico con mediana de BT 0.72 (0.35-1.98), ALT 46 (12-97), AST 24 (17-108), FA 138 (45-165). Ningún paciente presentó alteración en tiempos de coagulación. La mediana de esquemas de quimioterapia utilizados fue de 4 (2-9). Los 3 casos lograron una respuesta parcial o completa durante la inducción. La mediana de supervivencia libre de progresión durante la inducción fue de 2 meses (2-3). El desenlace fue fatal en los 3 casos. La mediana de supervivencia global fue de 18 meses (1-28 meses). **Conclusiones:** la NCDBP constituye una entidad de presentación muy infrecuente con un curso heterogéneo por el que estudios descriptivos ayudarán a comprender mejor la enfermedad y en un futuro a la creación de estrategias pronósticas y terapéuticas de la misma. Se presenta en este trabajo la descripción clínica y patológica de los pacientes con NCDBP en nuestra institución. Se requieren más reportes para ampliar las características de los pacientes con esta enfermedad.

**559 Metahemoglobinemia en un paciente pediátrico. Reporte de un caso y revisión de la literatura**  
*YS García-López, AM Moreno-González, L Velázquez-Marmolejo, ID Castillo-Martínez*  
 Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**Objetivo:** comunicar el caso de un paciente con metahemoglobinemia congénita, que constituye una causa infrecuente de cianosis. **Antecedentes:** la metahemoglobina es un tipo de hemoglobina incapaz de unir O<sub>2</sub>, generando hipoxia. **Caso clínico:** paciente masculino de 3 años con antecedentes familiares paternos de cianosis, con cianosis desde el nacimiento, no progresiva, sin exposición a tóxi-

cos, acompañado de diaforesis y fatiga al llanto. Valorado por Cardiología, descartando cardiopatía estructural. Se realiza gasometría, encontrando metahemoglobina elevada. Gasometría: Hb 12.2, SO<sub>2</sub> 77.8% MetHb 10.4% PH 7.43 PO<sub>2</sub> 77.2 PCO<sub>2</sub> 29.2 HCO<sub>3</sub> 19.4. Gasometría padre: Hb 14.6 SO<sub>2</sub> 84.3% MetHb 8.4% PH 7.45 PO<sub>2</sub> 78.1 PCO<sub>2</sub> 24.3 HCO<sub>3</sub> 16.9. Gasometría madre: Hb 12.1 SO<sub>2</sub> 54.7% MetHb 1.4% PH 7.37 PO<sub>2</sub> 82 PCO<sub>2</sub> 28.8 HCO<sub>3</sub> 16.4. Biometría hemática: Hb 11.5 Hto 34.8 VCM 92.1 HCM 30.5 CHCM 33.2 ADE 13.9. Retis 0.8% Pla 311,000 vpm 7.1 Leu 5700 N 50% L 38% mono 10% eo 2% NT 2850. Electroforesis de Hb: HbA 84.7% HbF 4.2% HbA<sub>2</sub> 3.9% Hb anormal 1.7% y 5.5% con migración posterior a HbA<sub>2</sub>. El paciente inició tratamiento con ácido ascórbico 1 gr/día. **Conclusiones:** la metahemoglobinemia es una causa rara de cianosis importante en niños, debe tomarse en cuenta en el diagnóstico diferencial y se debe estar familiarizado con sus posibles causas y su tratamiento. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y deben descartarse otras entidades que provocan cianosis, como enfermedades respiratorias y cardiopatías congénitas cianóticas. En este paciente se detectaron hemoglobinas anormales, que están pendientes de identificar. La cianosis puede ser tratada con ácido ascórbico 200-500 mg/día, que reduce directamente la metahemoglobinemia. Sin embargo, hay que tener en cuenta las complicaciones a largo plazo que causa este medicamento.

**562 Linfoma no Hodgkin de células T hepatoesplénico**  
*S Pulido-Sánchez*  
 Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, DF.

**Objetivo:** reporte de variedad de linfoma de células T con incidencia

rara en pediatría. **Antecedentes:** el linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) es una forma poco común de linfoma periférico de células T y más raro aún en niños. Varios estudios describen esta rara enfermedad de leucemia-linfoma, caracterizada por reordenamientos de células T y participación voluminosa de bazo o hígado, asociada con un mal pronóstico sin importar tratamiento. **Caso clínico:** masculino de 8 años de edad, con historia de ictericia y palidez de 3 meses de evolución. Ingresó al servicio de urgencias por presentar síndrome icterico y anemia. A la exploración física ictericia, sin conglomerados ganglionares palpables, tórax sin compromiso, precordio hiperdinámico, soplo sistólico grado II, abdomen blando depresible, peristalsis normal, borde hepático 3 cm por debajo del borde costal, polo esplénico inferior a 2 cm por debajo del borde costal. Se documentó anemia normocítica normocromica con Hb 110/3uL, reticulocitos 1.5%. También presentó tiempos de coagulación prolongados TP 14.8 s, TTP 50.4 s, INR 1.32. Coombs directo negativo. Bilirrubinas total 3.92 mg/dL, bilirrubina indirecta 3.73 mg/dL, ALT 130 U/L, AST 148 U/L, DHL 713 U/L. Aspirado de médula ósea. Celularidad heterogénea, megacariocitos escasos, maduros, productores de plaquetas, serie mieloide con adecuada maduración, serie eritroide con adecuada maduración y diferenciación, no se observaron cambios megaloblásticos, sin células ajenas a médula ósea. Se realizó biopsia de hígado/bazo que reportó linfoma T CD3+, CD4 positivo, GRANZIMA POSITIVO +: compatible con linfoma hepatoesplénico/ hemosiderosis grado III OMS. **Conclusiones:** en la población pediátrica, la incidencia de linfoma no Hodgkin hepatoesplénico es baja, reportándose de mal pronóstico, con una sobrevida



a 10 meses y un año después de realizado el diagnóstico. El diagnóstico en esta enfermedad es muy importante al ser un linfoma con síntomas inespecíficos y baja incidencia en población general y más en edad pediátrica.

### 563 Respuesta al tratamiento con vincristina en dos pacientes con fenómeno de Kassabach Merrit (FKM) secundarios a hemangioendoteloma kaposiforme (HEK)

*E Fernández-Sánchez, NC López-Santiago, RA Paredes-Aguilera, ML González-Pedroza, AC Monsiváis-Orozco, D Goldbard-Rochman, MC Tavera-González*  
 Instituto Nacional de Pediatría, México, DF.

**Objetivo:** se comunican dos casos de HEK resistentes a prednisona, con vincristina como segunda línea, demostrando efectividad con reducción del tamaño y remisión del FKM. **Antecedentes:** el hemangioendoteloma kaposiforme es una tumoración vascular rara, de patogenia desconocida, afectando principalmente piel y tejidos blandos, con incidencia de 0.07/100,000 niños por año. El fenómeno de Kassabach Merrit se presenta como complicación en 70% en HEK, con mortalidad entre 12-24%. Clínicamente es una tumoración subcutánea sobre elevada purpúrica, ocasionalmente afectando sitios que pueden poner en riesgo la vida. El FKM se caracteriza por trombocitopenia y coagulopatía por consumo. El manejo inicial es resección, en tumores no resecables se recomienda prednisona 2 mg/kg/día y como segunda línea, vincristina, sirolimus, interferón y ticlopidina. **Casos clínicos:** caso 1: masculino de 3 meses de edad, inició a los 15 días de vida con incremento de volumen progresivo submandibular izquierdo violáceo, acudió por

dificultad respiratoria, petequias generalizadas, trombocitopenia y coagulopatía, manejo inicial transfusional. Presentó deterioro ventilatorio por obstrucción del 25% de la vía aérea, requiriendo ventilación mecánica, iniciándose prednisona 4 mg/kg/día y propanolol, se inició vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup> semanal, logrando a la 6ª semana de tratamiento reducción del 50% de la lesión, tolerando extubación a la 8ª semana, completando 12 dosis. Caso 2: femenino de 3 meses de edad, al nacimiento con lesión violácea en muslo izquierdo, acude a los 2 meses por incremento de la lesión, observándose anemia, trombocitopenia, coagulopatía y sangrado en sitio de inserción de catéter, iniciando manejo transfusional, prednisona a 2 mg/kg/día y propanolol, sin mejoría. Se inició manejo con vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup>/sc semanal con mejoría de coagulopatía y suspensión de soporte transfusional a la 2ª semana; actualmente con disminución de volumen de la lesión y en tratamiento. **Conclusiones:** se reporta respuesta completa con corticoides en 30% y falla completa en otro 30%. La vincristina se ha utilizado como monoterapia o coadyuvante con interferón, ticlopidina o corticoides. En el estudio de Haisley y colaboradores, en 15 pacientes manejados con vincristina reportan recuperación parcial de trombocitopenia y fibrinógeno a las 4 semanas de tratamiento y disminución del tamaño de la lesión a las 22 semanas en 87%. Thomson y su grupo reportan manejo exitoso en cuatro pacientes con HEK con vincristina como monoterapia o coadyuvante. Los resultados de nuestros pacientes, en comparación con dichos estudios es equiparable, considerándose así el uso de vincristina como monoterapia o coadyuvante, es una buena opción de manejo en pacientes con HEK y FKM.

### 564 Deterioro neurológico rápidamente progresivo asociado con linfoma intravascular

*J Rangel-Patino, E Salas-Torrez, J Padilla-Ibarra, GP Agreda-Vásquez, C Bourlon-De los Ríos*  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Objetivo:** comunicar un caso de linfoma intravascular (LIV) con manifestaciones aisladas a sistema nervioso central y paraclínicos no sugerentes de neoplasia. **Antecedentes:** el LIV se clasifica dentro de los linfomas no Hodgkin extraganglionares, con incidencia de 1 caso/millón; tiene un alto porcentaje de afección a SNC. La presentación clínica puede imitar a otras afecciones, por lo que el retraso en el diagnóstico es frecuente. **Caso clínico:** mujer de 72 años, previamente sana, cuadro de 2 meses de evolución caracterizado por manifestaciones neurológicas progresivas, inicialmente lateropulsión izquierda, confusión y cefalea, valorada con TC de cráneo sin alteraciones. Se agregó paresia braquiocrural izquierda y ataxia, se realizó RM que reportó múltiples lesiones hiperintensas cortico-subcorticales, algunas infratentoriales, en parches, sin efecto de masa, sin realce con gadolinio, compatibles con vasculitis. Se realizó PL acelular. Se dio manejo con metilprednisolona, con mejoría parcial y transitoria. Por progresión, con deterioro del estado de alerta, Glasgow 9 puntos, además de desarrollo de pancitopenia y alteración de pruebas de función hepática, se realizó RM con progresión de las lesiones. Se completó abordaje con biopsia SNC, MO y hepática. Reporte de SN y MO con infiltración por LIV de células grandes B CD20+, BCL6+, BCL2+, CD10-, NUM1+, CD56- y Ki67 90%, con biopsia hepática



sin infiltración. **Conclusiones:** nos encontramos ante un caso de un déficit neurológico progresivo, con ausencia de adenopatías o síntomas B, además de una imagen de RM poco sugerente de neoplasia. Con un retraso importante en el diagnóstico, logrado únicamente con biopsia cerebral, debido a que causas más frecuentes, como infecciosas, isquémica, degenerativas o autoinmunitarias, tuvieron que ser descartadas. El mal pronóstico determinado por la enfermedad de base, aunado al deterioro del estado funcional y orgánico adquirido durante su evaluación diagnóstica, fueron una limitante para ofrecer opciones terapéuticas. Es relevante considerar presentaciones atípicas de procesos linfoproliferativos, ya que esto aumenta la posibilidad de un diagnóstico oportuno e instauración de un tratamiento eficaz.

#### 570 Tratamiento de rituximab intravítreo por una recaída tardía de un linfoma no Hodgkin primario del sistema nervioso central

*J Armenta-San Sebastian, R Gutiérrez-Serdán*

Centro Oncológico Estatal ISSE-MyM.

**Objetivo:** reportar el caso de un paciente con linfoma intraocular y el manejo administrado. **Antecedentes:** el linfoma intraocular se produce por infiltración de la úvea, retina, vítreo o nervio óptico por parte de células linfoides malignas. La localización más frecuente es la vitreoretiniana. Linfoma de alto grado, de células B activadas, generalmente asociados a enfermedad del sistema nervioso central (SNC), presentándose antes, simultáneamente o después de la afectación del SNC; son de comportamiento agresivo y tienen manifestaciones clínicas diversas. **Caso clínico:** la paciente inició el padecimiento actual en junio del año 2009 con cefalea a

nivel bitemporal, la cefalea cedía de forma espontánea, posteriormente presentó hipoestesias de brazo y pierna izquierda, se identificó masa tumoral. Cirugía el día 16 de junio con resección de la masa tumoral, donde se aprecian dos tipos diferentes de tumor: un meningioma y un linfoma primario del sistema nervioso central. Se decidió iniciar esquema De Angelis, terminando la quinta semana de metotrexate el día 18/X/09 con aplicación de la semana 2 de citarabina dosis altas (noviembre de 2009) con respuesta completa al tratamiento; entró en vigilancia hasta que a finales del año 2012 tuvo una uveítis de ojo izquierdo acudió con oftalmólogo, que tomó biopsia de vítreo donde se detectó recaída en vítreo (enero de 2013). Se decidió dar tratamiento local con rituximab. En el curso de este tratamiento se detectó infiltración a líquido cefalorraquídeo, por lo que se decidió la colocación de reservorio de Omay y se consideró una recaída tardía. Se decidió iniciar tratamiento de rescate con quimioterapia intratecal (8 ciclos) y temozolamida de rescate por 4 ciclos; último ciclo en septiembre de 2013. La paciente a la fecha se encuentra en remisión completa y en vigilancia. **Conclusiones:** el tratamiento intraocular con rituximab asociado con quimioterapia fue una terapia adecuada para el paciente y no le ha generado toxicidad significativa; por ende, es importante determinar la incidencia en nuestra población de la infiltración ocular en linfomas del SNC y al igual que de forma aislada para corroborar nuestros hallazgos.

#### 571 Trombocitemia esencial durante el seguimiento de un paciente con tumor neuroendocrino gástrico y anemia perniciososa

*R Gutiérrez-Serdán, G Días-Vargas, J Armenta-San Sebastian, ME Campa-Rodríguez*

Centro Oncológico Estatal ISSE-MyM.

**Objetivo:** describir que las trombocitosis no todas son reactivas o asociadas con la patogénesis de otros tumores. **Antecedentes:** tumor neuroendocrino gástrico (carcinoides gástrico) más frecuente es el tipo 1 (70-80%). Se asocia con la gastritis crónica atrófica autoinmunitaria. La atrofia de la mucosa antral da lugar a aclorhidria y déficit de factor intrínseco. La aclorhidria de forma mantenida produce hipergastrinemia como consecuencia de la hipertrofia de las células G antrales. Esta degeneración ocurre en 5% de los pacientes con gastritis crónica atrófica, aunque su supervivencia a 5 años no disminuye en relación a la de la población. No se conoce bien cuáles otros factores están involucrados para esta degeneración de la gastritis atrófica; se han propuesto mutaciones genéticas, factores de crecimiento, infección bacteriana e influencia del mesénquima subyacente, que actuarían sobre mecanismos de apoptosis, proliferación y diferenciación. La trombocitemia esencial es una neoplasia mieloproliferativa crónica en la que se ha detectado hasta en 50% de los casos la mutación del gen JAK2, a enzimas tirosina cinasas que producen activación y crecimiento celular independiente de los factores de crecimiento celulares de rutina. La mutación del gen JAK2, situado en el cromosoma 9, ocurre por sustitución de una valina por una fenilalanina en el codón 617. **Caso clínico:** femenina de 70 años, enviada en junio 2012 por bicitopenia, a su ingreso clínicamente sólo palidez de tegumentos, no megalias, por laboratorio con Hb 8g/dL VGM 120 leucocitos 2000 neutrófilos 1000 plaquetas 400,000, FSP con neutrófilos polisegmentados y macrocitosis, niveles de vitamina B12 50 pg/mL (200-900), anticuer-

pos antifactor intrínseco positivo; se da manejo con hidroxibalamina, endoscopia gastritis y polipo con reporte de enfermedad con gastritis atrófica y tumor carcinoide; Oncología refiere que no hay evidencia de actividad extraintestinal y que se manejará con endoscopias, durante todo el seguimiento con actividad, y en el transcurso se evidencia trombocitosis, que al inicio se consideró reactiva, descartándose deficiencia de hierro, niveles de vitamina B12 normales, ante la persistencia y con plaquetas a la alza (1,200,000) se realiza AMO. **Conclusiones:** el AMO hiper celular, con megacariocitos aumentados, cariotipo normal, mutación JAK2 V617F positiva, se inició hidroxiurea; actualmente la paciente con Hb 13g/dL, leucocitos 4,500, neutrófilos 3,000, plaquetas 300,000 y sin evidencia de actividad del tumor neuroendocrino.

### 572 Síndrome hemofagocítico como presentación inicial de linfoma TNK. Factores pronósticos y tratamiento

*A Hernández-Company, C Rodas-Díaz, I Lastra-German, GP Agreda-Vásquez*  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Objetivo:** comunicamos un caso de linfoma T/NK extraganglionar tipo nasal (NKTCL) que se presenta con síndrome hemofagocítico. **Antecedentes:** el síndrome hemofagocítico (SH) asociado con linfoma es un tipo común de SH secundario con una tasa de incidencia de 3%. El 83% está asociado con linfoma de células T/NK con escasos resultados y una alta tasa de mortalidad, la mediana de supervivencia es de 36 días. El diagnóstico temprano y el tratamiento apropiado son factores clave para mejorar el escaso pronóstico. Los regímenes de tratamiento que contienen L-asparaginasa pa-

recen ser más efectivos para estos pacientes, con tasa de respuesta global 78%, respuesta completa de 61%, con supervivencia global y supervivencia libre de progresión de 40%. **Caso clínico:** paciente femenina de 28 años, originaria y residente del estado de Oaxaca, quien presenta cuadro de 10 semanas de evolución caracterizado por ataque al estado general, pérdida de peso de 10 kg, fiebre de hasta 40°C, disestesias en plantas y palmas, artralgias y adenopatías axilares e inguinales dolorosas de 3 cm. En las últimas 6 semanas se agrega obstrucción nasal, tos seca, gingivorragia y vesículas orales dolorosas. A la exploración física con TA 100/50 mmHg, FC 150 x', T 38°C, FR 22 x', con adenopatías palpables en región cervical bilateral, sin hepatoesplenomegalia. El laboratorio reportó hemoglobina 8 g/dL, VCM 89 fL, HCM 29 pg/mL, leucocitos 1.7 x 10<sup>9</sup>/L, linfocitos 36%, neutrófilos 63%, monocitos 5%, plaquetas 71.0 x 10<sup>9</sup>/L, DHL 1709 mg/dL, Ferritina 15 000 ng/mL y fibrinógeno 76 mg/dL. Por tomografía se documenta la presencia de pansinusitis aguda, derrame pleural bilateral, esteatosis hepática, esplenomegalia y conglomerados ganglionares en cadenas ilíacas internas y externas, así como en región inguinal y femoral. El reporte histopatológico es de linfoma no Hodgkin células T/NK de tipo nasal (CD3+, CD8-/+, CD56+, TIA 1+, Granzima B+, perforina +, eber+ en ganglio y biopsia de hueso. Se concluyó NKTCL estadio clínico IVBs NKPI 4 y síndrome hemofagocítico. La paciente evoluciona tópidamente hasta el momento sin respuesta clínica a dos esquemas de tratamiento (CHOEP, L-aspar+Met+Dexa). **Conclusiones:** cuando se compara el SH asociado con NKTCL con otros linfomas de células T, los NKTCL tienen características clínicas más adversas. Diversas series reportan que el tra-

tamiento con Peg-aspargase podría beneficiar a los pacientes y mejorar la supervivencia a largo plazo.

### 576 Desorden linfoproliferativo postrasplante hepático asociado con infección por VHC y tratamiento con rituximab

*I Lastra-German, G Agreda-Vásquez, C Rodas-Díaz, A Hernández-Company*

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Objetivo:** comunicamos un caso de DLPT hepático tipo linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) asociado con infección por VHC con el objetivo de evaluar el mejor tratamiento, considerando el riesgo de exacerbación de la infección por VHC y las implicaciones a largo plazo. **Antecedentes:** las alteraciones linfoproliferativas postrasplante (DLPT) son una de las principales complicaciones después del trasplante hepático. Se caracterizan por tener un comportamiento heterogéneo y resultados clínicos variables, de presentación predominantemente extraganglionar. Los factores de riesgo para su desarrollo incluyen infección por VEB, la edad del receptor, el órgano trasplantado y el tipo de inmunosupresión. Adicionalmente, la infección por VHC y los resultados de tratamiento con rituximab son controversiales. **Caso clínico:** se trata de una mujer de 50 años, con antecedentes de cirrosis hepática por VHC (Genotipo 1b, CHILD A, MELD 11) desde noviembre del 2012 asociada con hipertensión portal y carcinoma hepatocelular con quimioembolización en agosto y diciembre del 2013. Por respuesta completa se efectuó trasplante hepático en abril del 2014, sin complicaciones, con carga viral para VHC de 69.481 copias y tratamiento inmunosupresor con tacrolimus: 5 mg/12 horas,

micofenolato mofetilo: 500 mg/12 horas y prednisona: 20 mg/24 horas. Cuatro meses posteriores al trasplante acudió a urgencias por prurito, fiebre, ictericia, coluria y acolia, con laboratorios iniciales: leucocitos  $4.6 \times 10^9/L$ , neutrófilos 82.9%, linfocitos 9.4%, hemoglobina 12.9 g/dL, plaquetas  $95.000 \times 10^9/L$ , bilirrubina total 3.08 mg/dL, bilirrubina directa 2.15 mg/dL, ALT 502 UI/L, AST 193 UI/L, fosfatasa alcalina 621 UI/L y GGT 469 UI/L. La colangiografía evidenció una lesión predominantemente en segmento I, de 52 x 45 mm, hipointensa en T1 e isointensa en T2, discretamente heterogénea, realce anular tardío con grosor de hasta 8 mm, arteria hepática completamente englobada en la lesión. El reporte histopatológico correspondió a un DLPT monomórfico tipo LDCGB de origen posgerminal asociado con infección por VEB (CD20+, MUM1+, CD10-, BCL6-, CD3-, CD56-, BCL2+, LMP1-, Eber+, Ki67 70%). Por lo que la paciente inició tratamiento con reducción de inmunosupresión y quimioterapia esquema R-CHOP, que actualmente continúa. **Conclusiones:** de acuerdo con resultados publicados, el tratamiento con rituximab tiene un mayor riesgo de toxicidad hepática, sin comprometer la supervivencia libre de progresión ni global, con una tasa de respuesta esperada de 65 a 80%. Por riesgo de incremento en la carga de VHC y toxicidad hepática, la recomendación consiste en monitoreo de carga viral y pruebas de función hepática.

**577 Criptococosis renal en un paciente postratamiento de leucemia mieloide aguda. Reporte de un caso**  
A Molina-Jaimes, JL Álvarez-Vera, L Martínez-Hernández, J Donis-Hernández

Hospital Español, Servicio de Hematología, México, DF.

**Introducción:** la criptococosis es una micosis sistémica producida por un hongo levaduriforme encapsulado, denominado *Cryptococcus neoformans* (variedad *neoformans* y *gatii*). Es una enfermedad de distribución universal, cuya transmisión ocurre por la inhalación de las levaduras desecadas. **Objetivo:** la criptococosis de localización pulmonar y meníngea son las más frecuentemente reportadas en la bibliografía. Existen pocos casos de criptococosis renal reportados en la bibliografía, la mayoría de ellos asociados con estados de inmunocompromiso, como pacientes postrasplantados renales o pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana, no así en pacientes con neoplasias hematológicas. **Material y método:** hombre de 47 años de edad con antecedente de leucemia mieloide aguda M4 INV16, tratado con inducción a la remisión 7/3 y recibiendo dos posremisiones a base dosis altas de citarabina, alternando etoposido con antraciclina, actualmente con 8 meses en remisión y asintomático. Ingresó por cuadro de dolor abdominal que ingresa con diagnóstico de diverticulitis perforada evidenciada por tomografía contrastada abdominal; asimismo, se evidencian imágenes hipodensas renales bilaterales. Se inició tratamiento antimicrobiano para sepsis abdominal secundaria con piperacilina tazobactam y tratamiento quirúrgico. **Resultados:** se realizó biopsia renal guiada por ultrasonido, reportando tejido con necrosis multifocal asociada con *Cryptococcus* spp. Se inició tratamiento de inducción con anfotericina liposomal y continúa tratamiento con fluconazol para mantenimiento. actualmente en remisión 13 meses, sin datos de infección activa. **Conclusiones:** los pacientes con neoplasias hematológicas presentan diversas alteraciones en la inmuni-

dad celular y humoral, resultando en un incremento en el riesgo de infecciones fúngicas diseminadas. Comunicamos el caso de un paciente con antecedente de leucemia mieloide aguda en remisión, que debuta con lesiones hipodensas bilaterales renales por tomografía. La biopsia renal permitió establecer el diagnóstico de infección fúngica invasiva por *Cryptococcus* spp, permitiendo iniciar tratamiento antifúngico dirigido. La presentación renal de criptococosis es extremadamente rara, es más frecuente en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana, postrasplantados renales (con mayor incidencia en las semanas 6-8) o pacientes con malignidades, principalmente linfoproliferativas. En pacientes inmunocomprometidos se requiere un abordaje diagnóstico agresivo, con la finalidad de tener diagnóstico microbiológico, lograr la cura y finalmente, mejorar la supervivencia.

**578 Presentación de un caso de linfoma no Hodgkin de cérvix y del tercio superior de la vagina y VPH**  
J Armenta-San Sebastián, R Gutiérrez-Serdán, JM Medina-Castro  
Centro Oncológico Estatal ISSE-MyM.

**Objetivo:** comunicar un caso de linfoma primario de cuello uterino diagnosticado en nuestro centro, así como su manejo. **Antecedentes:** los linfomas primarios de cuello uterino son muy raros. Los linfomas extranodales representan el 15% de los linfomas no Hodgkin. De éstos sólo el 1% se origina en el aparato genital. Por eso no existen grandes series que permitan definir un tratamiento estandarizado. **Caso clínico:** femenina de 40 años, inicia su padecimiento actual a principios de enero del año 2012 al presentar sangrado transvaginal disfuncional, acude con diversos facultativos,

recibiendo diversos tratamientos con cierta mejoría, pero sin cesar el sangrado transvaginal; se decide realizar un U.S. pélvico ginecológico con hallazgo de engrosamiento del cuello uterino y una lesión nodular, se realiza colposcopia con hallazgos de VPH y un N.I.C. grado III; la toma de biopsia por parte de ginecólogo privado da como resultado una endocervicitis aguda y crónica, la paciente persiste con sangrado transvaginal, por lo que acude con facultativo institucional, quien repite la colposcopia, con nueva toma de biopsia, la cual arrojó el siguiente resultado: neoplasia escasamente diferenciada, revisión de laminillas con fecha de impresión 19/IX/2012 endocervix con infiltración por linfoma no Hodgkin difuso de células grandes inmunofenotipo B CD 20 "+". La paciente refería síntomas constitucionales (pérdida ponderal). Por la estadificación se catalogó como estadio clínico de Ann Arbor IVBE por afección del cuello uterino y del tercio superior de la vagina, no había infiltración ni a médula ósea ni a líquido cefalorraquídeo. La paciente recibió tratamiento en base de 8 ciclos de R-CHOP 21, terminando el último ciclo los días 29 y 30 de abril de 2013. Se decidió dar tratamiento de consolidación con radioterapia a una dosis de 45 Gy al cuello uterino y la vagina. Se realizó PET CT el día 20/XII/2013, que mostró respuesta completa. La paciente persiste en remisión completa en controles tomográficos y de colposcopia. **Conclusiones:** entre la rareza de los linfomas extranodales con origen primario en el tracto genital (0.5-1%) (4.5), la localización más frecuente es el cuello uterino. El diagnóstico citológico prácticamente no es posible por tratarse de una afectación del estroma y permanecer el epitelio sin alteraciones mientras que no exista ulceración. Casi todos los casos descritos en la bibliografía están

diagnosticados sobre la pieza de histerectomía, siendo muy escasos los diagnosticados sobre biopsia o cono, como en el caso aportado. El tratamiento es a base de quimioterapia y radioterapia, con lo que se logró RC.

#### **580 Trombocitopenia inmune en un paciente con síndrome de POEMS; una asociación infrecuente**

*U Valencia-Rocha, R Demichelis-Cómez, C Lome-Maldonado*  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Objetivo:** comunicar la asociación poco frecuente de TIP con síndrome de POEMS. **Antecedentes:** el síndrome de POEMS (poliradiculopatía, organomegalia, endocrinopatía, patrón monoclonal y alteraciones en piel) es una entidad rara, definida como síndrome paraneoplásico asociado con una neoplasia de células plasmáticas. La asociación de POEMS con trombocitopenia inmunitaria (TIP) es infrecuente, con solamente dos casos reportados en la bibliografía. La enfermedad de Castleman puede asociarse con síndrome de POEMS, siendo uno de los criterios mayores. Existen casos reportados de fenómenos autoinmunitarios asociados con Castleman. **Caso clínico:** hombre de 52 años diagnosticado en 2008 con enfermedad Castleman y con varios tratamientos previo a su ingreso a nuestra institución. Ingresó por un cuadro caracterizado por pérdida de peso (15 kg), diaforesis, fiebre, adenopatías, neuropatía simétrica, distal, de predominio motora y dermatosis caracterizada por neoformaciones de 3-4 mm en tórax anterior, hiperpigmentación y leuconiquia. Laboratorios relevantes: biometría hemática normal, IgG 1974.4 mg/dL (635-1741 mg/dL), IgA 331.7 mg/dL (63-433 mg/dL), IgM 38.2 mg/dL

(45-281 mg/dL) y testosterona 1.55 ng/mL (1.75-7.81). Tomografía: adenopatías, hepatoesplenomegalia y lesiones osteoescleróticas toraco-lumbares. Otros: pico monoclonal en suero (región gamma) de 2.3 mg/dL, inmunofijación en suero con banda monoclonal IgG-lambda. El aspirado de médula ósea (MO) mostró un aumento de células plasmáticas (CP) (13%). Se realizaron biopsias de piel, MO y ganglio: hemangioma glomeruloide, MO con 8-10% de CP con coexpresión kappa-lambda y ganglio con enfermedad de Castleman mixta. Se realizaron velocidades de conducción nerviosa: polineuropatía sensitivo-motora axonal simétrica. Se diagnosticó síndrome de POEMS. Se propuso tratamiento con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (auto-TCPH) y previo a éste, presentó trombocitopenia grave (2x10<sup>3</sup>/mL). Se realizaron nuevamente estudios de MO, confirmando destrucción periférica de plaquetas. Recibió 4 ciclos de ciclofosfamida/prednisona con recuperación de la cuenta plaquetaria. En abril de 2014 se realizó autoTCPH utilizando acondicionamiento con BUCY, sin complicaciones. La evolución fue favorable, con desaparición de los síntomas B y mejoría en la neuropatía. En diciembre de 2014 presentó nuevamente trombocitopenia de 3x10<sup>3</sup>/mL. Se inició tratamiento con corticosteroides y posteriormente se agregó melfalán, con lo que se logró una mejoría en la cuenta plaquetaria. **Conclusiones:** el presente caso muestra la rara asociación entre el síndrome de POEMS y TIP, apenas descrita en la bibliografía. A diferencia de otros casos, el aquí descrito presentó la TIP después del síndrome de POEMS, con la interrogante de si esta condición forma parte de la misma enfermedad o representa una condición aislada.



### 581 Anemia ferropénica secundaria a tumor estromal gastrointestinal GIST

LO Guzmán-Chores

Hospital General Regional No. 1 Carlos MacGregor Sánchez Navarro, IMSS, México, DF.

**Objetivo:** reportar un caso de anemia ferropénica como manifestación inicial de tumor estromal gastrointestinal (GIST). Origen y tratamiento integral. **Antecedentes:** una de las causas de la anemia ferropénica es la afección gastrointestinal. El sangrado digestivo de origen oscuro (SDOO) implica ausencia de origen en la esofagogastroendoscopia (EGD) y colonoscopia con pruebas positivas persistentes para sangre oculta o anemia ferropénica; una nueva EGD puede detectar la causa en 34.7% (CURE hemostasis study). Estudios endoscópicos recientes, como la enteroscopia, son útiles; cuando se detecta afección en este sitio, sensibilidad de 58 a 88%, se asocia con perforación del íleon, mortalidad de 17%, recurrencia de sangrado de 12.5 a 60%. Los tumores del intestino delgado son causa de 5 al 10% de los SDOO. El 3% de los tumores GI son localizados en este sitio. Los GIST en este sitio son 20-30% después de la localización gástrica. **Caso clínico:** femenino de 66 años de edad, a los 44 años histerectomía por miomatosis uterina. De 2004 a 2011 tuvo hospitalización en 3 ocasiones por melena y anemia. Realización de 2 EGD con gastritis crónica sin hemorragia activa, correlacionó con enfermedad, colonoscopia en 2 ocasiones sin alteraciones. Al inicio Hb: 7 g/dL hto: 21%, VCM: 70 fL, CMHC: 28 g/dL, HCM: 19.3 pg, reticulocitos c: 0.8%, leucocitos: 5 000/uL diferencial normal, Fe s: 24 ug/dL, ferritina 16 ng/mL, QS, PFH normales. Trasfusión de 2 CE en primer ingreso, aplicación de Fe parenteral en 6 ocasiones con corrección de

anemia, junio 2013 melena, Hb 9 g/dL, hto: 27%, SDOO) indicación de cápsula endoscópica, por no disponibilidad en ese momento, gammagrama con eritrocitos marcados con Tc 99: positivo en íleon. Enteroscopia: tumoración en íleon, presenta posterior a la misma hemorragia gastrointestinal que requirió laparotomía con resección de tumoración, anastomosis T-T; afección: angiodisplasia, sin neoplasia. 6 meses después con melena y abdomen agudo nueva laparotomía exploradora: intususcepción; afección: "GIST de 7 cm, CD117+/DOG 1+/AML +.0 mitosis en 50 campos. Infiltra muscular propia y submucosa de intestino delgado, sin infiltración a la serosa. Buena evolución, actualmente BH normal y vigilancia gastrointestinal. **Conclusiones:** la causa en anemia ferropénica puede ser un problema diagnóstico, la evolución fue intermitente por 9 años. Con los nuevos métodos diagnósticos, la clasificación del sangrado digestivo por localización y el abordaje diagnóstico ha cambiado. La resección completa en los GIST localizados, en este caso es el tratamiento, casos avanzados o agresivos con expresión del C-Kit (CD117) los ITK (imatinib, sunitinib) mejorarán la supervivencia.

### 591 Tratamiento de un linfoma no Hodgkin MALT EC IIB en un adulto frágil con rituximab mensual por un año

J Armenta-San Sebastián, R Gutiérrez-Serdán, G Díaz-Vargas  
Centro Oncológico Estatal ISSE-MyM.

**Objetivo:** el manejo de estos linfomas no está bien definido, se han utilizado diversas armas terapéuticas, entre ellas, la inmunoterapia, por lo que exponemos este caso, que fue exitoso. **Antecedentes:** el linfoma MALT es indolente,

que comprende el 5-17% de los linfomas no Hodgkin. La OMS los clasifica en esplénico, nodal y extranodal, asociado con mucosas y que se subdivide en gástrico y no gástrico. El linfoma MALT no gástrico representa 2/3 de los casos extranodales. **Caso clínico:** se trata de paciente femenino de 76 años de edad, que inició su padecimiento actual en 2011 al presentar una adenopatía cervical izquierda, al notar persistencia y crecimiento acudió con facultativo, donde se comenta molestias ambiguas de la nariz. Se realizaron estudios donde se detectó masa a nivel de la nariz, por lo que se toma biopsia con reporte de linfoma no Hodgkin de tipo MALT. Refería pérdida ponderal de 4 kg en un mes y diaforesis profusa. TAC estadificadora con fecha de realización 2/X/2013; tiene engrosamiento del cornete inferior derecho y de la mucosa del tabique del lado derecho, adenopatía de 1x1 que realiza con medio de contraste cervical izquierda. Por las condiciones clínicas (edad y comorbidades) de la paciente y por considerarse un linfoma MALT de bajo grado, se decidió dar tratamiento con rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> al mes, por espacio de un año, mismo que recibió sin ninguna complicación hasta su última aplicación, el día 13 de noviembre de 2014. La TAC al final de tratamiento, con fecha de realización diciembre del año 2014, sin datos de actividad tumoral. **Conclusiones:** el rituximab como tratamiento de monodroga en linfomas de bajo grado en paciente de la tercera edad, considerados frágiles, es una alternativa útil en su tratamiento, ya que no sólo es seguro, sino que le permite a los pacientes tener una excelente calidad de vida y tener el autocuidado que tanto anhelan.

### 592 Linfoma de Hodgkin clásico en un paciente con antecedente



**de linfoma de Burkitt tratado con esquema H-CVAD. Reporte de un caso**

C Rodas-Díaz, F Pérez-Jacobo, R Demichelis, G Agreda-Vásquez  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Objetivo:** reportar un caso de linfoma de Hodgkin posterior a tratamiento por un linfoma de alto grado y revisión de la bibliografía.

**Antecedentes:** el linfoma de Burkitt (LB) es un subtipo de linfoma de células B de alto grado, con un curso clínico usualmente agresivo. La introducción de esquemas de quimioterapia de alta intensidad ha mejorado el desenlace, con tasas de respuesta alrededor de 75-90%. En pacientes que alcanzan remisión completa, no existe evidencia sobre la incidencia de segundas neoplasias, entre ellas los linfomas. **Caso clínico:** masculino de 60 años, que en junio del 2012 inició con plenitud posprandial, vómito y dolor abdominal. En panendoscopia se encontró una lesión exofítica de 10 cm en el fondo gástrico. La biopsia de la lesión reportó infiltración por LB (CD20+, CD3-, BCL6+, CD10+, BCL2-, ciclina D1, CD5- y Ki67 90%); estadio clínico IIBXes (gástrico, esplénico); IPI ajustado a la edad intermedio-alto. Inició tratamiento con esquema HCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexate y citarabina) por 8 ciclos (4 fases A y B) de septiembre de 2012 a mayo de 2013. Estadía final con PET-CT sin evidencia de actividad tumoral y biopsias gástricas sin evidencia de infiltración. El paciente permaneció en vigilancia desde julio de 2013 a noviembre de 2014, cuando nuevamente inició con síntomas B. A la exploración física se encontraron múltiples adenopatías cervicales, axilares e inguinales. Los exámenes de laboratorio mostraron

pancitopenia, hipofibrinogemia, hipertriglicéridemia. En TAC además se documentaron adenopatías mediastinales, hígado aumentado de tamaño, con evidencia de lesiones hipodensas en relación a infiltración. Se realizó biopsia ganglionar con evidencia de linfoma Hodgkin (LH) clásico, celularidad mixta (CD30+, LMP1+, CD20-, CD3-, CD8-, CD10-, BCL6-, CD15-, CD56-). El aspirado de médula ósea y biopsia de hueso mostraron hemofagocitosis, sin evidencia de infiltración por linfoma. Se concluyó el diagnóstico de LH clásico, variedad celularidad mixta, EC IVB, IPS 6 y síndrome hemofagocítico secundario. El paciente inició tratamiento con dexametasona y posteriormente quimioterapia con esquema ABVD, ajustado al 50% por alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, con mejoría clínica. **Conclusiones:** al realizar una revisión de la bibliografía publicada previamente, no existen reportes de LH como segunda neoplasia en pacientes con antecedente de linfomas de alto grado que recibieron regímenes intensivos como tratamiento. Esto puede estar asociado con el pronóstico generalmente adverso en este grupo de pacientes, contrario a lo observado en LH. Debido a lo anterior, el tratamiento idóneo y pronóstico en este grupo de pacientes no ha sido establecido.

**594 Trasplante autólogo linfoablato para miastenia gravis, reporte de un caso**

A Morales-Maravilla, C Pérez-Figueroa  
 Hospital de Especialidades 5 de Mayo, ISSSTEP, Hospital General del Sur SSEP.

**Objetivo:** reportar un caso de miastenia gravis severa, grado IV de Osserman y de la Fundación de América, refractaria a cuatro

líneas de tratamiento, sometida a trasplante autólogo linfoablato de células progenitoras hematopoyéticas en nuestra unidad médica.

**Antecedentes:** la miastenia gravis es una enfermedad neuromuscular de tipo autoinmunitario y crónico, se caracteriza por un cuadro insidioso de debilidad muscular, los pacientes sufren un grado variable de afectación, actualmente la electromiografía de fibra única constituye una herramienta diagnóstica de gran sensibilidad. Su tratamiento es complejo e involucra el uso de un gran arsenal terapéutico, incluyendo inhibidores de acetilcolina, esteroides, inmunoglobulina intravenosa, inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, ciclofosfamida y rituximab; la plasmáfesis ha demostrado utilidad en algunos casos, pero el curso es a menudo recidivante. **Caso clínico:** paciente femenino de 48 años, maestra, sin comorbilidades, con diagnóstico de miastenia gravis clase IV de Osserman y 5 años de evolución. Recibió al diagnóstico piridostigmina dosis escaladas, con recidivas constantes, por lo que recibió posteriormente inmunoglobulina intravenosa, azatioprina, ciclofosfamida y plasmáfesis en dos ocasiones. La paciente presentaba un curso recurrente con crisis que condicionaban incapacidad laboral y limitación severa del movimiento. Se realizó trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, con acondicionamiento linfoablato. La movilización se realizó con ciclofosfamida 5gr/m<sup>2</sup> IV dosis única, seguida por FEC-G a 10mg/m<sup>2</sup>/día a partir del día +5, realizándose cosecha de CPSP mediante aféresis en máquina amicus (R), se procesaron 3 VSC, obteniéndose una cuenta de 3.2 x 10<sup>6</sup> células CD34+, el acondicionamiento se realizó con ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>/día, fludarabina 40 mg/m<sup>2</sup>/

día y globulina antitimocito 5 mg/kg/día los días -5,-4,-3, y rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> el día-2, la infusión de CPSP se realizó el día 0, recibiendo profilaxis de infección con ciprofloxacino, fluconazol y aciclovir; durante la vigilancia de citopenias se transfundieron 2 U de aféresis plaquetarias y tuvo linfopenia absoluta del día +2 al +7. La mejoría clínica fue evidente con mejoría de la clase funcional, el análisis del patrón de anticuerpos mostró negativización de los anticuerpos anti-MuSK y la electromiografía de fibra única postrasplante se reportó negativa a alteraciones. **Conclusiones:** el trasplante autólogo de células progenitoras de sangre periférica con acondicionamiento linfoblástico puede ser una alternativa de tratamiento seguro y eficaz contra formas graves de miastenia gravis, resistente a tratamiento inmunosupresor convencional y es capaz de negativizar pruebas de alta sensibilidad en el seguimiento postrasplante; sin embargo, se requiere de un seguimiento a largo plazo para determinar la duración de la respuesta.

**595 Mieloma múltiple asociado con eosinofilia. Reporte de un caso**  
*J Armenta-San Sebastián, R Cutiérrer-Serdán, E Gómez-Plata*  
 Centro Oncológico Estatal ISSE-MyM.

**Objetivo:** describir la asociación de eosinofilia y mieloma múltiple. **Antecedentes:** la asociación de eosinofilia y mieloma múltiple es rara. El paciente inició su padecimiento actual en 2007; al ser sometido a cirugía de columna cervical se detectó una masa anexa a C2-C3, que resultó ser un plasmocitoma intramedular con expresión de cadenas ligeras Kappa; se descartó en ese momento mieloma múltiple, por lo que se envió a radioterapia, recibiendo 30 Gy a C2-C3, teniendo respuesta completa. El paciente tuvo vigilancia hasta que en su cita del día 29/VI/2009 inició con elevación con eosinofilia e IgA, el paciente no presentaba criterios CRAB, se inició talidomida profiláctica 100 mg al día por las noches. En junio de 2011 se transformó a mieloma múltiple IgA cadenas ligeras lambda sin criterios CRAB positivos. **Caso clínico:** por persistencia de eosinofilia de 6,370 (inicio 2009), se inició protocolo para síndrome hipereosinofílico, con biopsia y aspirado de médula ósea, F.I.S.H. t(9;22), determinación de JAK 2 y cariotipo convencional en médula ósea, toma de biopsia de músculo sóleo y varios coproparascitoscópicos, siendo todos estos estudios negativos. Determinación de IgE elevada 20.63 veces lo normal. Se

pidió determinación de FLIP IL1, pero no se obtuvieron resultados. Se decidió suspender talidomida para evitar la proliferación de eosinófilos, asociados con su prescripción. Se decidió iniciar imatinib a razón de 400 mg/día. A pesar de este tratamiento, la cuenta de eosinófilos continuó a la alza. Se decidió iniciar con prednisona diaria a dosis de 10 mg al día. Con esto, el paciente tuvo un descenso considerable de su cuenta de eosinófilos. El paciente a la fecha se ha mantenido con dosis alterna de prednisona 5 mg en días alternos, manteniendo una cuenta aceptable de eosinófilos y sólo elevando la dosis a requerimiento; los estudios de daño a órgano blanco por la eosinofilia, sin datos de afección. El paciente no tiene criterios CRAB positivos; las pruebas bioquímicas, con persistencia de mieloma múltiple. El paciente no ha dejado de tener manifestaciones bioquímicas de mieloma múltiple, pero su calidad de vida es óptima con un Karnofsky de 90% a 8 años de haber iniciado su enfermedad. **Conclusiones:** la leucocitosis eosinofílica asociada con MM de nuestro paciente podría ser secundaria a las concentraciones elevadas de GM-CSF circulantes, aunque no pudimos establecer la relación entre ambos.

## FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE ERITROCITOS

### PRESENTACIÓN ORAL

**445 Dosis altas de dexametasona más dosis bajas de rituximab como tratamiento de primera línea en pacientes con anemia hemolítica autoinmune**  
*XJ González-Leal, D Cárdenas-Araujo, R Lozano-Morales, A*

*Vázquez-Mellado-de Larachoechea, E González-López, M Herrera-Rojas, D Gómez-Almaguer*  
 Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL.

**Introducción:** el esquema inicial de tratamiento de la anemia hemolítica autoinmunitaria consiste en prednisona a 1 mg/kg/día hasta alcanzar una concentración de hemoglobina >10mg/dL y posteriormente un destete paulatino de la prednisona, con

lo que se obtienen respuestas de alrededor de 80%. Se estima que solamente el 20% de los pacientes se mantendrán en remisión posterior a la suspensión de los esteroides. Las dosis bajas de rituximab se han utilizado con buenos resultados en diferentes enfermedades hematológicas autoinmunitarias, entre ellas, la trombocitopenia inmunitaria, y sólo en un estudio en anemia hemolítica autoinmunitaria de nuevo diagnóstico y en recaída. **Objetivo:** evaluar los resultados de la administración en primera línea de dosis altas de dexametasona en combinación con dosis bajas de rituximab en pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria de nuevo diagnóstico. **Material y método:** los pacientes con nuevo diagnóstico de anemia hemolítica autoinmunitaria que cumplieron con los criterios clínicos y de laboratorio, de enero de 2013 a diciembre de 2015, fueron incluidos en el estudio. El esquema administrado consistió en un ciclo de dexametasona 40 mg al día por 4 días consecutivos, seguido de dosis fijas de rituximab, 100 mg semanales por cuatro semanas. Posterior a la administración de la dexametasona se continuó con prednisona a 1 mg/kg/día con un destete rápido, hasta su suspensión durante el primer mes de tratamiento. **Resultados:** se incluyeron 7 pacientes, de los cuales, el 71% fueron mujeres, con una mediana de edad de 33 años (rango 21-49). La mediana de hemoglobina al diagnóstico fue de 6.5 (rango de 4-8.5). La mediana de seguimiento fue de 9.2 meses (rango 2.8-22 meses). El 100% de los pacientes alcanzó algún tipo de respuesta, 6/7 (85%) alcanzaron una respuesta completa posterior al tratamiento inicial y 1 paciente obtuvo respuesta parcial. Sólo 1 paciente (14%) tuvo una recaída 6 meses después de haber alcanzado respuesta completa. Ninguno de los pacientes

desarrolló alguna infección grave o alguna otra complicación por el uso del rituximab. **Conclusiones:** las dosis altas de dexametasona en combinación con dosis bajas de rituximab parecen ser efectivas, alcanzando un porcentaje alto de respuestas, con muy bajo porcentaje de recaídas. Esta combinación resultó en una tasa de respuesta del 100%, comparado con el 80% esperado en pacientes que reciben el tratamiento estándar con prednisona. Además, 86% de los pacientes se mantuvo en remisión sin requerir esteroides hasta el momento de seguimiento, comparado con 20% esperado en los pacientes que sólo reciben prednisona.

#### 542 Espectro mutacional de talasemia beta en población del occidente de México

LC Rizo-de la Torre,<sup>1,2</sup> B Ibarra,<sup>2</sup> Sánchez-López JY,<sup>1</sup> CME Narváez-Verdín,<sup>1</sup> VM Rentería-López,<sup>1</sup> AY Torres-González,<sup>1</sup> FJ Perea-Díaz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>2</sup> Universidad de Guadalajara.

**Introducción:** la talasemia beta (tal-β) es una enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta como consecuencia de un defecto en la síntesis de las cadenas globínicas beta debido a mutaciones puntuales en el gen HBB; desde el punto de vista clínico, se caracteriza por una anemia hemolítica microcítica e hipocrómica. En la población mundial se han reportado cerca de 280 alelos diferentes que dan origen a esta afección. En población mexicana se han descrito 17 alelos diferentes, de los cuales ocho tienen frecuencias mayores a 3% y suman el 81% de la frecuencia total. **Objetivo:** actualizar el espectro mutacional de alelos de tal-β en pacientes mestizos mexicanos del occidente de México. **Material y método:** se analizaron muestras de ADN de pacientes con tal-β, co-

rrespondientes a 206 cromosomas independientes. Para identificar mutaciones puntuales en el gen HBB se utilizaron 3 técnicas: amplificación refractaria mutación específica, PCR-Gap y secuenciación. **Resultados:** en el 94.2% (194/206) de los casos se identificaron mutaciones en el gen HBB, que corresponden a 21 alelos distintos: tres mutaciones no descritas previamente en la bibliografía (-90C>G, IVS2-2T>G y Cd 78/85 del 20 nt, que se discuten en cartel independiente); una mutación muy frecuente en la región mediterránea observada por primera vez en población mexicana (IVS1-6 T>C) y 17 previamente observadas en población mexicana: dos que afectan la transcripción (-87C>T; -28A>C); seis el procesamiento de ARN (IVS1-1G>A; IVS1-5G>A; IVS1-5G>C; IVS1-110G>A, IVS2-1G>A; IVS2-745C>G); y siete la traducción (Cd inicio A>G; Cd 39C>T; Cd 17A>T; Cd 6-A; Cd 11-T; Cd 77/78-C; Cd 41/42-TTCT); una más por delección de 92.9 kb (??0-talasemia tipo español), y una por fusión (Hb Lepore W-B). En 12/206 (5.8%) cromosomas analizados no se identificó mutación puntual, lo que se puede atribuir a la presencia de delecciones grandes que incluyan el gen HBB completo o a mutaciones en regiones reguladoras del gen HBB. De acuerdo con su origen de los 21 alelos, cinco se reportaron por primera vez en población mexicana (23.7%, Cd 11-T, Cd 77/78-C, -90C>G, IVS2-2T>G y Cd 78/85 del 20 nt), 10 de origen mediterráneo (47.7%), cuatro asiático (19%), uno alemán (4.8%) y uno particularmente frecuente en judíos kurdos (4.8%). **Conclusiones:** los resultados ponen de manifiesto la heterogeneidad genética de la población mexicana.

#### 545 Identificación de tres nuevos alelos de talasemia beta en población mexicana

LC Rizo-de la Torre,<sup>1</sup> B Ibarra,<sup>1</sup> MT Magaña-Torres,<sup>1</sup> JY Sánchez-López,<sup>1</sup> VM Rentería-López,<sup>1</sup> FJ Perea-Díaz,<sup>1</sup> AF Ramírez-Ibaregüen,<sup>2</sup> S Rivas-Vera<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Mexicano del Seguro social; <sup>2</sup> Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

**Introducción:** la talasemia beta (tal- $\beta$ ) es una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por anemia hemolítica microcítica e hipocrómica. Se debe a la disminución (tal- $\beta^+$ ) o ausencia (tal- $\beta^0$ ) de síntesis de cadenas  $\beta$  ocasionada por mutaciones en el gen HBB. En población mundial se conocen cerca de 280 alelos diferentes y 17 en población mexicana, dos de ellos descritos por primera vez en 1991 y 2004 (Cd 11-T y Cds 77/78-C). En nuestro laboratorio, recientemente

se identificaron por secuenciación de ADN tres mutaciones nuevas: -90 C>G,  $\beta^+$ , Cds 78/85 -20 pb,  $\beta^0$ ) e IVS2:2 T>G,  $\beta^0$ . **Objetivo:** mostrar los hallazgos de las tres mutaciones no descritas previamente. **Material y método:** 1) análisis de los efectos patogénicos de las mutaciones. 2) análisis de los datos hematológicos de acuerdo al tipo de alelo. **Resultados:** la mutación -90 C>G se localiza en la región promotora y su efecto patogénico se puede atribuir a la posición en la secuencia conservada CACCC en el promotor del gen HBB; este cambio afecta la unión del factor de transcripción KLF1. La mutación IVS2:2 T>G afecta el sitio donador del intrón dos y como consecuencia, la producción de un alelo  $\beta^0$ , ya que anula el proceso de corte y empalme. Finalmente, la delección

de 20 nucleótidos del exón 2 del gen HBB genera la pérdida de los codones 78-85 y la formación de un codón de paro en el codón 87. Respecto a los datos hematológicos, los tres pacientes presentaron anemia microcítica e hipocrómica; el fenotipo de mayor gravedad se observó con la mutación IVS2:2 T>G, porque el paciente es heterocigoto compuesto  $b^s/b^{TAL}$  (Hb: 7.8 g/dL, VCM: 61.7 fL, HCM: 20.9 pg), seguido por la mutación Cds 78/85 -20pb (Hb: 10.5 g/dL, VCM: 59 fL, HCM: 19.6 pg); finalmente, la mutación -90 C>G mostró el fenotipo más leve (Hb: 11.8 g/dL, VCM: 65.5 fL, HCM: 21.3 pg). **Conclusiones:** el hallazgo de tres nuevos alelos no descritos previamente hace evidente que la tal- $\beta$  es una enfermedad de gran heterogeneidad alélica y clínica.

## PRESENTACIÓN EN CARTEL

### 377 La hematología en la era de la medicina aeroespacial. Cambios sistémicos y hematológicos en el astronauta

N Labastida-Mercado,<sup>1</sup> A Schcolnik-Cabrera<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla, Puebla; <sup>2</sup> Universidad Nacional Autónoma de México.

**Introducción:** uno de los éxitos más importantes del humano en las últimas décadas es la extensión de su conocimiento del espacio mediante las investigaciones realizadas para mantener al cuerpo humano en condiciones de microgravedad durante el vuelo espacial. **Objetivo:** evaluar las respuestas orgánicas afectadas en un astronauta ante la exposición continua a la microgravedad e identificar el daño celular y molecular de sus elemen-

tos sanguíneos. **Material y método:** existe la posibilidad de reproducir los efectos de la exposición a la microgravedad para evaluar la respuesta inmunitaria innata y el estado de la médula ósea para estudiar la neocitólisis; es decir, la hemólisis selectiva de neocitos, a través de un modelo de estudio, al colocar al cuerpo humano en posición invertida, simulando reposo en cama para inducir los cambios fisiológicos similares a los que ocurren en el espacio. **Resultados:** los estudios demuestran la presencia de neocitólisis, esquistocitos y estomatocitos, que se producen debido a altas concentraciones de glutatión que aumenta la rigidez de la membrana eritrocitaria, favorecida a su vez por cambios de presión hidrostática, microviscosidad y permeabilidad, que pueden influir en la transferencia

de oxígeno. Concentraciones elevadas de lactato contribuyen a un estado anaeróbico, así como presencia de cefalea, náuseas y malestar general. **Conclusiones:** en el proceso de readaptación a la Tierra aparece una estimulación de la eritropoyesis que está dirigida a mantener la concentración óptima de eritrocitos de la sangre, necesaria para el aumento de la demanda de oxígeno en los tejidos en las condiciones de gravitación.

### 402 Requerimientos transfusionales y frecuencia de crisis de dolor en pacientes pediátricos con drepanocitosis, antes y después del tratamiento con hidroxiurea

MT Pompa-Garza, S Samantha Garza-Fuentes, MG González-Villarreal, AC Sandoval-González  
UMAE No. 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León, México.

**Introducción:** la causa de la anemia drepanocítica, o anemia de células falciformes, es la presencia de hemoglobina S en los eritrocitos. Ésta se precipita a bajas presiones de oxígeno y los deforma por isquemia tisular con la consecuente disfunción orgánica. El tratamiento consiste en hemotransfusiones que mejoran la calidad de vida, pero implican el riesgo de sobrecarga de hierro, que eventualmente puede afectar la función del hígado, corazón y glándulas endocrinas, entre otros órganos. La hidroxiurea es la única terapia alternativa a la hemotransfusión que ha demostrado tener impacto en la calidad de vida de estos pacientes. **Objetivo:** evaluar frecuencia de hemotransfusiones y crisis de dolor en pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia drepanocítica, antes y después de iniciar tratamiento con hidroxiurea. **Material y método:** se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, analítico, en el que se incluyeron 11 pacientes pediátricos con anemia drepanocítica que recibieron tratamiento con hidroxiurea. Se utilizó estadística descriptiva y prueba de Wilcoxon y T de student para el análisis estadístico antes y después del tratamiento. **Resultados:** se estudiaron 11 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión con una edad actual de 9 años (3-14), de los cuales, 4 (36.4%) fueron del sexo femenino y 7 (63.6%) del sexo masculino, que fueron diagnosticados con anemia drepanocítica a mediana de edad de 2 años (0.5-4) e iniciaron tratamiento con hidroxiurea con seguimiento en el servicio de Hematología pediátrica de la UMAE 25. Los pacientes fueron estudiados antes y 12 meses después del inicio de tratamiento con hidroxiurea. La hemoglobina antes del inicio del tratamiento fue de 7.4 g/dL (6.6-10g/dL) y posterior al tratamiento fue de 9.1g/dL (7.3-12g/

dL) ( $p=0.003$ ). El número de transfusiones previo al tratamiento fue de 6 (1-24) y posteriormente de 2 (0-12) ( $p=0.003$ ). Las crisis de dolor fueron 4 (1-7) antes del tratamiento y 1 (0-2) el año después del inicio del tratamiento ( $p=0.005$ ). Los días de estancia intrahospitalaria de cada paciente antes de iniciar hidroxiurea fueron de 26 días (7-49 días) y después del tratamiento de 4 días (0-14 días) ( $p=0.005$ ). **Conclusiones:** el requerimiento de hemotransfusiones y el número de crisis de dolor en los pacientes pediátricos con anemia drepanocítica disminuyeron posterior al inicio de tratamiento con hidroxiurea. Asimismo, el número de días de estancia intrahospitalaria al año fue menor posterior al inicio del tratamiento.

#### **422 Evaluación del desempeño de la hemoglobina en la evaluación de los almacenes de hierro en parejas de madres y neonatos en una población de riesgo: análisis de curvas ROC**

*JC Jaime-Pérez, G García-Arellano, N Méndez-Ramírez, O González-Llano, JL Herrera-Garza, LJ Marfil-Rivera, D Gómez-Almaguer*  
 Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** la anemia por la deficiencia de hierro (DH) es el trastorno hematológico más común. La concentración de hemoglobina (Hb) sérica es utilizada como método de cribado para DH. El análisis de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) se utiliza para evaluar el desempeño de una prueba diagnóstica. Evaluamos el desempeño de la Hb para reflejar los almacenes corporales de hierro en mujeres con embarazo a término, utilizando la ferritina sérica (FS) como la prueba de referencia;

asimismo, evaluamos la habilidad de la Hb y FS maternas para predecir DH en neonatos. **Objetivo:** determinar, a través de la aplicación de los principios de análisis de curvas ROC, la eficiencia de la Hb para reflejar los almacenes corporales de hierro en un grupo de mujeres embarazadas a término con una alta probabilidad preprueba de DH, empleando la FS como la prueba de referencia; y de la misma forma, evaluar el desempeño de la Hb y FS maternas para predecir deficiencia de hierro en neonatos. **Material y método:** Hb y FS fueron medidas en 187 mujeres embarazadas a término, pertenecientes a un grupo con una alta probabilidad preprueba de DH; las mismas mediciones se realizaron en sus neonatos. Mujeres con una Hb < 11.0 g/dL y neonatos con una Hb de cordón umbilical. **Resultados:** el punto de corte de Hb seleccionado por el análisis de curvas ROC en mujeres fue <11.5 g/dL (sensibilidad: 60.82%, especificidad: 53.33%, índice de Youden: 0.450). La mayoría de los neonatos tuvieron una concentración normal de hemoglobina, lo que imposibilita el análisis ROC. Una Hb materna <11.0 g/dL fue el punto de corte seleccionado que mejor reflejó DH en neonatos (sensibilidad: 55.88%, especificidad: 57.24%, índice de Youden: 0.217). El mejor punto de corte de FS materna para reflejar almacenes de hierro agotado en neonatos fue <6.0 mg/L (sensibilidad: 76.47%, especificidad: 31.58%, índice de Youden: 0.200). **Conclusiones:** el desempeño de la concentración de Hb es deficiente para detectar DH en mujeres con embarazo a término, con un alto riesgo de deficiencia de hierro, y en sus neonatos.

**549 Genotipos y fenotipos de talasemia alfa en pacientes con microcitosis del occidente de México**  
*LE De la Cruz-Salcedo,<sup>1</sup> B Ibarra,<sup>2</sup> LC Rizo de la Torre,<sup>1,2</sup> A González-*



Mercado,<sup>2</sup> JY Sánchez-López,<sup>1,2</sup> CL Hartevelt,<sup>3</sup> FJ Perea Díaz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, México. <sup>2</sup> Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México. <sup>3</sup> Leiden University Medical Center, Einthovenweg, Netherlands.

**Introducción:** en nuestro país se han reportado cuatro mutaciones que conducen a talasemia alfa (Tal-a); el alelo más común es una delección de 3.7 kb, llamada  $-a^{3.7}$ , con una frecuencia de 10% en pacientes con microcitosis. La Tal-a es una de las enfermedades monogénicas de mayor frecuencia en el mundo. **Objetivos:** identificar las mutaciones que conducen a Tal-a en población mexicana del occidente de México seleccionada por presentar microcitosis, hipocromía y HbA<sub>2</sub> normal o disminuida. **Material y método:** analizamos 51 muestras de ADN genómico obtenido de pacientes con datos bioquímicos o hematológicos sugestivos de Tal-a y datos normales en el perfil de hierro sérico. La búsqueda de mutaciones se realizó como sigue: 1) Tal-a por delección, por PCR-GAP; 2) mutaciones puntuales por amplificación refractaria mutación específica (PCR-ARMS), y amplificación con PCR y análisis con enzimas de restricción (PCR-RFLP); 3) otras delecciones por amplificación por ligación dependiente de sondas múltiples (MLPA). **Resultados:** en 68.6% de las muestras analizadas (35/51) se identificaron seis mutaciones, cinco son alelos por delección, tres previamente conocidas ( $-a^{3.7}$ ,  $-_{SEA}$  y  $-_{FIL}$ ) y dos descritas por primera vez ( $-_{MEX1}$  y  $-_{MEX2}$ ) y un alelo por mutación puntual ( $a^{IVS1(-5nt)}$ ). Además, se encontró un alelo con la triplicación del gen a ( $aaa^{anti3.7}$ ). Establecimos 11 genotipos distintos para Tal-a. Catorce individuos fueron portadores silenciosos; 12 portadores del rasgo a-tal; seis con enfermedad

por HbH, y tres portadores de la triplicación-a. Además, observamos dos alelos b-Tal en seis individuos, el alelo  $b^{Cd39}$  en un paciente con genotipo  $aa/-a^{3.7}$ , y en dos individuos con genotipo-a normal; y la mutación  $b^{IVS nt 110}$  en un paciente con  $aa/-a^{3.7}$ , en otro con genotipo  $-a^{3.7}/-_{MEX2}$ , y en un sujeto con genotipo  $aaa^{anti3.7}/aa$ . Por otra parte, se observó HbS en un sujeto con genotipo  $aaa^{anti3.7}/aa$  y un alelo-db talasemia en un paciente con genotipo a-normal. No se detectaron alelos de Tal-a en 16 individuos. **Conclusiones:** el espectro de mutaciones para Tal-a en la población del occidente de México se incrementa a 6 mutaciones, una mutación puntual, y 5 delecciones, de las que dos no han sido descritas previamente  $-_{MEX1}$  y  $-_{MEX2}$  y cuyos puntos de ruptura-unión están por caracterizarse. La frecuencia relativa de 68% de talasemia alfa sugiere la necesidad de implementar el rastreo de alelos Tal-a en los pacientes con microcitosis, hipocromía y concentraciones normales de HbA<sub>2</sub>.

### 587 Frecuencia de las esferocitosis hereditarias en pacientes pediátricos en el Hospital General Centro Médico La Raza

S Reyes-Huesca, N Carpio-Mireles, P Ramos-Náñez, A Huerta-Escalante, F Zarza Muñoz, MR Álvarez-Galán, NN Núñez-Villegas

Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

**Introducción:** la esferocitosis hereditaria (EH) es una enfermedad caracterizada por anemia hemolítica (AH) congénita con alteración en la membrana eritrocitaria. Se produce por un defecto en las proteínas del citoesqueleto del hematíe (espectrina, anquirina, banda 3 y proteína 4.2), disminuyendo la relación superficie/volumen, adquiriendo forma esférica y produciendo una pérdida del contenido de potasio y agua intraeritrocitaria.

En México ocupa 31.3% entre la población de AH. Una de las pruebas fundamentales en el laboratorio que ayudan a su diagnóstico es la prueba de fragilidad osmótica, así como el examen morfológico e índices eritrocitarios. **Objetivo:** determinar la frecuencia de la EH en pacientes pediátricos del HGCM-NR, correspondientes al periodo 2009 al 2014. **Material y método:** estudio retrospectivo, transversal y longitudinal. De la base de datos del laboratorio de Hematología Especial se contaron los casos de AH de 2009-2014; se tomaron los positivos para la prueba de fragilidad osmótica y se confirmaron con los índices eritrocitarios (aumento del % de reticulocitos, la concentración de hemoglobina corpuscular media, la disminución del volumen corpuscular medio) y la morfología por frotis sanguíneo. Se utilizó sangre heparinizada de 10,000 UI/10 mL. La prueba se realizó al inicio de la toma y a las 24 horas, incubando la muestra en baño María a 37°C. Se colocaron 1,500 rpm 5 minutos y se determinó el grado de hemólisis por medio de un fotocolorímetro a 550 nm, comparando la densidad óptica de la solución de hemoglobina liberada contra el blanco de reactivos. Se graficaron los datos y se interpoló la concentración de NaCl a 50% de hemólisis a las 0 y 24 horas. **Resultados:** de 2009 a 2014 se observaron 174 casos de AH, de los que 73 correspondieron a EH (42%). De ellos, 48 casos (65.8%) fueron del sexo masculino y 25 casos (34.2%) del sexo femenino. **Conclusiones:** de los pacientes pediátricos con AH, se obtuvo 42% de EH, con predominio del sexo masculino. Los datos obtenidos se observaron aumentados en comparación a lo reportado en la bibliografía a nivel nacional. El empleo de métodos indirectos aún sigue ayudando a diagnosticar esta enfermedad.

## GAMAPATÍAS MONOCLONALES

### PRESENTACIÓN ORAL

#### 496 Menor supervivencia en pacientes jóvenes con mieloma múltiple

*L Tarín-Arzaga, D Arredondo-Campos, O Martínez-González, X González-Leal, D Gómez-Almaguer*  
 Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** el mieloma múltiple es una enfermedad de adultos mayores con una mediana de edad al diagnóstico 62 a 67 años; menos de la tercera parte de los pacientes tienen menos de 55 años. Recientemente se ha descrito que el grupo de pacientes jóvenes obtiene mayor beneficio con las nuevas drogas al prolongar la supervivencia. **Objetivo:** en el presente estudio se compara la supervivencia global y el tiempo para progresión de pacientes mayores y menores de 55 años con diagnóstico de mieloma múltiple. **Material y método:** se evaluaron de forma retrospectiva los pacientes diagnosticados con mieloma múltiple de 2007-2014; se excluyeron aquellos que no recibieron el tratamiento en nuestro centro, se obtuvieron las características basales, tratamiento, respuesta, tiempo para progresión y supervivencia global. Se dividieron en dos grupos según la edad al momento del diagnóstico, el grupo 1 para pacientes menores de 55 años y el grupo 2 para los mayores de 55 años. Se compararon los datos de ambos utilizando la prueba  $\chi^2$  para determinar diferencia entre grupos; para estimar la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier con la prueba de Log-Rank. **Resultados:** se incluyeron 110 pacientes, 39 pacientes de <55 años y 71 pacientes

mayores de 55 años. Con las siguientes características para los grupos 1 y 2: mediana de edad 48 (30-55) y 68 (56-89) años, mujeres 16 (42%) y 22 (45%), IgG 667% y 51%, IgA 22% y 29%, cadenas ligeras 11% y 16%, anemia 82% y 87%, hipercalcemia 31% y 27%, creatinina >2mg/dL 29% y 16%, esquema de tratamiento con talidomida 64% y 62%, esquema con bortezomib 36% y 38%, respectivamente; tratamiento con dosis altas de quimioterapia y autotrasplante 49% y 25%. Con una mediana de seguimiento de 33 meses. La mediana de tiempo para progresión y supervivencia global fue 27 (IC95%, 8-45) y 52 meses (IC95%, 19-81) para el grupo 1, y 33 (IC95%, 29-36) y 69 meses (IC95%, 46-91) para el grupo 2. **Conclusiones:** en el presente estudio se observa una menor supervivencia global y libre de progresión en el grupo de pacientes jóvenes; de las características basales observamos mayor proporción de pacientes jóvenes con daño renal al diagnóstico, comparado con los mayores a 55 años. Es necesario identificar los factores mal pronóstico para intensificar el tratamiento en los pacientes jóvenes.

**506 Resultados provisionales de aspire, un estudio fase 3 de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd) versus lenalidomida y dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma múltiple recaído (MMR)**  
*Ruben Niesvizky,<sup>1</sup> A Keith Stewart,<sup>2</sup> S Vincent Rajkumar,<sup>3</sup> Meletios A Dimopoulos,<sup>4</sup> Tamás Masszi,<sup>5</sup> Ivan Špička,<sup>6</sup> Albert Oriol,<sup>7</sup> Roman Hájek,<sup>8</sup> Laura Rosiñol,<sup>9</sup> David S Siegel,<sup>10</sup> Georgi G Mihaylov,<sup>11</sup> Vesselin Goranova-Marinova,<sup>12</sup> Péter Rajnics,<sup>13</sup> Aleksandr*

*Suvorov,<sup>14</sup> Andrzej J Jakubowiak,<sup>15</sup> Jesús F. San-Miguel,<sup>16</sup> Heinz Ludwig,<sup>17</sup> Naseem Zojwalla,<sup>18</sup> Margaret Tonda,<sup>18</sup> Xinqun Yang,<sup>18</sup> Philippe Moreau,<sup>19</sup> Antonio Palumbo<sup>20</sup>*

<sup>1</sup> Weill Cornell Medical College, New York, New York; <sup>2</sup> Mayo Clinic, Scottsdale, AZ; <sup>3</sup> Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN; <sup>4</sup> Alexandra Hospital, Athens, Greece; <sup>5</sup> St István and St Laszlo Hospital, Budapest, Hungary; <sup>6</sup> Department of Internal Medicine, General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic; <sup>7</sup> Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain; <sup>8</sup> University Hospital Brno and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic; <sup>9</sup> Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>10</sup> John Theurer Cancer Center at Hackensack University, Hackensack, New Jersey; <sup>11</sup> Queen Joanna University Hospital, Sofia, Bulgaria; <sup>12</sup> Hematology Clinic University Multiprofile Hospital for Active Treatment, Plovdiv, Bulgaria; <sup>13</sup> Department of Hematology, Mór Kaposi Teaching Hospital, Kaposvár, Hungary; <sup>14</sup> Hematological Department, First Republican Clinical Hospital of Udmurtia, Izhevsk, Russia; <sup>15</sup> University of Chicago Medical Center, Chicago, IL; <sup>16</sup> Clínica Universidad de Navarra, Spain; <sup>17</sup> Wilhelminen Cancer Research Institute, Wilhelminenspital, Vienna, Austria; <sup>18</sup> Onyx Pharmaceuticals, Inc, an Amgen subsidiary, South San Francisco, CA, USA; <sup>19</sup> University of Nantes, Nantes, France; <sup>20</sup> University of Torino, Torino, Italy.

**Introducción:** Rd es un estándar en el tratamiento de MMR. El estudio ASPIRE (NCT01080391) compara KRd con Rd en pacientes con

MMR. **Objetivo:** la supervivencia libre de progresión (SLP, evaluada por un comité de revisión independiente). Los objetivos secundarios son la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG), la duración de la respuesta (DR), la calidad de vida relacionada con la salud (EORTC QLQ-C30, estado de salud global/CVRS) y la seguridad. **Material y método:** se eligieron adultos con MMR que recibieron de 1 a 3 regímenes previos. Los pacientes fueron asignados alea-

toriamente (1:1) para KRd o Rd. Todos los enfermos recibieron lenalidomida (25 mg) los días 1 a 21 del ciclo y dexametasona (40 mg) en los días 1, 8, 15, 22 (ciclos de 28 días). Los pacientes con KRd también recibieron K en los días 1, 2, 8, 9, 15, 16 durante los ciclos 1 a 12 (20 mg/m<sup>2</sup> [días 1, 2 del ciclo 1]; 27 mg/m<sup>2</sup> posteriormente); el carfilzomib se omitió en los días 8, 9 durante los ciclos 13 a 18 y no se administró más allá del ciclo 18. **Resultados:** las características

basales estaban equilibradas entre ambos grupos (n=792). La mediana de edad fue de 64 años. La mediana de exposición del tratamiento fue de 22 ciclos (KRd) y 14 ciclos (Rd). La SLP mejoró significativamente con carfilzomib (razón de riesgo [RR]=0.69; 95% intervalo de confianza [IC]: 0.57–0.83). **Conclusiones:** KRd en pacientes con MMR tuvo como resultado una mejoría estadísticamente significativa de la SLP y un perfil de riesgo-beneficio favorable.

## PRESENTACIÓN EN CARTEL

### 385 El carfilzomib a dosis bajas indujo una importante reducción de los síntomas y desaparición de la paraproteinemia en una paciente con mieloma múltiple multitratada y resistente a lenalidomida-bortezomib-dexametasona

GJ Ruiz-Delgado,<sup>1</sup> M Vallejo-Villalobos,<sup>2</sup> S Galindo-Becerra,<sup>1</sup> GJ Ruiz-Argüelles<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla, Puebla; <sup>2</sup> Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla, México.

**Introducción:** el carfilzomib es un nuevo inhibidor de proteosomas, similar al bortezomib, que ha mostrado ser útil en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o resistentes. La dosis recomendada es de 27 mg/m<sup>2</sup> por vía endovenosa, dos veces a la semana.

**Objetivo:** demostrar la utilidad de las dosis reducidas del carfilzomib en pacientes con mieloma múltiple en recaída o resistentes. **Material y método:** se comunica el caso de una paciente de 55 años de edad con mieloma múltiple IgA kappa, que había sido tratada con talidomida, dexametasona, bortezomib y ciclofosfamida y se había

hecho resistente a la combinación bortezomib-dexametasona-lenalidomida; la paraproteinemia iba en incremento y tenía mucho dolor lumbar. Se inició entonces tratamiento con una dosis reducida (50%) de carfilzomib: 27 mg/m<sup>2</sup> una sola vez a la semana, combinada con dexametasona y lenalidomida. **Resultados:** después del inicio de la combinación de carfilzomib/dexametasona/lenalidomida, en un periodo de 24 semanas, la paraproteinemia se abatió de 2.9 a 0 g/dL y los síntomas desaparecieron. La dosis reducida (50%) de carfilzomib fue capaz de producir una respuesta clínica y de laboratorio muy significativa en esta paciente con mieloma múltiple multitratada, quien se había hecho resistente a lenalidomida/bortezomib/dexametasona. **Conclusiones:** se necesitan estudios para analizar la eficacia de las dosis reducidas del carfilzomib, lo que es particularmente importante en circunstancias de restricción económica.

### 392 Calidad de vida y satisfacción en pacientes con mieloma múltiple tratados en un hospital de tercer nivel

C Miranda-Ruvalcaba, RC Albores-Arguijo, LB Aguilar-López, C Borjas-Gutiérrez, L Balderas-Peña, AH Nava-Zavala, B Rubio-Jurado UMAE, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

**Introducción:** en mieloma múltiple (MM), los síntomas más comunes son el dolor óseo, fracturas patológicas, hipercalcemia por la invasión del hueso adyacente y su destrucción. Los objetivos del tratamiento son controlar la enfermedad, maximizar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. Encuestas de calidad de vida muestran que los pacientes tienen una menor calidad de vida en comparación con la población general, incluso con pacientes con otras afecciones hematológicas. En México existen pocos estudios sobre el tema. **Objetivo:** determinar las puntuaciones en calidad de vida mediante el uso de escalas en pacientes con MM que reciben tratamiento en un hospital de tercer nivel. **Material y método:** se incluyeron pacientes que acuden de manera consecutiva a la consulta externa al servicio de Hematología. Se aplicaron los

cuestionarios del EORTC: QLQ30, MY20 e INPATSAT32. Se calculó la media, percentil 25 y 75. Las puntuaciones de los cuestionarios fueron calculados de acuerdo a fórmulas e instrucciones del manual del EORTC. **Resultados:** se analizaron 31 pacientes, el promedio de edad fue de 62.6 años (rango de 32 a 89). 69.56% fue hombres. Los resultados se muestran en mediana, percentil 25 y percentil 75. El estado global de calidad de vida relacionada con la salud: 66.67, 62.5 y 83.33. Funcionamiento emocional 83.33, 58.33 y 91.67. Escalas de dolor, insomnio y fatiga con mediana de 33.33. Imagen corporal fue de 100, 66.67 y 100. Preocupación por el futuro 66.67, 55.56 y 94.44. Escala de los síntomas, 27.78, 11.11 y 44.44. Efectos secundarios relacionados con el tratamiento: 20, 6.67 y 40.00. En el cuestionario de satisfacción, la habilidad técnica del médico: 83.50 y 100. Suministro de información 41.67, 25 y 58.33. Habilidades técnicas de enfermería, 75, 50 y 95.83. Tiempo de espera, 75, 50 y 100. Satisfacción general 75, 50 y 100. **Conclusiones:** los pacientes muestran resultados favorables en puntuaciones de satisfacción general de los cuidados de salud y calidad de vida, especialmente en términos de síntomas de la enfermedad y efectos relacionados al tratamiento. Estos resultados se comparan favorablemente. Es importante señalar que el tratamiento integral del paciente con mieloma múltiple debe ser el objetivo de los servicios de salud.

#### **411 Macroglobulinemia de Waldenstrom. Resultados de 15 años en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE)**

*SM Ortiz-Zepeda, AS García-Camacho, A Gómez-Rosas, MA López-Hernández, M Alvarado-Ibarra, JL Álvarez-Vera*

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

**Introducción:** la macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) es una alteración de células B caracterizada por infiltración de células linfoplasmocitoides en médula ósea y gamapatía monoclonal por IgM. Es poco frecuente, con incidencia de 3.1 casos/1,000,000 de habitantes por año. La edad al diagnóstico suele ser de 55-65, y más frecuente en varones. Su tratamiento incluye esquemas con alquilantes (clorambucilo-ciclofosfamida), análogos de purinas (fludarabina), antiCD20 (rituximab) y otros bortezomib.

**Objetivo:** evaluar la incidencia de la macroglobulinemia de Waldenstrom, de 15 años en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. **Material y método:** se analizaron los expedientes clínicos de 5 pacientes con criterios para macroglobulinemia de Waldenstrom. Criterios de diagnóstico: gamapatía monoclonal IgM, infiltración medular con linfocitos pequeños, células plasmocitoides, células plasmáticas, infiltración medular con patrón (difuso, nodular o intersticial) y expresión de CD19, CD20, IgM, CD10, CD23 (éstos no excluían su diagnóstico). Criterios de respuesta: completa normalización de IgM, sin infiltración de médula ósea, sin síntomas, sin adenomegalias/organomegalias. Muy buena respuesta parcial reducción >90% IGM, sin síntomas, disminución de adenomegalias/organomegalias. Parcial reducción >50 IGM, disminución de las megalias, sin nuevos síntomas o enfermedad activa. Menor reducción IGM >25, pero 25% IGM, citopenias, síntomas B, crioglobulinemia, neuropatía, amiloidosis. Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y unicéntrico. **Resultados:** se analizaron a 5 pacientes en 15 años, su incidencia de las neoplasias de células B fue

1.3%. Edad media: 67.6 años, sexo masculino: 80%. Al diagnóstico: leucocitos media 5.48, hemoglobina (6.3-8.3) media 7.38, plaquetas (53-487) media 194.6, inmunoglobulina M (4.29-11.8) media 8.59, creatinina media 1.97, médula ósea infiltración linfóide media 63.8%, componente linfomatoso 40%, sin crioglobulinas, beta 2 microglobulina media 0.395. Recibieron esquemas con rituximab 80%; la respuesta a 6 ciclos sólo fue analizada en 4 pacientes con una respuesta nula en 50%, parcial 25%, buena 25%. Recibieron 2 líneas de tratamiento 60% más de 2 líneas 25%. La mortalidad fue 40% (2 pacientes) por choque séptico y glioma multiforme. Supervivencia de 17.4 meses. **Conclusiones:** la MW es una neoplasia linfóide poco común, con incidencia de 1.3%, para la que no hay un tratamiento estándar. Posee un mal pronóstico; la supervivencia fue no mayor a 18 meses.

#### **494 Ciclofosfamida, dexametasona y talidomida vs esquema con bortezomib como tratamiento de inducción en mieloma múltiple**

*L Tarín-Arzaga, D Arredondo-Campos, O Martínez-González, X González-Leal, D Gómez-Almaguer*  
Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** la introducción de nuevos medicamentos para el tratamiento del mieloma múltiple en los últimos años ha aumentado la supervivencia de los pacientes; sin embargo, existe un grupo de pacientes que no tiene acceso a las nuevas drogas. **Objetivo:** el presente estudio compara la supervivencia global y libre de progresión entre pacientes que reciben un esquema con y sin bortezomib. **Material y método:** se evaluaron de forma retrospectiva los pacientes con diagnóstico de



mieloma múltiple de 2007-2014; se incluyeron para el análisis los pacientes que recibieron CDT (ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup> IV x 3 dosis, talidomida 100-200 mg diarios, dexametasona 40mg x día, días 1-4 15-18 primer ciclo de 28 días y días 1-4 a partir del ciclo; 2) los que recibieron algún esquema con bortezomib como tratamiento de inducción; se obtuvieron las características basales, respuesta al tratamiento, tiempo para progresión y supervivencia global. Se compararon los datos utilizando la prueba <sup>2</sup> para determinar diferencias entre grupos; para estimar la supervi-

encia se utilizó el método de Kaplan-Meier con la prueba de Log-Rank. **Resultados:** de un total de 97 pacientes, 54 recibieron como esquema inicial CDT y 43 recibieron un esquema que contenía bortezomib (VCD=17, VDT=13, VCDT=6, VD=4 y VRD=3). La mediana de la edad fue 57 años (30-82) vs 60 años (41-89), género femenino 48% vs 44%, IgG 46% vs 53%, IgA 25% vs 23%, cadenas ligeras 13% vs 14%, anemia 82% vs 91%, hipercalcemia 26% vs 29%, daño renal 16% vs 26%, recibieron trasplante autólogo 26% vs 49%, alcanzaron al menos respuesta parcial 90% vs 95% de

los pacientes que recibieron CDT o un esquema con bortezomib, respectivamente. La mediana del tiempo para progresión y la supervivencia global fue 24 (IC95% 15-32) y 55 (IC95% 35-68) meses para el grupo que recibió CDT; y 33 (IC95% 21-38) y 69 (IC95% 50-87) meses para los que recibieron esquema con bortezomib ( $p>0.05$ ). **Conclusiones:** agregar bortezomib al esquema de tratamiento mejora las respuestas al tratamiento y prolonga la supervivencia de los pacientes; el CDT es una buena opción para los pacientes que por algún motivo no pueden recibir bortezomib.

## HEMATOPOYESIS

### PRESENTACIÓN ORAL

#### 442 Casiopeína III-EA como agente de eliminación preferencial de células primitivas de leucemias mieloides

S Centeno-Llanos,<sup>1</sup> D Moreno-Lorenzana,<sup>1</sup> M Sandoval-Esquivel,<sup>1</sup> M Ayala-Sánchez,<sup>2</sup> H Torres,<sup>3</sup> L Ruiz-Azuara,<sup>2</sup> ME Bravo-Gómez,<sup>4</sup> H Mayani,<sup>1</sup> A Chávez-González<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, CMN Siglo XXI; <sup>2</sup> Departamento de Química Inorgánica y Nuclear, Facultad de Química, UNAM; <sup>3</sup> Hospital General Regional No. 2, Villa Coapa, IMSS; <sup>4</sup> Hospital de Especialidades CMN La Raza, IMSS.

**Introducción:** desde el punto de vista hematopoyético, diversos reportes en la bibliografía han demostrado que de forma semejante a la hematopoyesis normal, la hematopoyesis leucémica, tanto de la leucemia mieloide aguda (LMA) como de la leucemia mieloide crónica (LMC), mantiene un orden jerárquico, teniendo como origen una célula

troncal leucémica (CTL) que posee la capacidad de autorrenovarse, dividirse y dar lugar a linajes celulares heterogéneos y que funcionalmente es responsable de recapitular la leucemia *in vivo*. Las CTL se encuentran en estado quiescente en el ciclo celular, de manera que no son afectadas por los agentes quimioterapéuticos empleados, por lo que se hace necesario el desarrollo y evaluación de nuevos agentes que puedan eliminar a dicha población leucémica primitiva. Las casiopeínas<sup>®</sup> son una familia de compuestos de coordinación con cobre con actividad citotóxica, citostática, genotóxica y antitumoral en diversos tumores sólidos, pero sus efectos en células primitivas hematopoyéticas (normales y leucémicas) no ha sido abordado. **Objetivo:** determinar el efecto de la casiopeína III-Ea en la eliminación de células primitivas de LMA y LMC. **Material y método:** líneas celulares y muestras primarias de médula ósea provenientes de sujetos sanos y de pacientes

con LMA o LMC al diagnóstico fueron utilizadas en su fracción mononuclear y en células primitivas hematopoyéticas (CD34+lin-), previamente enriquecidas mediante selección inmunomagnética. En dichas poblaciones se determinó la CI50 de la casiopeína III-Ea mediante la técnica de exclusión del colorante azul de tripano para posteriormente evaluar mediante citometría de flujo: apoptosis, proliferación, estado en el ciclo celular y generación de especies reactivas de oxígeno (ERO). En el caso de LMC, se evaluó la expresión de Bcr-Abl mediante PCR anidado. **Resultados:** la casiopeína III-Ea es capaz de disminuir la población mononuclear de ambas leucemias mediante la reducción de viabilidad, inhibición de proliferación, así como inducción de apoptosis y ERO; efecto que también se detecta en células primitivas (CD34+lin-) de LMC, pero no de LMA, mostrando además un efecto nulo o limitado sobre poblaciones normales. **Conclusiones:**



la casiopéina III-Ea tiene un efecto antileucémico preferencial en líneas celulares de leucemias mieloides y poblaciones primitivas de LMC,

por lo que su evaluación *in vitro* e *in vivo*, en combinación con los agentes terapéuticos actualmente utilizados, podría favorecer la elimi-

nación de las CTL responsables de la permanencia de la enfermedad, favoreciendo con ello la purga leucémica *in vitro*.

## PRESENTACIÓN EN CARTEL

### 396 Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Experiencia en los últimos cinco años en el CMN 20 de Noviembre

MA López-Hernández, M Alvarado-Ibarra, JL Álvarez-Vera, SM Ortiz-Zepeda

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

**Introducción:** la HPN es una enfermedad clonal, caracterizada por hemólisis, trombosis y falla medular, determinada por constante activación del complemento y originada por mutación somática del gene PIG-A. Su morbilidad y mortalidad ha mejorado con el empleo de eculizumab, en algunas variantes. **Objetivo:** comunicar todos los casos con HPN diagnosticados y tratados en el hospital en los últimos cinco años. **Material y método:** estudio retrospectivo y descriptivo. Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos y la base de datos del Servicio de Hematología. El diagnóstico de HPN se estableció con determinación de CD55/CD59 y FLAER. Se clasificó en Tipo I (clona < 1%), Tipo II (< 10%) y Tipo III. La falla medular se estableció por aspirado y biopsia de la médula ósea. Se tomaron determinaciones de deshidrogenasa láctica (DHL) iniciales y durante el seguimiento. Fueron cuantificadas las necesidades transfusionales en unidades de glóbulos rojos (UGR). Se usó eculizumab si la hemólisis fue la principal alteración. En casos de falla medular, además del manejo de

apoyo, se indicó inmunosupresión. **Resultados:** se encontraron 8 casos en 2,415 ingresos nuevos. Sexo: 5 hombres; edad media: 58 años (22-57). Datos iniciales: evolución previa: 86 meses (36-174). Hematocrito 26% (18-33), reticulocitos 8% (0.8-24), neutrófilos 2 208/uL (600-4 600) y plaquetas 175 000/uL (10,000-380,000); DHL 1 829/U/L (346-4 514). Ninguno cursó ni ha cursado con trombosis. Se clasificaron 5 de tipo III y 3 de tipo II. Las tipo III tuvieron médula ósea normal en 4 y una con aplasia incial; las tipo II con dos aplásicas y una normal. Las tipo III recibieron 2.6 UGR/mes (0-8). Las tipo II 0 (0-0.2). Cuatro pacientes, tipo III, han recibido eculizumab durante 27 meses (3-39). Sus datos actuales: hematocrito 34% (25-48); reticulocitos 3.8% (2-6); DHL 298 U (192-500); sólo uno depende de UGR (1.8/mes); su médula ósea es intensamente displásica. Ninguno ha tenido reacciones adversas. Un tipo III aún sin eculizumab. Los tres tipo II recibieron inmunosupresión; tienen biometrías en límites normales, sin dependencia transfusional y con médula ósea normal. **Conclusiones:** el uso de eculizumab dependió de la magnitud de la hemólisis. El control ha sido generalmente bueno. Fue incompleto, con dependencia transfusional, si hubo falla medular asociada. Los pacientes tipo II se comportaron como anemias aplásicas y su tratamiento con inmunosupresión es eficaz.

