

EDITORIAL

- 1 **El trasplante de médula ósea, el premio Nobel y la muerte del Dr. Edward Donnall Thomas**
Guillermo J. Ruiz-Argüelles, David Gómez-Almaguer

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 3 **Rompiendo otro dogma: Los trasplantes hematopoyéticos pueden hacerse exitosamente en pacientes mayores de 60 años de edad: Experiencia de 20 años en una sola institución**
Sara Velázquez-Sánchez-De-Cima, Gabriela Zamora-Ortiz, Guillermo J. Ruiz-Delgado, Guillermo J. Ruiz-Argüelles
- 9 **Correlación entre la edad y la cifra de leucocitos al diagnóstico de leucemia aguda**
Shelly Ramírez-Duarte, Adrián Santoyo-Sánchez, Juan Collazo-Jaloma, Isabel Salinas-Meritú, Ismael Díaz-Estrada, Carlos Martínez-Murillo, Christian Ramos-Peñañiel
- 15 **Análisis del tratamiento de inducción a la remisión con 7+3+7E o con dosis intermedias de citarabina en pacientes adultos ≤ 55 años con leucemia mieloide aguda. Reporte preliminar**
Erick Crespo-Solis, Adriana Rosas-López, Mauricio Vera-Zertuche
- 21 **Monofosfato de fludarabina como primera línea en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos crónicos. Estudio multicéntrico, Uruguay 1997-2012**
José Ernesto Novoa, Beatriz Beñaran, Ana Luz Rojo, Algenor Cuña, Nilsa Iriondo, Hugo Calvo, Marta Rivero, Antonio Cabrera, Carlos Martínez-Colette, Matías Pevet, Álvaro Luongo, Silvia Brignoni, Rubén Caride, Roberto De-Bellis

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 26 **Inhibición de JAK-2: su empleo en mielofibrosis y lecciones iniciales aprendidas de la experiencia mexicana**
Holly L. Geyer, Raoul Tibes, Ruben A. Mesa

CASOS CLÍNICOS

- 37 **Osteonecrosis mandibular asociada con bisfosfonatos. Tratamiento efectivo en un paciente con mieloma múltiple**
Raquel de los A. Recio-Martínez, Luis G. Ramón-Rodríguez, Adys Gutiérrez-Díaz, Lissete Izquierdo-Cano
- 43 **Un caso de urticaria pigmentosa identificado por mutación concordante, con revisión de la bibliografía**
Alberto Palacios-Boix, Javier Garcés-Eisele

VOCES DE MÉDICOS

- 47 **Nuestra guerra en contra del cáncer: un enfoque darwinista de nuestro enemigo**
Christian Omar Ramos-Peñañiel, Adolfo Martínez-Tovar, Irma Olarte-Carrillo, Juan Collazo-Jaloma
- 51 **Un 23 de febrero en España: dieciocho horas de angustia**
José Alberto González Valdés

CARTAS AL EDITOR

- 54 **Más sobre la lealtad en Medicina**
55 **Reflexiones sobre cómo reflexionar más**



Revista de Hematología

Volumen 14, enero-marzo, 2013

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

Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH

SECRETARIA

Aurora DE-LA-PEÑA-DÍAZ

TESORERA

Adolfina BERGES-GARCÍA

VOCAL DE ACTIVIDADES CIENTÍFICAS

Gabriela CESARMAN-MAUS

VOCAL DE ADMISIÓN

Ignacio AGUIRRE-AGUIRRE

Revista de Hematología es una publicación trimestral, órgano oficial de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, AC, calle San Francisco 1626-406, colonia Del Valle, México 03100, DF. Teléfono: (55) 55 241112. sitio web: <http://amehac.org>. Registros de título y licitud de contenido, en trámite. Editada, producida y comercializada por: Edición y Farmacia, SA de CV (Grupo Nieto Editores), Calle José Martí Núm. 55, colonia Escandón, México 11800, DF. Teléfono: (55) 56782811. www.nietoeditores.com.mx. Ventas: Georgina González T y Alejandra Nieto S. Diseño y formación: Elidé Morales R. Toda la correspondencia relacionada con el contenido editorial debe dirigirse al editor: Dr. Guillermo J RUIZ-ARGÜELLES, 8B Sur 3710 - Puebla 72530, Pue. Correo electrónico: gruiz1@clinicaruiz.com. Impresa en México.