### 530 Morbilidad y cuidados paliativos en pacientes con mieloptisis

C Vargas-Serafín, M Bourlón-de los Ríos, F Armillas-Canseco, C Bourlón-de los Ríos

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Introducción:** el desarrollo de mieloptisis está asociado con escasa supervivencia. La principal fuente de datos al respecto proviene de pequeñas series de casos con escasa información. La morbilidad, así como el papel de los cuidados paliativos en este grupo de pacientes, no están bien definidos. **Objetivo:** describir las características clínicas y paraclínicas, valorar la supervivencia global tras el diagnóstico de mieloptisis. Destacar las intervenciones de cuidados paliativos aplicadas. **Material y método:** estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico histopatológico de mieloptisis entre 1998-2014 en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México. Se recolectaron datos clínicos y paraclínicos respecto a la presentación, evolución y desenlaces de los pacientes. **Resultados:** se incluyeron 63 pacientes. Edad promedio: 59 años, 56% hombres y 73% ECOG >2. Los sitios de tumor primario fueron: próstata (24%), gástrico (21%), mama (19%), primario desconocido (19%), otros (17%). El diagnóstico de mieloptisis y del cáncer primario se establecieron al mismo tiempo en 62% de los casos. Hubo metástasis óseas en 84% y

metástasis viscerales en 65% de los casos. Un 83% de pacientes tuvo anemia (Hb media 8.7 + 2.29 g/dl), 63% tuvo trombocitopenia (media plaquetas 71+115.7x10<sup>9</sup>/L), neutropenia en 6% (media leucocitos 6.9+4.62x10<sup>3</sup>/L) y en 72% se demostró reacción leucoeritroblástica. Recibió quimioterapia paliativa 59% de los pacientes y el 52% fue remitido a clínica de cuidados paliativos. El tiempo medio de referencia fue de 13 días (intervalo 1-746) y la mayoría de los pacientes fue visto una

sola vez [número medio de visitas 1 (intervalo 1-19)]. Los síntomas más frecuentes fueron dolor óseo 71%, síndrome anémico 49%, infecciones 42%. Las principales intervenciones fueron analgesia 61%, soporte transfusional 67% y control de disnea 5%. El 41% de los pacientes requirió atención en urgencias por lo menos una vez. La media de supervivencia al diagnóstico oncológico fue de 4 meses (IC 95% 0-8.4) y sólo un mes al diagnóstico de mieloptisis (IC 95% 0-2.1). Las principales causas

de muerte fueron sepsis (32%), sangrado (19%) y anemia con repercusión hemodinámica (8%).

**Conclusiones:** la mieloptisis tiene un mal pronóstico y se asocia con una mala calidad de vida. La implementación de medidas de soporte de manera temprana que incluyan apoyo transfusional, control del dolor y profilaxis de infecciones, son de gran importancia. Un objetivo dirigido a proporcionar cuidados paliativos de manera temprana debería ser prioridad en este grupo de pacientes.

## HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

### PRESENTACIÓN ORAL

**536 La generación de trombina en pacientes con trombofilia primaria**  
*Al González-Moncada,<sup>1</sup> H Luna-Záizar,<sup>2</sup> AR Jaloma-Cruz,<sup>3</sup> C Borjas-Gutiérrez,<sup>1</sup> MGZ Padilla-Romo,<sup>3</sup> EL Padilla-López<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> UMAE, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco; <sup>2</sup> CUCEI/Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco; <sup>3</sup> Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

**Introducción:** la generación de trombina (GT) es el resultado de la interacción entre los factores plasmáticos pro y anticoagulantes. Esta capacidad del plasma para formar trombina se refleja en los parámetros de la curva de generación de trombina (trombograma), el pico (peak, valor máximo de trombina) y particularmente en el potencial endógeno de trombina (endogenous thrombin potencial, ETP), que corresponde al área bajo la curva de generación de trombina y es medida directa de su potencial enzimático. A diferencia de los

tiempos de coagulación, también detecta la hiperfunción o tendencia trombótica y permite evaluar el efecto de fármacos antitrombóticos. En pacientes con trombosis se prescriben comúnmente los anticoagulantes cumarínicos y su efecto antitrombótico se monitorea mediante el tiempo de protrombina y su reporte estandarizado (INR) ha sido adoptado ampliamente, pero ciertos factores ocasionan resultados erróneos. El ensayo de generación de trombina actualmente disponible, la trombografía calibrada automatizada (CAT), permite una prueba de la medición de la generación de trombina cuantitativamente correcta (imprecisión 2.5-4%), a bajo costo y alto rendimiento. **Objetivo:** conocer si existe correlación entre los parámetros de la generación de trombina y los valores de INR en pacientes con trombofilia primaria con tratamiento anticoagulante y evaluar el comportamiento de la generación de trombina en aquellos pacientes con trombofilia primaria no anticoagulados. **Material y método:**

estudio transversal, analítico, con aprobación institucional y obtención del consentimiento informado de los participantes. Se incluyeron pacientes con antecedente de al menos un evento de trombosis y en quienes se identificó previamente trombofilia primaria por deficiencia de inhibidores naturales de la coagulación (proteína C, S, antitrombina III) o la presencia de mutaciones FVLeiden o PT20210A. Para la consideración de valores normales de generación de trombina se utilizó un pool de plasma de 20 donadores sanos del Banco de Sangre. **Resultados:** en los pacientes anticoagulados, los valores de ETP fueron desde 9% del normal (INR 3.7), 25-37% (INR 2 a 3.5) y 43-90% (INR 1.5-1.9). Se observó una elevación de 116-184% respecto al plasma normal en los pacientes no-anticoagulados. Se encontró una correlación logarítmica entre INR-ETP (R<sup>2</sup>=0.833) e INR-Peak (R<sup>2</sup>=0.814) en los pacientes estudiados. **Conclusiones:** el ensayo de generación de trombina (EGT)

refleja la intensidad de la coagulación y correlaciona con los valores de INR. La GT fue mayor que los valores normales en los pacientes no-anticoagulados o con antiagregantes plaquetarios. El EGT puede emplearse para evaluar el riesgo trombótico, así como el efecto de la anticoagulación en pacientes con trombofilia primaria.

#### **541 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con hemofilia severa. Experiencia en el Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho**

*U Pérez-Lozano, PC, Soriano-Orozco, JL Ruiz-Ovalle, P González-Mata, JA Limón-Flores, RD Lobato-Tolama*  
 Hospital de Especialidades de Puebla. UMAE, IMSS, Puebla, México.

**Introducción:** la expectativa de vida en pacientes hemofílicos ha cambiado en las últimas décadas debido al tratamiento y profilaxis oportunos. El incremento en la esperanza de vida ha dado lugar a mayor riesgo cardiovascular por inactividad física secundaria a artropatía hemofílica. Existen pocos estudios a nivel mundial y nacional en los que se describa la relación entre hemofilia y riesgo cardiovascular. **Objetivo:** determinar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes hemofílicos. **Material y método:** estudio descriptivo, observacional, transversal, realizado en el HE UMAE CMN MAC durante mayo a diciembre de 2013. Se incluyeron 57 pacientes con hemofilia A y B, mayores de 15 años, ninguno recibió profilaxis con factores de coagulación en la infancia; se investigaron los principales factores de riesgo cardiovascular durante la consulta rutinaria. **Resultados:** la media de edad fue de 33.1 años (15-68). Con hemofilia A, 49 pacientes (86% severos, moderado 14%). Con hemofilia B, 8 pacientes (6 severos, 2 moderados). Todos presentaban artropatía hemofílica

(desde una hasta 6 articulaciones). Los factores de riesgo cardiovascular fueron: sedentarismo (100%), antecedente heredofamiliar de enfermedad cardiovascular (84%), sobrepeso (63%), obesidad (23%), tabaquismo (60%), hipercolesterolemia (40%), hipertrigliceridemia (54%), hipertensión arterial sistémica (33%), diabetes mellitus (23%). La prevalencia de colesterol HDL disminuido fue de 53%. **Conclusiones:** la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular fue mucho más alta que en la población general, al aumentar la expectativa de vida y la alta prevalencia de artropatía hemofílica discapacitante. El sedentarismo, sobrepeso, obesidad, tabaquismo e hipertensión arterial sistémica fueron los principales factores de riesgo cardiovascular en nuestra población de estudio.

#### **560 Factores predictores de cronicidad en trombocitopenia primaria inmune**

*A Cruz-Blanquel*

Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, DF.

**Introducción:** la trombocitopenia inmune crónica (TIC) es una enfermedad causada por la destrucción excesiva de plaquetas recubiertas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria. Es un trastorno hematológico frecuente en niños; su incidencia es de 2 a 5 casos por 100,000 por año en menores de 15 años, con un predominio de edad entre los dos y ocho años. Aproximadamente, 70 a 80% de los casos son agudos y se resuelven espontáneamente en los 6 meses posteriores al diagnóstico y de 20 a 30% de los casos se presentan como trombocitopenia crónica. El tratamiento de la TIC es un reto y se ha convertido en un campo de múltiples ensayos terapéuticos. **Objetivo:** identificar

los factores predictores de cronicidad en niños con trombocitopenia inmunitaria. **Material y método:** revisión de todos los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria, atendidos en el Departamento de Hematología en el periodo de 01 de marzo de 2007 al 31 de agosto de 2013 y que cumplieron con los criterios de selección. Se registraron los datos pertinentes en una hoja de captura de datos diseñada para este fin. **Resultados:** de los 252 expedientes revisados, se observó que las variables de estudio que más significancia estadística presentaron fueron los pacientes con una edad mayor de 10 años y la cifra de plaquetas mayor a 20,000. Los pacientes con una edad mayor a 10 años fueron 172 pacientes (68.3%), de éstos tuvieron casi 5 veces más riesgo de cronicidad. ( $p=.001$ ,  $R.5.97$  IC 95% 3.34-10.67). Los pacientes que presentaron cifra de plaquetas mayor a 20,000 al momento del diagnóstico fueron 167 (66.3%), de éstos con un riesgo de 13.5 veces más de presentar cronicidad ( $p=.001$ ,  $R.14.51$ , IC95% 6.895-30.57). **Conclusiones:** en este estudio se observaron algunas similitudes con la bibliografía; los pacientes mayores de 10 años de edad que presentan el primer cuadro de trombocitopenia primaria inmunitaria tienen mayor riesgo de padecer una forma crónica al igual que los que tienen una cifra de plaquetas > de 20,000 al momento del diagnóstico. Poder determinar ciertas características que orienten a determinar qué pacientes desarrollarán una trombocitopenia primaria crónica es de mucha importancia porque se puede, de alguna manera, tener un panorama de la evolución del paciente y de esta manera plantear al paciente y familiares las diferentes líneas de tratamiento, valorando su riesgo-beneficio.

## PRESENTACIÓN EN CARTEL

**386 Estudio anatomopatológico de tromboembolia pulmonar, de 2005 a 2013**

*B Rubio-Jurado, RC Albores-Arguijo, G Tavarez-Macías, T Plasencia-Ortiz, J Huerta-Hernández, AH Nava-Zavala* UMAE, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

**Introducción:** el Tromboembolismo Pulmonar (TEP) es causa importante de morbilidad y mortalidad. La incidencia de TEP está subregistrada, ya que su presentación clínica es inespecífica. En Estados Unidos hay 300 mil muertes al año por TEP; en México se documentan 160 mil casos al año de TVP, de los que 43% se complica con TEP, con una mortalidad de ésta de 28%, que corresponde a 19,264 muertes al años por TEP. Estudios de necropsia muestran un 25-30% de evidencia de embolia antigua o reciente, y sólo en un 10-30% de ellos se identifica TEP premortem. La concordancia entre el diagnóstico premortem y posmortem de TEP reportada en México es de 40%. **Objetivo:** conocer la concordancia entre el diagnóstico clínico de TEP como egreso hospitalario y el diagnóstico anatomopatológico de TEP. Frecuencia de dímero-D y tromboprolifaxis registrada en el expediente clínico. **Material y método:** estudio descriptivo, retrospectivo, con información obtenida del archivo clínico del Hospital de Especialidades UMAE, CMNO IMSS, y del Registro de Necropsias del Servicio de Anatomopatología en el periodo de 2005-2013. Se obtuvieron datos demográficos, resultados de dímero-D y tromboprolifaxis instituida. **Resultados:** se registraron en este periodo 479 autopsias, con edad media de 55 años, (18-89, mínimo a máximo).

Hay antecedente de trombosis en 7 casos (11%). Diagnóstico clínico de TEP 1.9 % (7 mujeres y 2 hombres). Diagnóstico de enfermedad principal posmortem: médicas 49 (74%), médicoquirúrgicas 17 (26%). Con diagnóstico anatomopatológico de TEP se detectaron 66 casos, 14% (35 femeninos y 31 masculinos). En uno de cada 5 casos con diagnóstico posmortem de TEP se tiene el diagnóstico clínico de TEP, y esto corresponde a una concordancia de 15%. Once casos tienen diagnóstico de cáncer (17%), sólo dos casos tiene registro de dímero-D (663 y 6,263 ng/dL). El dímero-D se realizó en 11 casos (16%) y fue positivo en 8 (73%). Tromboprolifaxis en 15 casos (23%), 9 con heparina-estándar y 3 con heparina-BPM. **Conclusiones:** el 14% de casos tiene diagnóstico posmortem de TEP. Este grupo tiene baja proporción de escrutinio de dímero-D 15%, se proporcionó tromboprolifaxis en 23%. Se encontró una concordancia baja entre diagnóstico clínico de TEP y diagnóstico anatomopatológico de TEP. Se requiere la exploración más amplia de la hemostasia con biomarcadores que puedan describir riesgo de tromboembolismo, así como su asociación con supervivencia.

**399 Respuesta de tratamientos de primera y segunda línea en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria de reciente diagnóstico en CMNO**

*L Espinosa-Valdespino, RC Albores-Arguijo, OM Garcés-Ruiz, A Vega-Ruiz, AH Nava-Zavala, B Rubio-Jurado*

UMAE, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

**Introducción:** la TIP es un desorden autoinmunitario adquirido, caracte-

rizado por trombocitopenia aislada, secundario a destrucción inmunológica de plaquetas, sin alguna otra causa presente que la ocasione; es una enfermedad frecuente en nuestra población. **Objetivo:** conocer la respuesta a tratamiento de primera y segunda línea en pacientes con TIP de novo. **Material y método:** estudio prospectivo, de pacientes con TIP de novo ingresados de manera consecutiva en el Servicio de Hematología del Hospital Especialidades, CMNO, IMSS, de abril-2013 a abril-2014. Régimen de tratamiento: metilprednisolona (MPS) 1g. IV cada 24 hrs/3 días. Posteriormente se continuó con prednisona 1mg/kg/día por 15-21 días. Valoración de la respuesta: con citometría hemática, a las 48 horas, 7 días, 30 días de tratamiento. Definición de respuesta completa (RC) >100,000 plaquetas/uL, y respuesta >30,000 plaquetas/uL. Los pacientes sin respuesta recibieron tratamiento de segunda línea: rituximab 375mg/M2/c/7 días x 4 dosis; o esplenectomía. **Resultados:** se reclutaron 17 pacientes, con promedio de edad de 45 años, femeninos 12 (71%), masculinos 5 (29%). Acudieron por algún signo de hemorragia 12 pacientes (70%). La mayoría de pacientes tuvo hemorragia en mucosas que no ponían en peligro la vida. No hay infección coexistente en el 88% de los casos. La mayoría de los pacientes (11, 65%) ingresó con cifra de plaquetas bajas. **Conclusiones:** se detectó una baja proporción de pacientes que alcanzan respuesta completa con MPS y esta respuesta es sostenida. La mayoría de los pacientes requiere de tratamiento de segunda línea y su respuesta es sostenida. Estos resultados de tratamiento de segunda línea son comparables con guías internacionales.

#### 421 Experiencia con síndrome de Evans en un centro académico de referencia y revisión corta de la literatura

JC Jaime-Pérez, JL Herrera-Garza, LJ Marfil-Rivera, N Méndez-Ramírez, ON López-Razo, LN Guerra-Leal, D Gómez-Almaguer

Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** el síndrome de Evans es un raro trastorno autoinmunitario, caracterizado por la presencia simultánea o secuencial de anemia hemolítica con prueba de Coombs directo positivo (AIHA) y se asocia a trombocitopenia autoinmunitaria (PTI) con o sin hemorragia de mucosas y petequias. Se caracteriza por frecuentes exacerbaciones y remisiones dentro de un curso crónico. El síndrome de Evans fue descrito por primera ocasión en 1951 y se reconoce como factor de mal pronóstico en citopenias autoinmunitarias. Es un trastorno poco frecuente diagnosticado en 0.8% a 3.7% de todos los casos de AIHA o PTI. Su origen y causa se desconocen, pero las alteraciones en los mecanismos de regulación inmunitaria están documentados.

**Objetivo:** documentar la experiencia con pacientes diagnosticados con síndrome de Evans, así como su tratamiento y la respuesta al mismo en un hospital universitario en el noreste de México, con una breve descripción de las estrategias de tratamiento actual y sus resultados. **Material y método:** los pacientes incluidos en este estudio retrospectivo fueron diagnosticados entre los años 2007 y 2013, cumpliendo con los criterios de laboratorio y presentación clínica del síndrome de Evans. Los datos fueron recuperados de los expedientes clínicos y bases de datos electrónicas del departamento

de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Se evaluaron las distintas modalidades de tratamiento y su respuesta, y el uso de terapias adicionales, así como la esplenectomía. La bibliografía fue revisada en el contexto de la evolución clínica de los pacientes estudiados.

**Resultados:** seis pacientes fueron diagnosticados con el síndrome de Evans en el periodo de estudio. Se logró una buena respuesta en tres pacientes tratados con esteroides más rituximab como terapia de primera línea; sin embargo, dos de estos pacientes recayeron y fueron sometidos a esplenectomía a los 10 y 18 meses después de la respuesta inicial, respectivamente. Sólo un paciente tratado con rituximab no experimentó recaída después de cuatro años de seguimiento. Otros dos pacientes recibieron esteroides más danazol y sólo un paciente recayó. Un paciente tratado inicialmente con esteroides más inmunoglobulina intravenosa fue posteriormente perdido durante el seguimiento. **Conclusiones:** el síndrome de Evans es una condición hematológica que rara vez se diagnostica y no ha sido ampliamente explorada. Los médicos deben tomarla en cuenta cuando se evalúa un paciente que tiene prueba de Coombs directo positivo, anemia y trombocitopenia, ya que el pronóstico depende de su temprano reconocimiento y terapia oportuna, lo que conduce a resultados variables.

#### 430 Rivaroxabán en tratamiento inicial y prevención secundaria de trombosis

G Campos-Cabrera,<sup>1</sup> V Campos-Cabrera,<sup>2</sup> S Campos-Cabrera,<sup>1</sup> JL Campos-Villagómez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorios Fátima de Michoacán, Hematología y Banco de Sangre; <sup>2</sup> Laboratorios Fátima de Michoacán, Patología Clínica.

**Introducción:** rivaroxabán (Riva) es un inhibidor oral selectivo del factor Xa, que ya ha demostrado su utilidad en el tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y en la prevención de eventos cerebrovasculares y sistémicos en fibrilación auricular.

**Objetivo:** describir la evolución, complicaciones y ajustes de dosis en pacientes que reciben Riva en la Clínica de Anticoagulación, en el Servicio de Hematología y Banco de Sangre de Laboratorios Fátima de Michoacán. **Material y método:** pacientes adultos que reciben Riva como tratamiento inicial (TI) o prevención secundaria (PS), con depuración de creatinina por fórmula de Cockcroft-Gault, consulta con BH cada mes, QS cada 3 meses y PFH cada 6 meses; otros estudios a consideración. **Resultados:** de julio de 2010 a enero de 2015 se tienen 43 pacientes en control, 13 mujeres y 30 hombres, rango de edad de 18 a 90 años y promedio de 48.1. Seguimiento de 2 a 49 meses, con un promedio de 26.6. Tres pacientes con FA, de los que uno tiene LLC y EVC; otro con SMD. Cuarenta pacientes con ETV, 6 con EVC, uno de ellos también con trombosis mesentérica; 4 con trombosis en miembros superiores, dos con extensión a vena cava superior; 30 pacientes con trombosis de miembros inferiores, 16 con embolismo pulmonar y 14 sin embolismo pulmonar, pero 3 con trombosis mesentéricas. En 14, trombosis no provocada; 3 con cáncer no hematológico; 5 con deficiencia de AT-III y uno de éstos, además, con LNH; 1 con FII G20210A, 2 con FV Leiden, 2 con JAK2 positivo, 1 con SAF, 1 con TIP, 3 con esfereocitosis y esplenectomizados, 1 con amiloidosis, 2 con EH relacionada al catéter puerto, 2 con LLA, 2 con SMD y 1 con Trousseau previo LNH. Veintitrés pacientes con TI para evento agudo, 5 tuvieron nuevo



evento de trombosis a suspender por completar de tratamiento; 16 recibiendo Riva, 6 en TI y 10 en PS; de los restantes 7, 6 en PS con AAS y uno falleció por actividad neoplásica; recibía PS con Riva. Diecisiete pacientes cambiaron de antagonista de la vitamina K a Riva para PS; 14 con dos o más eventos de trombosis y 3 con evento inicial grave con riesgo de muerte. **Conclusiones:** con control adecuado, en los pacientes con y sin enfermedades hematológicas diversas, Riva ha sido bien tolerado y con buen apego al tratamiento en TI y PS. No se han tenido eventos de sangrado ni trombosis. Ha mejorado la calidad de vida de los pacientes al no tener tantas interacciones con medicamentos y alimentos.

#### 462 Frecuencia alélica de antígenos plaquetarios en una muestra de sujetos no relacionados

O Martínez-Villegas

Instituto Nacional de Perinatología  
Isidro Espinosa de los Reyes.

**Introducción:** la aloinmunización hacia antígenos plaquetarios presente en la gestación tiene una repercusión variable en el pronóstico del feto y el recién nacido, pero su diagnóstico serológico representa un reto tecnológico y analítico no superado. En la búsqueda de nuevas estrategias para el estudio de la aloinmunización, está la identificación de los alelos de los antígenos plaquetarios en escenarios clínicos específicos. **Objetivo:** identificar la frecuencia alélica de antígenos plaquetarios de un grupo de sujetos no relacionados que acuden a nuestro centro de atención. **Material y método:** estudio exploratorio a partir de muestras biológicas de 30 sujetos no relacionados de 15 hombres y 15 mujeres contenidas en el repositorio de DNA de la Coordinación de Hematología Perinatal. Mediante metodología de PCR-SSP se iden-

tificaron las variantes alélicas (a, b) de los antígenos plaquetarios HPA-1, HPA-2, HPA-3, HPA-4, HPA-5, HPA-6, HPA-9, HPA-15. Los resultados se reportaron en frecuencias y se compararon entre hombres y mujeres para analizar la incompatibilidad entre los alelos. **Resultados:** se encontró una proporción de 0.80 respecto a la incompatibilidad entre hombres y mujeres; los alelos incompatibles con mayor frecuencia fueron HPA-3b (0.450), HPA-9b (0.450) y HPA-15b (0.550). **Conclusiones:** en nuestro estudio exploratorio, los alelos de riesgo para aloinmunización feto-maternal fueron: HPA-15b > HPA-9b > HPA-3b.

#### 498 Frecuencia de las inversiones del intrón 1 y 22 del gen del factor VIII en pacientes hemofílicos severos en una población del noreste de México

MM Corolla-Salinas

Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** el gen del factor VIII se encuentra localizado en Xq28; tiene 186 kb de largo y 26 exones. Las mutaciones descritas son en su mayoría reordenamientos, mutaciones puntuales, deleciones o inserciones. La inversión del intrón 22 origina 40% de los casos de hemofilia A severa y 5% de los casos corresponden a la inversión del intrón 1. **Objetivo:** determinar la presencia de la inversión del intrón 22 e intrón 1 en una población de pacientes hemofílicos, así como la determinación de portadoras con la finalidad de proporcionar asesoramiento genético a las familias afectadas. **Material y método:** por medio de la toma de sangre periférica se le realizó a los pacientes hemofílicos severos la determinación de la inversión

1 y 22 del gen del factor VIII por medio de la reacción en cadena de polimerasa inversa cambiante (IS-PCR), realizando extracción del DNA y posteriormente la extracción de la enzima BclII, la autoligación de los fragmentos de restricción y posteriormente el análisis de los anillos de BclII mediante el PCR estándar. **Resultados:** se estudiaron 5 familias de pacientes con hemofilia severa en busca de inversión del intrón 22 e intrón 1, encontrando dos pacientes portadores de la inversión del intrón 22 tipo ; además de la detección de un total de cuatro portadoras en las dos familias afectadas. **Conclusiones:** las frecuencias encontradas en nuestra población son semejantes a las reportadas previamente en la bibliografía. La importancia de la identificación de estas inversiones fue poder brindar el asesoramiento genético a las familias afectadas.

#### 512 Calidad de vida en hemofilia en una población pediátrica afiliada al Seguro Popular

M Cantú-Moreno, L Villarreal-Martínez, O González-Llano, C Mancías-Guerra, M Corolla-Salinas, E Santacruz-Esparza

Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** la hemofilia es el segundo trastorno de la coagulación en pediatría, caracterizado por hemartrosis y sangrado intramuscular, lo que ocasiona daño a las articulaciones y tejidos blandos. El tratamiento con Factor ha mejorado la calidad de vida, así como la funcionalidad en estos pacientes. En México, como en muchos países en vías de desarrollo, se da tratamiento profiláctico con Factor, lo que ha mejorado la calidad y funcionalidad de vida en estos pacientes. Por cuestiones socioeconómicas y falta

de personal entrenado en hemofilia, se han utilizado pocas herramientas para valorar la salud así como en la calidad de vida. La calidad de vida relacionada con la salud es un estudio multidimensional basado en dimensiones de salud física, emocional, mental, social, autopercepción y bienestar. En los últimos años se ha puesto atención a la calidad de vida de niños con enfermedades crónicas; sin embargo, en enfermedades raras como la hemofilia hay poco descrito. **Objetivo:** valorar la calidad de vida en niños hemofílicos en un centro universitario y describir la repercusión de su salud sobre la misma. **Material y método:** estudio transversal, descriptivo, prospectivo. Se incluyeron en este estudio pacientes con hemofilia A de todas las severidades, las edades incluyeron de 4-12 años. Se excluyeron pacientes con déficit cognitivo. Se utilizaron para valorar la calidad de vida los cuestionarios Haemo-Qol versión larga en español, para 2 grupos de edad: grupo I (4-7) y grupo II (8-12). Valores altos se consideraron con peor calidad de vida. **Resultados:** del total de 13 pacientes, 100% con hemofilia A. Se observó que hubo una diferencia significativa en las calificaciones totales del cuestionario, siendo mayor en el grupo II, los niños del grupo de edad 8-12 resultaron con mayor discapacidad en la dimensión de deporte, sentido y amigos. Los pacientes con hemofilia severa resultaron con el puntaje más alto:  $23.49 \pm 10.22$ , seguido por hemofilia leve:  $21.78 \pm 10.79$  y, por último, hemofilia moderada:  $17.86 \pm 11.23$ . No hubo diferencia significativa entre los grupos P: 1.00; de manera global, 71% del total de los pacientes calificó su salud como buena. **Conclusiones:** no se observó, de acuerdo con la severidad de hemofilia, diferencia significativa en cuanto a la calidad de vida, lo que hace énfasis en el manejo adecuado de la profilaxis.

### 531 Determinación de los factores de coagulación como marcadores biológicos del síndrome de fragilidad en el adulto mayor

G Balderas-Florido,<sup>1</sup> C Zavala-Hernández,<sup>2</sup> E Maldonado-Reyes,<sup>1</sup> VM Gómez-Ávila,<sup>1</sup> ML Gómez-Muñoz,<sup>2</sup> ML Gutiérrez-Márquez,<sup>2</sup> E Ángeles-Martínez,<sup>2</sup> E Hernández-Zamora,<sup>2</sup> RM Téllez-Gastélum,<sup>2</sup> E Rosales-Cruz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-IPN, México, DF; <sup>2</sup> Instituto Nacional de Rehabilitación, México, DF.

**Introducción:** la hemostasia es un sistema biológico de defensa para reparar lesiones y mantener la sangre fluida dentro de los vasos sanguíneos; se divide en dos sistemas biológicos que funcionan dinámicamente: 1) primaria: interactúan plaquetas y vasos sanguíneos y 2) secundaria: factores de coagulación y elementos celulares. El síndrome de fragilidad en el adulto mayor es una serie de alteraciones asociadas con algunos biomarcadores, como aumento en marcadores que intervienen en procesos inflamatorios, entre otros. El sistema de la coagulación también existen algunos cambios en los factores de la coagulación ya reportados; sin embargo, no descartamos la posibilidad de que estén involucrados algunas otras proteínas del sistema de la coagulación. **Objetivo:** determinar la actividad de los factores de la coagulación en una muestra de adultos mayores y compararla con los resultados de una muestra de adultos jóvenes, y asociar las diferencias significativas con la edad. **Material y método:** se incluyeron 168 voluntarios de uno y otro sexo, de 18 a 98 años que acudieron al Instituto Nacional de Rehabilitación y al Laboratorio de Investigación en Hematopatología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN. Se tomó

una muestra de sangre periférica intravenosa, se centrifugó a 3,000 rpm/10 min y se separó el plasma para su procesamiento. Las determinaciones se realizaron por método coagulométrico mediante equipo ACL ELITE PRO de IL Diagnostics y se analizaron los datos por métodos estadísticos. **Resultados:** en individuos adultos no mayores (18 a 59 años) y adultos mayores (>60 años) H/M; en esta última se encontraron diferentes afecciones, como hipertensión arterial, insuficiencia venosa periférica y dislipidemias. De acuerdo con los resultados, se encontró diferencia significativa entre las dos poblaciones en los siguientes factores de la coagulación: FVIII (116.5-66.70%),  $p < 0.0001$ ). **Conclusiones:** conforme se incrementa la edad, existen cambios moleculares que contribuyen a mayor susceptibilidad de padecer enfermedades asociadas a la vejez, como lo hemos demostrado en las concentraciones plasmáticas de algunas de las proteínas de la coagulación, como el FVIII, FX y FXII, que son diferentes a las concentraciones de la muestra de adultos jóvenes.

### 561 Trombofilia y trombosis en niños: experiencia clínica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, del periodo de 2008 a 2013

J Mejía-Martínez, I Castillo-Martínez, A Moreno-González, B López-Martínez, I Parra-Ortega, L Velázquez-Marmolejo  
 Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, DF.

**Introducción:** los eventos protrombóticos están presentes en 30 a 50% de los niños que han sufrido un evento de trombosis, lo que sugiere que la hipercoagulabilidad genera un rol importante. El estudio de las trombofilias constitucionales ha cobrado importancia en la última década y existe evidencia

contundente de la prevalencia de la enfermedad para todos los tipos de trombofilia. **Objetivo:** conocer las características clínicas y los factores de riesgo en pacientes con trombosis que tienen una mutación asociada con trombofilia (MTHFR C677T y A1298C, FVL, PT G20210A), atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo 2008 a 2013. **Material y método:** se realizó un estudio retrospectivo, transversal y analítico. La cohorte se derivó del Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, DF. El periodo de estudio fue comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2013. Se documentó una base de datos con 43 pacientes con trombosis, a los que se les realizaron

las determinaciones de laboratorio para las mutaciones del perfil de trombofilia (MTHFR C677T y A1298C, FVL, PT G2021A); se corroboró, junto con el expediente clínico de cada paciente, las características clínicas, así como estudios gabinete e imagen. **Resultados:** se observó que de los 43 pacientes con trombosis para la mutación MTHFR C677T, 53.5% (n=23) tuvo un genotipo heterocigoto mutado, 37.2% (n=16) tuvo un genotipo homocigoto mutado y 9.3% (n=4) tuvo un genotipo sin mutación. Para la mutación MTHFR A1298C se observó que 14.0% (n=6) tuvo un genotipo heterocigoto mutado, 86% (n=37) tuvo un genotipo sin mutación. Para el FVL, 7% (n=3) tuvo un genotipo hetero-

cigoto mutado, 93.0% (n=40) tuvo un genotipo sin mutación. Para la mutación del gen de la protrombina G20210A, 4.7% (n=2) tuvo un genotipo heterocigoto mutado y 95.3% (n=41) tuvo un genotipo sin mutación. **Conclusiones:** por tanto, no se recomienda la realización de perfil de trombofilia (MTHFR C677T y A1298C, FVL, PT G20210A) de manera rutinaria para todos los pacientes con sospecha o diagnóstico de trombosis, a menos que se descarten factores de riesgo asociados, como sepsis, miocardiopatía, catéteres venosos o arteriales, enfermedades reumatológicas, coagulación intravascular diseminada, inmovilización prolongada, cirugías y en caso de pacientes adolescentes con embarazo.

## LEUCEMIAS AGUDAS PRESENTACIÓN ORAL

### 394 ¿Tiene impacto en el destino de los enfermos con leucemia aguda, la administración retardada del programa de neutropenia febril de alto riesgo?

M Alvarado-Ibarra,<sup>1</sup> M López-Hernández,<sup>1</sup> JL Álvarez-Vera,<sup>1</sup> SM Ortiz-Zepeda,<sup>1</sup> L Lieng-Chang<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF; <sup>2</sup> Unidad de Oncología de los Servicios de Salud del Estado de Puebla.

**Introducción:** las complicaciones más frecuentes de la leucemia aguda son las infecciones, que se manifiestan por fiebre. El tratamiento en estos pacientes, que además cursan con neutropenia, debe ser agresivo, debido al riesgo de presentar bacteremia y, eventualmente, la muerte. **Objetivo:** conocer si el retraso en la administración de los antibióticos del

programa de neutropenia febril en enfermos con leucemia aguda que recibieron quimioterapia intensiva influyó para el desarrollo de choque séptico y la muerte. **Material y método:** fueron incluidos adultos con leucemia aguda que hayan recibido quimioterapia intensiva de acuerdo a los protocolos del servicio, incluidos en el programa de Neutropenia Febril, con cifra de neutrófilos absolutos inferior a 500/uL, con temperatura superior a 38°C o con foco infeccioso evidente, los esquemas de antibióticos incluidos en el protocolo fueron imipenem o ceftazidima más amikacina. Fueron revisados los expedientes clínicos y electrónicos, así como las hojas de concentración de leucemia aguda y neutropenia febril propias del servicio. **Resultados:** de julio de 2010 a julio de 2014 fueron revisados 380 eventos de neutropenia

febril de alto riesgo, la mediana de edad fue de 47 años, la mediana de neutrófilos absolutos fue de 90/uL. Los que recibieron imipenem fueron 200 y 180 con ceftazidima-amikacina. Hubo 84% de éxito en el programa de neutropenia febril sin diferencia en los antibióticos empleados p=0.4. El tiempo transcurrido entre la aparición de la fiebre y la indicación médica fue de 47 minutos (1-650), y el tiempo transcurrido entre la indicación médica y la administración de la primera dosis de antibióticos fue de 99 minutos (10-1200), tiempo total de retraso 162 minutos (1-1350), 70% de los enfermos tuvieron más de 30 minutos de retraso. Los enfermos que fallecieron tuvieron un tiempo de retraso de 295 minutos entre la indicación médica y la primera administración de antibióticos y los sobrevivientes de

78 minutos  $p=0.0001$ , el tiempo transcurrido entre el inicio de la fiebre y la administración de la primera dosis de antibióticos en los fallecidos fue de 420 minutos y en los sobrevivientes fue de 120 minutos  $p=0.0002$ . El tiempo que transcurrió entre la indicación médica y la administración del antibiótico para el choque séptico fue de 190 minutos vs 80  $p=0.004$ .

**Conclusiones:** El tiempo de retraso en la administración de antibióticos influye directamente para el desarrollo de choque séptico y la muerte en enfermos incluidos en el programa de neutropenia febril

#### 400 Leucemia aguda linfoblástica en pacientes mayores de 35 años. Resultados terapéuticos en una sola institución

MA López-Hernández, X Cota-Rangel, M Alvarado-Ibarra, JL Álvarez-Vera, SM Ortiz-Zepeda  
 Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

**Introducción:** la eficacia de la quimioterapia en la Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL), se relaciona inversamente proporcional a la edad: buenos resultados en niños y malos en adultos y viejos. No existe un programa terapéutico claramente superior en eficacia. **Objetivo:** mostrar la eficacia de un programa de quimioterapia, en pacientes mayores de 35 años, medida con supervivencia libre de enfermedad (SLR) y libre de evento (SLE). Analizar factores pronósticos. **Material y método:** estudio retrospectivo y descriptivo. Los datos se obtuvieron de expedientes clínicos y base de datos del Servicio de Hematología. El diagnóstico de acuerdo a criterios conocidos. Se registraron: edad, sexo, visceromegalias; deshidrogenasa láctica (DHL); biometría hemática; clasificación según FAB, inmunofenotipo y citogenética. Fueron tratados con un protocolo de quimioterapia múltiple

(LAL 10), secuencial y rotativa (vincristina, prednisona, antracíclico, ciclofosfamida, metotrexate, etoposido, citarabina, mercaptopurina y metotrexate oral). Se programó a 3 años con fases de inducción, intensificación, consolidación, profilaxis intratecal y mantenimiento. Se registraron defunciones y sus causas. Análisis de SLR y SLE con método de Kaplan-Meier. **Resultados:** se estudiaron 64 pacientes de 2009 a 2014, frecuencia femenino/masculino de 26/38. Edad media 46 (36-68). Esplenomegalia en 16 (media 3 cm), hepatomegalia en 16 (media 3 cm). Leucocitos 44'000/uL (400-256 000). L1/L2, 20/43. Estirpe B 61 y T 2. Citogenética normal en 46, Ph+ 16 y 21+ en uno. Fallas y recaídas: 7 y 32 (11% y 52%). Defunciones 12 (infección 10 y hemorragias 2). Se encuentran en seguimiento 10 pacientes (16%). Tres enfermos se eliminaron por pasar a trasplante alogénico. Tuvieron impacto pronóstico negativo: leucocitosis mayor a 25 000/uL ( $p=0.04$ ), blastos > 5% en el día 14 de inducción ( $p=0.005$ ), existencia de diabetes mellitus ( $p=0.01$ ) y retraso en el cumplimiento del programa de quimioterapia ( $p=0.0001$ ). La probabilidad de SLR, a cinco años, fue de 0.25 y la SLE de 0.14. **Conclusiones:** la eficacia de este protocolo es escasa. No se distingue demasiado de otros programas utilizados en edades comparables. Es necesario buscar distintas estrategias de quimioterapia, preferentemente con nuevas drogas.

**413 Incidencia de los transcritos E1A2/E1A3 Y B2A2/B3A2 DE BCR-ABL en pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) de novo**  
 RM Arana-Trejo,<sup>1</sup> G Ignacio Ibarra,<sup>1</sup> R Amador Sánchez,<sup>2</sup> J Cruz Rico,<sup>3</sup> JC Solís Poblano,<sup>4</sup> I Saldívar Saldaña,<sup>1</sup> Y Lugo,<sup>2</sup> A Artristian,<sup>5</sup> LO Guzmán-Chores,<sup>2</sup> OJ Pérez,<sup>6</sup> L Solís Anaya,<sup>2</sup> Mónica Tejeda,<sup>3</sup> LG Silva Michel<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Análisis de Oncohematología, S.C.; <sup>2</sup> Hospital General Regional No. 1 Carlos Mcgregor Sánchez Navarro, IMSS, México, DF; <sup>3</sup> Hospital Juárez de México, México, DF; <sup>4</sup> Hospital de Especialidades de Puebla, UMAE, IMSS, Puebla, Puebla; <sup>5</sup> Hospital del Niño y la Mujer; SSA, Querétaro, Qro; <sup>6</sup> UMAE IMSS, San Luis Potosí; <sup>7</sup> Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS, México, DF.

**Introducción:** en pacientes con LAL el gen de fusión BCR/ABL es factor de mal pronóstico y tiene implicaciones terapéuticas; la frecuencia es 3-4% en población pediátrica y hasta 25% en adultos. El gen BCR tiene dos sitios de rompimientos: uno genera la proteína P210 predominante en LMC y el otro la P190 característica de LAL; sin embargo, ninguna es excluyente. **Objetivo:** determinar la incidencia de los transcritos e1a2/e1a3 y b2a2/b3a2 de BCR/ABL en pacientes con diagnóstico de LAL de novo recibidos durante el periodo 2008-2014 en LAOH, S.C. **Material y método:** en LAOH, S.C. entre 2008 a 2014 se recibieron 880 muestras de LAL de diferentes instituciones. Se excluyeron 47 casos: 11 no evaluables y 36 seguimientos, se analizan 833 LAL de novo. El rango de edades fue 0.1 a 84 años; pediátricos 360 (43%) (0.1-17) y adultos 473 (57%) (>18 años); la distribución por sexo 44.4% femeninos y 55.6% masculinos (sin diferencia entre los grupos de edad). El estudio de BCR/ABL se realizó en ARN; transformado a cADN y amplificado por RT-PCR múltiple y anidado. **Resultados:** se analizaron por separado la población pediátrica y adulta. La primera con edad promedio 9 años, la incidencia de BCR/ABL fue 13.9% (50 casos). La distribución por tipo de transcrito fue 11.4% (41 casos) P190 (e1a2/e1a3) y 1.4% (5 casos) P210 (b2a2/b2a3) y en 1.1% (4



casos) presentaron coexpresión de P190/p210. En la población adulta la edad promedio fue 37 años y la incidencia de BCR/ABL fue 20% (94 casos). La distribución por tipo de transcrito fue de 16.7% (79 casos) P190 (e1a2/e1a3) y 3.2% (15 casos) P210(b2a2/b2a3). **Conclusiones:** la incidencia de BCR/ABL en esta población pediátrica (13.9%) es mayor a la reportada y puede ser porque se realizó en pacientes concurrentes con factores de mal pronóstico. Además documentamos 4 casos con coexpresión P190/P210, que hasta el momento no hay reporte en este grupo de edad. En adultos 20% presentó BCR/ABL similar a la reportada; sin coexpresión de P190/P210 como en LMC. Las diferencias reportadas en la frecuencia de coexpresión de transcritos P190/P210 de BCR/ABL pueden ser por la estrategia metodológica y la sensibilidad de las técnicas usadas. La coexpresión se da por el procesamiento alternativo de los genes BCR/ABL que repercute en la variación del fenotipo y la evolución de la enfermedad; como se ha encontrado en la LMC y otras neoplasias mieloproliferativas. En los pacientes con LAL se recomienda estudiar BCR/ABL P190 y P210, por el impacto clínico y su tratamiento.

#### 416 La alta expresión de MIR-24 es asociada con la pobre sobrevida de los pacientes con leucemia aguda

J Organista-Nava,<sup>1</sup> Y Gómez-Gómez,<sup>2</sup> MV Saavedra-Herrera,<sup>3</sup> B Illades-Aguilar,<sup>2</sup> AB Rivera-Ramírez,<sup>2</sup> L del C Alarco-Romero,<sup>4</sup> JG Muñoz-Camacho,<sup>2</sup> MA Leyva-Vázquez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Fisiología Celular de la UNAM; <sup>2</sup> Instituto Estatal de Cancerología Arturo Beltrán Ortega, Acapulco, Guerrero; <sup>3</sup> Laboratorio de Biomedicina Molecular de la Unidad Académica de Ciencias Químico-Biológicas de la Universidad Autónoma de Guerrero (UAGro); <sup>4</sup> Laboratorio de Citopa-

tología de la Unidad Académica de Ciencias Químico-Biológicas (UACQB) de la Universidad Autónoma de Guerrero.

**Introducción:** los microARN (miRNA) desempeñan un papel esencial en el desarrollo y progresión de la leucemia aguda (LA). Los miR-24 juegan un papel importante en la sobrevida de líneas celulares hematopoyéticas. Sin embargo, se conoce poco de la función de miR-24 en muestras de pacientes con LA.

**Objetivo:** investigar el significado clínico de la expresión de miR-24 en muestras de pacientes con LA.

**Material y método:** se analizó la expresión de miR-24 en 147 muestras sanguíneas de pacientes con LA y en 100 de individuos sanos por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (RT-qPCR). **Resultados:** los resultados muestran que la expresión de miR-24 fue significativamente alta en pacientes con LA comparados con individuos sanos.

**Conclusiones:** nuestros datos indican que la alta expresión de miR-24 se asocia con mal pronóstico en LA. Los miR-24 se identificó como un marcador independiente para predecir la evolución clínica de los pacientes LA.

#### 418 Prevalencia de polifarmacia y sus consecuencias en pacientes con patología hematológica

M Alvarado-Ibarra

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

**Introducción:** la polifarmacia es la ingestión concomitante de cinco o más medicamentos o la administración de más medicamentos de los que clínicamente están indicados, representando un uso innecesario de las drogas. La polifarmacia está asociada con efectos negativos en la salud, incluyendo reacciones adversas e interacciones

medicamentosas. Se desconoce la prevalencia de polifarmacia en pacientes con patología hematológica.

**Objetivo:** conocer la prevalencia de polifarmacia en pacientes hospitalizados en el Servicio de Hematología y conocer el número de fármacos prescritos correctamente en un día de hospitalización en relación a patología de base e identificar el tipo de interacciones medicamentosas.

**Material y método:** para conocer la prevalencia de polifarmacia en pacientes hospitalizados se escogió un día al azar para la colección de datos y se registró el número y tipo de medicamentos en ese momento. Todos los pacientes que tenían más de 5 medicamentos fueron considerados para el posterior análisis. Los datos fueron tomados del expediente clínico y electrónico y se registraron las siguientes variables: edad, sexo, diagnóstico basal, comorbilidades, presencia de infección, número de fármacos con indicación correcta, dudosa o inapropiada de acuerdo a la guía de la buena prescripción de la OMS, para conocer el número y tipo de interacciones medicamentosas se utilizó el programa electrónico LEXICOMP. **Resultados:** fueron incluidos 72 enfermos, la prevalencia de polifarmacia fue de 89% (64 pacientes) con 5 o más drogas administradas. La edad media fue de 45 años, con enfermedad linfoproliferativa 45 pacientes (70%), mieloma múltiple 10 (16%) y el resto con otras enfermedades 9 (14%); 45 pacientes (71%) no presentaban ningún tipo de comorbilidad, 33 pacientes (52%) presentaban proceso infeccioso. La media de fármacos administrados por pacientes fue de 7. De los 465 fármacos prescritos, 74 (15.5%) tenían una indicación inapropiada. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.4$ ) al relacionar el número de fármacos con edad, sexo, diagnóstico de



base, comorbilidades y fase de tratamiento. Se encontró diferencia significativa ( $p=0.04$ ) al relacionar el número de fármacos y la presencia de infección (9 vs 6 fármacos). De los 64 pacientes, 44 pacientes (69%) presentaron algún tipo de interacción medicamentosa clínicamente significativa. **Conclusiones:** la prevalencia de polifarmacia en pacientes hospitalizados con patología hematológica es elevada. Los factores como edad, sexo, enfermedad de base y comorbilidades no se relacionan con el incremento en número de fármacos prescritos. El único factor determinante para mayor prescripción es la presencia de infección.

#### 420 Resultados perinatales y maternos en el embarazo complicado con leucemia; experiencia del Instituto Nacional de Perinatología

GI Barranco-Lampón,<sup>1</sup> S Vargas-Trujillo,<sup>2</sup> RV Merodio-Anguiano,<sup>2</sup> EA Cruz-Cruz,<sup>2</sup> N Mancilla-Pérez,<sup>3</sup> G Aceves-Castillo,<sup>1</sup> CO Ramos-Peñañiel,<sup>1</sup> J Collazo-Jaloma<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital General de México; <sup>2</sup> Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes; <sup>3</sup> Universidad Nacional Autónoma de México.

**Introducción:** la asociación entre leucemia y embarazo es poco frecuente, la incidencia es de 1 por cada 10,000 a 75,000 embarazos. El reporte de estos casos es importante para las decisiones terapéuticas más adecuadas para el producto y supervivencia materna. **Objetivo:** describir el comportamiento clínico de las pacientes con leucemia durante el embarazo, el uso de quimioterapia durante el mismo, los resultados perinatales, alteraciones placentarias evidentes y estado de la enfermedad al concluir el embarazo. **Material y método:** se realizó un estudio retrospectivo, observacional,

de la base de datos del Instituto Nacional de Perinatología, obteniendo una cohorte de 14 pacientes con diagnóstico de leucemia y embarazo atendidos entre enero del 2001 y enero del 2015. **Resultados:** la media de edad al diagnóstico fue de 23 años (16-40 años), la media de edad gestacional al diagnóstico fue de 23 SDG (8.5-32.5), cuatro pacientes tenían diagnóstico pregestacional. Se encontraron un total de 8 casos (57.1%) de leucemias agudas (tres LLA, tres con LMA y dos con diagnóstico de leucemia aguda de fenotipo mixto), un total de 6 casos (42.9%) con diagnóstico de leucemia crónica (LMC). De las pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, un total de 6 (75%) recibieron quimioterapia durante el embarazo, 5 (64.5%) se encontraban en remisión de su padecimiento base al final del mismo. Entre las pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, 4 (66.7%) recibieron imatinib en algún momento del embarazo, una (16.7%) recibió hidroxiurea y una recibió citarabina subcutánea. La media de edad gestacional al momento de resolución del embarazo fue de 32.3 SDG (13 a 39). La resolución del embarazo fue por cesárea en 10 de los casos (71.4%), ocurriendo un aborto (7.1%). Se obtuvo un producto vivo en 11 casos (78.6%) sin alteraciones morfológicas evidentes. Se encontró reporte de estudio histológico de las placentas en 7 de los casos, 3(42.9%) se reportan normales, 2(28.6%) como fibrinoides y 2(28.6%) con signos de hipoxia. **Conclusiones:** en las pacientes con LA es posible usar tratamiento con quimioterapia sobre todo durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. En las pacientes con LMC tratadas con imatinib en algún momento del embarazo no se encontraron alteraciones morfológicas evidentes en el producto. La placenta en alguno de los casos muestra signos de hipoxia o fibrina, en otros

se muestra sin alteraciones; esto podría relacionarse con mecanismos de defensa como la expresión de glicoproteína P (*multidrug resistance*); sin embargo, se necesitan más estudios de este tema.

#### 449 Mortalidad asociada a hemocultivos positivos a *Stenotrophomonas maltophilia* en pacientes del CMN 20 de Noviembre

JL Álvarez-Vera, M Alvarado-Ibarra, MA López-Hernandez, M Ortiz-Zepeda, C Aguilar-Andrade, O Salazar-Ramírez

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

**Introducción:** la *Stenotrophomonas maltophilia* ha emergido como un patógeno nosocomial en pacientes inmunosuprimidos. La infección por este germen se manifiesta con curso clínico agresivo con una elevada mortalidad. **Objetivo:** conocer la mortalidad asociada a *Stenotrophomonas maltophilia* en pacientes inmunosuprimidos. **Material y método:** se realizó una serie de casos retrospectiva con todos los pacientes con hemocultivo positivo para *Stenotrophomonas maltophilia* del servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre; se presentan los datos por medio de estadística descriptiva, valorando el impacto de las variables en la mortalidad por medio de  $\chi^2$ , tomando como valor estadísticamente significativo una  $p<0.05$ . **Resultados:** se analizaron 16 pacientes en el periodo entre 2009-2014, la media de edad fue 43.6 años (16-63 años), el 100% de los cultivos hemocultivos positivos fue sensible para TMP/SMX, el diagnóstico hematológico, fue la LLA (6 pacientes) 37.5%, LMA 5 pacientes (31.3%), leucemia aguda de linaje mixto en 2 pacientes (12.5%) seguidos de otras patologías en 3 pacientes (18.9%), el 86.6% de los pacientes se encontraban recibiendo quimioterapia intensiva,

8 pacientes (50%) tenían comorbilidades asociadas (DM, HAS, IRC, epilepsia), 8 pacientes (50%) recibieron tratamiento con TMP/SMX, además de este tratamiento el 81.2% recibieron esquemas de neutropenia febril. El 33.4% de los pacientes recibieron el TMP/SMX entre 2-12 días, mientras que el resto 66.6% lo recibieron entre 14-21 días, la media de estancia intrahospitalaria fueron de 22.5 días. La mortalidad asociada a la infección fue de 56.3%. El 87.5% de los pacientes tenían otro foco infeccioso además del hemocultivo, colitis neutropénica (50%), infección de vías respiratorias bajas (37.5%), sólo en 12.5% presentaban el hemocultivo como único foco infeccioso, 93.8% presentaba neutropenia. El 75% de los pacientes que no recibieron TMP-SMX fallecieron, mientras que el 37.5% de los que sí lo recibieron fallecieron, con el tiempo de administración se presentó una mortalidad del 100% en los pacientes que recibieron menos de 12 días de TMP/SMX y 0% en los que recibieron más de 14 días de TMP/SMX con una  $p=0.01$ . Se encontró un incremento en la mortalidad del 100% en pacientes con infección concomitante de vías respiratorias bajas con una  $p=0.02$ . **Conclusiones:** la infección por *Stenotrophomonas maltophilia* en pacientes neutropénicos tiene elevada mortalidad, el trimetoprim-sulfametoxazol continua siendo en la actualidad el tratamiento de elección en estos pacientes. El empleo de menos de 14 días de tratamiento antibiótico y la infección concomitante de vías aéreas inferiores tiene impacto negativo en la mortalidad.

#### 471 Descripción de las alteraciones genéticas y moleculares encontradas en una población de adultos con leucemia mieloide aguda

D Lacayo-Leñero,<sup>1</sup> E Crespo-Solís,<sup>1</sup> R Demichelis-Gómez,<sup>1</sup> MI

Tussié-Luna,<sup>2</sup> MT Tusié-Luna,<sup>1</sup> Y Segura-Kato,<sup>1</sup> M Cerillo-Hinojosa,<sup>3</sup> A Rosas-López,<sup>1</sup> P Guzmán-Uribe<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF; <sup>2</sup> GENYKA, S.A.P.I. de C.V.; <sup>3</sup> Proyectos Especiales AGN, S.A. de C.V.

**Introducción:** la leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad heterogénea y su pronóstico está definido por alteraciones citogenéticas y moleculares. Se han reportado mutaciones en los siguientes genes: FLT3, NPM1, DNMT3A, IDH1/2, N/K RAS, RUNX1, TET2, TP53, CEBPA, WT1, PTNP11 y KIT. No existen reportes sobre la prevalencia y significado de éstas en adultos mexicanos con LMA. **Objetivo:** la caracterización citogenética y molecular de pacientes con LMA mediante tres métodos. **Material y método:** PCR en tiempo real (PCR-tr) utilizando sondas Taqman para la detección de las 3 anormalidades genómicas más frecuentes (t(15;17) (PML-RAR?), inv(16)(CBF-MYH11), t(8;21)(RUNX1-RUNX1T1), secuenciación Sanger para la detección de mutaciones en tres de los genes más frecuentemente mutados: FLT3, CEBPA y NPM1 y secuenciación masiva de última generación con un panel de 54 genes asociados a LMA (TruSight™ Myeloid Panel de Illumina). **Resultados:** se incluyeron a 22 pacientes; 4 fueron diagnosticados con leucemia promielocítica aguda (casos en la Tabla 1:) corroborada mediante cariotipo, FISH y PCR-tr. El 31.8% (7 de 22) presentó alguna alteración por PCR-tr: RUNX-RUX1T1 (dos casos), CBF-MYH11 (1 caso) y PML-RAR (4 casos). El 16.6% (3/18) presentó mutaciones, uno en FLT3-ITD y dos en NPM1. Se realizó secuenciación masiva en 9 pacientes, encontrando alguna alteración molecular en el 100% de los casos, con una mediana de 4 mutaciones por paciente (rango

1-8). La más frecuente fue BCORL en 33% (3 de 9), seguido de combinaciones de los siguientes: NPM1, CEBPA, WT1, CUX1, ZRSR, GATA2, STAG2, TET2; cada una presente en al menos dos pacientes (22%). Por último: NRAS, KRAS, KIT, IKZF1, PTNP11, RUNX1, FLT3, TP53, CBL, KDM6A, SF3B1, IDH2 y PHF6; cada una presente en un paciente (11%). Mediante clasificación citogenética, estos 9 casos se dividieron en 66% de riesgo intermedio y 33% de riesgo favorable. Utilizando diversas clasificaciones que incluyen alteraciones moleculares, se modificó el riesgo en 4 de los 6 pacientes clasificados inicialmente como riesgo intermedio hacia favorable o desfavorable en al menos una de las clasificaciones. No hubo cambios en los pacientes considerados de riesgo favorable. Algunas de las alteraciones moleculares encontradas, no son parte de ninguna clasificación actual pero en su mayoría han sido descritas como desfavorables. **Conclusiones:** aunque es un grupo inicial pequeño de pacientes, es la primera descripción de características moleculares con un panel amplio de genes asociados con LMA en población mexicana. Se requiere un mayor número de pacientes para hacer conclusiones respecto de las diferencias con otras poblaciones.

#### 475 Flag con fludarabina vía oral como tratamiento de rescate en leucemia linfóide aguda o mieloide aguda en recaída o refractaria

R Demichelis-Gómez, E Crespo-Solís, F Pérez-Jacobo, U Valencia-Rocha, A Rosas-López, P Guzmán-Uribe

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Introducción:** la leucemia mieloide aguda (LMA) y linfoblástica aguda (LLA) en recaída o refractaria se trata con quimioterapia seguida

de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (Alo-TCPH). El esquema de quimioterapia FLAG (fludarabina, citarabina y FEC-G) es un esquema de rescate que ha demostrado ser efectivo en este contexto. Durante una época no hubo fludarabina intravenosa (IV) disponible en México. En ese periodo, tratamos a los pacientes con la dosis equivalente de fludarabina vía oral (VO). No existen reportes previos de FLAG con fludarabina vía oral para el tratamiento de estas enfermedades. **Objetivo:** este es un estudio comparativo de eficacia y toxicidad de FLAG con fludarabina IV vs VO como tratamiento de rescate en pacientes adultos con LLA y LMA en recaída o refractaria. **Material y método:** es un análisis retrospectivo de pacientes tratados con FLAG (con fludarabina VO e IV) entre 2005 y 2013. **Resultados:** tratamos a 44 pacientes: 47.7% con fludarabina VO y 52.3% con fludarabina IV. No hubo diferencias entre ambos grupos. El 65.6% eran LLA y el 34.3% LMA. La mediana de edad fue de 26.7 años. Los casos se dividieron en: 63.3% recaídas tempranas, 20.5% refractarios y 15.9% recaídas tardías. El tratamiento con FLAG fue la segunda línea en 59.1% de los casos y fue tercera o cuarta línea en 40.9% de los casos. La tasa de remisión completa fue de 31.8%: 33.3% para LMA y 31% para LLA. En relación a la vía de administración, las tasas de RC fueron de 23.8% con fludarabina VO y 39.1% con fludarabina IV ( $p=0.342$ ). La mediana de supervivencia global (SG) fue de 2.87 y 2.9 meses con fludarabina VO

e IV, respectivamente ( $p=0.363$ ). Con fludarabina IV hubo una mayor incidencia de neutropenia grave febril (100% vs 76.2%,  $p=0.019$ ), choque séptico (34.8% vs 0%,  $p=0.003$ ) y una hospitalización más prolongada (26.8 vs 19.4 días,  $p=0.046$ ). En el análisis multivariado se asociaron a menor supervivencia global: dos o más líneas previas de tratamiento (RR: 2.5, IC 95% 1.26-4.99;  $p=0.009$ ) y choque séptico (RR: 3.93, IC 95% 1.67-9.25;  $p=0.002$ ). Lograr la RC con FLAG se asoció a mayor supervivencia (RR: 0.18, IC 95% 0.08-0.44;  $p<0.001$ ). **Conclusiones:** aún quedan por definirse la dosis idónea y parámetros farmacocinéticos específicos de FLAG con fludarabina VO. El pronóstico en este grupo de pacientes sigue siendo malo y las respuestas son solamente transitorias. Este régimen debe de utilizarse principalmente como puente para Alo-TCPH.

### 529 Supervivencia de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de linaje T comparado con LLA-B con el protocolo Dana Farber 00-01

*E Jiménez-Hernández, AN Herver-Olivares, JW Aguilera-Caldera, B Sánchez-Jara, A Berges-García, O Martínez-Villegas, HM Tiznado-García, X García-Jiménez, J Arellano-Galindo, VC Bekker-Mendez, MT Ramos-Cervantes, NN Núñez-Villegas, B Hernández-Sánchez, P Loza-Santiguillo, E Pedro-Matías, JM Mejía-Aranguré*

<sup>1</sup> Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.

**Introducción:** la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más común en niños hasta en un 85%. En las últimas tres décadas con grandes avances en el tratamiento, con supervivencia libre de evento (SLE) a 5 años entre 80 y 90% en países desarrollados. Aunque la LLA-T son de más pobre pronóstico por su asociación con características de alto riesgo. **Objetivo:** conocer la supervivencia de pacientes pediátricos con LLA de linaje T comparada con LLA-B con el protocolo Dana Farber 00-01. **Material y método:** se realizó una cohorte retrospectiva, observacional, analítica. **Resultados:** un total de 531 pacientes con LLA de novo. Mayor en el sexo masculino 53.9%, la mediana de edad 6 años. El grupo más afectado fue entre 1 y 5 años (46.1%). Predominó el linaje B (89.1%) y para T sólo 8.3%. La mediana de leucocitos de  $9.3 \times 10^9/L$ , fue más frecuente en  $100 \times 10^9/L$  (3.731, IC95% .053-5.322) fenotipo T (RR 1.095, IC)5% .086-2.247). Los que se asociaron a mayor de riesgo de muerte fueron: leucocitos entre 10 a 20 y  $>100 \times 10^9/L$  (RR 5.36, IC95% .879-6.312) y Fenotipo T (RR 1.248, IC95% .946-1.646). La supervivencia por fenotipo para células B 68.1% y para T solamente de 54.5%. La supervivencia de los fenotipos contrastada con la edad, los de 1 y 5 años y al igual que con leucocitos  $>de 100 \times 10^9/L$ , casi todos los pacientes de fenotipo T fallecen. **Conclusiones:** el fenotipo T es un fuerte predictor de recaída y mortalidad, con una supervivencia menor al fenotipo B.a

## PRESENTACIÓN EN CARTEL

**383 Cariotipo molecular y citometría de flujo en el análisis de las aneuploidías de pacientes con leucemias**  
*E Galo-Hooker, B Pérez-Romano,*

*V Reyes-Núñez, J Garcés-Eisele, A Ruiz-Argüelles*  
 Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla.

**Introducción:** el grado y tipo de aneuploidía tiene un valor pronóstico en pacientes con leucemias. Este se determina tradicionalmente

por citometría de flujo. Se supone que la sensibilidad de detección de aneuploidías con este método se ve limitada ya que células con cromosomas XY son difíciles a imposibles de distinguir de células con XX dependiendo del citómetro de flujo. Hasta el momento la sensibilidad analítica de este método es desconocida. Existe la posibilidad de determinar un cariotipo molecular de baja resolución usando la técnica de MLPA. En este caso, la sensibilidad analítica es limitada por el hecho que sólo son detectables de forma segura aneuploidías si la población aneuploide corresponde al 30% del total de células analizadas. **Objetivo:** comparar el rendimiento de la citometría de flujo con la técnica MLPA en la determinación de aneuploidías en muestras de pacientes con leucemias. **Material y método:** se determinó el grado de aneuploidía en 60 muestras por citometría de flujo por tinción con iodo de propidio. Sin conocer los resultados, se extrajo de las muestras el ADN y se sometió a un análisis por MLPA para la cuantificación individual de secuencias específicas de cada cromosoma (cariotipo) situadas en la región centromérica en ambos brazos (excepto en los acrocéntricos 13, 14, 15, 21 y 22). Al terminar ambos análisis se compararon los datos. **Resultados:** de los 60 pacientes consecutivos enrolados en este estudio se obtuvieron por análisis MLPA, patrones de amplificación interpretables de 55 muestras, de las cuales 27 fueron euploides y 28 aneuploides (15 hiperdiploides, 7 hipodiploides y 6 tanto con pérdidas como ganancias de cromosomas). Calculando el contenido de ADN se clasificaron éstas para fines del comparativo en 20 hiperdiploides y 8 hipodiploides. Se encontraron diferencias significativas en comparación con los datos de citometría de flujo.

Mientras MLPA es más sensible en la detección de aneuploidías causantes de pequeños cambios en la cantidad de DNA, por citometría de flujo se logran detectar poblaciones pequeñas con aneuploidías marcadas. **Conclusiones:** la citometría de flujo y MLPA resultan complementarias en el análisis de aneuploidías en pacientes con leucemias.

#### **403 Factores de riesgo para desarrollar hemorragia durante la terapia de inducción a la remisión en la leucemia promielocítica aguda**

*A Palacios-Ramos, C Borjas-Gutiérrez, O Garcés-Ruiz, L Aguilar-López, B Rubio-Jurado, A Vega-Ruiz*

UMAЕ, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

**Introducción:** la Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) es una variedad de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) de fenotipo clínico muy agresivo, pero potencialmente curable. En México, es la segunda variedad más común de LMA, y se caracteriza por hemorragia. La coagulopatía es una complicación muy peligrosa, siendo la principal causa de muerte temprana y de falla a la inducción a la remisión. La principal causa de coagulopatía es la hiperfibrinólisis. Existen múltiples factores de riesgo relacionados con desarrollo de hemorragia, como: leucocitosis, hipofibrinogenemia, pobre desempeño físico, elevación de creatinina, elevación de dímero D, productos de degradación de fibrina, TP y TTPa prolongados, trombocitopenia, blastos en sangre periférica elevados, anemia y la forma variante de la LPA. **Objetivo:** identificar los factores de riesgo para desarrollar hemorragia durante la terapia de inducción a la remisión en LPA. Determinar si existe asociación independiente

leucocitosis, hipofibrinogenemia, TP prolongado y trombocitopenia al momento del diagnóstico con eventos hemorrágicos durante el periodo de inducción a la remisión en LPA. **Material y método:** se analizaron los expedientes clínicos de pacientes con criterios clínicos, bioquímicos y morfológicos de LPA de novo durante el periodo del 01 enero 2008 al 30 noviembre 2014, en el servicio de Hematología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Se registraron los factores considerados de riesgo de hemorragia vgr: leucocitosis mayor de 20 miles/uL, anemia, hipofibrinogenemia menor de 100 mg/dL, TP prolongado, trombocitopenia, y elevación de dímero D. Se realizó análisis estadístico descriptivo para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba X2 de Pearson con corrección de Yates. Se consideró un nivel de significancia de  $p < 0.05$ . **Resultados:** se analizaron 15 pacientes, 10 mujeres (56%) y 5 hombres (44%), media de edad de 33.5 años,  $\pm 9.5$  (17-53), el 66% (10) presentaron hemorragia durante la terapia de inducción a la remisión, siendo la piel y mucosas los sitios más frecuentes. No asociación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo estudiados y el desarrollo de hemorragia. Sólo una muerte se relacionó con hemorragia. **Conclusiones:** la frecuencia de hemorragia durante la terapia de inducción a la remisión en LPA fue de 66%, valor cercano al 55% informado en la literatura. La mortalidad fue de 13%, y no existe asociación estadísticamente significativa de los factores de riesgo con el desarrollo de hemorragia durante la terapia de inducción a la remisión en LAP.

#### **419 Polimorfismos en el gen 5,10-metilentetrahidrofolato**



### reductasa y receptor de folato reducido en leucemia linfoblástica aguda

Y Gómez-Gómez,<sup>1</sup> F Villanueva-Flores,<sup>2</sup> JS Estrada-Brito,<sup>2</sup> J Organista-Nava,<sup>3</sup> MA Leyva-Vázquez,<sup>4</sup> MV Saavedra-Herrera,<sup>1</sup> AB Rivera-Ramírez,<sup>1</sup> MA Jiménez-López,<sup>1</sup> S del M Díaz-González,<sup>1</sup> E Ibarra-Sierra,<sup>1</sup> MO Osorio-Peralta,<sup>1</sup> S Reyes-Navarrete,<sup>1</sup> JG Muñoz-Camacho<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Estatal de Cancerología Arturo Beltrán Ortega, Acapulco, Guerrero; <sup>2</sup> Instituto Tecnológico de Acapulco; <sup>3</sup> Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); <sup>4</sup> Laboratorio de Biomedicina Molecular de la Unidad Académica de Ciencias Químico-Biológicas (UACQB) de la Universidad Autónoma de Guerrero (UAGro).

**Introducción:** el receptor de folato reducido (RFC1) y la metilene-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) son muy importantes en el transporte y metabolismo del folato, importante para el desarrollo y diferenciación normal de las células. Cambios en la actividad del RFC1 y MTHFR podrían ser producto de los polimorfismos RFC1 80G>A, 5,10-MTHFR 1298A>C y MTHFR 677C>T en los genes. **Objetivo:** en este estudio se determinó las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos 677C>T y 1298A>C en el gen de la MTHFR y del polimorfismo 80G>A en el gen del RFC de población sana y con leucemia linfoblástica aguda (LLA) del estado de Guerrero, México. **Material y métodos:** se estudiaron 60 casos de LLA y 60 controles, se extrajo ADN genómico de leucocitos y los polimorfismos fueron determinados mediante los métodos de PCR-RFLP. **Resultados:** los resultados de nuestro estudio muestran que los genotipos CT/TT del polimorfismo 5,10-MTHFR

677C>T fueron más frecuentes en los casos y en los controles, mientras que los genotipos AC/CC del SNP 5,10-MTHFR 1298A>C fueron encontrados con muy baja frecuencia en ambas poblaciones. Además se encontró que el genotipo AG del polimorfismo RFC1 80G>A fue encontrado en 71.7% de los casos y 43.3% de los controles, mientras que el genotipo G/G sólo en el 6.7% de los casos y 5.0% de los controles.

**Conclusiones:** los resultados de este trabajo son unos de los primeros obtenidos en población del estado de Guerrero con respecto a los polimorfismos 5,10-MTHFR677C>T y 5,10-MTHFR1298A>C de la MTHFR y RFC1 80G>A del RFC1 en LLA infantil. La presencia de genotipos de riesgo pudiera influir en el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda.

### 427 Destino de pacientes con leucemia mieloide aguda secundaria a síndrome mielodisplásico

M Alvarado-Ibarra, JA De la Peña-Celaya, MA López-Hernández, JL Álvarez-Vera, SM Ortiz Zepeda Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

**Introducción:** se estima que 30 a 40% de pacientes con síndrome mielodisplásico desarrollaran leucemia aguda secundaria con pronóstico pobre en comparación con aquellas de novo. **Objetivo:** conocer la prevalencia de leucemia mieloide aguda secundaria a síndrome mielodisplásico, sus características epidemiológicas y los resultados de la intervención terapéutica. **Material y método:** estudio retrospectivo, prolectivo, descriptivo, de una sola institución. Fueron revisados todos los registros clínicos y electrónicos de los enfermos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda secundaria a síndrome mielodisplásico para conocer los factores de riesgo

relacionados a la progresión a leucemia, así como la respuesta al tratamiento instalado; los datos fueron recolectados y analizados en SPSS versión 21. **Resultados:** de los años 2000 a 2014 fueron recibidos 51 casos nuevos con síndrome mielodisplásico, se documentaron 12 enfermos que evolucionaron a leucemia mieloide aguda, la prevalencia fue de 1.6% anual. La media de edad fue de 51 años, 55% del género femenino. Los datos basales al diagnóstico de SMD fueron: IPSS bajo 1 (9%) intermedio 1-6 (54%) intermedio 2-4 (28%) alto 1 (9%), displasia en una sola serie en 55%. 5 (45%) recibieron terapia de apoyo con factores estimuladores y trasfusiones, 5 (45%) recibieron danazol, 2 (10%) recibieron azacitidina. La mediana de tiempo de evolución a leucemia aguda fue de 11 meses, la mediana de evolución para los de IPSS bajo e intermedio 1 fue de 4 meses, los de intermedio 2 la mediana fue de 17 meses y el de alto riesgo la evolución se presentó a los 11 meses (p=0.7) no se diferencia estadísticamente significativa para la evolución a leucemia en la edad, sexo, tipo de mielodisplásico y datos basales de laboratorio (p>0.9) fueron clasificados por FAB en M1 2 enfermos, 4 con M2, 3 con M4, 2 con M5, y 1 con M7; de estos 7 pacientes (64%) recibieron quimioterapia intensiva, 2 (9%) azacitidina y 3 (27%) qt paliativa, 2 de ellos (16%) lograron remisión con quimioterapia intensiva. La mediana de supervivencia global después del diagnóstico de leucemia fue de 6 meses. **Conclusiones:** los pacientes con LMA secundaria a SMD tienen peor pronóstico con supervivencia corta con pobre posibilidad de remisión; en nuestra experiencia la remisión sólo se observó en dos casos cuando recibieron quimioterapia intensiva. El riesgo inicial del SMD por IPSS, las características clínicas iniciales no parecen influir



en la respuesta a tratamiento ni en la sobrevida global.

**435 Enfermedad residual mínima al final de la inducción a la remisión evaluada por citometría de flujo y su asociación con la supervivencia libre de leucemia en niños y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda tratada con el esquema institucional HGO 2008**

*C Best-Aguilera, N Padilla-Durón, A Robles-Rodríguez, A Lomelí-Guerrero, Y Fernández-Figueroa, M Rojas-Sotelo, G Pérez-Escamilla, D Pérez-Banuet-Saucedo, K Orozco-Jiménez, C López-Sánchez, F Michel-Viniegra, J Lozano-Valdivia*  
Hospital General de Occidente SSJ, Guadalajara, Jalisco.

**Introducción:** el pronóstico de la LLA en niños es sustancialmente mejor respecto a los adultos; recientemente se ha establecido que los adultos jóvenes con LLA se benefician de esquemas de tratamiento intensivos diseñados para la población pediátrica. Por otra parte, la profundidad de la respuesta de la inducción a la remisión es un parámetro pronóstico en términos de supervivencia libre de recaída.

**Objetivo:** evaluar la eficacia de la enfermedad residual mínima (EMR) medida por citometría de flujo y su asociación con la supervivencia libre de leucemia (SLL) en un grupo de niños y adultos jóvenes menores de 39 años. **Material y método:** de enero 2008 a diciembre 2014 se evaluaron 58 pacientes, que recibieron un esquema de inducción a la remisión que contiene: prednisona, ciclofosfamida, doxorubicina, citarabina, etoposido, L-asparaginasa y vincristina, administrado como pares de drogas semanales por 5 semanas. La EMR se midió por citometría de flujo al término de la inducción; se establecieron dos puntos de corte: 0.1%, éstos fueron evaluados res-

pecto a la presencia o no de recaída hematológica. Los resultados se contrastaron mediante la prueba de  $\chi^2$  de Pearson para el valor de la profundidad de la ERM respecto a la evolución. **Resultados:** de enero 2008 a diciembre 2014 se evaluaron 58 pacientes, que recibieron un esquema de inducción a la remisión que contiene: prednisona, ciclofosfamida, doxorubicina, citarabina, etoposido, L-asparaginasa y vincristina, administrado como pares de drogas semanales por 5 semanas. La EMR se midió por citometría de flujo al término de la inducción; se establecieron dos puntos de corte: 0.1%, éstos fueron evaluados respecto a la presencia o no de recaída hematológica. Los resultados se contrastaron mediante la prueba de  $\chi^2$  de Pearson para el valor de la profundidad de la ERM respecto a la evolución. **Conclusiones:** en este estudio no se logró establecer una diferencia significativa respecto a la profundidad de la EMR y la SLL, posiblemente en relación a los valores extraordinariamente bajos que se obtienen con este esquema de inducción.

**436 Enfermedad residual mínima al final de la inducción a la remisión evaluada por citometría de flujo y su asociación con la supervivencia libre de leucemia en adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda tratada con el esquema institucional HGO 2008**

*C Best-Aguilera, A Robles-Rodríguez, N Padilla-Durón, A Lomelí-Guerrero, Y Fernández-Figueroa, M Rojas-Sotelo, G Pérez-Escamilla, D Pérez-Banuet-Saucedo, K Orozco-Jiménez, C López-Sánchez, F Michel-Viniegra, J Lozano-Valdivia*  
Hospital General de Occidente, Guadalajara, Jalisco.

**Introducción:** recientemente se ha establecido que los adultos jóvenes con LLA se benefician de esquemas

de tratamiento intensivos diseñados para la población pediátrica. Por otra parte, la profundidad de la respuesta de la inducción a la remisión es un parámetro pronóstico en términos de supervivencia libre de recaída. **Objetivo:** evaluar la eficacia de la enfermedad residual mínima (EMR) medida por citometría de flujo y su asociación con la supervivencia libre de leucemia (SLL) en un grupo de adultos menores de 39 años. **Material y método:** de enero 2008 a diciembre 2014 se evaluaron 20 pacientes, que recibieron un esquema de inducción a la remisión que contiene: prednisona, ciclofosfamida, doxorubicina, citarabina, etoposido, L-asparaginasa y vincristina, administrado como pares de drogas semanales por 5 semanas. La EMR se midió por citometría de flujo al término de la inducción y se estratificó a los pacientes en dos categorías: 0.1%. **Resultados:** la mediana de edad fue de 19 años (rango 16-38), relación hombre-mujer: 1 a 1, el 100% de los casos correspondió a leucemias de precursores B. Se obtuvo remisión hematológica en el 95% de los pacientes y falla a la inducción en 5%. El 85% (17/20) de los casos obtuvo una EMR con valor de 0%, es decir, menor de 0.1% (promedio 1.86%). En el grupo de 0.1% dos pacientes presentaron recaída a una mediana de 5.5 meses (rango 4-7). Sólo un paciente presentó falla a la inducción. **Conclusiones:** a pesar de que la muestra es pequeña, el esquema HGO-2008 muestra eficacia para conseguir respuestas profundas posteriores a la inducción y una aceptable sobrevida libre de recaída en pacientes adultos jóvenes que alcanzan una EMR negativa.

**437 Enfermedad residual mínima al final de la inducción a la remisión evaluada por citometría de flujo y su relación con la supervivencia**

### libre de leucemia en una cohorte pediátrica con leucemia linfoblástica aguda tratada con el esquema institucional HGO 2008

C Best-Aguilera

Hospital General de Occidente SSJ, Guadalajara, Jalisco.

**Introducción:** la enfermedad mínima residual (EMR) es capaz de predecir el pronóstico de los pacientes sin importar las características, presentación, como edad y cuenta de leucocitos. Aunque la detección molecular de la EMR ha sido estandarizada, la citometría de flujo es más rápida, menos costosa y provee información en un alto porcentaje de pacientes respecto a los métodos moleculares. **Objetivo:** evaluar la EMR por citometría de flujo al término de la inducción a la remisión con el esquema institucional HGO-2008 y su correlación con la Supervivencia Libre de Recaída (SLR). **Material y método:** de enero 2008 a diciembre 2014 se evaluaron 38 pacientes, que recibieron un esquema de inducción a la remisión que contiene: prednisona, ciclofosfamida, doxorubicina, citarabina, etoposido, L-asparaginasa y vincristina, administrado como pares de drogas semanales por 5 semanas. La EMR se midió por citometría de flujo al término de la inducción y se estratificó a los pacientes en dos categorías: 0.1%. Se comparó en ambos grupos la supervivencia libre de recaída mediante la prueba de  $\chi^2$  de Pearson. **Resultados:** la mediana de edad fue de 5.5 años (rango 1-14), relación hombre-mujer: 1 a 1, el 92% de los casos correspondió a leucemias de precursores B y 8% de células T. Se obtuvo remisión hematológica en el 97% de los pacientes y falla a la inducción en 3%. El 82% (31/38) de los casos obtuvo una EMR con valor de 0%, es decir, menor de 0.1% (promedio 0.94%). En el grupo de 0.1% se presentó 83% de sobrevida libre de recaída

a 23 meses (rango 8-58) y 17% de recaídas a una mediana de 11 meses. Sólo un paciente presentó falla a la inducción con una EMR >10%. El valor de  $\chi^2$  fue de 2.71, que no establece diferencia significativa entre ambos grupos. **Conclusiones:** el esquema institucional HGO-2008 muestra alta efectividad para la obtención de remisiones profundas medidas por citometría de flujo al final de la inducción. Incluso en los pacientes con EMR >0.1%, el promedio fue de 0.94%; esto más el tamaño de la muestra, impide encontrar diferencias significativas en términos de SLR cuando se analiza estas variables con  $\chi^2$  de Pearson.

### 441 Alteraciones citogenéticas en pacientes con leucemia aguda mieloblástica del periodo enero 2009 a diciembre 2014 en el centro oncológico estatal ISSEMYM

A Alcántara-Fonseca, G Díaz-Vargas, R Gutiérrez-Serdán, Isabel F Vásquez Manzano, L Nájera-Sánchez, L Durán-Cruz, R Espinoza-Zamora, Carrión-Hernández

Universidad Autónoma del Estado de México.

**Introducción:** las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por proliferación maligna, originada en las células progenitoras hematopoyéticas, donde la capacidad de diferenciación y maduración está alterada. La clasificación de las LAM según la FAB comprende subgrupos, de M0 a M7; según la OMS, es por las alteraciones citogenéticas recurrentes, con cambios mielodisplásicos, relacionados a terapia, LAM no especificadas, sarcoma mieloides, relacionado a síndrome de Down y neoplasia de células dendríticas plasmoblástica. El subtipo morfológico más frecuente en el INCAN fue M3, representando un 43%, mientras que en el HGM fue M4 con 14.5%. El Hospital

Universitario de la UANL reportó 157 casos de LAM del periodo 2003 a 2011, siendo más frecuente en hombres y con edad media de presentación de 35 años, variando de 32.3 en el HGM a 44 años en el INCAN. **Objetivo:** conocer las alteraciones cromosómicas más frecuentes en pacientes con LAM en el COE ISSEMYM, así como algunos datos demográficos. **Material y método:** se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y unicéntrico en el COE ISSEMYM, de enero de 2009 a diciembre de 2014, con un total de 33 pacientes. **Resultados:** se encontraron 33 pacientes con diagnóstico de LAM, de los cuales, 45% fueron hombres y 55% mujeres, siendo la edad media de presentación 42 años con un rango de 16 a 69 años, obteniéndose cariotipo en el 90% de los pacientes. La alteración citogenética más encontrada fue la t(15;17) en un 36%, siguiéndole t(8;21) con 20%, otras 10%, cariotipo complejo 7% y cariotipo normal 27%. La variedad morfológica más frecuente fue M3 en un 33.3%, M2 en un 24.2% y M4 en 15.5%. La supervivencia en pacientes con t(15;17) es 81.8%, con t(8;21) 50%, otras 66.6%, cariotipo complejo 100% y normal 62.5%. La supervivencia de pacientes sin cariotipo es de 33.3%. **Conclusiones:** nuestros hallazgos se equiparan a los encontrados en los reportes nacionales, difiriendo de los internacionales, donde se reporta más frecuentemente M2 y M4. La incidencia fue mayor en mujeres. La t(15;17) es la más encontrada, siguiendo la t(8;21), cariotipo complejo y otras. Las alteraciones de buen pronóstico t(15;17) y t(8;21) muestran supervivencias de 81.8% y 50%, y alteraciones de mal pronóstico, como monosomía y trisomía del 6, cariotipo complejo y cariotipo normal presentan supervivencias de 66.6, 100, 62.5%, respectivamente, por lo que el pronóstico es alen-

tador; sin embargo, el tiempo de seguimiento fue corto.

#### 454 Neoplasias hematológicas en adolescentes en el Instituto Nacional de Cancerología

JC Torres-Flores, N Zapata-Canto, E Cervera-Ceballos, JR Labardini-Méndez, JR Espinoza-Zamora, M Candelaria, IL Carrasco-Martínez  
Instituto Nacional de Cancerología, México, DF, e Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Introducción:** los adolescentes con neoplasias hematológicas constituyen un grupo de alto riesgo, uno que no ha gozado del progreso en supervivencia de grupos etarios mayores o más jóvenes. Hay muchas barreras que han impedido este avance. Este trabajo es el reporte de la experiencia de la clínica de neoplasias hematológicas de Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), dentro del programa de Gastos Catastróficos del Seguro Popular. **Objetivo:** describir los resultados y experiencia de la clínica de neoplasias hematológicas del INCAN en el periodo comprendido del 01 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2013. **Material y método:** se analizaron todos los pacientes adolescentes (edad 15-18 años) con diagnóstico oncológico de leucemia aguda linfoblástica (LAL), leucemia aguda mieloblástica (LAM), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH) y leucemia mieloide crónica (LMC) que ingresaron a la clínica de neoplasias hematológicas en el periodo que comprende del 01 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2013; se incluyó en el análisis un paciente con enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD). **Resultados:** se analizaron 106 pacientes adolescentes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales, 47 fueron del sexo femenino (44%) y 59 del sexo masculino (56%), con

una media de edad de 16.7 para ambos grupos. El padecimiento más frecuente fue la LAL, con 50.9% de los casos, seguida del LNH (20.8%), LH (14.2%), LAM (12.3%) y LMC con 1.9%. De los 106 pacientes, 45 (42.5%) se encuentran vivos en remisión, 54 de ellos (50.9%) han fallecido y 7 (6.6%) se perdieron en el seguimiento. En el análisis por subgrupo de pacientes, de 54 pacientes con LAL, 11 (24.4%) se encuentran vivos, 40 (74%) han fallecido y 4 (4.3%) se perdieron en el seguimiento. De 22 pacientes con LNH, 13 (59%) 8 (36%) han fallecido y sólo 1 (4%) se perdió en el seguimiento. De 15 pacientes con LH, 14 (93%) se encuentran vivos y sólo 1 (7%) falleció. De 13 pacientes con LAM, 5 pacientes (38%) se encuentran vivos, 5 (38%) han fallecido y 3 (24%) se perdieron en el seguimiento. El paciente con LMC y el ERD continúan vivos en seguimiento. **Conclusiones:** los resultados obtenidos no difieren mucho de lo reportado internacionalmente. Estos pacientes continúan siendo un grupo de alto riesgo, a pesar de tener acceso al tratamiento estándar por parte del Seguro Popular. Se presentará posteriormente el análisis por subgrupos de enfermedad.

#### 469 Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blástica; una entidad escasamente descrita en México. Reporte de tres casos en una institución

D Lacayo-Leñero, GP Agreda-Vásquez, C Lome-Maldonado, L Viramontes-Aguilar  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Introducción:** la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) es una patología agresiva y poco frecuente cuya principal manifestación es la afección

cutánea en forma de nódulos con o sin afección de la médula ósea, ganglios linfáticos y diseminación leucémica. Fue descrita por primera vez en 1995 como leucemia de células NK agranular. En 2008, posterior a la confirmación de ser derivado de las células dendríticas plasmocitoides, la OMS la catalogó como NCDPB. En México existe escasa información sobre la presentación de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides con solo dos reportes de caso previos.

**Objetivo:** descripción de la serie institucional de los casos catalogados como NCDPB. **Material y método:** revisión de expedientes de casos catalogados NCDPB en el periodo 2004-2014. **Resultados:** nosotros describimos 3 pacientes con NCDPB. Dos pacientes del sexo masculino y 1 de sexo femenino. La mediana de edad fue de 42 años (25-55). Se reportó afección cutánea en los 3 casos. Los 3 presentaron afección a médula ósea. 1 caso presentó afección a sistema nervioso central. 2 presentaron afección ganglionar. En la presentación inicial, los 3 pacientes cursaron con DHL elevada con una mediana de 1013 (208-1455). La mediana de hemoglobina fue de 11.9 g/L (8.4-14.5), de leucocitos 4,900 (2,700-9,100) de neutrófilos totales de 2,565 (735-5,278). Ningún paciente presentó falla renal al momento del diagnóstico con mediana de creatinina de 0.7 mg/dL (0.65-0.9). Ningún paciente cursó con hiperuricemia ni con síndrome de lisis tumoral al diagnóstico. Dos pacientes presentaron alteración leve de pruebas de funcionamiento hepático al momento del diagnóstico con mediana de BT 0.72 (0.35-1.98), ALT 46 (12-97), AST 24 (17-108), FA 138 (45-165). Ningún paciente presentó alteración en tiempos de coagulación. La mediana de esquemas de quimioterapia utilizados fue de 4 (2-9). Los 3 casos

lograron una respuesta parcial o completa durante la inducción. La mediana de supervivencia libre de progresión durante la inducción fue de 2 meses (2-3). El desenlace fue fatal en los 3 casos. La mediana de supervivencia global fue de 18 meses (1-28 meses). **Conclusiones:** la NCDPB constituye una entidad de presentación muy infrecuente con un curso heterogéneo por el que estudios descriptivos ayudarán a comprender mejor la enfermedad y en un futuro a la creación de estrategias pronósticas y terapéuticas de la misma. Se presenta en este trabajo la descripción clínica y patológica de los pacientes con NCDPB en nuestra institución. Se requieren más reportes para ampliar las características de los pacientes con ésta patología.