CONTENIDO

EDITORIAL

- 1 El trasplante de médula ósea, el premio Nobel y la muerte del Dr. Edward Donnall Thomas
Guillermo J. Ruiz-Argüelles, David Gómez-Almaguer

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 3 Rompiendo otro dogma: Los trasplantes hematopoyéticos pueden hacerse exitosamente en pacientes mayores de 60 años de edad: Experiencia de 20 años en una sola institución
Sara Velázquez-Sánchez-De-Cima, Gabriela Zamora-Ortiz, Guillermo J. Ruiz-Delgado, Guillermo J. Ruiz-Argüelles
- 9 Correlación entre la edad y la cifra de leucocitos al diagnóstico de leucemia aguda
Shelly Ramírez-Duarte, Adrián Santoyo-Sánchez, Juan Collazo-Jaloma, Isabel Salinas-Meritú, Ismael Díaz-Estrada, Carlos Martínez-Murillo, Christian Ramos-Peñañiel
- 15 Análisis del tratamiento de inducción a la remisión con 7+3+7E o con dosis intermedias de citarabina en pacientes adultos ≤ 55 años con leucemia mieloide aguda. Reporte preliminar
Erick Crespo-Solis, Adriana Rosas-López, Mauricio Vera-Zertuche
- 21 Monofosfato de fludarabina como primera línea en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos crónicos. Estudio multicéntrico, Uruguay 1997-2012
José Ernesto Novoa, Beatriz Beñaran, Ana Luz Rojo, Algenor Cuña, Nilsa Iriando, Hugo Calvo, Marta Rivero, Antonio Cabrera, Carlos Martínez-Colette, Matías Pevet, Álvaro Luongo, Silvia Brignoni, Rubén Caride, Roberto De-Bellis

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 26 Inhibición de JAK-2: su empleo en mielofibrosis y lecciones iniciales de la experiencia mexicana
Holly L. Geyer, Raoul Tibes, Ruben A. Mesa

CASOS CLÍNICOS

- 37 Osteonecrosis mandibular asociada con bisfosfonatos. Tratamiento efectivo en un paciente con mieloma múltiple
Raquel de los A. Recio-Martínez, Luis G. Ramón-Rodríguez, Adys Gutiérrez-Díaz, Lisette Izquierdo-Cano
- 43 Un caso de urticaria pigmentosa identificado por mutación concordante, con revisión de la bibliografía
Alberto Palacios-Boix, Javier Garcés-Eisele

CONTENTS

EDITORIAL

- 1 Bone marrow transplantation, the Nobel Prize and the death of Dr. E. Donnall Thomas
Guillermo J. Ruiz-Argüelles, David Gómez-Almaguer

ORIGINAL ARTICLES

- 3 Breaking another dogma: Successful hematopoietic stem cell transplantation in patients over 60 years of age: A single institution's, 20-year experience
Sara Velázquez-Sánchez-De-Cima, Gabriela Zamora-Ortiz, Guillermo J. Ruiz-Delgado, Guillermo J. Ruiz-Argüelles
- 9 Correlation between age and white blood cell count at diagnosis in patients with acute leukemia
Shelly Ramírez-Duarte, Adrián Santoyo-Sánchez, Juan Collazo-Jaloma, Isabel Salinas-Meritú, Ismael Díaz-Estrada, Carlos Martínez-Murillo, Christian Ramos-Peñañiel
- 15 Induction remission chemotherapy 7+3+7E or intermediate-dose cytarabine in adult patients with acute myeloid leukemia: a preliminar report
Erick Crespo-Solis, Adriana Rosas-López, Mauricio Vera-Zertuche
- 21 Fludarabine monophosphate as first-line treatment in chronic lymphoproliferative disorders. Multicenter study. Uruguay 1997-2012
José Ernesto Novoa, Beatriz Beñaran, Ana Luz Rojo, Algenor Cuña, Nilsa Iriando, Hugo Calvo, Marta Rivero, Antonio Cabrera, Carlos Martínez-Colette, Matías Pevet, Álvaro Luongo, Silvia Brignoni, Rubén Caride, Roberto De-Bellis