#### 487 Selección e identificación de micrnas que discriminan leucemias agudas

*M Cisneros-Villanueva,<sup>1</sup> MA Leyva-Vázquez,<sup>1</sup> O Del Moral-Hernández,<sup>1</sup> E Castañeda-Saucedo,<sup>1</sup> O Peralta-Zaragoza,<sup>2</sup> MV Saavedra-Herrera,<sup>3</sup> AB Rivera-Ramírez,<sup>3</sup> VH Garzón-Barrientos<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero (UAGro); <sup>2</sup> Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública; <sup>3</sup> Instituto Estatal de Cancerología Arturo Beltrán Ortega, Acapulco, Guerrero.

**Introducción:** la leucemia aguda (LA) es una neoplasia que surge en la médula ósea, la cual involucra diversas alteraciones genéticas y epigenéticas; por ello es ahora considerada una neoplasia heterogénea en su patogénesis; a esto, es de suma importancia emitir un diagnóstico diferencial acertado. Los microRNA (miRNAs) podrían ser una buena herramienta para discriminar entre la Leucemia

Linfoblástica Aguda (LLA) y la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y conocer su importancia como nueva herramienta molecular para el diagnóstico apropiado. **Objetivo:** seleccionar e identificar miRNAs que discriminen adecuadamente LA.

**Material y método:** Mi et al (2007) sugieren que cuatro miRNAs son suficientes para discriminar LA; por tanto, los miRNAs fueron seleccionados en base en un análisis bioinformático y una búsqueda de artículos originales y de revisión. La expresión de los miRNA fue analizada por RT-qPCR en muestras de sangre periférica de pacientes con diagnóstico confirmado por citometría de flujo de LLA (n=29) y LMA (n=5) y con diferente condición clínica (diagnóstico inicial, en recaída y con tratamiento), comparado con 49 individuos control.

**Resultados:** miR-128b y miR-150 fueron elegidos para distinguir a la LLA y miR-223 y miR-196a para distinguir a la LMA. El miR-128b fue significativamente sobreexpresado en pacientes con diagnóstico inicial de LLA, comparado con el grupo control. **Conclusiones:** el miR-223 y miR-128b podrían discriminar LA, ya que en ambas (LLA y LMA) hay expresión de CDs en células de linaje linfóide (CD3c, CD3, CD10, CD19 y CD20) y mieloide (CD13, CD15, CD33, CD41). Recientemente, la expresión aberrante de miR-196a y miR-150 está asociada al gen MLL, que se ha identificado alterado en hasta más de 100 reordenamientos cromosómicos, y a su vez, originar leucemias agudas bilineales, por lo que miR-196a y miR-150 no podrían ser útil para distinguir LA.

#### 508 Valor pronóstico de las punciones lumbares traumáticas en niños con leucemia linfoblástica sin SNC1

*E Santacruz-Esparza, M Cantú-Moreno, M Corolla-Salinas, L*

*Villarreal-Martínez, L Rodríguez-Romo, O González-Llano, C Mancías-Guerra, D Gómez-Almaguer*  
Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** la leucemia linfoblástica aguda en los niños incluye la aplicación rutinaria de quimioterapias intratecales con fines de tamizaje y profilaxis en este sitio santuario. Se conoce bien que la punción lumbar traumática al diagnóstico ensombrece el pronóstico en estos pacientes, ocurriendo desde 15 a 30% de las ocasiones en todos los pacientes. No se conoce cuál es el impacto pronóstico en los pacientes con estadio SNC 1 y en quienes se presentan varios eventos traumáticos. Entre los factores conocidos para dichos eventos se encuentran la obesidad, la poca experiencia en el procedimiento de quienes realizan en procedimiento o el nivel de plaquetas en la biometría hemática. **Objetivo:** determinar el impacto pronóstico de las punciones lumbares traumáticas en niños con SNC1 fuera de la etapa de diagnóstico en niños con leucemia linfoblástica. **Material y método:** se realizó un estudio comparativo y retrospectivo en 2 grupos. El primer grupo con 12 pacientes con recaída a SNC y el segundo grupo con 37 pacientes sin recaída a SNC, con análisis a 18 meses. Se revisaron como factores de riesgo la edad, el género, el IMC, tipo de LLA, riesgo inicial, tipo de recaída, la EMR y el número de punciones traumáticas para ambos grupos. **Resultados:** se encontró 31% de punciones traumáticas para ambos grupos. No se encontró significancia estadística por análisis bivariado para edad, género, IMC, tipo de LLA o IMC. Se encontró una p de 0.04 para el nivel de leucocitos al diagnóstico



como factor independiente de recaída a SNC. **Conclusiones:** las punciones lumbares traumáticas fuera de la etapa de diagnóstico en niños con leucemia linfoblástica aguda no representan un impacto en la presencia de recaída a SNC. Sin embargo, se requieren mayores estudios para determinar los factores de riesgo en nuestra población.

#### 511 El casna inhibe selectivamente la proliferación de las células leucémicas WEHI-3GFP en un cocultivo con células hematopoyéticas normales de médula ósea

A López-García, E Ledesma-Martínez, I Aguiñiga-Sánchez, B Weiss-Steider, E Santiago-Osorio  
Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México, DF.

**Introducción:** la leucemia mielóide aguda es una enfermedad clonal, caracterizada por la acumulación de células blásticas no funcionales. A pesar del avance del conocimiento de las bases celulares y moleculares de esta enfermedad, se encuentra dentro de los primeros cinco tipos de cáncer más frecuente y de alta mortalidad. La quimioterapia actúa sobre las células malignas, pero también es citotóxica para las células normales, lo que compromete la vida del paciente. Así es innegable el interés por desarrollar antineoplásicos con actividad hacia células malignas, pero carentes de toxicidad para los tejidos normales; en este sentido, hemos mostrado que el caseinato de sodio (CasNa), inhibe la proliferación de diferentes líneas celulares leucémicas de ratón, pero desconocemos si este efecto es selectivo en presencia de células hematopoyéticas normales. **Objetivo:** evaluar la presencia de células leucémicas WEHI-3GFP en un cocultivo con células mononucleadas de médula ósea de ratón (CMN) en presencia de CasNa. **Material y método:** se cultivaron

0.75x10<sup>3</sup> células WEHI-3GFP leucémicas provenientes de ratón Balb/c y 1.0x10<sup>5</sup> células mononucleadas (CMN) de médula ósea de la misma cepa, de manera independiente y en cocultivo en presencia de 5 ng/mL de rmlL-3 como factor de crecimiento, con 2 mg/mL de CasNa o solución de fosfatos como vehículo por 120 horas. La proliferación se evaluó colorimétricamente por cristal violeta, la presencia de células leucémicas mediante el porcentaje de células GFP+ en un citómetro FACSAria II. **Resultados:** el CasNa redujo la proliferación de las células leucémicas WEHI-3GFP, pero incrementó la de CMN y del CCGFP. Al analizar la presencia de células GFP+, encontramos que CasNa redujo el porcentaje de estas células en WEHI-3GFP y en el CCGFP, pero no en CMN, lo que es una evidencia de la inhibición selectiva de la proliferación de las células leucémicas. Así, estos resultados sugieren que el CasNa actúa de manera selectiva en las células malignas, pero no en las normales, en las que se observó un incremento en la proliferación; esta propiedad de selectividad no es común entre los antineoplásicos utilizados para el tratamiento de leucemia, lo que representa una ventaja competitiva respecto a otras moléculas en investigación. **Conclusiones:** el CasNa inhibe la proliferación en las células leucémicas WEHI-3GFP en cultivos individuales y CCGFP, pero no en CMN.

#### 520 Detección de marcadores tumorales como fortalecimiento en el diagnóstico de leucemias agudas y crónicas

R Cerón-Maldonado, A Martínez-Tovar, I Mendoza-Salas, Al García-Laguna, A De la Cruz-Rosas, El Miranda-Peralta, E Rozen-Fuller, J Collazo-Jaloma, JI Kassack-Ipiña, CO Ramos-Peñañiel, A Martínez-Herrera, I Olarte-Carrillo

Hospital General de México, México, DF.

**Introducción:** los marcadores moleculares en leucemias son fundamentales para el diagnóstico, el establecimiento de factores pronósticos y la determinación del tratamiento adecuado para los pacientes; por tanto, es obligado incluir los estudios de biología molecular para que aunado a los de citomorfología e inmunofenotipo, conformen el diagnóstico diferencial de estas neoplasias. Para tal fin se usa la técnica de PCR, con la que se pueden detectar dichos marcadores en muestras de médula ósea que contengan desde miles hasta una sola célula neoplásica por cada millón de células normales. **Objetivo:** implementar un panel de marcadores moleculares que permita detectar: translocaciones cromosómicas, antígenos testiculares de cáncer y genes de resistencia a drogas, cuya importancia radica en la determinación de factores pronósticos, determinación de la progresión de la enfermedad y asociación a resistencia al tratamiento, respectivamente. **Material y método:** se determinó un panel de marcadores moleculares, que incluye: genes constitutivos GAPDH y  $\beta$ -2-microglobulina; translocaciones cromosómicas: BCR-ABL rompimiento mayor y menor, E2A-PBX1, MLL-AF4, TEL-AML1, PML-RAR $\alpha$ , AML1-ETO; antígenos testiculares de cáncer: NY-ESO1 y MAGE-A3; y genes de resistencia multidrogas: ABCB1 y ABCG2; a 30 pacientes del Hospital General de México con diagnóstico de leucemia, utilizando leucocitos de médula ósea, a los que se les extrajo RNA total para la síntesis de cADN y culminar con la técnica de RT-PCR para cada marcador. **Resultados:** los marcadores expresados en pacientes con leucemia linfoblástica aguda fueron: BCR-

ABL menor 30% (3/10), E2A-PBX1 10% (1/10), ABC-B1 80% (8/10), y ABC-G2 60% (6/10). Los pacientes con leucemia mieloblástica aguda expresaron: PML-RAR? 30% (3/10), ABC-B1 40% (4/10), y ABC-G2 10% (1/10). Finalmente, los marcadores expresados por los pacientes con leucemia mieloide crónica fueron: BCR-ABL mayor 100% (10/10), ABC-B1 20% (2/10), y ABC-G2 50% (5/10). **Conclusiones:** se corroboró la utilidad y sensibilidad del panel de marcadores en los tres tipos de leucemias analizadas. Se detectó la presencia de los transcritos de los genes quiméricos BCR-ABL menor y E2A-PBX1 en LLA; PML-RAR? en LMA; y BCR-ABL mayor en LMC, empleándose como marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico para dichos padecimientos. Se determinó la presencia de los genes de resistencia a drogas ABCB1 y ABCG2 en pacientes con LLA, LMA y LMC, los que constituyen una de las principales causas de falla al tratamiento de estas neoplasias. Este trabajo fue apoyado por CONACYT con el número de proyecto 162269 y 80085, así como por la Dirección de Investigación del Hospital General de México con los números de registro DIC/09/04/03/131, DIC/08/204/04/017, DIC/12/204/05/01.

#### 525 Detección de la proteína GP-P170 por medio de Western blot en líneas celulares leucémicas

*A García-Luna, I Olarte-Carrillo, I Mendoza-Salas, A De la Cruz-Rosas, R Cerón-Maldonado, El Miranda-Peralta, E Rozen-Fuller, J Collazo-Jaloma, JJ Kassack-Ipiña, CO Ramos-Peñañiel, A Martínez-Tovar*  
Hospital General de México, México, DF.

**Introducción:** un factor de gran importancia para la respuesta a una quimioterapia en enfermedades

malignas, como lo son los diferentes tipos de leucemias, es la presencia del gen MDR-1 y su producto la glicoproteína P 170kDa (gp-P170), que actúa como una bomba extractora dependiente de energía, que se ha detectado en tejidos normales vinculados con funciones secretoras o de barrera, así como en neoplasias humanas; es por ello que su presencia se considera una de las principales causas de resistencia a diferentes fármacos quimioterapéuticos. Se desconoce la cantidad de proteína citoplasmática disponible de la gp-P170 en líneas celulares y en donadores sanos. **Objetivo:** detectar la presencia de la proteína citoplasmática gp-P170 en diferentes líneas celulares leucémicas, así como en mononucleares normales de sangre periférica de donadores sanos. **Material y método:** se detectó la proteína pg-P170 mediante la técnica de Western blot en diferentes líneas celulares, K562 (Leucemia Mieloide Crónica), Jurkat (Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T), Raji (linfoma de Burkitt), Molt-4 (Leucemia Linfoblástica Aguda), RS4 (Leucemia Linfoblástica Aguda), REH (Leucemia Linfoblástica Aguda), HL60 (Leucemia Promielocítica Aguda), U937 (Linfoma Histiocítico), así como en leucocitos normales de personas sanas. **Resultados:** se detectaron niveles mayores de la proteína pg-P170 en las líneas celulares K562, Jurkat, Raji, Molt-4, RS4, REH, HL60, U937 que en donadores sanos, lo que concuerda con estudios a nivel de mRNA del gen MDR-1. **Conclusiones:** la proteína pg-P170 se encuentra presente en las líneas celulares K562, Jurkat, Raji, Molt-4, RS4, REH, HL60, U937, indicando su localización a nivel citoplasmático, en mayor cantidad que en donadores sanos. Este trabajo fue apoyado por CONACYT con el número de proyecto 162269 y 80085, así como por la Dirección

de Investigación del Hospital General de México con los números de registro DIC/09/04/03/131, DIC/08/204/04/017, DIC/12/204/05/01.

#### 527 Frecuencia del polimorfismo C3435T y 421T de los genes ABCB1 y ABCG2 en líneas celulares hematológicas y en pacientes con LLA

*I Olarte-Carrillo, CO Ramos-Pañañiel, El Miranda-Peralta, I Mendoza-Salas, R Cerón-Maldonado, Al García-Laguna, A De la Cruz-Rosas, J Collazo-Jaloma, E Rozen-Fuller, JJ Kassack-Ipiña, A Martínez-Tovar*  
Hospital General de México, México, DF.

**Introducción:** el gen MDR1 codifica para la glicoproteína P (P-gp), que juega un papel importante en la biodisponibilidad y limitación de la toxicidad en la célula de un amplio rango de fármacos y xenobióticos. Los polimorfismos de un solo nucleótido C3435T y 421T de los genes ABCB1 y ABCG2 (transportadores de drogas) han sido asociados a resistencia a los diferentes tratamientos por alteración en la función de la proteína. Su presencia se asocia a un pronóstico desfavorable en varios tipos de cáncer. **Objetivo:** analizar la presencia de estos polimorfismos a través de discriminación alélica, en un panel de líneas celulares onco-hematológicas y pacientes con LLA. **Material y método:** se realizó un análisis de genotipificación mediante TaqMan® SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems), utilizando las sondas rs1045642 y rs2231142 para el polimorfismo C3435T, 421T, respectivamente. El ensayo se realizó en las líneas celulares hematopoyéticas K562 (leucemia mieloide crónica) REH, (leucemia linfocítica aguda no T, no B), Jurkat (leucemia aguda de células T), HL60 (leucemia promielocítica aguda), Molt-4 (leucemia

linfoblástica aguda -T), U-937 (leucemia aguda mieloblástica), Raji (linfoma de Burkitt), RS4, así como en un estudio piloto de 20 pacientes con LLA. **Resultados:** se encontraron frecuencias del polimorfismo C3435T de T/T, C/C, T/C mientras que en líneas celulares se encontró para el alelo mutado T/T las líneas k562, U937; el alelo normal C/C se determinó en Jurkat, ReH, Raji; por último las líneas Molt-4, HL60, RS4 presentaron el alelo T/C. En el caso de 421T las líneas ReH, RS4 y Raji presentaron el alelo mutado T/T, mientras que el resto de las líneas tuvieron el alelo normal G/G. En el caso de los pacientes analizados se encontraron frecuencias alélicas preliminares del alelo mutado de (0.59) para C3435T del gen ABCB1 y en el caso del gen ABCG2 mutación 421T del (0.15). **Conclusiones:** la presencia de los polimorfismos C3435T y 421T son de gran utilidad no sólo como un marcador al diagnóstico, sino también en el pronóstico de los pacientes con LLA. La presencia de estos cambios en diferentes tipos de líneas celulares nos permite explorar no sólo pacientes con LLA sino otros tipos de enfermedades onco-hematológicas, utilizándolo como nuevo marcador implicado en la respuesta al tratamiento y pronóstico. Apoyado por CONACYT con el número de proyecto 162269 y 80085, así como por la Dirección de Investigación del Hospital General de México con los números de registro dic/09/04/03/131, dic/08/204/04/017, dic/12/204/05/01.

#### 528 Gérmenes más comúnmente aislados en pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia con leucemias agudas

E Jiménez-Hernández,<sup>1</sup> B Hernández-Sánchez,<sup>1</sup> MS Méndez-Tovar,<sup>2</sup> B Sánchez-Jara,<sup>1</sup> O Martínez-Villegas,<sup>1</sup> N Núñez-Villegas,<sup>1</sup> H Tiznado-

García,<sup>3</sup> AL Hernández-Moreno,<sup>1</sup> G Fernández-Castillo,<sup>1</sup> R Pérez-Casillas,<sup>1</sup> P Loza-Santiago,<sup>1</sup> E Pedro-Matías,<sup>1</sup> A Martínez-Martell,<sup>1</sup> A Herver-Olivares,<sup>1</sup> CA Bustamante-Reyes,<sup>1</sup> J Arellano Galindo,<sup>4</sup> X García-Jiménez,<sup>5</sup> JM Mejía-Arangur<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Hematología Pediátrica, UMAE, CMN La Raza, IMSS; <sup>2</sup> Laboratorio Clínico UMAE, CMN La Raza, IMSS; <sup>3</sup> CMNO IMSS Guadalajara, Jalisco; <sup>4</sup> Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez; <sup>5</sup> Facultad de Medicina UNAM; <sup>6</sup> Coordinación de Investigación CMN Siglo XXI.

**Introducción:** las leucemias agudas (LA) son el cáncer más común en niños menores de 15 años. Actualmente, alrededor del 85% de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) se curan, con esquemas de quimioterapia intensivos, que conlleva a complicaciones, siendo la principal la neutropenia y fiebre. En países desarrollados actualmente predominan los grampositivos, a diferencia de los países subdesarrollados siempre han predominado los gramnegativos. **Objetivo:** conocer cuáles son los gérmenes más comúnmente aislados en pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia con LA, del Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE, CMN La Raza. **Material y método:** se realizó una cohorte observacional, retrospectiva. **Resultados:** se realizaron 588 cultivos, sólo 312 reunieron los criterios de inclusión para el análisis, y correspondieron a 139 pacientes; con LLA 78% y LMA 19.9%, predominó en pacientes masculinos 69%, la mediana de edad fue de 8 años. De las etapas de tratamiento fue mayor en la inducción a la remisión (72.1%). De 312/87 (27.9%) fueron gérmenes Grampositivos y 225 (72.1%) gramnegativos. El sitio más comúnmente aislado fue hemocultivo

en 70 (22.4%). De los 87 cultivos positivos, 91.9% fue para bacterias y sólo 8.1% para hongos. El 55.1% fueron gramnegativos y 36.7% grampositivos. Bacterias gramnegativas más comúnmente aisladas: *E. coli* seguido de *Pseudomonas aeruginosa*; y de los grampositivos, *Staphylococcus epidermidis*. De los hongos, predominó *C. tropicalis*. **Conclusiones:** del total de los cultivos, sólo el 27.9% fueron positivos, muy por abajo a lo reportado en la literatura mundial (51%), lo que pudiera suponerse que hay fallas en la toma de las muestras o en su procesamiento.

#### 533 Identificación de pacientes con leucemia aguda linfoblástica por citometría de flujo, cariotipo, fish, PCR multiplex y RT-PCR en tiempo real en el Hospital Infantil Teletón de Oncología

KL Carrasco-Colin, BJ Jarquín-Ramírez, N Rivera-Sánchez, V Ramos-Solís, F Morales-Mandujano, V Ortiz-Gálvez, SA Garay-Sánchez, MP Cubria-Juárez, D Aguilar-Escobar, G Escamilla-Asiain, L Vega-Vega, O Vázquez-Mena  
Hospital Infantil Teletón de Oncología.

**Introducción:** la leucemia aguda linfoblástica de precursores (LAL) es una enfermedad neoplásica de células progenitoras (linfoblastos) comprometidas hacia un linaje T o B, son generadas en la medula ósea. Es el desorden hematológico más común en infantes. Tiene una incidencia anual de 2.5 a 3 casos por cada 100,000 niños menores de 15 años. Actualmente, con nuevas herramientas, como el diagnóstico molecular, hace más eficaz su clasificación, tratamiento y pronóstico. **Objetivo:** identificar mediante inmunofenotipo, cariotipo, FISH, PCR multiplex, RT-PCR en tiempo real, alteraciones genéticas de pacientes pediátricos con diagnóstico

de leucemias agudas linfoblástica en el HITO. **Material y método:** estudio de tipo descriptivo, observacional y transversal que se llevará a cabo de diciembre 2013 a enero 2016 en pacientes pediátricos con diagnóstico de LAL y sin tratamiento previo del HITO. Por Oncología se realizará el AMO, se colectaran 3 mL de MO en tubos con heparina sódica (1) y EDTA (2) para cada estudio. Por citometría de flujo se analizará el panel completo de 28 marcadores para LAL en el citómetro de flujo (Beckman Cullter). Cariotipo y FISH, se realizará una cosecha directa de MO y un cultivo de 24 hrs y bandas GTG. El FISH inicial será de 4 sondas. Para el PCR multiplex y RT-PCR se realizará la purificación del RNA total y el kit de 28 translocaciones Hemavision. **Resultados:** a la fecha se han incluido 16 muestras pediátricas. El género es de 69% masculino y 31% femenino. La edad media de 7 años, en un rango de (2-17). Se han identificado 8 pacientes con diagnóstico de LAL Pre-B, 5 casos con LAL Pre-B con expresión aberrante de CD13 mieloide, un caso con LAL Pre-B con expresión aberrante de CD13 y CD65 y una leucemia bifenotípica aguda linaje B/mieloide. Por citogenética se encontraron 3 casos con translocación t(9;22), t(1;19), t(12;21), 4 casos con hiperdiploidía y 7 presentaron un cariotipo normal. Por PCR multiplex se detectaron las 3 translocaciones y por tiempo real fueron confirmadas. **Conclusiones:** la identificación de alteraciones genéticas confiere un mejor pronóstico. El seguimiento del tratamiento por morfología e inmunofenotipo son importantes y valiosos para la clasificación y asignación de una quimioterapia correcta. El cariotipo y FISH favorecen la subclasificación de la leucemia o un cambio en el tratamiento. Las técnicas moleculares como RT-PCR confirman

subsecuentemente una recaída en el tratamiento. Es por ello que este tipo de estudios permiten un mejor seguimiento personalizado.

#### **567 Citometría de flujo multiparamétrica (CFM): plataforma euroflow y su implementación en el diagnóstico de neoplasias hematológicas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)**

*AE Hernández-Alcántara, MA Alfaro, A Juárez-Nicolás, BA Ochoa-Robledo, S Rivas-Vera, JL Aguilar-Ponce, SA Sánchez-Guerrero*

Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

**Introducción:** la CFM es hoy una herramienta con amplia aplicación. En los últimos años se lograron grandes avances tecnológicos, desde el desarrollo de nuevos anticuerpos, disponibilidad de nuevos fluorocromos, mejoras en los citómetros de flujo, así como la innovación de herramientas de análisis de datos y la estandarización de la técnica. Esto hace posible contar con mayor sensibilidad para lograr resultados reproducibles y confiables entre laboratorios. A partir de septiembre de 2014, en el Incan se implementó la técnica de CFM bajo los estándares de EUROFLOW, que es un grupo científico cuyo objetivo es la innovación y estandarización del inmunofenotipo por CFM en el diagnóstico de neoplasias hematológicas. **Objetivo:** dar a conocer los resultados obtenidos mediante la implementación del modelo de trabajo propuesto por EUROFLOW. **Material y método:** se utilizaron algoritmos de trabajo con un panel de escrutinio dirigido hacia linajes específicos que responden a una pregunta clínica precisa; posteriormente se identificaron otros marcadores celulares que aproximan a concretar el diagnóstico hematológico. Las muestras fueron procesadas en un citómetro de flujo BD FACS-

CantoTM II de 8 colores y para el análisis de datos se utilizó el software Infinicyt TM. El análisis estadístico fue descriptivo y se realizó en el programa SPSS Statistics 22. **Resultados:** se analizaron 45 muestras de pacientes en los que el promedio de edad fue de 37 años con un rango (15-80); siendo 16 (35.5%) mujeres y 29 (64.4%) hombres, con los siguientes diagnósticos: leucemia/linfoma linfoblástico B 22 (48.8%), leucemia/linfoma linfoblástico T 5 (11.1%), leucemia aguda mieloide 9 (20%), leucemia aguda bilineal 2 (4.4%), leucemia aguda bifenotípica 1 (2.2%), neoplasia blástica de células dendríticas 2 (4.4%), leucemia prolinfocítica-B 1 (2.2%), leucemia linfocítica crónica 3 (6.6%). **Conclusiones:** la plataforma del EUROFLOW es un flujograma dirigido que permite obtener resultados homogéneos, disminuir el gasto de reactivos y comparar los resultados obtenidos con otros laboratorios que trabajen bajo esta plataforma. Con lo anterior se logra mayor reproducibilidad y confiabilidad en las muestras analizadas.

#### **588 Fenotipos inmonológicos de leucemia aguda infantil en Guerrero**

*MV Saavedra-Herrera*

Instituto Estatal de Cancerología Arturo Beltrán Ortega, Acapulco, Guerrero.

**Introducción:** la leucemia aguda es la segunda causa de muerte en edad escolar, el inmunofenotipo es uno de los factores pronósticos de mayor impacto; el sistema del Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemia (EGIL) se basa en número y grado de especificidad de marcadores linfoides y mieloides expresados en las células leucémicas, asignando puntos para definir casos de leucemias bifenotípicas (BAL). **Objetivo:** determinar la frecuencia de los inmunofenotipos de



los pacientes con leucemia aguda, de acuerdo a los criterios de EGIL en el IECAN. Analizar el efecto del género, edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico, riesgo clínico y fenotipo de leucemia aguda sobre la sobrevida total (OS) de los pacientes. **Material y método:** se realizó un estudio observacional, retrospectivo y transversal, revisando los expedientes clínicos de pacientes que acudieron al servicio de oncopediatria del IECAN con diagnóstico nuevo de leucemia aguda durante el periodo 2009 a 2014. El inmunofenotipo se determinó con un citómetro de flujo FACSCanto II de BD usando los anticuerpos CD10, HLA-DR, CD15, CD41a, MPO, CD7, CD117, CD33, GLICOFORINA, CD79a, CD19, CD3, CD34, CD14 y CD3, CD5, CD2, CD11b, CD13, CD20, CD1a, CD22, CD71, TDT y CD45; realizamos lisado con lavado y gating CD45 utilizándose el software DIVA para el análisis de los datos y la clasificación de la leucemia por los criterios del EGIL. El grupo de riesgo clínico fue aquel que portaba más de 50,000 leucocitos y con edades de 9 años al diagnóstico. Se utilizó el programa SPSS versión 20 para la estadística descriptiva y gráficos de Kaplan-Meier para analizar el efecto del género, edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico, riesgo clínico y fenotipo de leucemia aguda sobre la sobrevida total (OS). **Resultados:** se revisaron los expedientes de 78 pacientes con leucemia aguda, de los cuales, 40 fueron femeninos y 38 masculinos, la edad promedio fue de 6.64 años, la cuenta de leucocitos al diagnóstico promedio fue de 46,601.41, recayeron 19 pacientes, actualmente, 62.8% (49) se encuentra vivo, 62.8% fueron LAL B (49), 20.2% BAL (15), 15.4% fueron LAM (12) y 2.6% LAL T (2). **Conclusiones:** detectamos un alto porcentaje de BAL en nuestros pacientes (20%), que contrasta con la

literatura; observamos una mayor sobrevida en los pacientes con edad de riesgo estándar (76.2%), cuenta de leucocitos menor a 50,000 (66.1%), riesgo clínico estándar (82.8%) y con fenotipo LAL B (68); los pacientes con BAL presentaron una sobrevida menor.

### 589 Factores que predicen la recaída a sistema nervioso central en niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda

JM Mejía-Aranguré

Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Introducción:** la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia infantil más frecuente en todo el mundo. En México, es la primera causa de muerte por enfermedad en niños mayores de 1 año de edad y no se ha podido reducir la mortalidad, a pesar del uso de los mismos esquemas de quimioterapia de países desarrollados, en donde se han logrado tasas de sobrevida a 5 años mayores al 90%. Se ha reportado que las recaídas que ocurren al sistema nervioso central (SNC) son uno de los factores principales que afectan la sobrevida de los pacientes con LLA. En México se desconoce la frecuencia de recaídas a SNC y no se han realizado estudios acerca de los factores predictores de recaída a SNC descritos para países desarrollados. **Objetivo:** describir la frecuencia de recaída al SNC y los factores que predicen la recaída a SNC en una cohorte de pacientes pediátricos con LLA tratados en 8 hospitales públicos de la Ciudad de México. **Material y método:** se llevó a cabo un estudio retrospectivo entre enero de 2010 a diciembre de 2012, en donde se incluyeron 306 pacientes con LLA menores de 15 años de edad. Los predictores de recaída a SNC estudiados fueron: hiperleucocitosis, presencia de blastos en líquido cefalorraquídeo

(LCR) al momento del diagnóstico, inmunofenotipo de células T, el rearreglo génico E2A-PBX1 y la punción lumbar traumática. Se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox ajustado por la edad del paciente al momento del diagnóstico, sexo, esquema de quimioterapia, número de QT intratecales y la clasificación de riesgo. Se calcularon los hazard ratio (HR) e intervalos de confianza a 95%. **Resultados:** durante el primer año de tratamiento, la frecuencia de recaída aislada al SNC fue de 5.2% y la de mortalidad temprana de 17%. La infiltración por blastos al LCR al diagnóstico de LLA y el rearreglo génico E2A-PBX1 fueron predictores independientes para recaída aislada al SNC con HR de 5.06 (1.58-16.29) y 6.01 (1.26-28.50), respectivamente. **Conclusiones:** las frecuencias de recaída aislada al SNC y de mortalidad temprana durante el primer año de tratamiento en la población estudiada fueron 3 veces mayores a las reportadas en países desarrollados. El subgrupo de pacientes pediátricos mexicanos con LLA que presenten blastos en LCR al momento del diagnóstico o el rearreglo génico E2A-PBX1 deben ser considerados de manera especial, con la finalidad de evitar las recaídas aisladas al SNC.

### 590 La desnutrición como factor pronóstico de muerte temprana en niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda durante las fases de inducción a la remisión y de consolidación

JM Mejía-Aranguré,<sup>1</sup> A Fajardo-Gutiérrez,<sup>1</sup> JC Núñez-Enríquez,<sup>1</sup> J Flores-Lujano,<sup>1</sup> A Medina-Sanson,<sup>2</sup> E Jiménez-Hernández,<sup>1</sup> V Bolea-Murga,<sup>3</sup> RM Espinosa-Elisondo,<sup>3</sup> R Amador-Sánchez,<sup>1</sup> JG Peñaloza-González,<sup>4</sup> J De Diego Flores-Chapa,<sup>5</sup> N Reyes-Zepeda,<sup>5</sup> MC Rodríguez-Zepeda,<sup>1</sup> JR Torres-Nava,<sup>6</sup> N Núñez-Villegas,<sup>1</sup> MM Velázquez-Aviña<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>2</sup> Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, DF; <sup>3</sup> Hospital General de México, México, DF; <sup>4</sup> Hospital Juárez de México, México, DF; <sup>5</sup> Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF; <sup>6</sup> Hospital Pediátrico Moctezuma, SS del DF.

**Introducción:** México tiene una de las tasas más altas a nivel mundial de mortalidad temprana en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA). La identificación de nuevos factores pronósticos en niños con esta enfermedad permitiría modificar su tratamiento y mejorar la sobrevida. Varios estudios han reportado que la desnutrición podría ser un predictor importante de mortalidad temprana en niños mexicanos con LLA; sin embargo, los resultados son controversiales. Dichos estudios se basaron sólo en uno o dos hospitales de la Ciudad de México y el tamaño de muestra fue pequeño. **Objetivo:** investigar si la desnutrición es un factor pronóstico de muerte temprana en niños mexicanos con LLA, utilizando datos de una cohorte de pacientes pediátricos con LLA tratados en 8 hospitales públicos de la Ciudad de México. **Material y método:** el Grupo Mexicano Inter-institucional para la Identificación de las Causas de la Leucemia Infantil (MIGICLI) llevó a cabo un estudio retrospectivo entre enero de 2010 a diciembre de 2012, en donde se incluyeron 775 pacientes con LLA menores de 17 años de edad. El estado nutricional se determinó de acuerdo con la clasificación de Waterlow en relación al peso para la talla (p/t). La muerte temprana fue definida como la defunción del paciente durante los primeros 6 meses después de la fecha de diagnóstico de LLA. Se realizó un análisis de regresión logística en donde se incluyeron variables demográficas y clínicas.

**Resultados:** el estado nutricional al momento del diagnóstico de LLA se distribuyó de la siguiente manera: bien nutrido=397 (51.2%), desnutrición leve=166 (21.4%), desnutrición moderada=41 (5.3%), desnutrición severa=5 (0.7 %) y obesidad=166 (21.4%). Los riesgos relativos (RR) para mortalidad temprana en pacientes con desnutrición leve y moderada fueron: 0.94 (0.46-1.91; IC 95%) y 1.33 (0.42-4.20; IC 95%), respectivamente. **Conclusiones:** el presente estudio sugiere que la desnutrición no es un factor pronóstico de mortalidad temprana en niños mexicanos con LLA durante las fases de inducción a la remisión y de consolidación.

#### 597 Frecuencia de marcadores aberrantes en inmunofenotipos de leucemias linfoblásticas agudas de precursores B de novo en pacientes pediátricos en el Hospital General Centro Médico La Raza (HGCMNR)

*JW Aguilera-Caldera*

Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.

**Introducción:** el inmunofenotipo se ha centrado en identificar la línea celular implicada en el proceso de proliferación clonal, el uso de marcadores celulares ha facilitado la clasificación y ayudado al diagnóstico de las leucemias. Ciertas combinaciones de anticuerpos pueden definir inmunofenotipos "únicos" (aberrantes) que pueden ser de utilidad en la detección de enfermedad mínima residual, al distinguir poblaciones normales de precursores hematopoyéticos de proliferaciones leucémicas. En niños se ha demostrado una asociación significativa de expresión de marcadores mieloides (CD13 y CD33) en leucemias linfoblásticas de línea B con diversas proteínas de fusión con valor predictivo para su pronóstico y tratamiento.

**Objetivo:** determinar la frecuencia de marcadores aberrantes en inmunofenotipos de leucemias linfoblásticas agudas de precursores B (LLA-pB) de novo en pacientes pediátricos en el HGCMNR. **Material y método:** estudio retrospectivo, transversal y longitudinal. De la base de datos del laboratorio de Hematología Especial se contaron los inmunofenotipos realizados por citometría de flujo de pacientes pediátricos con LLA-pB de novo, del 2010 al 2014, empleando anticuerpos monoclonales de acuerdo con la expresión de antígenos de linaje linfóide, mielóide y estadio madurativo (CD79a, CD19, CD22, CD20, CD10, IgMc, IgS kappa y lambda, CD45, CD34, MPO, HLA-DR, CD3, CD2, CD7, CD13, CD33, CD15, CD14). De los cuales se estimó la frecuencia del total de inmunofenotipos y marcadores aberrantes de linaje B. **Resultados:** se encontraron 337 casos de LLA-pB de los cuales, 160 presentaron marcadores aberrantes, en un periodo de 5 años, lo que corresponde a 47.5%. Observándose que el marcador más frecuente fue el CD13 (75.6% con respecto a los inmunofenotipos aberrantes y 35.9% del total), seguido por CD33 (22.5% y 10.7%), CD2 (10.62% y 5.04%), CD15 (8.75% y 4.15%), CD14 (8.12% y 3.86%) y CD7 (4.37% y 2.08%), respectivamente. **Conclusiones:** existe un alto porcentaje de inmunofenotipos aberrantes (47.5%) en nuestro centro de trabajo, lo que nos puede ayudar a monitorear la enfermedad mínima residual por citometría de flujo, asociar posibles proteínas de fusión con las LLA de la infancia y relacionarlo con el pronóstico y tratamiento, como lo menciona la literatura. La frecuencia encontrada de marcadores aberrantes mieloides varía de la fuente consultada (5% a 30%) tal vez por el uso de diferentes paneles de anticuerpos.

## LEUCEMIAS CRÓNICAS

### PRESENTACIÓN ORAL

#### 446 Variantes de susceptibilidad genética para leucemia linfocítica crónica en mexicanos mestizos

A Hernández-Caballero,<sup>1</sup> AA Arellano-Llamas,<sup>2</sup> J Cruz-Rico,<sup>3</sup> J Vela Ojeda,<sup>3</sup> E Tuna-Aguilar,<sup>4</sup> A Aguayo-González,<sup>4</sup> MP Oropeza-Martínez,<sup>4</sup> LA Montiel-Cervantes,<sup>3</sup> L Solís Anaya,<sup>1</sup> S Canizales-Quinteros,<sup>5</sup> AS Majluf-Cruz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital General Regional No. 1 Carlos Mcgregor Sánchez Navarro, IMSS, México, DF; <sup>2</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>3</sup> Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF; <sup>4</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF; <sup>5</sup> Universidad Nacional Autónoma de México.

**Introducción:** la leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia linfoproliferativa poco frecuente en México y Asia. A la vez, es el subtipo de leucemia más prevalente en países con población caucásica. En estudios amplios del genoma se han reportado seis polimorfismos asociados con esta enfermedad en caucásicos y chinos. **Objetivo:** establecer las frecuencias alélicas de seis variantes genéticas y su asociación con la LLC en una muestra de mexicanos mestizos. **Material y método:** se genotipificaron 117 pacientes y 117 controles emparejados por edad y sexo. Los genotipos se obtuvieron por PCR en tiempo real y se analizaron mediante una regresión logística no condicional. Se realizó una prueba de tendencia de Cochran-Armitage y un análisis mediante curva ROC. **Resultados:** las frecuencias alélicas de los polimorfismos fueron distintas a las reportadas previamente en pobla-

ción caucásica y china. La variante rs872071 del gen IRF4 tuvo una asociación significativa (OR=2.93; 95%, CI=1.47-5.82; P=0.002), tanto en un modelo dominante como en un modelo aditivo. Mediante un análisis ROC, el genotipo de rs872071 predijo de forma significativa el diagnóstico de LLC. **Conclusiones:** los mexicanos mestizos comparten parte de los alelos de predisposición para LLC con la población caucásica y china, pero muestran diferencias sustanciales en los rasgos genéticos de esta enfermedad. Este hallazgo podría explicar las marcadas diferencias en la frecuencia de manifestación de la LLC entre distintas poblaciones.

#### 523 Impacto en la supervivencia de la respuesta citogenética en pacientes con LMC-FC, evaluada por FISH en el INCMNSZ

C Bourlón-de los Ríos, C Hernández-Mata, C Vargas-Serafín, M Bourlón-de los Ríos, E Tuna-Aguilar, A Aguayo-González

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Introducción:** el cariotipo (Cg) es el estándar en la monitorización de la respuesta citogenética (RCg) en leucemia mielóide crónica (LMC); el FISH es una alternativa, pero pocos estudios han correlacionado ambos. En Latinoamérica se reporta monitorización de 31% a 3 meses y 54% a 6 meses; 72% con Cg y 19% con FISH. En México se reportan tasas de falla de Cg de 77%. Ningún estudio ha validado el uso y valor pronóstico de FISH, donde Cg tiene altas tasas de falla y el PCR aún no está estandarizado.

**Objetivo:** determinar tasa de falla de Cg y FISH para diagnóstico y monitorización, así como correlación entre ambas. Definir el papel de RCgC temprana medida por FISH, en supervivencia global (SG), libre de evento (SLE), libre de falla (SLF) y libre de transformación Q (SLT). **Material y método:** estudio retrospectivo que incluyó pacientes >18 años con LMC-FC con IM 400 mg en primera línea, con 18 meses de seguimiento, de 2003-2013 en el INCMNSZ. Se obtuvieron datos clínicos y evaluación citogenética. Se determinaron frecuencias, correlación por método Pearson, SG, SLE, SLF y SLT y curvas de supervivencia por Kaplan-Meier. **Resultados:** se identificaron 83 casos, 63 cumplieron criterios de inclusión. Mediana de edad: 37 años, 55.6% hombres, 88.1% sintomáticos. SOKAL bajo 49%, intermedio 27% y alto 24%. Mediana de seguimiento: 61 meses. Cg o FISH se realizaron por paciente en 100, 50.8, 92.1, 93.7 y 84.1% al diagnóstico, 3, 6, 12 y 18 meses. Se realizaron 223 cariotipos, óptimos 48.2%, y 257 FISH, óptimos 98.4%. Correlación entre Cg y FISH: 0.84 (IC95% 0.74-0.92) en muestras que fueron óptimas para ambas técnicas (n=119). SG, SLE, SLF y SLT a 61 meses de 88.9, 49.2, 66.7 y 92.1%. Diferencia en SLF y SLT, entre el grupo de pacientes que lograron una RCgC temprana vs aquellos que la lograron a partir de 6 meses (SLF 94 vs 53% (p=0.003), SLT 100 vs 85 (p=0.022). Sin diferencia en SG y SLE. **Conclusiones:** este estudio reporta falla para Cg de 51% y FISH de 2%. Se encontró correlación entre ambas. La RCgC a 3 meses, valorada por FISH, se

asocia con mejor SLF y SLT. Lo anterior sugiere que utilizar FISH en la monitorización puede ser una alternativa para definir el pronóstico y realizar maniobras terapéuticas.

#### 547 Adherencia terapéutica en pacientes mexicanos con leucemia mieloide crónica

G Corchado-Salgado,<sup>1</sup> JE Cortés-Franco,<sup>2</sup> M Arteaga,<sup>1</sup> I García-González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Max Foundation; <sup>2</sup>MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas.

**Introducción:** el apego al tratamiento se define como el grado en el que un paciente sigue un régimen médico. Las distintas condiciones médicas pueden requerir apego a una variedad de conductas, como tomar medicinas, hacer ejercicio, seguir una dieta y asistir a consultas médicas regularmente. Idealmente, el régimen médico apropiado para un paciente determinado se establece dentro de una colaboración entre el médico y el paciente. Es importante que el paciente comprenda el razonamiento en el que se basa

el régimen para poder participar activamente en la decisión de cumplirlo. (Safren, González, Soroudi, 2008). Pese a que se ha reconocido la importancia del apego al tratamiento a los tratamientos orales en Oncología, en los últimos 30 años las tasas de apego apenas mejoraron 10% (Di Matteo, 2004). **Objetivo:** medir la eficacia del mejoramiento del apego al tratamiento médico de pacientes mexicanos con LMC a través del modelo información-motivación-estrategia. **Material y método:** se diseñó un estudio observacional y descriptivo, realizado en 11 centros mexicanos. Los pacientes fueron reclutados por medio del personal médico o por The Max Foundation. Se contactó a los pacientes bimestralmente durante 8 meses, en cada contacto se aplicó la prueba de Morisky-Green, un autoinforme de apego de 4 apartados que muestra una alta fiabilidad (61%). Valora actitudes del enfermo respecto al tratamiento; se llevó el recuento de comprimidos y se monitoreó el PCR. **Resultados:** se reclutaron 131 pacientes, 70

hombres y 61 mujeres; 9 de ellos analfabetas. La media de edad fue de 45 años, los pacientes fueron diagnosticados entre 1993 y 2014. Los pacientes se encontraban bajo tratamiento médico: 118 con imatinib, 3 con nilotinib, 4 con dasatinib, 2 con hidroxiurea, 1 con interferón y 3 pacientes no conocían su tratamiento. Al momento del estudio, 12 pacientes tenían falla a tratamientos previos. La tasa de no apego disminuyó 20%, tras la primera intervención, 28 pacientes se volvieron apegados al tratamiento y durante los siguientes dos contactos, la mejora se mantuvo. **Conclusiones:** el modelo información-motivación-estrategia logró aumentar 20% el apego terapéutico tras 8 meses de intervención. Se identificaron obstáculos para aumentar el apego al tratamiento, como la complejidad de los regímenes de tratamiento (36% tomaba algún medicamento adicional), así como la tasa de población analfabeta (6.87%), que dificultó la eficacia del apoyo psicoeducativo.

### PRESENTACIÓN EN CARTEL

#### 374 Prevalencia de linfocitosis monoclonal de células B en familiares de pacientes con leucemia linfoide crónica esporádica, Medellín 2013-2014

P Jaramillo-Arbelaez,<sup>1</sup> C Franco-Alzate,<sup>1</sup> J Rendón-Henao,<sup>2</sup> J Torres-Hernández,<sup>1</sup> R Villegas-Gracia<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Antioquia; <sup>2</sup> Pro-lab SAS.

**Introducción:** la leucemia linfoide crónica (LLC) es una enfermedad neoplásica caracterizada por la acumulación de linfocitos B (LsB) de aspecto maduro, pero inmu-

nológicamente incompetentes en sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos y otros tejidos. Los familiares en primer grado de consanguinidad de pacientes con LLC tienen más de tres veces el riesgo de padecer esta enfermedad que la población general y en alrededor de 10% de éstos es posible demostrar mediante citometría de flujo (CF) la presencia en sangre periférica de una población clonal con un inmunofenotipo idéntico al de la LLC; a esta entidad se le denomina linfocitosis monoclonal de células B (LMB). LMB es una condición asintomática carac-

terizada por la circulación de pequeñas poblaciones clonales de LsB en sangre periférica y supone menos de  $5 \times 10^9/L$  LsB, sin signos clínicos o síntomas de un trastorno linfoproliferativo crónico. **Objetivos:** determinar la prevalencia de linfocitosis monoclonal de células B en familiares de pacientes con leucemia linfoide crónica y su asociación con variables demográficas y biológicas. Detectar clones de linfocitos B con un inmunofenotipo característico de linfocitosis monoclonal de células B. Clasificar los tipos de linfocitosis monoclonal de células B detectados



en los participantes. Asociar con variables demográficas y de pronóstico. **Material y método:** estudio descriptivo, transversal, realizado en 51 familiares de pacientes con LLC. Se realizó cuadro hemático automatizado y análisis de CF utilizando dos de los tubos (tubos 1 y 2) del panel recomendado por Euro Flow para el diagnóstico de enfermedades linfoproliferativas crónicas de LsB (i) CD20 (V450), CD45 (V500c), smlg? (FITC), smlgk(PE), CD5(PERCPCY5.5), CD19(PECY7), mCD3(APC), CD38 (APCH7); (ii) CD20 (V450), CD45 (V500c), CD23 (FITC), CD10 PE, CD19 (PECY7), CD200 (APC), CD43 (APCH7). Además, se hizo hibridación fluorescente *in situ* para estudiar las alteraciones cromosómicas con valor pronóstico en leucemia linfocítica crónica. **Resultados:** del total de participantes, 20 (39.2%) eran hombres y 31 (60.7%) mujeres, con una edad media de 47.5 años. LMB fue detectada en 1 (2%) de los 51 familiares analizados; este participante era mujer de 59 años con un recuento total de leucocitos de  $7.7 \times 10^9/L$  y un recuento de LB de  $0.125 \times 10^9/L$ ; de éstos,  $0.04 \times 10^9/L$  eran células clonales con restricción de cadena kappa. **Conclusiones:** en este trabajo de investigación se detectó LMB en 2% de familiares de pacientes con LLC esporádica, similar a lo informado en la bibliografía; el tipo de LMB detectado fue LMB tipo LLC de recuento bajo, con células que en un 43% presentaron reordenamientos del gen IGH (14q32).

#### 405 Estudio de anomalías cromosómicas adicionales en leucemia mieloide crónica

VA Pérez-Contreras,<sup>1</sup> M Monares-Juárez,<sup>1</sup> C Alonso-Muñoz,<sup>2</sup> C Cortés-Penagos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratorios Mendel; <sup>2</sup> Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

**Introducción:** la leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad clonal originada en las células madre hematopoyéticas, caracterizada por una sobreproducción neoplásica de leucocitos, principalmente granulocitos. El análisis citogenético de células obtenidas de médula ósea de pacientes con diagnóstico de LMC presentan en más de 90% de los casos la t(9;22)(q34;q11.2) o algunas de sus variantes. Adicionalmente a la presencia de la traslocación, también conocida como cromosoma Filadelfia (Ph), han sido descritas otras anomalías cromosómicas, lo que ha permitido establecer una estratificación pronóstica de la enfermedad. En este trabajo se comunican las anomalías cromosómicas asociadas con la t(9;22) en una población de 149 casos con diagnóstico de LMC. **Objetivo:** identificar las alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales que se asocian con la t(9;22) en pacientes con diagnóstico de LMC. **Material y método:** los estudios citogenéticos se realizaron a partir de muestras de médula ósea en cultivos no estimulados y utilizando la técnica de bandas GTG. Se analizaron para cada caso un promedio de 20 metafases con una resolución de 300 a 400 bandas. El reporte se realizó utilizando el Sistema Internacional de Citogenética Humana (ISCN 2013). **Resultados:** se analizaron 149 muestras positivas a t(9;22), 69 del género masculino y 80 femeninas, que se distribuyen en todos los rangos de edad, teniendo una mayor incidencia en el grupo de 31 a 60 años. El 84% de los casos tuvieron un cariotipo con la t(9;22) como única alteración cromosómica. El resto tuvo, adicional al cromosoma Ph, otras alteraciones a nivel cromosómico que incluyeron ganancias, pérdidas y otros rearrreglos. De estos casos, los más

frecuentes fueron aquellos con rearrreglos complejos, mostrando en la mayoría de ellos al menos 2 clonas. **Conclusiones:** la entidad denominada cromosoma Ph se mostró como única alteración cromosómica en la mayoría de los casos de LMC estudiados. Las adiciones y pérdidas encontradas corresponden a los cromosomas 8 y 7, respectivamente, como ha sido reportado por otros autores. Los rearrreglos complejos, adicionales a la t(9;22) se mostraron en 16 casos, lo cual ha sido asociado con un mal pronóstico o con crisis blástica, por lo que resulta importante explorar la posibilidad de encontrar un significado clínico al conjunto de anomalías que coexisten con el cromosoma Ph.

#### 447 Presentación clínica y tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en cuatro hospitales del Distrito Federal

A Hernández-Caballero,<sup>1</sup> AA Arellano-Llamas,<sup>2</sup> J Vela-Ojeda,<sup>3</sup> J Cruz-Rico,<sup>3</sup> E Tuna-Aguilar,<sup>4</sup> A Aguayo-González,<sup>4</sup> MP Oropeza-Martínez,<sup>2</sup> L Solís-Anaya,<sup>1</sup> AS Majluf-Cruz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital General Regional No. 1 Carlos Mcgregor Sánchez Navarro, IMSS, México, DF; <sup>2</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>3</sup> Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF; <sup>4</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF

**Introducción:** la Leucemia Linfocítica Crónica es una neoplasia linfoproliferativa, poco frecuente en México. Existe escasa información sobre su curso clínico y su tratamiento en nuestro país. El pronóstico y terapéutica de esta enfermedad se basa en características clínicas y marcadores biológicos. **Objetivo:** describir las características clínicas de pacientes mexicanos con LLC y la práctica terapéutica para esta

enfermedad en cuatro centros del Distrito Federal. **Material y método:** se analizaron los expedientes de 142 pacientes con diagnóstico de LLC y se obtuvieron datos clínicos sobre el diagnóstico, marcadores pronósticos, tratamientos recibidos y respuesta terapéutica. **Resultados:** la mayoría de los pacientes se diagnosticaron en estadios intermedios o avanzados de Rai y Binet. Una proporción limitada de pacientes tuvo una evaluación pronóstica completa con marcadores biológicos. La modalidad de tratamiento más frecuente fue el clorambucilo, aun en pacientes jóvenes. Las tasas de respuesta completa y parcial después de la primera línea de tratamiento fueron de 54 y 24%, respectivamente. Las tasas de respuesta fueron disminuyendo al requerir mayores líneas de tratamiento. **Conclusiones:** el diagnóstico de los pacientes con LLC se realizó de forma tardía. La evaluación pronóstica fue incompleta en la mayoría de los pacientes. El tratamiento de pacientes jóvenes, de alto riesgo o con buen estado funcional, se realizó de manera subóptima. Las tasas de respuesta son similares a las reportadas en otras poblaciones. La atención médica de los pacientes con LLC en el Sistema Público de Salud de México está limitada por el acceso a los recursos de las instituciones y el nivel socioeconómico de la población usuaria.

#### 472 Influencia de la edad y las comorbilidades en el tratamiento con mesilato de imatinib en leucemia mieloide crónica

*E Tuna-Aguilar, R Terrazas-Marín, F Pérez-Jacobo, G Barrera-Lumbreras, I Galván-López, P Couary-Aguilera, E Guadarrama-Beltrán, R Saldaña-López, A Aguayo-González*  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Introducción:** los adultos mayores de 60 años con leucemia mieloide crónica (LMC) pueden tener comorbilidades que afecten la decisión sobre la dosis inicial de mesilato de imatinib (MI) en este grupo. La edad no constituye un factor de escaso pronóstico para respuesta a MI, pero son escasos los estudios donde se evalúa si el índice de comorbilidad tiene repercusión en la tolerancia al tratamiento y la decisión de reducción de la dosis, lo que podría influir en la tasa de respuestas y la supervivencia. **Objetivo:** describir el grupo adultos mayores con LMC tratados con MI en el INCMNSZ, según comorbilidades, toxicidad y respuesta. **Material y método:** estudio descriptivo, retrospectivo, de pacientes con LMC en fase crónica (FC) y acelerada (FA), durante el periodo 1/enero/1990 a 31/julio/2014. Se incluyeron todos los adultos mayores tratados con MI. Se calcularon frecuencias y medianas.

**Resultados:** fueron incluidos 16 pacientes con mediana de edad de 65 años (60-80), 68.8% fueron mujeres. Fase al diagnóstico, FC: 14 (87%); FA 2 (12.5%); comorbilidades: 10(62.5%), con índices de comorbilidad de Charlson (ICC): 2 (37.5%), 3 (25%), 4-5 (6.3%); 6 (12.5%); más frecuentes, diabetes mellitus: 2 (18.75%) e hipertensión arterial (50%). Riesgo por eutos, bajo: 11(68.8%); alto: 1(6.3%). Tratamiento previo a MI: hidroxurea 15 (93.75 %), dosis inicial de MI: 15 pacientes: 400 mg/día 1 paciente: 600 mg/día (FA) cambios de dosis: 11(68.8%): incremento de dosis: 3 por falta de respuesta citogenética, 1 por progresión a fase blástica (FB) reducción de dosis: de un total de 7 pacientes con toxicidad hematológica (TH), en 5 se redujo por citopenias, en 2, a pesar de TH, no se disminuyó la dosis por no cumplir criterios según NCCN. No hubo modificación de la dosis por toxicidad no hematológica

(TNH). En todos los pacientes se redujo la dosis entre 200-300 mg/día. Mediana desde inicio de MI a modificación de dosis: 2 meses (1-12). Reducción de dosis e índice de comorbilidad: 4/5(80%) pacientes con reducción de dosis por TH tenían ICC=2; 1/5(20%) ICC=6, hubo ICC >3 sin TH, pero los pacientes con mayor ICC (5) tuvieron TNH. Respuestas con reducción de dosis: 3/5 (60%): respuesta citogenética completa y 1/5(20%) respuesta citogenética parcial. 1 progresión a FB. **Conclusiones:** se requiere mayor número de pacientes para realizar una correlación entre ICC, reducción de dosis y respuesta. La TH ocurre en los primeros dos meses de tratamiento; puede ser que posteriormente haya mejor tolerancia. Aparentemente la reducción de la dosis no afectó las respuestas en los pacientes a quienes se les disminuyó.

#### 483 Factores pronósticos de respuesta hematológica y supervivencia en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase blástica: experiencia en un solo centro

*F Pérez-Jacobo, E Tuna-Aguilar, R Demichelis-Gómez, E Crespo-Sollís, U Valencia-Rocha, X López-Karpovitch, F Pérez-Jacobo*  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

**Introducción:** la leucemia mieloide crónica en fase blástica (LMC-FB) es el paso final en la evolución en LMC, con un comportamiento agresivo y pobre pronóstico. **Objetivo:** evaluar las características clínicas y de laboratorio en pacientes con LMC-FB, con el fin de identificar factores pronósticos asociados con respuesta hematológica completa (RHC) y supervivencia. **Material y método:** se analizaron de forma retrospectiva las características de 51 pacientes con LMC-FB, atendi-

dos en nuestro instituto, de 1988 a 2013. **Resultados:** cuarenta y cuatro pacientes (88.3%) progresaron a partir de una fase crónica o acelerada y 7 pacientes (13.7%) tuvieron LMC-FB al diagnóstico; 71% presentó FB mieloide. Trece pacientes (25.5%) tenían evidencia de enfermedad extramedular. Se documentó evolución clonal en 53% de los pacientes evaluables; las anomalías citogenéticas más frecuentes fueron isocromosoma (17q); doble cromosoma Philadelphia y trisomía 8. Cuarenta y cinco pacientes recibieron tratamiento: 60% quimioterapia (QT) de inducción y 40% QT más inhibidores de quinasa de tirosina (IQT) o IQT como monoterapia. La tasa de RHC fue de 31.4% en toda la cohorte; 25.9% en pacientes con FB mieloide vs 72.9% en FB linfóide ( $p=0.01$ ). Los regímenes de QT más usados fueron dosis estándar de citarabina y antracíclicos en FB mieloide y regímenes basados en vincristina y prednisona en FB linfóide. La mediana de supervivencia global fue de 7 meses (IC 95% 1.7-6.2 meses) para pacientes que alcanzaron RHC. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 5 meses (IC 95% 2.8-5.8 meses). Un paciente de tres que se sometieron a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos como consolidación en RHC se encuentra vivo al término del seguimiento. El análisis multivariado demostró que la presencia de linaje linfóide y el empleo de IQT como parte del tratamiento tuvieron una repercusión positiva estadísticamente significativa como factores pronósticos de respuesta. La presencia de cariotipo complejo, hemoglobina  $< 10$  g/dL y edad  $> 60$  años fueron factores pronósticos independientes para menor supervivencia. No se encontraron diferencias en desenlaces entre pacientes tratados únicamente con QT de 1988 a 2000 y aquellos que

recibieron QT junto con IQT de 2001 a 2013. **Conclusiones:** los factores más importantes asociados con pronóstico están relacionados con características de los pacientes (edad), así como características de la enfermedad (linaje, evolución clonal). Hasta donde sabemos, no existen reportes previos de las características clínicas y de laboratorio y su asociación con desenlaces en pacientes con LMC-FB en nuestro país.

#### 492 Frecuencia de genes de resistencia a multidrogas y antígenos testiculares de cáncer en leucemia mieloide crónica en pacientes de novo y tratados con imatinib

*I Mendoza-Salas,<sup>1</sup> I Olarte-Carrillo,<sup>2</sup> C Ramos-Peñañiel,<sup>2</sup> E Rozen-Fuller,<sup>2</sup> J Kassack-Ipiña,<sup>2</sup> J Collazo-Jaloma,<sup>2</sup> E Miranda-Peralta,<sup>2</sup> E Ramón-Gallegos,<sup>1</sup> A Martínez-Tovar<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-IPN, México, DF; <sup>2</sup> Hospital General de México, México, DF.

**Introducción:** de las enfermedades hemato-oncológicas, la leucemia mieloide crónica es la de mayor frecuencia en adultos. Los tratamientos actuales se basan en blancos moleculares específicos, que proporcionan resultados contundentes en la progresión y tratamiento de la enfermedad; pero algunos pacientes no logran una remisión completa, ya que presentan resistencia al tratamiento; las causas de ello son multifactoriales, entre ellas, la expresión de genes relacionados con la evolución y el mantenimiento de la clona tumoral, como podrían ser los antígenos testiculares de cáncer (ATC), o aquellos genes involucrados directamente con el mecanismo de acción de los fármacos antitumorales; es el caso de los genes de resistencia a multidrogas (ABC). Por lo anterior, se hace necesario conocer y establecer una relación entre la presencia de estos genes y

el estado del paciente. **Objetivo:** determinar la frecuencia de los genes de resistencia a multidrogas (ABC-B1, ABC-G2) y los antígenos testiculares de cáncer (MAGE-A3, MAGE-A4, GAGE, PRAME1, SSX-1, NY-ESO1) en paciente con LMC de novo y a 12 meses de iniciado el tratamiento con imatinib. **Material y método:** separación de leucocitos mediante buffer de lisis. Extracción de mRNA RT-PCR para la identificación de los genes. **Resultados:** se recolectaron dos muestras de sangre periférica por paciente, al diagnóstico (T0) y a los 12 meses de tratamiento con imatinib (T12). El tamaño de la muestra fue de 14 pacientes, tomando en cuenta el promedio anual de ingresos en el Hospital General de México. La frecuencia de expresión de los genes al T0 fue ABC-B1 92.8%; ABC-G2 64.2%; MAGE-A4 21.4%; PRAME1 28.5%; NY-ESO1 50%; en los genes MAGE-A3, SSX-1 y GAGE2 no se detectó expresión. Al T12 la frecuencia fue ABC-B1 85.7%; ABC-G2 35.7%; MAGE-A4 21.4%; SSX-1 21.4%; PRAME1 50%; NY-ESO1 14.2%. No se detectaron los genes MAGE-A3 y GAGE2. **Conclusiones:** los genes con mayor frecuencia de expresión en ambos periodos de tiempo son los de la familia ABC. Los ATC tienen mayor frecuencia en los pacientes al T12, especialmente SSX-1 y PRAME. Los genes ABC podrían ser unos de los responsables de la resistencia de algunos pacientes al tratamiento, puesto que imatinib es sustrato de la proteína, mientras que los ATC estarían involucrados en progresión mediante el mantenimiento de la clona leucémica. Apoyo CONACyT, número de proyecto 162269 y 80085. Dirección general de investigación del Hospital General de México, número de registro: DIC/09/04/03/131, D I C / 0 8 / 2 0 4 / 0 4 / 0 1 7 , DIC/12/204/05/01.

### 503 Eficacia del incremento de la dosis de imatinib en la respuesta molecular subóptima en la fase crónica de la leucemia mieloide crónica

C Best-Aguilera

Hospital General de Occidente SSJ, Guadalajara, Jalisco.

**Introducción:** la respuesta molecular subóptima (criterios European LeukemiaNet) a la dosis estándar de imatinib en la LMC en fase crónica ha probado ser un factor predictivo negativo para la supervivencia libre de progresión. El aumento de la dosis de imatinib es una estrategia válida para revertir este marcador pronóstico. Las causas de una respuesta molecular no óptima incluyen menor índice de retención intracelular del mesilato de imatinib, que se puede deber a una actividad débil de OCT-1, o bien, a la sobreexpresión de MDR, entre otras causas. **Objetivo:** evaluar la repercusión del incremento de la dosis de imatinib en una población de pacientes con LMC en fase crónica y respuesta molecular subóptima. **Material y método:** se evaluaron 9 pacientes con LMC fase crónica con Respuesta Molecular Subóptima evaluada a una mediana de 20 meses (intervalo 12-115), en todos se incrementó la dosis de imatinib a un promedio de 711 mg/día (intervalo 600-800 mg). Se reevaluaron mediante QT-PCR en una mediana de 12 meses (intervalo 6-26). **Resultados:** la mediana de edad fue de 37 años. Hubo 6 hombres y 3 mujeres.

Se obtuvo Respuesta Molecular Mayor en 44% (4 de 9 pacientes) e incluyó una Respuesta Molecular Indetectable. Ningún paciente ha tenido progresión de la enfermedad.

**Conclusiones:** el incremento en la dosis de imatinib es una estrategia efectiva, generalmente desde el punto de vista logístico, más accesible respecto a otras consideraciones terapéuticas.

### 534 Evaluación del perfil proteico (proteoma) en médula ósea en forma basal, 3 y 6 meses posteriores al uso de nilotinib en paciente con leucemia mieloide crónica (LMC). Reporte preliminar

L Villela

Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** la LMC es una neoplasia mieloproliferativa crónica con el dato patognomónico del gen BCR/ABL. El tratamiento de elección son los inhibidores de tirocin-kinasas (ITK) de primera o segunda generación. Actualmente no se cuenta con reportes de análisis proteico en médula ósea o biomarcadores que predigan en forma sencilla cuáles pacientes van a presentar una respuesta molecular para definir la respuesta a estos ITK. **Objetivo:** realizar la evaluación del proteoma basal (previo tratamiento), 3 meses y 6 meses posteriores, obteniendo las proteínas diferenciales en cada uno de los eventos. **Material y método:**

se obtuvo muestra de médula ósea de un paciente con LMC previo al tratamiento, a los 3 y 6 meses de iniciado con nilotinib a dosis de 400 mg cada 12 horas; el paciente a 6 meses ha obtenido una respuesta molecular mayor (RMM). la obtención proteica fue con proteomimer y la cuantificación con técnica de Bradford. La separación proteica se realizó en dos dimensiones (carga y peso molecular) para ser leído por PDQUEST, seleccionando los spots si existía una diferencia estadística de 98% T-student. Los spots se identificaron con MALDI-TOF. **Resultados:** se obtuvieron 15 proteínas candidatas. Ocho proteínas diferenciales (100% presente en las muestras postratamiento) y 7 spots con diferencias cuantitativas (57% postratamiento y 43% basal). Las proteínas detectadas en forma diferencial correspondieron a protrombina diferentes fracciones (df), complemento df, tripsina 6, queratina e inmunoglobulina a. Los spots diferenciales correspondieron a complemento df, proteína C reactiva, beta2-glicoproteína, tripsina, cadena ligera lambda y transtiretina. **Conclusiones:** nuestro estudio es original, ya que no hay ningún reporte sobre análisis proteico en médula ósea de pacientes con LMC, reportando potenciales biomarcadores para predecir RMM. Reconocemos que tiene varios puntos por resolver, como es MO sana y una MO de refractario a nilotinib, para tener un panorama más amplio de los potenciales biomarcadores y validarlos en un número mayor de casos.

## LINFOMAS

### PRESENTACIÓN ORAL

#### 390 Metaanálisis del índice linfocito/monocito (L/M) como biomarcador predictivo de so-

brevida en pacientes con linfoma difuso de células grande B (LDCGB)

L Villela

Tecnológico de Monterrey. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, Nuevo León.



**Introducción:** el LDCCGB es el linfoma no Hodgkin más frecuentemente diagnosticado. Es considerado una entidad agresiva y con una conducta clínica heterogénea, donde el tratamiento es R-CHOP. Diferentes grupos de investigación han reportado múltiples biomarcadores predictivos de sobrevida. El índice Linfocito/Monocito (L/M) es uno de ellos. Sin embargo, no hay metaanálisis para evaluarlo como biomarcador predictivo de laboratorio eficaz. **Objetivo:** realizar una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis del rol del índice L/M como biomarcador de sobrevida global (SG), libre de progresión (SLP) y libre de evento (SLEv). **Material y método:** se realizó la búsqueda de palabras claves como LDCCGB, de novo, adultos, índice L/M reportado y R-CHOP, SG estricta y podrían tener SLP/SLEv. Se realizó la búsqueda en PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), LILACS. Análisis estadístico: se calculó el riesgo relativo (RR) de SG, SLP o SLE con sus respectivos intervalos de confianza, se obtuvieron gráficas de Foster y se definió con significativo cuando la  $p < 0.05$ . **Resultados:** se encontraron en la literatura 187 publicaciones potenciales, de las cuales se excluyeron 164 por no cumplir los criterios previamente señalados. De 23 artículos se obtuvo el texto completo y se excluyeron 15:5 artículos por no tener el índice L/M (fueron evaluados en forma individual linfocitos vs monocitos), 3 resúmenes por ser de un mismo trabajo, 3 por presentar datos incompletos en los resultados, 1 por que no era exclusivo de LDCCGB, 2 por ser en pacientes recaídos/refractarios, 1 por que el objetivo fue recaída y no sobrevidas. En total se analizaron 8 trabajos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Con un

total de 2976 pacientes de los 8 estudios, se observó que la SG para aquellos con un índice L/M elevado tuvo un  $RR=0.757$  ( $IC95\%=0.72$  a  $0.79$ ). **Conclusiones:** el índice L/M elevado es un buen biomarcador predictivo de SG, no así de SLP o SLEv. Sin embargo, al ser todos los trabajos retrospectivos y no prospectivos, se debe tener cierta precaución en la interpretación.

**433 Efecto oncolítico del virus de Newcastle en células de linfoma difuso de células grandes B humanas**  
*D Sánchez-Castro, E Vadillo-Rosado, RE Sarmiento-Silva, R Pelayo-Camacho, L Núñez-Ochoa, LA Medina-Velázquez, G Cesarman-Maus*  
 Universidad Nacional Autónoma de México.

**Introducción:** entre las alternativas terapéuticas en investigación para el tratamiento del cáncer se encuentran los virus oncolíticos: virus que de forma natural o asociada a modificaciones genéticas poseen la capacidad de matar células neoplásicas. Aunque por su propiedad selectiva contra células malignas, el virus de Newcastle constituye un agente terapéutico prometedor, no existen estudios con cepas de bajo potencial patogénico encaminados a determinar su potencial para el tratamiento de neoplasias hematológicas en mamíferos. **Objetivo:** el propósito de este trabajo fue investigar la capacidad del virus de Newcastle para inducir la muerte de la línea celular humana SU-DHL4, derivada de un linfoma difuso de células grandes B. **Material y método:** brevemente, nuestra estrategia experimental consistió en la propagación de la cepa vacunal LaSota del virus de Newcastle en embriones de pollo libres de patógenos específicos. Las células SU-SHL4 fueron cultivadas en medio RPMI-1640 suplementado con 10% de

suero fetal bovino, glutamina y antibióticos, seguido de su infección con el virus a multiplicidades de infección (moi) de 0.001, 0.01, 0.1, 10 y 100. Posterior a 48 y 72 horas, fueron valorados parámetros como viabilidad celular con tinción azul tripán, así como apoptosis y necrosis celular mediante citometría de flujo multiparamétrica, utilizando anexina V y yoduro de propidio. Los datos fueron analizados con los softwares FlowJo 9 y Prisma 6. **Resultados:** la disminución de la viabilidad celular e inducción de apoptosis en las células de linfoma (SU-DHL4), así como la especificidad del fenómeno para células malignas, fueron documentados a partir de moi bajas (0.001), comparados con células mononucleares de sangre periférica en las que la moi requerida para disminuir la viabilidad fue sustancialmente mayor (moi >10). El efecto *in vitro* comparable al inducido por quimioterapia CHOP fue alcanzado a moi de 100 (control positivo). **Conclusiones:** nuestros resultados sugieren que esta cepa del virus de Newcastle es un candidato de potencial interés para la realización de estudios preclínicos *in vivo* y en el tratamiento de linfomas.

**450 ¿Es el PET-CT de utilidad en la valoración de la respuesta inicial en pacientes con linfoma de Hodgkin?**  
*D Gómez-Almaguer, PE Rivas-García, EE González-López, CH Gutiérrez-Aguirre, OG Cantú-Rodríguez*  
 Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** la evaluación de pacientes con linfoma Hodgkin (LH) por medio de PET-CT permite valorar en forma más precisa la respuesta al tratamiento por medio de imagen. En México no existen

estudios donde se integre la utilidad del PET-CT temprano en el tratamiento de pacientes con LH.

**Objetivo:** el objetivo del estudio fue determinar la utilidad del PET-CT en la evaluación de la respuesta al tratamiento de pacientes con LH.

**Material y método:** en el periodo diciembre 2010-enero 2015, se incluyeron pacientes con diagnóstico de LH quienes posterior al 2-3 ciclo de quimioterapia se estudiaron mediante PET-CT. Todos los pacientes recibieron el esquema ABVD en dosis estándar cada 2 semanas. Se utilizaron los criterios de Deauville para clasificar el resultado del PET-CT. **Resultados:** se incluyeron 21 pacientes con LH, con mediana de edad de 26 años (rango: 15-68), 66.7% fueron hombres. La mediana de seguimiento fue de 24 meses (rango 5-49). Al diagnóstico, el estadio Ann Arbor fue I en 23.8%, II en 33.3%, III en 19% y IV en 9.5% de los pacientes; el 52.4% fue variedad esclerosis nodular, el 28.6% celularidad mixta, el 9.5% de predominio linfocitario y 9.5% de otra variedad histológica. El 28.5% presentó síntomas B al diagnóstico y en el 9.5% se presentó con esplenomegalia. Todos los pacientes recibieron el esquema AVBD, con una mediana de ciclos administrados de 4. Se realizó el PET-CT después del segundo ciclo en 18 pacientes y después del tercer ciclo en 3 pacientes. De los 21 PET-CT realizados, 16 fueron negativos y por tanto en remisión completa (RC) y 5 fueron positivos, de los cuales, uno tuvo enfermedad estable, 2 tuvieron progresión de la enfermedad y 2 tuvieron remisión parcial (RP). De los resultados negativos, 10 pacientes completaron 4 ciclos de ABVD y 6 completaron 6 ciclos. De los positivos, 2 continuaron con AVBD y en 3 se cambió de esquema. Al final del tratamiento, de los 16 pacientes con PET-CT temprano negativo, 15 (93.7%) tuvieron RC y uno tuvo recaída, y

de los 5 PET-CT temprano positivos, uno tuvo RC, uno tuvo recaída, 2 tuvieron enfermedad progresiva y uno continúa en tratamiento. **Conclusiones:** el PET-CT temprano permite valorar la respuesta al tratamiento y predecir pronóstico en cualquier estadio y variedad histológica. Estos resultados confirman la información publicada. Utilizar esta herramienta es una estrategia importante para dar mejor atención al paciente con linfoma Hodgkin.

#### **453 Ciclofosfamida, gemcitabina y vinorelbina como terapia de rescate en pacientes con linfoma de Hodgkin refractario o en recaída, previo a trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Experiencia de un solo centro**

*D Cárdenas-Araujo, XJ González-Leal, EE González-López, D Gómez-Almaguer*

Hospital Universitario Dr. José E González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** la mayoría de los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) clásico logran alcanzar la remisión después de la quimioterapia de inducción. Las recaídas se pueden presentar en 20% en estadio localizados y hasta en 40% en enfermedad avanzada. De 10 a 15% tendrán enfermedad refractaria desde el inicio. El LH en recaída o refractario a tratamiento requiere de terapia de rescate a base de dosis altas de quimioterapia, seguida de trasplante autólogo de células hematopoyéticas. El esquema a base de ifosfamida, gemcitabina y vinorelbina (IGEV) puede lograr tasas de respuesta de 81%. Dado el alto costo de la ifosfamida, sustituirla por ciclofosfamida es una opción de tratamiento. **Objetivo:** evaluar la tasa de respuesta con el régimen de ciclofosfamida, vinorelbina y gemcitabina (CGEV)

en pacientes con LH refractario o en recaída. **Material y método:** pacientes con diagnóstico de LH refractario o en recaída, tratados en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. El esquema CGEV se indicó en pacientes que no pudieran adquirir la ifosfamida. Fue administrado en pacientes ambulatorios y consistió en ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> días 1 al 3, gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup> IV los días 1 y 4, vinorelbina 20 mg/m<sup>2</sup> en el día 4, prednisona 100 mg los días 1 al 4, y filgrastim 300 ug del día 7 al 12 de cada ciclo. Se planearon 4 ciclos, siendo después del tercer ciclo la recolección de CD34. **Resultados:** se incluyeron 19 pacientes, 52% fueron hombres, con una mediana de edad de 24 años (rango 16-63). El tipo histológico más común fue esclerosis nodular en 78%, 63% se encontraban en etapa temprana, y 36% etapa tardía; el órgano extranodal más afectado fue el pulmón en 5 pacientes, 42% tenía masa voluminosa y 52% presentaban síntomas B. La mediana de ciclos CGEV administrados fue de 4 (rango 1-4); 14 pacientes recibieron el total de ciclos programados, obteniendo en 78% algún tipo de respuesta (completa o parcial), ninguno presentó progresión de la enfermedad. Presentaron anemia grado 3/4 en 36%, 68% tuvo neutropenia grado 3/4 y 42% presentó trombocitopenia grado 3/4. En 52% se realizó un trasplante autólogo. La mediana de CD34 recolectadas fue de 9.08 x 10<sup>6</sup>/kg (rango 1.6-56 x 10<sup>6</sup>/kg). **Conclusiones:** el esquema CGEV ambulatorio logra una tasa de respuesta similar a la reportada utilizando ifosfamida. Además, se logró una adecuada recolección de CD34 en todos los pacientes. Es una opción de bajo costo para pacientes con LH refractario o en recaída, candidatos a trasplante autólogo.

### 575 Evaluación del daño pulmonar posterior a bleomicina-brentuximab vedotín

JA Hernández-Hernández, RC López-Sánchez, JA Martínez-Cardona, A Aranda Gutiérrez, JG Herrera-Gamboa, LM Villela-Martínez

Tecnológico de Monterrey, Escuela Nacional de Medicina, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** recientemente fue autorizado el uso de brentuximab (BREN) para el tratamiento de linfoma refractario a 2 o más líneas de tratamiento o posterior a trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogos (linfoma de Hodgkin y linfoma anaplásico T). Estudios clínicos reportaron que la administración conjunta de bleomicina (BLM) (en el esquema ABVD), y BREN mejoraron la respuesta antineoplásica; sin embargo, a la par se incrementó la toxicidad pulmonar grado IV. Esta interacción medicamentosa fue resuelta contraindicando la administración conjunta de los dos medicamentos; sin embargo, a la fecha no existe evidencia sobre la eficacia terapéutica a largo plazo del tratamiento antineoplásico sin la administración de BLM. **Objetivo:** evaluar las características de la toxicidad pulmonar causada por la administración de BLM-BREN. **Material y método:** ratones BALB/C hembra fueron tratados vía IV, con volúmenes de 0.1-0.15 mL de solución salina (vehículo), BLM, BREN en dosis única o múltiple o en combinación. Grupos de animales fueron sacrificados a las 24 y 72 horas después de la última administración. Se obtuvo el lavado broncoalveolar (BAL) para determinar la respuesta inflamatoria pulmonar por recuento diferencial de las células presentes, además de la cuantificación de citocinas. Los pulmones se colectaron, fijaron e incluyeron en parafina para ser evaluados por

microscopía de luz. Las diferencias entre los grupos se determinaron mediante la comparación por ANOVA y la prueba de rangos de Wilcoxon. **Resultados:** los animales no presentaron signos de toxicidad general con la administración de los diferentes tratamientos. La administración de ambos tratamientos, BLM y BREN como monofármacos o en combinación en dosis única o múltiple incrementaron la presencia pulmonar de linfocitos a las 24 horas del tratamiento respecto a sus controles, siendo este efecto sustituido por un aumento significativo de macrófagos alveolares a las 72 horas. Este efecto fue más importante en los animales tratados con BLM en dosis única o múltiple que para los animales tratados con BREN en dosis única o múltiple. Resulta interesante observar que la administración múltiple de BREN, seguida de la administración de BLM, atenúa la respuesta inflamatoria causada por BLM. El proceso inflamatorio fue también evidenciado por el aumento de citocinas proinflamatorias en BAL. **Conclusiones:** estos resultados sugieren que ambos medicamentos, BLM y BREN, poseen capacidad proinflamatoria, siendo más importante para BLM, aun en dosis única. El tratamiento con BREN, además de mostrar potencial proinflamatorio *per se* en dosis única o múltiple, parece modular negativamente la inflamación inducida por BLM cuando se administra en múltiples dosis.

### 585 Linfoma anaplásico primario cutáneo (LAPC): una variedad poco frecuente de linfomas T

A Ramírez-Ibarguén, BL Acosta-Maldonado, S Rivas-Vera  
Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

**Introducción:** el LAPC afecta a varones dos veces más que a mujeres,

se presenta entre los 45 a 60 años, con tumores o nódulos que pueden ser localizados o multifocales, ubicados en tronco y extremidades que pueden tener regresión espontánea (40%). El tratamiento depende de la extensión y gravedad de las lesiones; para formas localizadas son más comunes escisión quirúrgica y radiación local, para las formas generalizadas se utiliza quimioterapia. El pronóstico en la mayoría es excelente (supervivencia de 90% a 10 años). Puede ocurrir afectación extracutánea en 10 a 25% de casos, principalmente ganglionar, y recaídas en 40%. **Objetivo:** conocer la incidencia, características clínicas y evolución del LAPC en el Instituto Nacional de Cancerología. **Material y métodos:** revisión de expedientes de pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) en búsqueda de LAPC, de 2008 a 2014. **Resultados:** se identificaron 10 casos, que correspondió a 0.6% de todos los LNH y 4.4% de los linfomas T. La mediana de edad fue 57.5 años (39-75), sin predominio de género. Ninguno de los pacientes presentó elevación de DHL, anemia o linfopenia. El sitio más frecuente de afección fueron: miembros pélvicos: 4/10, seguido de cara: 3/10, tronco y extremidades: 2/10 y sólo tronco 1/10. Ningún paciente presentó síntomas B. El 60% de los pacientes recibió sólo radioterapia con electrones (RTe), otros tratamientos fueron: quimioterapia sistémica y RTe secuencial (QT/RTe), quimioterapia oral, cirugía escisional y PUVA. Dosis total promedio de radioterapia: 37 Gy. Se obtuvieron 8 respuestas completas y una falla; en el paciente que recibió quimioterapia oral no fue posible valorarla por falta de apego. La mediana de duración de la respuesta fue de 19 meses (6-48); 5/9 pacientes presentaron recurrencia de las lesiones, sólo un paciente en el sitio de diagnóstico y en otro paciente se documentó segunda

recaída sistémica con afección ganglionar. La recaída se presentó en 3 pacientes que recibieron sólo RTE y dos, QT/Rte; sólo cuatro pacientes en recaída recibieron segunda línea de tratamiento, en todos los casos RTE, 3 alcanzaron RC y otro

enfermedad estable. En dos casos se documentó segunda recaída, los dos pacientes estaban vivos en su última consulta. No se reportó ninguna defunción. **Conclusiones:** en nuestra serie ratificamos la baja incidencia de este tipo de linfoma.

Llamó la atención que no hubo predominio de género y la mayor frecuencia de localización de las lesiones fueron las extremidades. Corroboramos el buen pronóstico de la enfermedad, a pesar de las recaídas también características.

## PRESENTACIÓN EN CARTEL

### 375 Frecuencia y variedades de linfomas en un hospital de concentración público mexicano de tercer nivel

*DC Cruz-Contreras, EN Reyes-Pérez, A Limón-Flores, AV Mendoza-García, CT Gutiérrez-Quiróz, MA Pérez-Corro, CO Castillo-Canto, D Díaz-Martínez*  
 Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho, IMSS, Puebla, Puebla.

**Introducción:** los linfomas son neoplasias hematológicas linfoides malignas. Se dividen en Linfoma de Hodgkin (LH) y Linfoma No Hodgkin (LNH). La variedad más frecuente de LNH es el difuso de células grandes B (DCG-B); la variedad más frecuente del LH es la esclerosis nodular. **Objetivo:** documentar la frecuencia y variedades de los linfomas diagnosticados en un hospital mexicano de tercer nivel que atiende a población perteneciente a 3 estados de la República Mexicana, y comparar dicha casuística con la encontrada en la literatura mundial. **Material y método:** estudio retrospectivo y descriptivo. Se revisaron archivos de anatomía patológica del 1 de diciembre de 2013 al 30 de noviembre de 2014 del Servicio de Patología del Hospital de Especialidades IMSS Puebla. Se seleccionaron los casos de linfomas con inmunohistoquímica y clasificados de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la

Salud (OMS) 2008. Se dividieron en 2 grupos: LH y LNH, con sus respectivas variedades. **Resultados:** encontramos 240 linfomas, excluyéndose 8 que no estaban clasificados de acuerdo a los criterios de la OMS de 2008; se incluyeron 232 casos. Encontramos 205 (88%) casos de LNH y 27 (12%) de LH. El LNH más frecuente fue DCG-B con 105 casos (51%), seguido del de la zona marginal extraganglionar tipo MALT, con 21 casos (10%); en tercer lugar el folicular con 19 casos (9%). El LH más frecuente fue el LH clásico con 26 casos (96%), el LH nodular de predominio linfocitario fue 1 caso (4%). El subtipo más frecuente fue celularidad mixta con 12 casos (46%), seguido de esclerosis nodular con 10 casos (38%). **Conclusiones:** a diferencia de lo reportado en la literatura, el segundo lugar en frecuencia del LNH fue el de la zona marginal extraganglionar tipo MALT y no el linfoma folicular; esto debido probablemente a la alta tasa de incidencia de infección por *Helicobacter pylori* en la población mexicana.

### 425 Frecuencia de linfomas primarios de tiroides en la población del Hospital General de México durante los años 2000-2010

*R Peñaloza-Ramírez, López-Vancell, E Carrera-González, GI Barranco-Lampón*  
 Hospital General de México, México, DF.

**Introducción:** el linfoma tiroideo primario es raro (2% de los linfomas extranodales) e incluye un amplio espectro de subtipos histológicos. La mayoría corresponden a linfomas no-Hodgkin de células B. De 60% a 80% son linfomas B de células grandes de alto grado, considerándose su origen en el centro folicular. El siguiente subtipo en frecuencia es el linfoma de la zona marginal asociado a mucosas (MALT), en 25%. **Objetivo:** determinar la frecuencia de este tipo de linfoma en nuestro país y en específico en la población del Hospital General de México, que es el de mayor concentración a nivel nacional; si hay correlación con los casos presentados a nivel mundial y si hay asociación con la tiroiditis de Hashimoto. **Material y método:** se trata de un estudio transversal, retrospectivo, descriptivo. Se revisaron los informes de biopsias y piezas quirúrgicas de tiroides recibidas entre 2000 y 2010 en el Servicio de Patología Quirúrgica del Hospital General de México. Fueron seleccionados los casos con diagnóstico de neoplasias malignas y de ellos, los casos con diagnóstico de linfomas primarios de tiroides con tinciones de rutina e inmunohistoquímica. La información obtenida se analizó y correlacionó mediante métodos estadísticos. **Resultados:** en los casos diagnosticados como linfoma primario de tiroides se localizaron 5 casos diagnosticados como linfoma



no Hodgkin, 4 correspondieron a mujeres de 56 a 77 años de edad, respectivamente, y 1 caso a un hombre de 71 años. Los pacientes presentaron crecimiento difuso de la glándula tiroides, cuatro de ellos, asfixia, y otra, ronquera. Dos mujeres murieron a causa de la enfermedad pocos meses después (tres y cinco meses); los tres restantes siguen vivos con quimioterapia después de la tiroidectomía total. **Conclusiones:** en nuestro estudio, los linfomas primarios de tiroides representan 0.2% de las neoplasias malignas de esta glándula, lo que concuerda con lo descrito en la literatura mundial. El tipo más común es el linfoma B difuso de células grandes, seguido por el de la zona marginal tipo MALT. Y en un caso se encontró el antecedente de tiroiditis de Hashimoto.

#### 448 Linfoma de Hodgkin asociado a viremia de Epstein Barr virus al diagnóstico

V Salinas-Rojas, EE Reynoso-Gómez, D Marín-Hernández, A Zárate-Osorno, F García-Rodríguez Hospital Español, México, DF.

**Introducción:** el virus Epstein Barr (VEB) se asocia al linfoma de Hodgkin y puede ser detectado por hibridación *in situ* de sus ácidos nucleicos (EBER) en las células neoplásicas. Recientemente se ha observado que al diagnóstico puede coexistir viremia por VEB y que su presencia correlaciona con la detección + de EBER. Por otro lado, mientras que la presencia de EBER no tiene significancia pronóstica, la presencia de viremia al diagnóstico imparte un factor pronóstico adverso. No existen protocolos de tratamiento para mejorar el pronóstico de estos pacientes que pueden presentarse con enfermedad avanzada al diagnóstico. **Objetivo:** presentar la experiencia de linfoma de Hodgkin asociado a viremia por

VEB y respuesta a tratamiento con esquema Rituximab-ABVD. **Material y método:** De manera prospectiva se realizó estudio de RT-PCR para VEB en pacientes con diagnóstico de LH de novo confirmado con inmunohistoquímica CD15, CD30,CD20. El estudio realizado en una sola institución (CEDEHO, DF), de enero a diciembre del 2014. **Resultados:** se incluyeron 3 pacientes, 2 mujeres y un hombre. Dos casos resultaron + para viremia al diagnóstico por VEB. En ambos casos, la enfermedad se presentó con caracteres de mal pronóstico, uno de ellos con enfermedad en estadio IV. La adición de Rituximab no agregó toxicidad grave al régimen de quimioterapia. La respuesta al tratamiento fue buena, alcanzando ambos pacientes remisión clínica completa al término del segundo ciclo y se mantuvo al término de 6 ciclos. La viremia remitió posterior a segunda dosis de rituximab. Hubo complicaciones infecciosas (absceso amigdalino, sinusitis) que ameritaron la adición de gammaglobulinas IV. **Conclusiones:** la incidencia del virus de Epstein Barr asociada a linfoma de Hodgkin es muy alta en la población mexicana. Un estudio reciente confirma que en hispanos la presencia de viremia también es más frecuente y que asocia un riesgo de 2 veces mayor de fallo al tratamiento. También es un factor de mal pronóstico independiente de otros reportados con supervivencias libres de progresión de enfermedad de apenas 50%. No está establecido un esquema de tratamiento para este tipo de pacientes. La adición de rituximab al esquema ABVD induce remisión de viremia y se acompaña de buena respuesta y puede ser una alternativa de tratamiento para este grupo de pacientes con mal pronóstico.