REVIEW ARTICLES

- 26 JAK-2 Inhibition: Current Roles in Myelofibrosis and Initial Lessons Learned from Mexico
Holly L. Geyer, Raoul Tibes, Ruben A. Mesa

CLINICAL CASE

- 37 Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw successful treatment in a patient with multiple myeloma
Raquel de los A. Recio-Martínez, Luis G. Ramón-Rodríguez, Adys Gutiérrez-Díaz, Lisette Izquierdo-Cano
- 43 Urticaria pigmentosa demonstrated by matching mutation. Case report and review of the medical literature
Alberto Palacios-Boix, Javier Garcés-Eisele

VOCES DE MÉDICOS

- 47 **Nuestra guerra en contra del cáncer: un enfoque darwinista de nuestro enemigo**
Christian Omar Ramos-Peñañiel, Adolfo Martínez-Tovar, Irma Olarte-Carrillo, Juan Collazo-Jaloma
- 51 **Un 23 de febrero en España: dieciocho horas de angustia**
José Alberto González Valdés

CARTAS AL EDITOR

- 54 **Más sobre la lealtad en Medicina**
- 55 **Reflexiones sobre cómo reflexionar más**

VOICES OF DOCTORS AND PATIENTS

- 47 **Our war against cancer: A Darwinian approach**
Christian Omar Ramos-Peñañiel, Adolfo Martínez-Tovar, Irma Olarte-Carrillo, Juan Collazo-Jaloma
- 51 **On February 23 in Spain: eighteen hours of distress**
José Alberto González Valdés

LETTERS OF EDITOR

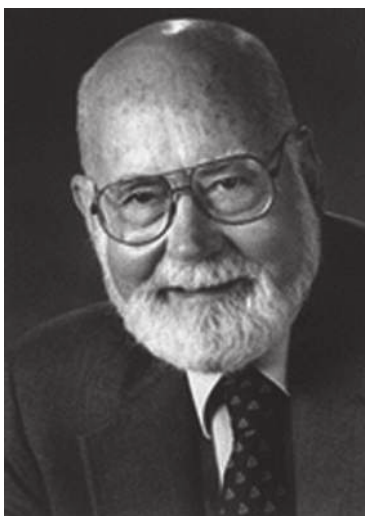
- 54 **More on loyalty in Medicine**
- 55 **Reflections about how to think more**

El trasplante de médula ósea, el premio Nobel y la muerte del Dr. Edward Donnall Thomas

Guillermo J. Ruiz-Argüelles,¹ David Gómez-Almaguer²

Una madrugada de otoño de 1990, un reportero despertó al Dr. Edward Donnall Thomas para darle una noticia y entrevistarle. Cuando su esposa Dorothy (Dottie) lo escuchó hablando sobre trasplantes, le preguntó qué hacía dando una entrevista a esas horas. Don le respondió: “Ganamos el Premio Nobel”. El uso del plural fue deliberado. Aunque el nombre de Dottie no apareció en el premio que ganaron Murray y Thomas, éste dijo que su esposa, sus colegas, colaboradores y pacientes lo habían ayudado a obtenerlo. Humilde, explicó que no había sido un esfuerzo individual, sino colectivo. Aunque tenía algunas necesidades económicas, como cambiar su vieja *pick up* Datsun, donó íntegros los 350,000 dólares que recibió del Premio Nobel al Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC), donde trabajó por décadas.

El pasado 20 de octubre falleció el Dr. Thomas, pionero del trasplante de células hematopoyéticas. Nacido en Mart, Texas, el 15 de marzo de 1920, el Dr. Thomas fue hijo de Edward E. Thomas, médico rural y de Angie Hill Donnall Thomas, profesora.