#### 493 Inhibición de la vía canónica y no canónica de NF- $\kappa$ B; mecanismo

#### de acción de la proteína quimérica OMPC-CD154 en la inhibición de proliferación e inducción de apoptosis en líneas celulares de linfoma no Hodgkin

M Morales-Martinez,<sup>1</sup> G Pantoja-Escobar,<sup>1</sup> G Vega-Paredes,<sup>1</sup> H Mayani-Viveros,<sup>1</sup> S Huerta-Yepez,<sup>2</sup> MI Vega<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF; <sup>2</sup> Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, DF.

**Introducción:** en años recientes el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas contra linfoma no Hodgkin (LNH) ha provocado un despliegue en la búsqueda de moléculas blanco para generar terapias más efectivas contra éste. CD40 ha mostrado tener cualidades para ser un blanco terapéutico; en la actualidad existen anticuerpos monoclonales contra esta proteína, nuestro grupo de trabajo desarrolló la proteína quimérica OmpC-CD154, que activa linfocitos B y la convierte en una alternativa terapéutica para el LNH. **Objetivo:** determinar el efecto de la proteína quimérica OmpC-CD154 en líneas celulares de linfoma humano, estableciendo los mecanismos de acción y su efectividad en modelo *in vitro*. **Material y método:** se trataron líneas celulares de linfoma No-Hodgkin con la proteína quimérica. Se realizaron ensayos de viabilidad y proliferación por el método de XTT, se determinó apoptosis por citometría de flujo con anexina V y yoduro de propidio; se analizó la actividad de la vía canónica y no canónica de NF- $\kappa$ B por Western blot. **Resultados:** la proteína quimérica fue capaz de inhibir la proliferación e inducir apoptosis de manera significativa en líneas celulares de LNH a partir de las 6 horas de tratamiento. La proteína quimérica inhibe la expresión de P100, P65,

P52, I $\kappa$ B- $\alpha$  e IKK- $\gamma$  en sus formas activas, mostrando su acción sobre las vías de NF- $\kappa$ B, lo que juega un papel fundamental en los procesos de inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis en líneas celulares de linfomas no Hodgkin. **Conclusiones:** la inhibición de las vías canónica y no canónica de NF- $\kappa$ B juega un papel fundamental en los mecanismos de acción de la proteína quimérica, ya que su inhibición conlleva a la inhibición de la proliferación y malignidad de líneas celulares de LNH. Estos hallazgos permiten proponerla como una posible alternativa terapéutica para el linfoma.

#### 495 Actividad citotóxica de la proteína anti-CD20-IFN-ALFA en clonas resistentes a rituximab y su sinergismo con la quimioterapia

L Franco-Cea,<sup>1,2</sup> G Vega-Paredes,<sup>1</sup> H Mayani-Viveros,<sup>1</sup> S Huerta-Yeppez,<sup>3</sup> MI Vega<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF; <sup>2</sup> Universidad Nacional Autónoma de México; <sup>3</sup> Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, DF.

**Introducción:** el cáncer continúa siendo la segunda causa de muerte a nivel mundial. Los linfomas son la tercera malignidad hematológica. Actualmente se emplea la combinación rituximab-CHOP (R-CHOP) para el tratamiento; sin embargo, existe 30 a 40% que no responde. La búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para pacientes refractarios o no respondedores, continúa. Nuestro grupo de trabajo desarrolló una proteína de fusión de un anticuerpo anti-CD20 e interferón- $\alpha$ . Esta proteína muestra una efectiva capacidad anti-proliferativa e inducción de apoptosis en líneas celulares de linfoma y en un modelo murino. Sin embargo, no se conoce el efecto de esta proteína en líneas celulares

resistentes al tratamiento R-CHOP.

**Objetivo:** determinar el efecto de anti-CD20-hIFN-alfa en clonas de linfoma resistentes a rituximab y su mecanismo de acción. Determinar el efecto de anti-CD20-hIFN-alfa en clonas de linfoma resistentes a rituximab en combinación con quimioterapia. **Material y método:** empleamos líneas celulares Ramos y 2F7 resistentes a rituximab y su respectivo control normal. Las células fueron tratadas con la proteína de fusión anti-CD20-hIFN-alfa, sola o en combinación con quimioterapia (CDDP, treanda y doxorubicina). Se analizó apoptosis e inhibición de proliferación con kits comerciales y las vías de señalización se analizaron por Western blot. **Resultados:** la proteína anti-CD20-hIFN-alfa es capaz de inhibir la proliferación en la línea celular Ramos R solo y se muestra un efecto sinérgico en combinación con agentes quimioterapéuticos, de manera concentración dependiente. El mecanismo por el que anti-CD20-hIFN-alfa induce efecto citotóxico y sensibilización es mediado por la inhibición de p38 MAPK y la regulación de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2/Bcl-XL y la regulación de Bax. Así como inducción de PKC- $\gamma$  y activación de la vía de apoptosis mediada por STAT-1. **Conclusiones:** estos hallazgos establecen por primera vez que la unión de un anticuerpo anti-CD20 con IFN-alfa induce un efecto citotóxico en clonas resistentes al anticuerpo anti-CD20 rituximab y que sinergiza con la quimioterapia. También, estos resultados muestran que la vía de señalización inducida por anti-CD20-hIFN-alfa es diferente a rituximab, lo que inhibe vías de supervivencia/antiapoptóticas, induciendo un efecto citotóxico y de quimiosensibilización.

#### 500 Inhibición de la proliferación y sensibilización a la quimioterapia

#### en líneas celulares de linfoma no-Hodgkin mediante el tratamiento con el inhibidor de KLF4 Kenpaulone

M Montecillo-Aguado

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

**Introducción:** el factor de transcripción KLF4 está implicado en la regulación de procesos como apoptosis, proliferación y diferenciación de linfocitos B, así como en procesos malignos y puede funcionar como oncogén o supresor tumoral. Recientemente hemos reportado la sobreexpresión de KLF4 en linfoma no-Hodgkin (LNH) y que correlaciona con un mal pronóstico de la enfermedad, además de que correlaciona con la expresión de YY1. Por lo que es posible pensar que esta inhibición de KLF4 puede resultar con la inhibición de la proliferación y sensibilización a la quimioterapia en líneas celulares de linfoma no-Hodgkin y su mecanismo de acción. **Material y método:** se emplearon líneas celulares de linfoma comerciales: Ramos y DHL4. Las células fueron tratadas con diferentes concentraciones de Kenpaulone solo o en combinación con quimioterapia (CDDP). Se analizó apoptosis e inhibición de proliferación con kits comerciales y las vías de señalización se analizaron por Western blot. Se empleó un plásmido reportero con el promotor de KLF4-GFP para analizar la regulación transcripcional de KLF4. **Resultados:** el inhibidor químico Kenpaulone es capaz de inhibir la proliferación en la línea celular Ramos solo y se muestra un efecto sinérgico en combinación con agentes quimioterapéuticos de manera concentración dependiente. El mecanismo por el que Kenpaulone induce un efecto citotóxico

y de sensibilización es mediado por la inhibición transcripcional de KLF4. **Conclusiones:** estos hallazgos establecen por primera vez que el tratamiento de líneas celulares de linfoma No-Hodgkin con el inhibidor químico de ciclinas Kenpaullone induce un efecto citotóxico con un efecto sinérgico con la quimioterapia. También, estos resultados muestran por primera vez que Kenpaullone es capaz de regular la transcripción de KLF4, lo que puede inhibir las vías de supervivencia/anti-apoptóticas, evidenciando un potencial uso de Kenpaullone como alternativa terapéutica en el linfoma.

#### 502 Dosis intermedias de metotrexate como tratamiento de linfoma cutáneo de células T avanzado

C Best-Aguilera, A Robles-Rodríguez, A Lomelí-Guerrero, Y Fernández-Figueroa, G Pérez-Escamilla, D Pérez Banuet-Saucedo, K Orozco-Jiménez, C López-Sánchez, M Rojas-Sotelo  
Hospital General de Occidente SSJ, Guadalajara, Jalisco.

**Introducción:** el Linfoma Cutáneo de Células T (LCCT) es una condición de difícil tratamiento, en donde el uso de drogas modificadoras de la respuesta epigenética ha ganado terreno; sin embargo, su costo las hace poco accesibles, particularmente en la población más vulnerable. Las dosis intermedias de metotrexate en combinación con otros agentes quimioterapéuticos han probado ser útil y accesible en esta condición. **Objetivo:** evaluar la eficacia de las dosis intermedias de metotrexate en combinación con otros agentes quimioterapéuticos como tratamiento de las etapas avanzadas del LCCT. **Material y método:** se evaluaron 6 pacientes con diagnóstico de LCCT en estadios avanzados III y IV. Recibieron tra-

tamiento con metotrexate 400 mg/m<sup>2</sup> infusión de 24 horas con rescate de ácido fólico a las 48 horas, se combinó con dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días. Se consideró respuesta completa la remisión de >90% de la superficie cutánea comprometida, respuesta parcial de 50-90% y falla al tratamiento menos de 50%. **Resultados:** se obtuvo una respuesta global de 66%: respuesta completa en 50% de los pacientes (3/6), respuesta parcial 16% (1/6) y fracaso al tratamiento en 34% (2/6). En términos generales, la tolerancia hematológica fue adecuada y sólo se observó un paciente con neutropenia grado III. Los pacientes con respuesta completa se sometieron a un esquema de mantenimiento cuyos resultados se informarán posteriormente. **Conclusiones:** el metotrexate a dosis intermedias en combinación con dexametasona es una droga eficaz, accesible y bien tolerada en el tratamiento del LCCT. El mantenimiento de la respuesta es un reto terapéutico cuyo tratamiento y resultados habremos de informar posteriormente.

#### 507 ABVD en linfoma de Hodgkin clásico: experiencia en una institución

CA Anzures-Barrera,<sup>1</sup> GP Agreda-Vásquez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad Nacional Autónoma de México; <sup>2</sup> Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**Introducción:** desde hace más de 20 años, la quimioterapia ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) se considera el tratamiento estándar en primera línea para los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LHc). Con resultados variables, la tasa de respuesta completa (RC), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) dependen del estadio clínico

y de diversos factores pronósticos. Nosotros reportamos los resultados del tratamiento con ABVD en 128 pacientes en una institución. **Objetivo:** evaluar los resultados de ABVD en pacientes con LHc en una institución en México. **Material y método:** se analizaron de manera retrospectiva todos los pacientes con LHc que hubiesen sido diagnosticados y tratados con ABVD en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) durante el periodo de enero de 2001 a diciembre de 2012. **Resultados:** un total de 128 pacientes fueron analizados. La mediana de edad fue de 37.5 años (rango de 17 a 81). El 58.6% de los casos fueron hombres. El estadio clínico temprano se documentó en 28.9% de los casos y de éstos, 91.8% presentó algún factor pronóstico. Del 71.1% de los casos en estadio clínico tardío, 48.3% presentó IPS mayor a 3. En relación a los subtipos histológicos, 39.1% de los casos correspondieron a celularidad mixta, 34.4% a esclerosis nodular, 7% a depleción linfocítica, 1.6% a rico en linfocitos y 18% no se especificó. Los resultados del tratamiento sólo fueron evaluados en 116 de los casos, con una tasa de RC de 75.8% (en estadios clínicos tempranos la RC fue de 81.1%), respuesta parcial de 3.1% y 15% fueron evaluados como enfermedad estable/progresión. La mediana de ciclos administrada fue de 6. La mediana de SG del grupo al último seguimiento no se había alcanzado. **Conclusiones:** los resultados clínicos de esta cohorte presentan algunas diferencias con lo reportado en la literatura; no observamos el comportamiento bimodal en relación a la edad, el subtipo histológico más común fue celularidad mixta y del grupo de estadios clínicos tempranos la casi totalidad de los pacientes presentaban al menos un factor de riesgo. En relación a los

resultados del tratamiento, la tasa de RC en el grupo de estadios clínicos tempranos fue menor.

### 539 Comparación los diferentes tratamientos de segunda línea en linfoma de Hodgkin

*CJ Maldonado-López*

Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

**Introducción:** el linfoma de Hodgkin es una de las pocas neoplasias malignas que puede curarse en la mayoría de los casos. Aunque el tratamiento para la enfermedad avanzada del LH ha mejorado, aproximadamente 10% de los pacientes con estadios avanzados no tendrán remisión completa (CR), y 20-30% de los pacientes que respondieron subsecuentemente recaerán después del tratamiento. Por lo que la quimioterapia de salvamento seguida del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas es el tratamiento de elección en pacientes con LH

en recaída o si la enfermedad es refractaria a la quimioterapia inicial.

**Objetivo:** determinar cuál esquema de tratamiento de segunda línea tiene mejores resultados en pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída/refractario. **Material y método:** se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, cualquier subtipo y estadio clínico, que presentaron recaída de la enfermedad o refractariedad a tratamiento, que fueron tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2005 y 2012. Para el análisis de los datos se utilizó la media, porcentajes, desviación estándar. La comparación de medias se hizo a través de T de student, asociación entre variables cualitativas la  $\chi^2$ . Los datos se ingresaron en hoja de cálculo de Excel y el programa estadístico SPSS versión 22. **Resultados:** se registraron a 63 pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída/refractario, con una prevalencia de recaída/refractariedad de 23%. El

promedio de edad de los pacientes fue de 38 años, con un rango de 17 a 90 años. El 58.7% correspondió a hombres. De acuerdo al subtipo histológico, 50.7% fue esclerosis nodular y 33.3 % fue celularidad mixta. La beta 2 microglobulina no demostró ser útil para sospechar o predecir recaída/refractariedad. El 74.6% de los pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída/refractario se encontraba en estadio avanzado (III-IV), en 13 de ellos, que representó 27.6%, con enfermedad voluminosa. Se encontraron 11 esquemas de quimioterapia de segunda línea. El ESHAP fue el más utilizado con respuesta completa de 76.4% y respuesta parcial de 11.7%.

**Conclusiones:** la prevalencia de recaída es similar a lo encontrado en la literatura internacional (23%). De los esquemas utilizados, sólo se pudieron evaluar 4, aunque sólo el esquema ESHAP fue el que mostró mejores resultados, ya que se obtuvo una respuesta global del 88.1%.

## MEDICINA TRANSFUSIONAL

### PRESENTACIÓN EN CARTEL

#### 465 Determinación de sobrecarga de hierro en neonatos politransfundidos en la unidad de Cuidados Intensivos del Hospital José Eleuterio González

*A López, O González-Llano, D Gómez-Almaguer, Madia Corolla, Eugenio Santacruz, Marcela Cantú, Laura Villarreal, C Mancías-Guerra*  
Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** la sobrecarga de hierro es una condición que se sospecha poco en la edad neonatal, y puede relacionarse a complicaciones

graves a corto plazo. En la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) es muy común la transfusión de concentrado eritrocitario, la mayor parte de las veces explicado por las constantes extracciones de sangre para estudios de laboratorio o relacionado a las complicaciones propias de este tipo de pacientes, que los hacen susceptibles a la sobrecarga de hierro cuando se exponen a tres o más transfusiones de concentrados eritrocitarios. La incidencia de esta entidad en los neonatos se desconoce en nuestra institución. **Objetivo:** determinar los valores de ferritina sérica en pacientes hospitalizados en el área de

Cuidados Intensivos Neonatales del hospital universitario José Eleuterio González. **Material y método:** se reclutaron todos aquellos pacientes que ingresaron a UCIN desde noviembre del 2013 a noviembre del 2014 y se incluyeron aquellos que tuvieron más de tres transfusiones durante su internamiento. Se dio seguimiento hasta el momento de el egreso, en donde se tomó una muestra de ferritina sérica y pruebas de función hepática previo consentimiento de los padres. **Resultados:** de los pacientes ingresados en un año en UCIN, el 17.8% (64 pacientes) requirieron de transfusión en algún momento del internamiento, de és-



tos, 19 pacientes requirieron más de tres transfusiones, incluyéndose en el estudio sólo 15 pacientes, ya que 3 fallecieron durante el internamiento y uno más se eliminó por muestra inadecuada. De los 15 pacientes, 7 requirieron más de 3 transfusiones, siendo la media de concentrados eritrocitarios transfundidos de 4. El 26.6% de los pacientes (4 pacientes) tuvo niveles de ferritina sérica mayor de 1000 ng/mL, los niveles de ferritina sérica en neonatos no tuvieron correlación con la cantidad de mililitros transfundidos, con los niveles de transaminasas, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas y fosfatasa alcalina. **Conclusiones:** no encontramos en nuestro pequeño grupo de pacientes correlación entre los niveles de ferritina y la cantidad de mililitros o número de concentrados eritrocitarios transfundidos. Estos resultados difieren de los encontrados en la literatura, probablemente explicado por el pequeño número de la muestra que requerirá ser incrementada.

#### 470 El linfocito T regulador en el paciente oncológico aloimmunizado contra antígenos eritrocitarios: estudio piloto

*F Mercado-Del-Ángel, SA Sánchez-Guerrero, AE Hernández-Alcántara*  
Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

**Introducción:** la respuesta inmune mantiene un equilibrio entre activación e inhibición, esto permite

que se conserve la capacidad de reconocer y eliminar los antígenos extraños a la vez que limita las respuestas efectoras potencialmente nocivas. Sakaguchi y colaboradores describieron una subpoblación de linfocito T (LT) CD4 que prevenía el desarrollo de enfermedades autoinmunes (LT regulador) que constituyen aproximadamente entre 5 y 10% de los LT CD4. Bao y colaboradores, en un modelo murino, reportan una potente función supresora del LT regulador en no respondedores a aloimmunización. El factor de riesgo más importante para la aloimmunización es el número de transfusiones; en población hemato-oncológica el riesgo es de 9 a 13% para presentar un primer evento de aloimmunización y hasta 22% de crear un segundo aloanticuerpo. **Objetivo:** actualmente se desconoce la distribución de la subpoblación de LT reguladores en el paciente oncológico aloimmunizado; con este estudio se busca comparar la frecuencia relativa de dicha subpoblación con la población sana. **Material y métodos:** es un estudio prospectivo donde se reclutaron pacientes con solicitud de pruebas cruzadas, que contaban con aloanticuerpos irregulares detectables como controles sanos donadores de sangre que cumplían con la NOM-253-SSA1-2012. Se excluyeron menores de 18 años, con antecedente de aloanticuerpos no detectables, con leucopenia grave y

pacientes con Coombs directo (CD) positivo anti-IgG. El escrutinio de anticuerpos irregulares fue realizado a pacientes y controles, búsqueda de especificidad para anticuerpos, CD, biometría hemática y separación de mononucleares por la técnica de Fycoll-Paque; se realizó citometría de flujo para anti-CD3-APCCy7, anti-CD4-APC, anti-CD25-FITC y anti-FoxP3-PE. Se utilizó media y mediana como medidas de tendencia central, U de Mann-Whitney para la diferencia entre grupos. Analizado en SPSS V20. **Resultados:** se reclutaron 8 pacientes oncológicos aloimmunizados, todos clasificados como grandes respondedores, y 8 controles sanos, se describen los pacientes por diagnóstico, número aloanticuerpos y los eventos de riesgo que son el número de gestas y transfusiones que presentaron en pacientes una media de 1.75 y 2.1, respectivamente. Hematológicamente existen diferencias significativas entre los dos grupos a favor del grupo control. La frecuencia fenotípica relativa de LT regulador (CD4/CD25/ FoxP3+) en nuestros pacientes y controles con medias de 4.03 y 9.26, respectivamente ( $p=0.001$ ). **Conclusiones:** los resultados obtenidos sugieren que la disminución de la subpoblación de linfocitos T reguladores podría tener un papel importante en la inmunopatogenia de la aloimmunización de los pacientes oncológicos, lo que amerita un estudio a mayor escala.

## NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

### PRESENTACIÓN ORAL

#### 379 El perfil de las mutaciones de los genes de JAK2, MPL y CALR en pacientes mexicanos con neoplasias mieloproliferativas cromosoma filadelfia negativas

*N Labastida-Mercado,<sup>1</sup> S Galindo-Becerra,<sup>1</sup> J Garcés-Eisele,<sup>1</sup> P Colunga-Pedraza,<sup>2</sup> V Guzmán-Olvera,<sup>3</sup> V Reyes-Núñez,<sup>4</sup> GJ Ruiz-Delgado,<sup>1</sup> GJ Ruiz-Argüelles<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla, Puebla; <sup>2</sup> Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Mon-

terrey, Nuevo León; <sup>3</sup> Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla; <sup>4</sup> Laboratorios Clínicos de Puebla, Puebla.

**Introducción:** las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMC) son trastornos de las células madre hematopoyéticas, caracterizados por una proliferación clonal de linajes de células mieloides de la médula ósea e incremento en el número de células maduras e inmaduras en la sangre. Las NMC incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis idiopática (MF) y leucemia mieloide crónica (LMC), además de los subtipos más raros, como leucemia crónica neutrofilica, síndrome hipereosinofílico

y leucemia eosinofílica crónica. **Objetivo:** obtener información tanto sobre la clasificación y etiopatogenia de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMC), analizando las mutaciones en los marcadores moleculares JAK2, MPL y CALR. **Material y método:** en un grupo de 27 pacientes mestizos mexicanos con NMP, se estudiaron siete marcadores moleculares: el gen de fusión BCR/ABL1, la mutación JAK2 V617F, el exón 12 mutaciones JAK2, la mutación W515L MPL, la mutación MPL W515K y el exón 9 CALR por delección o inserción. Se excluyeron pacientes con el gen de fusión BCR/ABL1. Se estudiaron 14 pacientes con trombocitemia esencial (TE), 8

con policitemia vera (PV), 4 con mielofibrosis primaria (MF) y uno con NMC indiferenciada. **Resultados:** se encontraron 12 individuos con la mutación JAK2 V617F; 5 de ellos habían sido clínicamente clasificados como PV, 5 como TE y 1 como MF. Un paciente con el MPL W515L se identificó con un cuadro clínico de TE. Se identificaron 5 pacientes con la mutación CALR, 4 TE y 1 MF. Ninguno de los individuos tuvo la mutación MPL W515K ni la del exón 12 de JAK2. La relación más consistente fue entre el PV y la mutación JAK2 V617F ( $p = 0.01$ ). **Conclusiones:** la distribución de los marcadores moleculares de la MPN en México es similar a la identificada en otras poblaciones.

## PRESENTACIÓN EN CARTEL

### 452 El uso de los criterios diagnósticos OMS 2008 para el diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas bcr-abl negativas en la práctica clínica

RE Lozano-Morales, XJ González-Leal, D Cárdenas-Araujo, D Gómez-Almaguer

Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** las neoplasias mieloproliferativas bcr-abl negativas incluyen la policitemia vera (PV), la trombocitosis esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP). Este tipo de enfermedades se caracterizan por presentar proliferación clonal de las células mieloide en la médula ósea. En 2007, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó criterios para el diagnóstico de las neoplasias

mieloproliferativas en donde se incluyen la mutación del JAK2V617F y otras anomalías del exón 12. El diagnóstico temprano y apropiado de estas enfermedades es importante para prevenir complicaciones y su progresión. **Objetivo:** determinar el uso de los criterios clínicos de la OMS del año 2008 en la práctica clínica para realizar el diagnóstico oportuno y preciso de las neoplasias mieloproliferativas crónicas. **Material y métodos:** estudio retrospectivo donde se incluyeron 39 pacientes con diagnóstico establecido de neoplasias mieloproliferativas del periodo de diciembre del 2008 a diciembre del 2015 en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Se creó una base de datos para analizar los criterios clínicos de la OMS 2008 y se analizó su cumplimiento en las tres enfermedades. **Resultados:** se obtuvo información de 39 pacientes

con neoplasias mieloproliferativas bcr-abl negativas, de los cuales fueron 21 (53%) TE, 12 (30%) PV y 6 (15%) MFP. Fueron 27 mujeres y 19 hombres. La mediana de edad fue de 61 años (23-92). Se realizó la prueba de bcr-abl (por medio de PCR o FISH) en el 54% de los pacientes. De los 21 pacientes con TE, se realizó la mutación JAK2V617F en 10 (47%) y se detectó como positiva en 4 (44%). Se cumplieron los criterios en 3 (19%). De los 12 pacientes con PV, se realizó la mutación de JAK2V617F en 10 (47%) y se detectó como positiva en 7 (70%). De los 12 pacientes, 5 (41%) cumplieron con los criterios clínicos. Por último, de los 6 pacientes con MFP, la prueba diagnóstica fue la biopsia de médula ósea, que se realizó en el 100% de los pacientes. La mutación de JAK2V617F resultó positiva en 1 (16%) paciente. De los 6 pacientes, 1 (16%) cumplió

con los criterios clínicos mayores y menores. **Conclusiones:** los criterios clínicos de la OMS 2008 son útiles en la práctica clínica para

el diagnóstico de las neoplasias mieloproliferativas bcr-abl negativas; sin embargo, el uso de la mutación JAKV617F sigue siendo

menor a lo esperado, a pesar de que es necesaria esta prueba para realizar el diagnóstico en las tres enfermedades.

## TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS PRESENTACIÓN ORAL

### 380 La evolución de los pacientes trasplantados con células madre hematopoyéticas, quienes requirieron estancia en una unidad de Cuidados Intensivos: experiencia de una sola institución

S Galindo-Becerra,<sup>1</sup> N Labastida-Mercado,<sup>1</sup> J Rosales-Padrón,<sup>2</sup> J García-Chávez,<sup>2</sup> E Soto-Vega,<sup>3</sup> L Rivadeneyra-Espinoza,<sup>3</sup> D Fernández-Lara,<sup>1</sup> M Domínguez-Cid,<sup>4</sup> J Anthon-Méndez,<sup>4</sup> D Arizpe-Bravo,<sup>4</sup> GJ Ruiz-Delgado,<sup>1</sup> GJ Ruiz-Argüelles<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla, Puebla; <sup>2</sup> Universidad de las Américas Puebla, Pue; <sup>3</sup> Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla; <sup>4</sup> Hospital Ángeles de Puebla, Puebla.

**Introducción:** la admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de un paciente que ha sido trasplantado células madre hematopoyéticas autólogas o alogénicas es un evento grave que se traduce como una complicación potencialmente mortal. El papel del apoyo en una UCI después del trasplante de médula ósea (TMO) de los pacientes sigue siendo controvertido.

**Objetivo:** analizar el porcentaje de egresos hospitalarios de los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas autólogas o alogénicas, empleando los métodos mexicanos de acondicionamiento para TMO autólogos o alogénicos, y quienes requirieron soporte en

UCI en algún momento durante su evolución. **Material y método:** se analizaron los datos de los pacientes que se sometieron a auto o alotrasplante de médula ósea en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, México, entre mayo de 1993 y octubre de 2014, utilizando los métodos mexicanos para TMO, iniciados siempre de manera ambulatoria. **Resultados:** se trasplantaron 325 pacientes en este periodo: 145 trasplantes autólogos y 180 alogénicos; 68 de los 325 pacientes trasplantados (21%) fueron ingresados en la UCI en algún momento después del trasplante: el 28% de los individuos quienes recibieron un trasplante autólogo y el 12% de los pacientes con trasplantes alogénicos ( $p=0.2$ ). Dos de 17 pacientes en quien se realizó trasplante autólogo (12%) y 5/51 de los alotrasplantes (10%) sobrevivieron después de su estancia en la UCI. Todos los 50 pacientes que requirieron la inserción de un tubo endotraqueal murieron, mientras que 7/11 pacientes que fueron ingresados en la UCI y no necesitaron ventilación mecánica invasiva sobrevivieron ( $p=0.001$ ).

**Conclusiones:** sólo 10% de los pacientes trasplantados sobrevivieron a su estancia en la UCI. Esta cifra es inferior a la informada en otros centros, que oscilan entre 18 y 23%; este dato puede reflejar varios hechos, que van desde la calidad del soporte en UCI, los criterios de admisión a la UCI, la influencia

de los familiares de los pacientes, la conducción extrahospitalaria de los trasplantes, que de alguna manera podría retrasar la llegada de los pacientes al hospital y otros posibles factores.

### 381 Trasplante de células hematopoyéticas autólogas sin criopreservar en Latinoamérica: experiencia multicéntrica en 268 pacientes con mieloma múltiple o linfoma. Un estudio del grupo latinoamericano de trasplantes de médula ósea (LABMT)

AJ Karduss-Urueta,<sup>1</sup> GJ Ruiz-Argüelles,<sup>2</sup> R Pérez,<sup>1</sup> GJ Ruiz-Delgado,<sup>2</sup> MA Cardona,<sup>1</sup> N Labastida-Mercado,<sup>2</sup> LR Gómez,<sup>1</sup> S Galindo-Becerra,<sup>2</sup> P Reyes,<sup>1</sup> AJ Jiménez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Trasplante de Médula Ósea, Instituto de Cancerología, Medellín, Colombia; <sup>2</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla, Puebla.

**Introducción:** el almacenamiento de células hematopoyéticas totipotenciales de sangre periférica (CTSP) a 4°C es una alternativa sencilla y barata de preservación de la capacidad clonogénica de las células progenitoras en el entorno del trasplante autólogo. **Objetivo:** presentar la experiencia de dos centros latinoamericanos utilizando células madre refrigeradas, sin criopreservar después del acondicionamiento con dosis altas de melfalán, CBV, o BEAM en pacientes con linfoma y mieloma.

**Material y método:** las CTSP se movilizaron con filgrastim 5 mg/kg/BID durante 3-6 días. Se emplearon 1-3 procedimientos de aféresis; las células se almacenaron a 4°C durante 5-6 días en pacientes que recibieron BEAM o CBV y durante 3 días en los que recibieron melfalán. Después del trasplante autólogo todos recibieron filgrastim o pegfilgrastim. **Resultados:** grupo 1: 102 pacientes, 48 linfoma Hodgkin (LH) y 54 linfoma no Hodgkin (LNH), quienes recibieron BEAM o CBV. Se usó una media de 3.3 millones/kg CD34; viabilidad mediana 5-6 días de 82%. Mediana de 12 días para alcanzar 500 uL/neutrófilos, y 17 días para plaquetas a 20,000. Grupo 2: 151 pacientes con mieloma múltiple quienes recibieron melfalán 200 mg/m<sup>2</sup>. Después de 72 horas de refrigeración se trasplantaron una media de 2.6 millones/kg de CD34; la viabilidad en todos los casos fue > 90%. Mediana para alcanzar 500 neutrófilos 12 días y 20,000 plaquetas 15 días. Grupo 3: 21 pacientes con LNH y LH quienes recibieron como régimen de acondicionamiento melfalán 200 mg/m<sup>2</sup>. Después de 72 horas de almacenamiento se trasplantó una mediana de 1.75 millones/kg CD34 y la mediana para recuperar neutrófilos fue de 11 días y para 20,000 plaquetas en 15 días. **Conclusiones:** en esta serie hemos demostrado que el trasplante autólogo se puede llevar a cabo sin sistemas de congelación, manteniendo las CTSP a 4°C en un refrigerador del banco de sangre convencional hasta por 6 días. Evitar procedimientos de congelación se traduce en importantes ahorros de costos, observación que es crítica en circunstancias económicas desfavorables, donde habitan más de 50% de los habitantes de todo el mundo.

#### 417 Frecuencia de antígenos leucocitarios humanos A, B, CW, DQB1

#### y DRB1 en una población del norte del país

MC Mancías-Guerra, JE Ríos-Solís, O González-Llano, CH Gutiérrez-Aguirre, O Cantú-Rodríguez, RM Cerda-Flores, A Garza-Bedolla, NR Morales-Mancillas, GC Aguirre-Fernández, KL Osorno-Rodríguez, TL Orizaga-Quiroga, DM Pérez-Garza, D Gómez-Almaguer  
 Universidad Autónoma de Nuevo León.

**Introducción:** el reconocimiento inmunológico de lo propio y lo extraño se encuentra controlado por genes en el complejo mayor de histocompatibilidad. Se ha determinado que la frecuencia de los antígenos varía entre poblaciones, según del estudio de su HLA y que el grado de polimorfismo de este sistema en cada población es un reflejo de la "presión evolutiva". El sistema HLA también se ha utilizado para identificar marcas genéticas de la migración y definir mestizaje. En el campo de la Hematología es utilizado como prueba de compatibilidad entre donador y receptor en trasplantes de células hematoprogenitoras. **Objetivo:** determinar la frecuencia genotípica y alélica de HLA en el noreste del país, lo que no había sido reportado anteriormente. **Material y método:** se incluyeron 807 pacientes y donantes entre los años 2003 a 2013, a los que se les realizó la tipificación HLA-A, B, Cw, DRB1 y DQB1. Se determinó la frecuencia alélica y genotípica, además del equilibrio de Hardy-Weinberg y desequilibrio de ligamiento. **Resultados:** se encontraron 109 genotipos distintos de HLA-A, el más frecuente A\*02.24 con 8.3%. En el HLA-B se encontraron 245 genotipos, siendo el más frecuente B\*35.40 con 3.5%; se identificaron 100 genotipos Cw el más frecuente fue Cw\*04.07 con 9.7%. Para DRB1 se encontraron 97 genotipos sien-

do el más frecuente DRB1\*04.11 con un 4.8%; para DQB1 se descubrieron 43 genotipos, el más frecuente fue DQB1\*03.06 con 10.6%. Al analizar la frecuencia de haplotipos combinando los 5 alelos HLA-A, B, C, DRB1 y DQB1, se encontraron 1144 haplotipos. El haplotipo completo más frecuente, A\*02, B\*35, CW\*04, DRB1\*04, DQB1\*03, se presentó sólo en 13 ocasiones, representando 0.8% del total de combinaciones posibles. **Conclusiones:** al analizar las frecuencias alélicas individuales, éstas corresponden con las reportadas por otros grupos de investigadores, tanto mexicanos como de otros países latinoamericanos, manteniendo una regularidad en las frecuencias en los alelos HLA, por lo que se podría dar un esfuerzo conjunto entre países latinoamericanos para formar una base de donadores de trasplante de células hematoprogenitoras, con una probabilidad alta de éxito en encontrar un donador idéntico no relacionado, debido a la frecuencia de los alelos y genotipos entre estos países. Distintos alelos se conservan como los más frecuentes en las diversas poblaciones latinoamericanas y se encuentran también entre los más frecuentes en las razas que conquistaron estos países. Sin embargo, aún se conservan también alelos de poblaciones de poco mestizaje.

#### 426 Autotrasplante de células hematopoyéticas ambulatorio no mieloablativo en diabetes mellitus tipo 1

OG Cantú-Rodríguez, F Lavalle-González, MA Herrera-Rojas, CH Gutiérrez-Aguirre, C Mancías-Guerra, JC Jaime-Pérez, O González-Llano, DM Pérez-Garza, A Zapata-Garrido, JZ Villarreal-Pérez, D Gómez-Almaguer  
 Hospital Universitario Dr. José E González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.



**Introducción:** la diabetes tipo 1 (DMT1) es una enfermedad autoinmunitaria para la que existen estudios previos de tratamiento con trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH), utilizando un condicionamiento intensivo con ciclofosfamida y globulina anti-timocito con resultados alentadores. **Objetivo:** realizar un TACH, usando un método simplificado y ambulatorio. **Material y método:** de enero 2010 a julio 2013 en el Hospital Universitario UANL se incluyeron pacientes con DMT1 y < 3 meses de diagnóstico, 8 a 25 años, anticuerpos anti-GAD positivos, niveles de péptido C >1.0 ng/mL. Se determinaron niveles séricos de péptido C, hemoglobina glucosilada (HbA1c), anticuerpos anti-GAD, inicial y a los 3 meses, la dosis de insulina durante el seguimiento, morbilidad asociada y necesidad de manejo intrahospitalario. Se administró CFM 1.5 g/m<sup>2</sup> iv/día x 2 seguido de GCS-F, 10 µg/kg/día por 6 días; posteriormente aféresis para recolectar células hematopoyéticas hasta completar 2 x 10<sup>6</sup> células CD34+/kg o más. El acondicionamiento fue CFM 500 mg/m<sup>2</sup>/día iv + fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>/día vo por 4 días. Se utilizó ciprofloxacino, fluconazol y aciclovir profilácticos hasta que injertaron. El estudio fue aprobado por el comité de ética y registrado (www.clinicaltrials.gov) NCT01121029. **Resultados:** se incluyeron 16 pacientes, 7 mujeres y 9 hombres. La media desde el diagnóstico fue 80.06 días (DE ± 44.81), la de AUC de péptido C 283.28 (DE ± 213.58) y las de anti-GAD y HbA1c fueron 10.42 U/mL (DE ± 13.26) y 7.94% (DE ± 1.93%), respectivamente. Se recolectaron una media de 12.12 x 10<sup>6</sup> CD34+ (DE ± 8.2) con diferencia significativa en el número recolectado entre ambos sexos (hombres 15.84 x 10<sup>6</sup>/kg *versus* mujeres 6.54 x 10<sup>6</sup>/kg) (p=0.026). La mediana

de prendimiento fue 14 días (rango 11- 20). Sólo se presentaron eventos adversos grado I-II en 40% (náusea, vómito, fiebre, alopecia y un caso de cistitis hemorrágica) y no hubo hospitalizaciones. La mortalidad asociada al trasplante a 100 días fue de 0%. La media de seguimiento fue 801 días (508-1621). Los títulos anti-GAD redujeron en 93.83% (p=0.016) y la media de HbA1c disminuyó 0.87% a los tres meses del trasplante (p 0.095). Los requerimientos diarios de insulina disminuyeron de 0.41 U/kg a 0.32 U/kg a los 3 meses (p=0.46). Siete pacientes lograron independencia a la insulina, 3 fueron no respondedores y los 6 restantes respondedores parciales. **Conclusiones:** un TACH simplificado en un escenario extrahospitalario es un método seguro y una estrategia terapéutica potencial para la diabetes tipo 1 de inicio reciente.

#### 451 Uso de ciclofosfamida postrasplante haploidéntico en patología hematológica pediátrica

O González-Llano, ER Marcos-Ramírez, AC Ramírez-Cázares, EE González-López, GJ Ruiz-Arguelles, GJ Ruiz-Delgado, S Galindo-Bece-rra, D Gómez-Almaguer  
Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** el uso del trasplante haploidéntico (TH) como alternativa de tratamiento para pacientes con enfermedad hematológica va en aumento debido a que más de 95% de ellos cuenta con un donador haploidéntico disponible de manera inmediata. La efectividad de dosis altas de ciclofosfamida en pacientes sometidos a TH como medida preventiva para enfermedad injerto contra huésped (EICH) y rechazo, en base a su farmacología, permite inducir suficiente inmu-

nosupresión sin presentar daño a células CD34, además de promover la apoptosis de células T. Existe muy poca información de este tipo de procedimientos en niños y, además, de la utilización de células de sangre periférica como fuente de CD34. **Objetivo:** en este trabajo presentamos la experiencia de 2 centros (Hospital Universitario UANL y la Clínica Ruiz de Puebla) administrando ciclofosfamida postrasplante y células CD34 haploidénticas obtenidas de sangre periférica en pacientes menores de 21 años. **Material y método:** se incluyeron 33 niños y adolescentes en un periodo de 3 años con diferentes patologías hematológicas que no contaban con donador HLA idéntico; se administraron regímenes de acondicionamiento basados en fludarabina y como profilaxis para injerto se administró ciclofosfamida a 50 mg/kg en los días +3 y +4, ciclosporina y micofenolato. **Resultados:** en 23 pacientes (70%) fue su primer trasplante y en 9, el segundo trasplante por recaída o fallas primaria con otro tipo de donador. En un caso el TH fue el tercer trasplante. La media de células CD34+ que fue infundida fue de 10.85 x 10<sup>6</sup> (0.89-20). La media de recuperación de neutrófilos se presentó a los 17 días (7-24) y de plaquetas, a los 14 días (11-23). En la valoración del quimerismo al día +30, 18 pacientes lograron una cifra mayor de 88%; y 13 pacientes continuaban quimerizados al día +100. Tres pacientes tuvieron falla primaria. La EICH aguda se presentó en 20 pacientes (64%), con grados ?III en 7 pacientes, involucrando piel, intestino e hígado; y la forma crónica se manifestó en 3 pacientes con afectación de piel e hígado. La recaída posterior al trasplante se presentó en 8 pacientes (23.3%), la sobrevida libre de evento en 13 pacientes fue (39%), con una mediana de seguimiento

de 105 días (45-275). **Conclusiones:** considerando los resultados reportados en la literatura (Sadawa et al, 2014), nuestra experiencia con TH de sangre periférica y el uso de ciclofosfamida postrasplante, indica que es un método factible y con resultados comparables a otros trasplantes de donador no emparentado.

### 509 Las células troncales hematopoyéticas movilizadas con caseinato de sodio inducen sobrevivencia después de un segundo trasplante en ratones Balb/c

LI Poblano-Pérez, E Ledesma-Martínez, I Aguiñiga-Sánchez, E Santiago-Osorio E

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México, DF.

**Introducción:** el trasplante de células troncales hematopoyéticas (CTH) tiene un alto potencial curativo contra diversas enfermedades hematológicas, metabólicas, inmunológicas y tumores sólidos. Las CTH obtenidas de sangre periférica movilizadas son utilizadas con mayor frecuencia en la clínica; sin em-

bargo, a pesar de la eficacia de los protocolos de movilización clásicos, todavía existe una gran cantidad de fracasos a la movilización (10-30%), por tal razón se buscan nuevos agentes movilizadores de uso clínico, que mejoren los resultados y la calidad del injerto. **Objetivo:** evaluar la capacidad del caseinato de sodio (CasNa) para inducir la movilización de CTH funcionales en un segundo trasplante. **Material y método:** se utilizaron ratones Balb/c de 2-3 meses de edad. Se evaluaron diferentes esquemas de movilización: CasNa (0.1g/mL), AMD3100 (5mg/kg), DUO (CasNa+AMD3100) y vehículo (PBS). Se obtuvieron células mononucleadas (CMN) y se determinó la presencia de CTH por citometría de flujo y mediante la capacidad de formar colonias. Posteriormente, con cada esquema de movilización, se realizaron trasplantes primarios a ratones irradiados letalmente con 8.5 Gy de radiación Gamma, infundiéndoles  $2 \times 10^6$  de CMN, se evaluó la supervivencia a seis meses y la presencia de progenitores en médula ósea (MO). Finalmente, de los ratones

sobrevivientes se obtuvieron CMN de MO y se realizó un trasplante secundario con  $5 \times 10^6$  de estas en ratones irradiados con una dosis de 7.5 Gy; se evaluó supervivencia a seis meses. **Resultados:** el CasNa incrementa el número de CMN y de células con la capacidad de formar colonias en cultivo. Al primer trasplante se obtuvo una sobrevivencia del 40% a seis meses con las células movilizadas con CasNa, 20% con DUO, mientras que AMD3100 sólo sostiene 10% de sobrevivencia durante 19 semanas y el vehículo no prolongó la sobrevivencia más de dos semanas. Al trasplante secundario se logra sostener la supervivencia de 20% a seis meses. Las células infundidas fueron capaces de formar colonias en cultivo. **Conclusiones:** nuestros datos indican que las CMN movilizadas con CasNa que presentan el inmunofenotipo Lin-Sca-1+c-kit+ y tienen la capacidad de formar colonias en cultivo son capaces de rescatar de la muerte a ratones irradiados letalmente en un trasplante primario y secundario; por lo tanto, CasNa moviliza CTH funcionales y de largo plazo.

## PRESENTACIÓN EN CARTEL

### 378 Trasplante de células hematopoyéticas alogénicas con esquema de acondicionamiento de intensidad reducida para pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en la era del ecilizumab: la experiencia mexicana

A Schcolnik-Cabrera,<sup>1</sup> N Labastida-Mercado,<sup>2</sup> S Galindo-Becerra,<sup>2</sup> D Gómez-Almaguer,<sup>3</sup> M Herrera-Rojas,<sup>3</sup> GJ Ruiz-Delgado,<sup>2</sup> GJ Ruiz-Argüelles<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad Nacional Autónoma de México; <sup>2</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla, Puebla; <sup>3</sup> Hospital

Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** la HPN se presenta como dos grandes entidades: la forma clásica, predominantemente hemolítica, y la otra forma, con insuficiencia de médula ósea y anemia aplásica resultante (AA-HPN). En la actualidad, el tratamiento de elección de la variante hemolítica es el ecilizumab. Sin embargo, la forma más frecuente de HPN en México es la AA-HPN. **Objetivo:** demostrar la utilidad del trasplante

alogénico con régimen de acondicionamiento de intensidad reducida en pacientes con HPN hipoplásica. **Material y método:** seis pacientes con AA-HPN con hermanos HLA idénticos fueron trasplantados en dos instituciones en México, empleando un esquema de acondicionamiento de intensidad reducida para el trasplante de células hematopoyéticas, llevado a cabo de forma ambulatoria. **Resultados:** la mediana de edad de los pacientes fue de 37 años (rango 25 a 48). Los pacientes recibieron una mediana de  $5.4 \times 10^6$ /kg células CD34 (+)

allogénicas, usando de 1 a 3 procedimientos de aféresis. La mediana de tiempo para alcanzar más de  $0.5 \times 10^9$  granulocitos/L fue de 21 días, mientras que la mediana del tiempo para alcanzar más de  $20 \times 10^9$  plaquetas/L fue de 17 días. Cinco pacientes están vivos, 330-3150 días (mediana 1437) después del trasplante. La supervivencia global a 3150 días es de 83%, en tanto que la mediana de supervivencia no se ha alcanzado, siendo mayor de 3150 días. **Conclusiones:** hemos demostrado que los pacientes con HPN hipoplásica pueden ser trasplantados con seguridad usando el esquema de intensidad reducida y que los resultados a largo plazo son adecuados, siendo la relación costo-beneficio de este tratamiento razonable. Se necesitan estudios adicionales para confirmar la utilidad del esquema de intensidad reducida en el tratamiento de la AA-PNH.