El Dr. Thomas hizo el primer trasplante de células de médula ósea en 1956, antes de que se conocieran los antígenos leucocitarios HLA. El rechazo de las células trasplantadas dio lugar a estudios que mostraron que era necesaria la compatibilidad de los antígenos leucocitarios para lograr un injerto duradero. En 1969 el Dr. Thomas hizo el primer trasplante exitoso entre donador y receptor que no fueran gemelos idénticos. En 1988 fue nombrado presidente de la American Society of Hematology.

En 1990 fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina, compartiendo este honor con el Dr. Joseph E. Murray, pionero en el área del trasplante de riñón. Tanto el Dr. Thomas como el Dr. Murray habían sido compañeros de internado en el Boston's Brigham and Women's Hospital y ambos consiguieron resolver el inconveniente que había impedido el éxito de los trasplantes de órganos entre seres humanos, es decir, las reacciones de rechazo. El Dr. Thomas investigó numerosos fármacos inmunosupresores y descubrió la eficacia del metotrexato en la prevención del rechazo y de la enfermedad de injerto contra huésped; se jubiló en 1989. El mismo año en que el Dr. Thomas obtuvo el Premio Nobel, Octavio Paz, escritor mexicano, también recibió esta distinción sobresaliente.

En abril 1994 el Dr. Thomas vino al XXV Congreso Mundial de Hematología que se celebró en Cancún, México, ahí ofreció una de las conferencias magistrales. En esas mismas fechas fue nombrado Miembro Honorario de la Academia Nacional de Medicina de México, siendo entonces su presidente el Dr. Carlos Campillo. El Dr.

¹ Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. Clínica Ruiz. Puebla, Pue.

² Hospital Universitario de Nuevo León. Monterrey NL.

Correspondencia: gruiz1@clinicaruiz.com

Este artículo debe citarse como: Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D. El trasplante de médula ósea, el premio Nobel y la muerte del Dr. Edward Donnall Thomas. Rev Hematol Mex 2013;14:1-2.

www.nietoeditores.com.mx

Ricardo Sosa Sánchez, hematólogo mexicano recientemente fallecido, fue el primer alumno mexicano del Dr. Thomas en el FHCRC y a su regreso a México hizo el primer trasplante de células hematopoyéticas en el país, en 1980, poniendo en práctica los conocimientos que había adquirido en el FHCRC, bajo la tutela del Dr. Thomas.

Los trabajos del Dr. Thomas sentaron las bases para la práctica, hoy rutinaria, de los trasplantes de células hematopoyéticas alogénicas, los que han permitido salvar

muchas vidas de pacientes con leucemias y otras enfermedades hematológicas en las que el reemplazo del tejido hematopoyético puede ser curativo.

El mismo Dr. Thomas dijo: “Hubo un tiempo en el que un diagnóstico de leucemia era una sentencia de muerte. Las probabilidades de sobrevivir eran casi nulas”. Estos tiempos han cambiado y buena parte de los cambios se han apoyado en los trabajos del Dr. E. D. Thomas. Descanse en paz.

Breaking another dogma: Successful hematopoietic stem cell transplantation in patients over 60 years of age: A single institution's, 20-year experience

Sara Velázquez-Sánchez-de-Cima,^{1,2} Gabriela Zamora-Ortiz,^{1,3} Guillermo J Ruiz-Delgado^{1,2,4}
Guillermo J Ruiz-Argüelles^{1,4}

RESUMEN

Dado que el trasplante de células hematopoyéticas es un procedimiento que tiene un riesgo alto de morbilidad y mortalidad en sujetos mayores, muchas instituciones se niegan a trasplantar pacientes mayores de 50 o 55 años. Con el advenimiento de mejores medidas de apoyo para efectuar trasplantes hematopoyéticos en sujetos mayores, se ha observado una tendencia a trasplantar a pacientes mayores; sin embargo, la edad sigue siendo una barrera para el éxito del trasplante hematopoyético. En una sola institución y en un periodo de 20 años se efectuaron 284 trasplantes de células hematopoyéticas (130 trasplantes autólogos y 154 trasplantes alogénicos), empleando los métodos de acondicionamiento "mexicanos". En los pacientes autotrasplantados mayores (n = 30) o menores (n = 100) de 60 años de edad, la supervivencia global fue de 67% a 180 meses y de 58% a 229 meses, respectivamente (p NS), en tanto que la mediana de supervivencia global no ha sido alcanzada en ninguno de los grupos, fueron mayores de 180 y 229 meses, respectivamente (p NS). En los pacientes a quienes se realizaron alotrasplantes mayores (n = 8) o menores (n=146), las supervivencias globales fueron de 50% a 138 meses y 38% a 155 meses, respectivamente (p NS), en tanto que las medianas de supervivencia global fueron de 60 y 20 meses, respectivamente (p NS). Luego de trasplantar a 38 sujetos mayores de 60 años con nuestros métodos simplificados para llevar a cabo estos procedimientos, concluimos que los resultados a largo plazo no son distintos de los obtenidos con los mismos métodos en sujetos menores de 60 años de edad.

Palabras clave: trasplante de células hematopoyéticas, pacientes mayores, edad.

ABSTRACT

Being hematopoietic stem cell transplantation a procedure with a higher risk of morbidity and mortality in older patients, many institutions place a limit of 50 to 55 years for HSCT. With better supportive care the ability to perform transplants successfully in older patients has steadily improved; however, age continues to have a significant impact. In a single institution along a 20-year period, 284 patients were grafted (130 autografts and 154 allografts). In autografted patients above (n = 30) or below (n = 100) 60 years of age, the overall survival (OS) was 67% at 180 months and 58% at 229 months respectively, whereas the median OS has not been reached in any groups, being above 180 and 229 months respectively (p NS), whereas in allografts, in patients above (n = 8) or below (n = 146) 60 years of age, the OS was 50% at 138 months and 38% at 155 months respectively, whereas the median OS was 60 and 20 months respectively (p NS). We conclude that grafting 38 individuals aged 60 years or more (30 autografts and 8 allografts), we have found that the long term-results are similar to those obtained in individuals younger than 60 years.

Key words: BMT, allograft, autograft, age.

¹ Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla.
² Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla.
³ Universidad de las Américas Puebla.
⁴ Laboratorios Clínicos de Puebla.

Correspondence: Guillermo J. Ruiz-Argüelles MD, FACP, FRCP (Glasg). General Director, Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. 8B Sur 3710. Puebla 72530, Puebla. México. Email: grui1@clinaruiz.com

Received: December 2012. Accepted: January 2013.

This article should be cited as: Velázquez-Sánchez-De-Cima S, Zamora-Ortiz G, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ. Breaking another dogma: Successful hematopoietic stem cell transplantation in patients over 60 years of age: A single institution's, 20-year experience. Rev Hematol Mex 2013;14:1-8.

www.nietoeditores.com.mx

A number of factors have been identified that consistently impact results obtained following treatment with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). These factors include disease status at transplantation, type of donor, recipients' age and comorbid medical conditions. Since HSCT has been considered as a procedure with a higher risk of morbidity and mortality in older patients, many institutions place a limit of 50 to 55 years for HSCT. Consequently, older patients may not be offered potentially curative treatment for a variety of diseases.¹ With better supportive care the ability to perform transplants successfully in older patients has steadily improved; however, age continues to have a significant impact. A worsening in outcome has been observed with advancing age, which is most apparent for patients older than 60 years of age. The reasons for this effect are complex and include overall condition, comorbid medical issues, potential differences in disease characteristics, and ability to tolerate the rigors of allogeneic transplantation.² In allogeneic HSCT, the introduction of reduced-intensity conditioning (RIC) has allowed the transplantation of older individuals, whereas following autologous HSCT there is less impact of age and successful transplantations can be performed for patients even older than 60 years of age.²

The widespread practice of HSCT faces several problems in the world, derived mainly from the high costs of the procedure when conducted using traditional methods. In order to cope with this problem, we have implemented in México procedures to make HSCT, both autologous and allogeneic, more affordable to patients living in our country and in other developing countries.³ The simplification of these procedures has resulted in an increased number of patients both autografted and allografted in México. In the case of autografts, the changes have relied on the use of non-frozen autologous peripheral blood stem cells and short conditioning schedules delivered as outpatients, whereas in the case of allografts, changes have relied mainly in conducting the allografts fully on an outpatient basis and employing RIC conditioning preparative schedules.³