### 384 Las publicaciones de autores latinoamericanos sobre trasplante de médula ósea. Un estudio del grupo latinoamericano de trasplantes de médula ósea (LABMT)

*N Labastida-Mercado,<sup>1</sup> A de Souza-Carmino,<sup>2</sup> GJ Ruiz-Argüelles,<sup>1</sup> R Pasquini,<sup>3</sup> LF Bouzas,<sup>4</sup> A Seber,<sup>5</sup> LS Galindo-Becerra,<sup>1</sup> D Gómez-Almaguer,<sup>6</sup> J Jaime-Fagundo,<sup>7</sup> R Gabus,<sup>8</sup> M Nese,<sup>9</sup> G Dufor,<sup>10</sup> AJ Karduss-Urueta,<sup>11</sup> V Abello-Polo,<sup>12</sup> G Jaimovich<sup>13</sup>*

<sup>1</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla, Puebla; <sup>2</sup> Universidad Estatal de Campinas, Campinas, Brasil; <sup>3</sup> Medicina Interna, Universidad Federal de Paraná, Brasil; <sup>4</sup> Instituto Nacional de Cáncer- INCA, Río de Janeiro, Brasil; <sup>5</sup> Hospital Samaritano, Sao Paulo, Brasil; <sup>6</sup> Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL; <sup>7</sup> Instituto Pasteur de Montevideo, Montevi-

deo, Uruguay; <sup>8</sup> Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay; <sup>9</sup> Instituto de Hematología e Inmunología, Ciudad de La Habana, Cuba; <sup>10</sup> Departamento básico de Medicina, Facultad de Medicina, Hospital de clínicas, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; <sup>11</sup> Programa de Trasplante de Médula Ósea, Instituto de Cancerología, Medellín, Colombia; <sup>12</sup> Servicio de Hematología, Hospital Clínica de Marly, Bogotá, Colombia; <sup>13</sup> Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

**Introducción:** no se tienen datos precisos de la actividad bibliográfica de los científicos latinoamericanos quienes publican en el campo del trasplante de médula ósea (TMO).

**Objetivo:** analizar las publicaciones que se han hecho acerca del TMO entre 1990 y 2014, por autores latinoamericanos desempeñando sus labores en países latinoamericanos.

**Material y método:** a través del Comité de Difusión y Educación del Grupo Latinoamericano de Trasplante de Médula Ósea (LABMT), se solicitaron los trabajos publicados en el campo del TMO en Latinoamérica. **Resultados:** se lograron recabar 369 artículos publicados por autores latinoamericanos. 187 Brasil, 116 México, 26 Uruguay, 22 Argentina, 14 Cuba y 4 Colombia, con una mediana de 15 artículos publicados por año. En la revista que más autores latinos han publicado es Bone Marrow Transplantation (n=53), seguido de Rev Bras Hematol Hemoter (n=31), Biol Blood Marrow Trans (n=12). El año en el que más se ha publicado fue 2012 (n=37), seguido de 2011 (n=30). El país que más ha publicado fue Brasil (n=187), seguido de México (n=116) y Uruguay (n=26). 63.6% se publicaron en revistas con factor de impacto (FI) >1 y 36.3% con FI <1. **Conclusiones:** los autores latinos se han posicio-

nado adecuadamente en el campo del TMO y participan activamente con innovaciones para mejorar el trasplante de médula ósea, creando métodos aplicables y reproducibles con costos más bajos a la población latina.

### 391 La globulina antitímocito debe ser parte del régimen de acondicionamiento en el trasplante allogénico de precursores hematopoyéticos de sangre periférica en anemia aplásica severa. La experiencia multicéntrica de Latinoamérica

*AL Vázquez-Mellado,<sup>1</sup> D Gómez-Almaguer,<sup>1</sup> JR Navarro-Cabrera,<sup>2</sup> V Abello-Polo,<sup>3</sup> J Vela-Ojeda,<sup>4</sup> A Karduss-Aurueta,<sup>5</sup> A Bustinza-Álvarez,<sup>2</sup> JC Jaime-Pérez,<sup>1</sup> CH Gutiérrez-Aguirre,<sup>1</sup> E Pedraza-Mesa,<sup>3</sup> C Rosales-Oliveros,<sup>3</sup> S Becerra-Galindo,<sup>6</sup> N Labastida-Mercado,<sup>6</sup> MA Herrera-Rojas,<sup>1</sup> MM Gamboa-Alonso,<sup>1</sup> E Hernández-Maldonado,<sup>1</sup> M Paz-Infanzón,<sup>1</sup> G Rodríguez-González,<sup>4</sup> MA García-Ruiz,<sup>4</sup> GJ Ruiz-Argüelles<sup>6,7,8,9</sup>*

<sup>1</sup> Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González Universidad, UANL, México; <sup>2</sup> Hospital Edgardo Rebagliati, Lima, Perú; <sup>3</sup> Unidad de trasplante de médula ósea, Bogotá, Colombia; <sup>4</sup> Hospital de Especialidades CMN La Raza, IMSS, México; <sup>5</sup> Instituto de Cancerología, Medellín, Colombia; <sup>6</sup> Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla Clínica Ruiz, Puebla, México; <sup>7</sup> Universidad de las Américas, Puebla, México; <sup>8</sup> Laboratorios Clínicos de Puebla, Clínica Ruiz, Puebla, México; <sup>9</sup> Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

**Introducción:** La médula ósea (MO) es la fuente de elección para la obtención de precursores hematopoyéticos en el trasplante allogénico (allo-TPH) de la anemia aplásica severa (AAS) debido a que diversos estudios cooperativos han demos-

trado beneficio en la supervivencia global (SG). Existen situaciones en las que las células hematopoyéticas obtenidas mediante movilización periférica (CHSP) son una opción viable para realizar un allo-TPH en AAS, como contraindicaciones para la procuración de MO en el donador, rechazo a la donación de MO, o segundo trasplante después de falla primaria del injerto. **Objetivo:** analizar los resultados a largo plazo de 241 pacientes con AAS que fueron trasplantados con CHSP en 4 países latinoamericanos y en los que se utilizaron diferentes regímenes de acondicionamiento. **Material y método:** se incluyó a 241 pacientes con AAS que fueron trasplantados con CHSP en 4 países latinoamericanos en 6 centros de trasplante. El objetivo primario fue la supervivencia global, los objetivos secundarios incluyen la incidencia de EICH, falla primaria y secundaria del injerto, y el efecto de los regímenes de acondicionamiento en la supervivencia e incidencia de EICH. **Resultados:** al comparar regímenes basados en globulina antitimocito (ATG) vs regímenes sin ATG la supervivencia global a 10 años fue de 81% vs 51% (P=0.0001), EICHa grado III-IV (P=0.001), EICH extenso (P=0.05) y dosis de CD 34+ < 3X10<sup>6</sup>/Kg (P=0.03). **Conclusiones:** la adición de ATG al régimen de acondicionamiento ofrece una ventaja en la supervivencia y en combinación con CHSP ofrece una SG a largo plazo, comparable a lo reportado con MO. Se requiere un estudio prospectivo para establecer si las CHSP son una alternativa en casos seleccionados de AAS.

### 395 Sobrevida libre de progresión y sobrevida global en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células madre progenitoras hematopoyéticas con esquemas de acondicionamiento alternos a melfalán endovenoso

*M Alvarado-Ibarra, E Ramos-León, MA López-Hernández, SM Ortiz-Zepeda, JL Álvarez-Vera*  
 Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

**Introducción:** los resultados en pacientes con mieloma múltiple (MM) sometidos a trasplante autólogo células progenitoras hematopoyéticas pluripotenciales (TACHP) con acondicionamiento con melfalán endovenoso está ampliamente documentado; sin embargo, al no contar con la presentación endovenosa en nuestro medio, es necesario conocer los resultados de esquemas alternos en cuanto a sobrevida global (SG) y sobrevida libre de progresión (SLP). **Objetivo:** conocer la SG y SLP en pacientes con MM sometidos a TACHP con esquemas alternos al melfalán endovenoso en el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre. **Material y método:** estudio observacional, descriptivo, longitudinal, comparativo, retrospectivo y retrolectivo. Fueron estudiados pacientes de 18 a 65 años de edad con diagnóstico de MM incluidos en el programa de TACHP y sometidos al procedimiento en el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre, de enero de 2000 hasta mayo de 2014. **Resultados:** se evaluaron 36 pacientes con MM incluidos en el programa de TACHP y sometidos al procedimiento en el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre, de enero de 2000 a mayo de 2014. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico al trasplante fue de 15.5 meses (6-39 meses). 58% recibieron esquemas de acondicionamiento basados en melfalán oral y 42% basados en busulfán. El injerto mieloide fue más precoz (mediana de 12 días) en el grupo melfalán (p=0.04). La progresión se observó en 7 pacientes (2 en el grupo melfalán y 5 en el grupo busulfán). La mortalidad relacionada al trasplante

(MRT) fue en su totalidad en el grupo busulfán (p=0.002). La SLP no fue alcanzada para el grupo melfalán, mientras que en el grupo busulfán fue de 96 meses (p=0.77). La mediana en la SG en el grupo melfalán no fue alcanzada, mientras en el grupo busulfán es de 106 meses (p=.016). La toxicidad fue mayor en el grupo busulfán en esquemas combinados con etopósido con desarrollo de mucositis severa en 55% de los casos. **Conclusiones:** a pesar de que melfalán endovenoso es a la fecha el tratamiento estándar preferido para acondicionamiento en TACHP en pacientes con MM, los resultados encontrados en nuestro Servicio no son desdeñables en términos de SLP y SG.

### 401 Experiencia y resultados del TCPH en Pediatría en un hospital de tercer nivel

*MT Pompa-Garza, MA Ríos-Acosta, MG González-Villarreal*  
 UMAE No. 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el tratamiento de elección para muchas de las neoplasias onco-hematológicas y enfermedades no neoplásicas. **Objetivo:** evaluar la experiencia y resultados del programa de TCPH en Pediatría en el Hospital de Especialidades número 25 de Monterrey, México. **Material y método:** se realizó un estudio ambispectivo, observacional, y analítico de pacientes pediátricos a los cuales se les realizó TCPH entre 2002 y 2013 en el Hospital de Especialidades número 25 de Monterrey, México. Se analizaron variables como tipo de trasplante, diagnóstico de base, haplotipos, quimerismo, complicaciones, días al injerto, días de estancia hospitalaria, tipo de acondicionamiento y supervivencia, los cuales se analizaron con estadística descriptiva.



**Resultados:** se realizaron 14 TCPH alogénicos, de los cuales fueron 7 del sexo femenino y 7 masculino, edad de 6 años (rango 1 año 6 meses a 12 años). Las indicaciones para TCPH fueron 3 casos síndrome Wiskott Aldrich, 3 con anemia de Fanconi, 3 con aplasia medular grave, 1 con aplasia pura de serie roja, 1 con adrenoleucodistrofia, 2 con LMA y en 1 con inmunodeficiencia combinada severa. El promedio de injerto se presentó a los  $17 \pm 9$  días de haber realizado el TCPH. El 50% falleció y de éstos, 58% fue por la enfermedad de base y 42% por el trasplante. El otro 50% se encuentra vivo y de éstos, 71% se encuentra vivo sin enfermedad y 19% vivo con enfermedad de base. **Conclusiones:** el TCPH en Pediatría ha constituido en las últimas décadas una opción de tratamiento para un grupo cada vez mayor de padecimientos con alta mortalidad, siendo éste una modalidad terapéutica eficaz y curativa hasta en 50% de los casos en nuestro medio.

#### 414 Utilidad del trasplante autólogo de células hematopoyéticas en pacientes con LMA sin donador compatible

*CH Gutiérrez-Aguirre, F De la Garza-Salazar, XJ González-Leal, MA Herrera-Rojas, OG Cantú-Rodríguez, O González-Llano, JC Jaime-Pérez, C Mancías-Guerra, D Gómez-Almaguer*

Universidad Autónoma de Nuevo León.

**Introducción:** el esquema 7-3 es de primera elección para inducción a la remisión en leucemia mielooblástica aguda (LMA), logrando remisión en 80% de los casos; sin embargo, la supervivencia a 2 años es sólo de 20%. De acuerdo al grupo de riesgo, existen estrategias para evitar la recaída, incluyendo consolidación con dosis altas de citarabina y el trasplante alogénico de

células hematopoyéticas (alo-TCH). La utilidad del trasplante autólogo (auto-TCH) en LMA es controversial; sin embargo, puede ser una opción útil cuando se carece de donador HLA compatible. **Objetivo:** analizar la utilidad del autoTCH en pacientes con LMA que carecían de donador HLA idéntico. **Material y método:** se analizó la base de datos de pacientes que recibieron un autoTCH en el Hospital Universitario en los últimos 10 años, seleccionando los pacientes con LMA. Se definió precondicionamiento del trasplante el primer día con más de  $0.5 \times 10^9/L$  neutrófilos y más de  $20 \times 10^9/L$  plaquetas, sin soporte transfusional. Se utilizó filgrastim 10 mcg/kg/d/4 días para movilización celular. El esquema de acondicionamiento más utilizado fue busulfán 4 mg/kg/3 días. **Resultados:** se incluyeron 7 pacientes, 5 de sexo masculino, con mediana de edad de 41 años (rango: 10-59). Al momento del autoTCH, 5 pacientes se encontraban en primera remisión completa, 1 tenía enfermedad mínima positiva y 1 con leucemia promielocítica en segunda remisión. La indicación para autoTCH fue la carencia de donador HLA compatible en pacientes clasificados de alto riesgo por hiperleucocitosis al diagnóstico o sin remisión al término de la inducción, por lo que estos pacientes requirieron de consolidación con dosis altas de citarabina antes del autoTCH. Las células hematopoyéticas fueron obtenidas de sangre periférica y la mediana de células CD34+ infundidas por kilo de peso fue de  $2.5 \times 10^6$ ; todos los pacientes tuvieron recuperación hematológica con mediana de precondicionamiento de neutrófilos el día +14 y de plaquetas el día +13. La mediana de seguimiento fue de 294 días (rango: 27-1,300). Se observó recaída en 2 pacientes (29%) y la supervivencia global fue del 58%. Tres pacientes murieron, 2 por recaída el día +50 y +294

del trasplante y 1 por un proceso infeccioso el día +17 del trasplante.

**Conclusiones:** el autoTCH parece ser una opción terapéutica útil en pacientes con LMA que no cuentan con donador HLA compatible para aloTCH. Se requiere de estudios con mayor número de pacientes para corroborar los beneficios de este procedimiento.

#### 415 Comparación de esquemas para movilización de células hematopoyéticas para trasplante autólogo en pacientes con linfoma

*CH Gutiérrez-Aguirre, F De la Garza-Salazar, XJ González-Leal, O Cantú-Rodríguez, O González-Llano, JC Jaime-Pérez, C Mancías-Guerra, D Gómez-Almaguer*

Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** el tratamiento de elección en pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH) con enfermedad de alto riesgo o en recaída es el trasplante autólogo de células hematopoyéticas (autoTCH). La número de células hematopoyéticas CD34+ recolectadas (idealmente  $>2 \times 10^6/kg$ ) tiene impacto en el éxito del autoTCH. **Objetivo:** comparar la eficacia de esquemas de movilización celular con quimioterapia y sin quimioterapia. **Material y método:** se analizó de manera retrospectiva el expediente de pacientes con LH y LNH que recibieron autoTCH entre los años 2005 y 2013. Como esquema de movilización se utilizó filgrastim 10 ug/kg/día/4 días solo o combinado con quimioterapia: CFM (1.5 gr/m/d/2d), IGEV o CGV seguida de filgrastim 10 ug/kg/día/6 días. La recolección de células se clasificó como óptima ( $>5 \times 10^6$  célula/kg), subóptima ( $2-5 \times 10^6$  célula/kg) o fallida. **Resultados:** se incluyeron 50

pacientes, 26 con LH y 24 con LNH. En el grupo de LH 13 eran de sexo masculino con mediana de edad de 30.5 años (7-66). Comparando los grupos de movilización celular con quimioterapia (15 pacientes) y sin quimioterapia (11 pacientes), un procedimiento de aféresis fue suficiente en 50 y 45% de los pacientes ( $p=.038$ ), la media de células CD34+ recolectadas/kg fue de  $16.46 \times 10^6$  y  $4.31 \times 10^6$  ( $p=.016$ ), la recolección fue óptima en 66.6 y 27.2%, subóptima en 33.3 y 36.4% y fallida en 0 y 36.4% de los casos, respectivamente ( $p=.024$ ). En el grupo de LNH 12 eran de sexo masculino con mediana de edad de 47.5 años (20-66). Comparando los grupos de movilización celular con quimioterapia (6 pacientes) y sin quimioterapia (18 pacientes), un procedimiento de aféresis fue suficiente en 33 y 66% de los pacientes ( $p=.223$ ), la media de células CD34+ recolectadas/kg fue de  $2.91 \times 10^6$  y  $3.99 \times 10^6$  ( $p=.481$ ), la recolección fue óptima en 0 y 27.8%, subóptima en 66.7 y 33.3% y fallida en 33.3 y 38.9% de los casos, respectivamente ( $p=.234$ ). **Conclusiones:** en pacientes con LH los esquemas de movilización celular con quimioterapia tuvieron mayor eficacia en el número de células CD34+ recolectadas, número de aféresis requeridas y porcentaje de recolecciones exitosas respecto al esquema sin quimioterapia. En pacientes con LNH no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

#### 491 Factores asociados a complicaciones en inducción en pacientes

MG González-Villarreal, EG Leija-López, AC Sandoval-González, MT Pompa-Garza, T Muñoz-Ronquillo UMAE No. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

**Introducción:** la Leucemia Linfoblástica Aguda en pediatría

representa una de las enfermedades oncológicas más frecuentes. Uno de los factores pronóstico de la enfermedad son las complicaciones que se presentan durante la inducción a la remisión. **Objetivo:** determinar los factores asociados a complicaciones durante inducción a la remisión en pacientes pediátricos con LLA en el Noreste de México en Unidad de Alta Especialidad no.25. **Material y método:** se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, comparativo, se incluyeron pacientes con LLA en edad pediátrica en 2012 y 2013 en inducción a la remisión. Variables: edad, sexo, leucocitosis, riesgo, estado nutricional. Se dividieron en dos grupos con complicaciones y sin complicaciones, utilizando  $\chi^2$  para variables categóricas y T de Student para variables numéricas, considerando significancia estadística una  $p < 0.05$ . **Resultados:** se incluyeron 92 pacientes pediátricos con LLA que recibieron inducción a remisión en la UMAE 25; 56 (60.9%) masculinos y 36 (39.1%) femeninos; edad de presentación de 0-4 años: 42 pacientes (45.7%), 5-9 años 31 pacientes (33.7%), 10-15 años 19 (20.7%); se dividieron en 2 grupos, tomando en cuenta la presencia o no de complicaciones durante el tratamiento, 61 (66.3%) presentaron complicaciones. El factor que aumentó el riesgo de complicaciones fue los clasificados como riesgo alto (rm 2.91, ic 95% 1.02-7.76,  $p=0.02$ ). **Conclusiones:** la clasificación de alto riesgo es un factor asociado con complicaciones durante la inducción a la remisión; la edad, el conteo leucocitario y el estado nutricional no fueron estadísticamente significativos para mayor número de complicaciones.

#### 505 Factores relacionados con el número de CD34 cosechados en sangre periférica de donadores sanos

EE González-López, A Vázquez-Mellado, ER Marcos-Ramírez, PE Rivas-García, D Gómez-Almaguer Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León.

**Introducción:** el uso de células hematopoyéticas de sangre periférica para trasplante alogénico ha ido en aumento debido a que mejora los tiempos de precondicionamiento de neutrófilos y plaquetas y evita el uso de anestesia para la recolección. El día de recolección después de la estimulación con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) se determina con el porcentaje de células CD34+ en sangre periférica; no todos los centros cuentan con este método y su realización es costosa. **Objetivo:** identificar otros parámetros que correlacionen con la cantidad de CD34+ cosechados para guiar la decisión de recolección sin medir directamente CD34+ en sangre periférica. **Material y método:** se realizó un estudio retrospectivo de un solo centro, en el que se revisaron las hojas de recolección, laboratorios y antropometría de donadores sanos de células hematopoyéticas de sangre periférica entre enero de 2013 y diciembre de 2014 en el Hospital Universitario José Eleuterio González. Todos los donadores fueron estimulados con G-CSF a 10mcg/kg/día durante 4 días. Se tomó una biometría hemática por venopunción antes de la recolección. **Resultados:** se estudiaron 71 donadores sanos, de los que se encontraron 28 hombres (39%) y 43 mujeres (61%), con una edad de 39 años (3-66). Las medianas de talla y peso fueron 161 cm (100-180) y 82 kg (18-128), siendo la superficie corporal de  $1.85\text{m}^2$  (0.74-2.51) e IMC de 27 (15-44). La volemia procesada por paciente fue de 18,250mL (5,669-25,038), recolectándose 2,019 CD34/uL

(179.1-8,265.5), la mediana de CD34/kg de peso del donador fue de 6.88 (1.32-33.02). Los factores con una correlación mayor a 0.4, estadísticamente significativa, con la cantidad de CD34/uL cosechados fueron: talla ( $\rho$ : 0.29,  $p=0.012$ ), peso ( $\rho$  0.45,  $p<0.0001$ ). **Conclusiones:** ninguno de los factores antropométricos o de la biometría hemática nos permite predecir por sí solo una cosecha exitosa, ya que no se encontraron correlaciones fuertes ( $\rho>0.7$ ). Sin embargo, los valores más fuertemente asociados fueron la cuenta de monocitos, la suma de los valores absolutos de la serie blanca, sin neutrófilos y la superficie corporal del donador, en ese orden, pudiendo tomarse en cuenta, como orientación, en ausencia de una medición directa de CD34+.

#### 516 Niveles de la proteína MDR-1 (ABC-B1) en diferentes tipos de líneas celulares hematológicas

*A De la Cruz-Rosas, I Olarte-Carrillo, I Mendoza-Salas, Al García-Laguna, R Cerón-Maldonado, El Miranda-Peralta, E Rozen-Fuller, J Collazo-Jaloma, JJ Kassack-Ipiña, CO Ramos-Peñañiel, G Palmeros-Morgado, A Martínez-Tovar*  
Hospital General de México, México, DF.

**Introducción:** la superfamilia de transportadores ABC (ATP-Binding Cassette) es un grupo de proteínas transmembranales cuya función es mediar el transporte de una gran variedad de moléculas a través de las membranas celulares. Entre las subfamilias que conforman a este grupo de transportadores se encuentra la familia de proteínas ABCB, que involucra a transportadores unidireccionales y bidireccionales. Este grupo de proteínas también es llamado de multiresistencia a drogas (MDR), ya que su función es la expulsión de xenobióticos

de las células; particularmente, la proteína de multiresistencia a drogas 1 (MDR-1/ABCB1), responsable de la expulsión de fármacos, por lo que evita su acumulación en el espacio intracelular. El incremento de esta proteína en células tumorales limita la efectividad del tratamiento antineoplásico, por lo que la medición de sus niveles posiblemente permita brindar un mejor pronóstico del padecimiento.

**Objetivo:** cuantificar los niveles de la proteína MDR-1/ABCB1 en líneas celulares hematológicas mediante un ensayo de citometría de flujo y compararlos con niveles expresados en individuos sanos. **Material y método:** mediante citometría de flujo se midieron los niveles de la proteína MDR-1 en líneas celulares hematológicas: U-937 (linfoma histiocítico), Raji (linfoma de Burkitt), REH (leucemia aguda linfocítica), HL-60 (leucemia aguda promielocítica), Jurkat (leucemia aguda de células T), K-562 (eritroleucemia), RS4 (leucemia aguda linfoblástica) y MOLT-4 (leucemia aguda linfoblástica), así como en mononucleares de 10 donadores sanos. Las líneas celulares fueron cultivadas en suspensión. Los linfocitos sanos fueron obtenidos mediante venopunción, aislados por Ficoll-hypaque y cultivados en suspensión. Las células fueron fijadas con formaldehído al 3% y marcadas con un anticuerpo anti-MDR1 (UIC 2, Novus Biologicals), conjugado con PE. **Resultados:** se encontraron niveles variables de la proteína en los diferentes tipos de células analizadas, siendo K562 las que presentaron mayor expresión (aproximadamente 90%) y REH las de menores niveles (aproximadamente 15%). En linfocitos sanos se observó una expresión de 23%, similar al presentado por HL-60 y Jurkat. **Conclusiones:** los niveles de MDR-1 en los mononucleares sanos son menores, en comparación con

algunas líneas celulares, como es el caso de K562. La cuantificación de los niveles de la proteína MDR-1 en células leucémicas permitirá tener un panorama general de la respuesta al tratamiento antineoplásico, por lo que podría ayudar a dilucidar un pronóstico más específico y dirigido para el paciente. Este trabajo fue apoyado por CONACYT con el número de proyecto 162269 y 80085, así como por la Dirección de Investigación del Hospital General de México con los números de registro DIC/09/04/03/131, DIC/08/204/04/017, DIC/12/204/05/01.

#### 517 Utilidad de las células nucleadas totales de médula ósea autóloga en el tratamiento del niño con espectro autista

*L Villarreal-Martínez, MC Mancías-Guerra, O González-Llano, CM Mancías-Guerra, E Saucedo-Uribe, NR Morales-Mancillas, KL Osorno-Rodríguez, A Garza-Bedolla, GC Aguirre-Fernández, F Guzmán-Gallardo, LN Rodríguez-Romo, CH Gutiérrez-Aguirre, O Cantú-Rodríguez, D Gómez-Almaguer*  
Hospital Universitario, UANL.

**Introducción:** diversos estudios han demostrado perfusión alterada o subnormal del SNC, sobre todo en el lóbulo temporal, con una consecuente hipoxia en niños autistas. Esta hipoxia, más que dar origen una apoptosis o necrosis de neuronas del lóbulo temporal también, se ha ligado a un funcionamiento alterado debido a un metabolismo anormal. Durante la última década se ha estudiado la biología de las células progenitoras, encontrándose propiedades reparativas, regenerativas y replicativas en ellas. Su mecanismo de acción más probable es a través de la estimulación de la producción de moléculas bioactivas. **Objetivo:** evaluar una nueva opción de tratamiento que mejore

la calidad de vida del paciente con espectro autista. **Material y método:** se trata de un estudio prospectivo, no ciego, longitudinal, experimental con pacientes pediátricos entre 5 y 15 años de edad con diagnóstico de espectro autista confirmado a través del DSM-IV-TR, sin importar las terapias, diferentes a la nuestra, recibidas previamente. Después de firmar el consentimiento informado, los pacientes fueron estimulados con FEC-G por 3 días consecutivos. Se cosecharon 8mL de médula ósea/kg al día siguiente. Se obtuvo la capa de blancos, la cual se administró por vía intratecal, realizándose el procedimiento bajo sedación, y de manera ambulatoria. Se realizó el seguimiento al mes y a los 6 meses por medio de la escala de CARS. **Resultados:** se incluyeron 29 pacientes, 23 eran masculinos, con una mediana de edad de 9 años (rango 5-14). En la evaluación inicial se clasificaron como 93.3% autismo severo, 3.3% moderado y 3.3% leve, de acuerdo a la Escala CARS. Se aplicaron por vía intratecal una mediana de 3,261.6/ $\mu$ L (rango 224-9,175) de cuenta absoluta de CD34+. La viabilidad CD34 + media fue de 93.61 (DS  $\pm$  4.8). Veinte pacientes completaron el seguimiento de 1 mes, y de éstos, 4 han completado el seguimiento a 6 meses. La media del CARS inicial fue de 37.12 (DS $\pm$ 7.93), comparado con el CARS al primer mes, que fue de 34.45 (DS $\pm$ 7.10), consiguiendo una  $p=$ .002. En los pacientes que completaron el seguimiento a 6 meses se compararon la escala inicial con la de los 6 meses, obteniendo una  $p=$ .004. **Conclusiones:** la administración de células nucleadas totales autólogas de médula ósea estimulada en niños con espectro autista podría mejorar la calidad de vida del paciente, reflejándose objetivamente en el descenso de las puntuaciones en la escala de CARS. Se requieren estudios posteriores

con un mayor número de pacientes que corroboren los datos obtenidos.

### 521 Importancia del uso de biomarcadores inflamatorios en la movilización y en el desarrollo de la EICH

A Gutiérrez-Hoya,<sup>1,2</sup> AL Carbajal-Rivero,<sup>2</sup> IC Navarro-Hernández,<sup>2</sup> R López-Santiago,<sup>2</sup> J Vela-Ojeda,<sup>2,3</sup> L Montiel-Cervantes,<sup>2,3</sup> O Rodríguez-Cortés,<sup>2,4</sup> V Rosales-García,<sup>5</sup> V Paredes-Cervantes,<sup>3</sup> R Flores-Mejía,<sup>2,4</sup> M Moreno-Lafont<sup>2</sup>

<sup>1</sup> FES-Zaragoza UNAM; <sup>2</sup> Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-IPN; <sup>3</sup> Centro Médico Nacional La Raza IMSS; <sup>4</sup> Escuela Superior de Medicina-IPN; <sup>5</sup> Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN).

**Introducción:** la enfermedad injerto contra huésped (EICH) es una de las principales causas de mortalidad posterior al trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TACH) y es ocasionada por la respuesta inmune inflamatoria de las células del donador contra los tejidos del hospedero que fueron reconocidos como extraños. De manera general se designa como EICH agudo (EICHa) cuando el daño se presenta dentro de los primeros 100 días posteriores al TACH y los principales órganos involucrados son la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal. El desarrollo de esta enfermedad depende de diversas características inmunológicas del paciente y del donador al momento de la infusión. Las células con perfil inflamatorio juegan un papel central en la exacerbación de la inflamación. **Objetivo:** determinar la importancia de diferentes subpoblaciones inflamatorias y su uso como biomarcadores en la predicción de la EICH, así como en el proceso de movilización.

**Material y método:** por citometría de flujo se evaluaron muestras de 6 donadores sanos, 8 donadores movilizados con Filgrastim (G-CSF) y 18 pacientes sometidos a TACH. **Resultados:** observamos que la movilización induce aumento en el porcentaje de células con perfil Tc1. **Conclusiones:** nuestros hallazgos indican que los perfiles Tc1 y Tc17 son vitales en el desarrollo de EICH y estas determinaciones se pueden utilizar como biomarcadores en el monitoreo y control de la enfermedad. También indican la necesidad de determinar el estado de activación de las células infundidas en el paciente, para evitar un desarrollo de EICH temprano.

### 538 Identificación de infecciones bacterianas en paciente con mieloma múltiple (MM) en la fase preinjerto de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TAUCPH)

BL Acosta-Maldonado, MA Alfaro, JM Velázquez-Figueroa, LM Saldaña-Valero, S Rivas-Vera  
 Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

**Introducción:** el TAUCPH es el tratamiento de consolidación estándar de primera línea para pacientes con MM menores de 65 años. El riesgo de complicaciones infecciosas en el periodo preinjerto se debe al daño mucocutáneo por alteraciones de barreras naturales y neutropenia. El origen de la infección se identifica en 20-30% de los episodios de neutropenia-febril. En la mayoría, la única evidencia es la bacteremia que se logra documentar en 10-25% de los pacientes. **Objetivo:** identificar bacterias causantes, sitios de infección y su influencia sobre la evolución de la enfermedad en pacientes con MM sometidos a TAUCPH. **Material y método:** estudio retrospectivo. Se incluye-



ron pacientes con MM sometidos a consolidación con TAUCPH de enero-2003 a diciembre 2013, en el Instituto Nacional de Cancerología. El régimen de acondicionamiento fue melfalán 200 mg/m<sup>2</sup>. Las características de la enfermedad y su relación con la respuesta al tratamiento fueron analizadas con prueba Pearson. **Resultados:** 62 pacientes (30 varones/32 mujeres), 29 (47%) recibieron segundo trasplante. Edad mediana: 50 años (31-66). Casi la mitad (42%) presentaba al menos una comorbilidad; 35 pacientes recibieron profilaxis antimicrobiana con quinolonas; sólo 10 cursaron con fiebre. Se identificaron 37 episodios febriles, 24 (39%) durante el 1er trasplante y 13 (21%) en el segundo; se logró aislar el germen en 17/62 casos en el primero y 3/29 en el 2º 82% de los pacientes febriles no presentó cuadro clínico de infección. El tubo digestivo fue el sitio más frecuente de sintomatología (11%). Dos pacientes presentaron infección respiratoria, sólo en un caso se documentó infección urinaria. Los cultivos fueron positivos en 17 casos (27.4%). El hemocultivo en 27.4% (17 pacientes) y de éstos, 9 (14.5%) se encontraron asociados a catéter y el urocultivo en un caso. La gran mayoría (72.2%) de las infecciones documentadas fueron secundarias a bacterias grampositivas y 28.6% a gramnegativas. Se aisló *Staphylococcus epidermidis* en 9 (50%) pacientes, seis, oxaciclino resistente. No se encontró diferencia en: días de hospitalización (22), mortalidad, supervivencia por tipo de germen, sitio de infección o documentación de la infección en pacientes con y sin fiebre. No se encontró ninguna muerte aso-

ciada a infección. **Conclusiones:** los resultados corroboran la dificultad para documentar el germen causal en pacientes febriles. En nuestra población, la mayoría de las infecciones fue causada por bacterias grampositivas, ninguna fue fatal ni influyó en la evolución ni respuesta al tratamiento, a pesar de que se identificaron bacterias en 20 episodios febriles. El TauCPH en pacientes con MM es un procedimiento seguro sin mortalidad asociada a infecciones.

#### 586 Impacto de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con linfoma no Hodgkin

MA Alfaro, BL Acosta-Maldonado, VValencia-Carlo, LMValero-Saldaña Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

**Introducción:** se ha demostrado que el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TauCPH) mejora la supervivencia en linfoma no Hodgkin (LNH) agresivos, enfermedad refractaria o en recaída. El beneficio es variable, dependiendo de múltiples factores; reportándose supervivencias globales (SG) entre 37-55% a 5 años. **Objetivo:** describir las características clínicas, respuesta e impacto en SG del TauCPH en pacientes con LNH. **Material y método:** estudio retrospectivo. Se evaluó a 51 pacientes con diagnóstico de LNH que recibieron TauCPH de forma consecutiva de enero de 2006 a diciembre de 2013 en el Instituto Nacional de Cancerología. Las características de la enfermedad y su relación con la respuesta al tratamiento fueron analizadas con prueba Pearson. Las curvas de

supervivencia se analizaron con el método de Kaplan-Meier y comparadas con prueba de Log Rank. **Resultados:** se evaluó a 51 pacientes, 30 hombres y 21 mujeres. La mediana de edad al trasplante fue de 42 años (rango 16-72). EL LNH más frecuente fue linfoma difuso de células grandes B 35.3% (18), LNH anaplásico 13.7% (7) y LNH linfoblástico 13.7% (7). El 70.6% fue LNH de células B vs 29.4% de células T. Al diagnóstico, el 84.3% (43) tuvo EC III-IV, 70.6% presentó síntomas B y 35.3% presentó enfermedad voluminosa. El 78.5% de los pacientes había recibido 2 o más líneas de tratamiento. El 74.5% (38) ingresó a TauCPH con respuesta completa y 25.5% (13) con respuesta parcial. De los pacientes con RC previa al TauCPH, el 78.4% (29) mantuvo la RC, el 21.6% (8) tuvo progresión o recaída. De los pacientes con RP previo a TauCPH el 16.7% (2) alcanzó RC, 33.3% (4) mantuvo la RP y 50% (6) tuvo progresión o recaída (p=001). La RG posTauCPH fue de 68.6% (35). El 21.6% (11) falleció, la mortalidad relacionada al procedimiento fue de 2% (1). La supervivencia global 5 años es de 74%, la mediana de supervivencia fue de 95.6 meses. En el estudio multivariado no se encontró significancia estadística para SG, RG ni recaída. **Conclusiones:** el TauCPH es un procedimiento seguro, mejora el control de la enfermedad con una SG similar a la reportada en otras series. El estado de la enfermedad previo a TauCPH influye de forma significativa en la respuesta obtenida posterior al procedimiento; sin embargo, es necesario realizar estudios para detectar los factores que influyen en la pérdida de la respuesta postTCPH.

# Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. El texto debe enviarse por correo electrónico a la atención del Editor: [gruiz1@clinaruiz.com](mailto:gruiz1@clinaruiz.com).
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, adscripciones, dirección para envío de correspondencia al editor
3. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los casos *clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán 15 hojas.  
Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números en superíndice.
4. Todo el material gráfico (cuadros, figuras y fotografías) deberá ser de calidad (nitidez y enfoque) para que su reproducción sea excelente. Se recomienda incluir todo tipo de ilustración en seguida de las referencias bibliográficas.
5. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo del texto.
6. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
7. Tipo de artículos: la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
8. Resumen no mayor de 250 palabras, y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resulta dos y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. En seguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
9. Abstract. Es una traducción correcta del resumen al inglés.
10. Texto. Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
  - a) Introducción. Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
  - b) Material y método. Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente

modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) Resultados. Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resume las observaciones importantes.
- d) Discusión. Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.
- e) Referencias. Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará *Suppl X* entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:226-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma: Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

11. Transmisión de los derechos de autor. Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

**Revista de Hematología** se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido. Los artículos y toda correspondencia relacionada con esta publicación pueden dirigirse al e-mail: [gruiz1@clinaruiz.com](mailto:gruiz1@clinaruiz.com)

# Author requirements

Manuscripts should be made following recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (N Engl J Med 1997;336:309-15) and adjusted to the following guidelines:

1. The document printed in letter size (21 × 27 cm) sheets must be delivered, using double-spacing, along with its with corresponding computer disk data and indicating the article's title on the label, leading author's name and computer program with version. (e.g., Estrogen and climaterium. Guillermo Martínez. Word 6.0).  
Sections are ordered in the following form: page title, structured abstract, summary, introduction, materials and methods, results, discussion, references, tables and captions.
3. The maximum extension of originals will be 15 pages, for clinical cases 8 pages, and four for figures or tables. Reviews will not exceed 15 pages.  
The first page will contain the full title of the article, not exceeding 85 characters, the names of the authors, services or departments and institution(s) they belong to and the leading author's address. If all the authors belong to different services of the same institution, their name will be mentioned only once at the end. Authors identification should be done superscript Arabic numbers.
4. For identification, each page of the article should have, on the upper left corner, the initial of the name and last name of the leading author, and on the upper right corner, the consecutive page number.
5. All graphic material should be sent in slides, black-and-white, sharp and clearly defined. In the slide frame write in ink the code word to identify the article, the figure number, last name of the leading author and with an arrow the top part of the figure will be marked. If the slide includes material formerly published, it should come with the written authorization of the copyright holder.
6. Graphs, drawings and other illustrations should be professionally drawn or made by computer and attached in the same disk the text writing is, on the label written the program used.
7. Tables (and non-charts) should be numbered with Arabic numbers. Each should have a brief title; the footnotes will include explanatory notes to clarify abbreviations poorly known. Do not use horizontal or vertical inner lines. All tables should be quoted in the text.
8. Type of articles: the journal publishes original articles in the area of clinical or laboratory research, editorials, review articles, biotechnology, case communications and letters to the editor. Articles are received in Spanish and English languages.
9. Summary. The second page will include a summary, no longer than 250 words and will be structured in background, materials and methods, results and conclusions. Following this structure, purposes, basic proceedings, methodology, main outcomes (hard data and statistical significance), and most relevant conclusions. At the end of the summary there will be 3 to 10 keywords or sentences. Following this, an abstract written in English will be provided.
10. Abstract. This is the right translation of the summary to English.
11. Text. Text should contain introduction, materials and methods, results and discussion, if this is an experimental or observational article. Other articles, like case communications, review articles and editorials will not use this format.
  - a) Introduction. Briefly express the purpose of the article. Summarize the logic grounds of the study or observation. Quote only strictly pertinent references, without making a extensive review of the topic. Do not include data or conclusions of the job you are making known.
  - b) Materials and methods. Describe clearly in the selection the way you selected the observed subjects or those who participated in the experiments (patients or laboratory animals, including controls). Identify methods, devices (name and address of the manufacturer in parentheses) and detailed procedures for others to reproduce the results. Briefly explain formerly published methods which are not widely known, describe new or substantially modified methods, manifesting the reasons why you used them and assessing their limitations. Identify every single medication and chemical product used, with generic name, dose and route of administration.
  - c) Results. Present them following in a logical sequence. Do not repeat data from tables or figures within the text; just emphasize or summarize the pertinent observations.
  - d) Discussion. Emphasize new and important aspects of the study. Do not repeat details in the data or other information previously mentioned in other sections. Explain the meaning of the results and their limitations, including their consequences for future research. Establish the connection of the conclusions with the study objectives and refrain from making general statements and making conclusions without support. Suggest a new hypothesis when it is justified.
  - e) References. Number the references consecutively following the appearance order in the text (identify the references within the text with superscript numbers without parentheses). When the text needs punctuation, the reference will be annotated after the pertinent signs. To refer the name of a journal use abbreviations listed every year in the January number of the Index Medicus. The term "personal communication" should not be used. On the other hand, it is allowed to use the expression "in press" when it refers to an already accepted text by some journal, but when the information comes from texts sent to a journal which has not accepted it yet, it should be referred to as "non-published observations". All authors should be mentioned when there are six or less, when there are more, add the words and cols. (in the case of national authors) or et al. (if foreigners). If the cited article is located in a supplement, add suppl X between the volume and the initial page.  
In the case of a journal, bibliographic citations will be ordered in this way:  
Torres BG, García RE, Robles DG et al. Late complications of diabetes mellitus of pancreatic origin. Rev Gastroenterol Mex 1992; 57:226-229.  
In the case of books or monographs, reference will be:  
Hernández RF. Anatomy manual. 2nd edition. Mexico: Méndez Cervantes, 1991; 120-129.  
In the case of a book chapter, indicate the author(s) in the chapter, the name of the chapter, city of the publishing house, the book's editor, year and pages.
12. Transfer-of-copyright. Along with the manuscript, deliver a letter signed by all the authors, with the following paragraph: "The undersigned author(s) transfer all copyrights to the journal, which will be the holder of all submitted material for publication". This transfer will be valid only in the case that the journal publishes the paper. No material can be reproduced without the journal's authorization.
13. We recommend to include citations from Mexican or Latin American authors in the bibliographic references.

**Hematologia** reserves the right to make changes or include modifications in the study in order of better understanding of such, without modifying its content. Articles and all mailing relating with this publication should be addressed to the following e-mail: [zg Ruiz1@clinicaruz.com](mailto:zg Ruiz1@clinicaruz.com)







# Revlimid<sup>®</sup>

(lenalidomida) cápsulas

## Eficacia

- **Tiempo total hasta la progresión y tasa de respuesta global** significativamente mayor versus dexametasona, en monoterapia (**más de 13 meses y 60%, respectivamente**).<sup>1</sup>
- Proporciona una respuesta duradera (**mediana de la duración de la respuesta: 15.8 meses**).<sup>1</sup>

## Postalidomida

- **Superior a dexametasona en monoterapia, sin considerar la exposición previa a talidomida**.<sup>2</sup>
- Proporciona beneficios sustanciales entre todos los grupos expuestos a talidomida, incluyendo aquellos con recaída o refractarios a talidomida.<sup>2</sup>

## 1ª recaída

- **Mejora de manera significativa el tiempo total hasta la progresión y la supervivencia global** usada en la primera recaída vs. líneas posteriores de terapia.

## Seguridad y tolerabilidad

- La neutropenia fue el evento adverso grado  $\geq 3$  más frecuente<sup>4</sup>, el cual puede ser manejado clínicamente con ajuste de dosis.<sup>5</sup>
- **No está asociado con neuropatía periférica causada por talidomida o bortezomib**.<sup>5-8</sup>

<sup>1</sup> Dimopoulos MA et al. *Leukemia* 2009;23:2147-2152. <sup>2</sup> Wang M et al. *Blood* 2008;112:4445-4551. <sup>3</sup> Stadtmauer, EA et al. *Eur J Haematol* 2009;82:426-432. <sup>4</sup> Weber DM et al. *N Engl J Med* 2007;357:2133-2142. <sup>5</sup> Revlimid Product Information, 14 August 2012. <sup>6</sup> Thalomid Product Information, 05 November 2012. <sup>7</sup> Richardson PG et al. *N Engl J Med* 2005;352:2487-2498. <sup>8</sup> Dimopoulos M et al. *N Engl J Med* 2007;357:2123-2132.