MATERIAL AND METHODS

a) Patients:

Data were analysed from all patients who underwent HSCT in the Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla of the Clínica Ruiz between May 1993 and October

2012. Patients were stratified according to age at the time of transplantation: Above or below 60 years. Comorbidity was analyzed according to Charlson et al.⁴

b) Auto HSCT:

The peripheral blood stem cell (PBSC) mobilization schedule was begun at least 30 days after the last dose of chemotherapy. Subcutaneous G-CSF (10 µg/kg/day/5 days) was given for mobilization of stem cells. Using either a peripheral vein or a Majurkar-type subclavian catheter, the apheresis procedures were performed on days -3, -2 and -1, using a Haemonetics V-50 PLUS machine (Haemonetics Corporation, Braintree MA) or a Baxter C-3000 PLUS machine (Baxter Healthcare, Deerfield IL), and the Spin-Nebraska protocol.⁵ The apheresis objective was to reach at least 1×10^6 viable CD34+ cells/kg. Intravenous melphalan, 200 mg/m² in a single I.V. dose was used on day -1 in all patients. Ondansetron (8 mg i.v. every 12 h after chemotherapy), ciprofloxacin (250 mg bid) and fluconazole (200 mg bid) were used in all patients. Antibiotics and antimycotics were used until granulocytes were greater than $0.5 \times 10^9/L$. All patients had daily laboratory workup and clinical studies. The products of the apheresis and 1 ml aliquots were kept in ACD-A (Baxter Healthcare, Deerfield IL) at 4°C, in 300 mL transfer packs (Baxter Healthcare, Deerfield IL) composed of gas impermeable, polyvinyl chloride plastic film for up to 72 hours. Enumeration of the total white mononuclear cells (MNC) and CD34 positive cells was done by flow-cytometry⁶ in an EPICS Elite ESP apparatus (Coulter Electronics, Hialeah, FL), using for the latter subpopulation the anti-CD34 monoclonal antibody HPCA-2 (Becton Dickinson, San José CA), gating in propidium iodide-excluding CD45 (+) MNC population according to forward and 90° angle light scattering. Additional viability studies of the MNC used propidium iodide exclusion and anti-cell antibodies on a flow cytometer. No purging procedures were performed. The apheresis products obtained on days -3, -2 and -1 were reinfused to the patients on days 0, +1 and +2 respectively after keeping them in the conventional blood bank refrigerator.

c) Allo-HSCT:

The "Mexican method" of RIC was used in all patients.⁷ A Karnofsky score of 100% was required to conduct the allograft. In all instances, the donor was a sibling with

compatible (5/6) or identical (6/6) HLA. The study protocol was approved by the Institutional Review Board and the Ethics Committee of the institution. Written consent was obtained from all patients. Subcutaneous G-CSF (10 µg/kg/day) was given to the sibling donors on days -5 to +2, and one to three aphaeresis procedures were planned for days 0, +1 and +2 by means of a Haemonetics V-50 PLUS machine (Haemonetics Corporation, Braintree, MA), a Baxter C-3000 PLUS machine (Baxter Healthcare, Deerfield, IL), an AMICUS (Baxter Healthcare, Deerfield, IL) or a COBE-Spectra (Gambro, Lakewood, CO) using the Spin-Nebraska protocol.⁴ The endpoint of collection was the processing of 5000-7000 mL of blood/m² in each aphaeresis procedure, providing a total amount of at least 2 x 10⁶ viable CD34+ cells/kg of the weight of the recipient. The Mexican method of non-ablative conditioning used in this study consisted of the following: oral busulphan, 4 mg/kg, given on days -6 and -5; IV cyclophosphamide, 350 mg/m², on days -4, -3 and -2; and IV fludarabine, 30 mg/m², on days -4, -3 and -2. In 5 patients with very severe aplastic anaemia, busulphan was not used, and the cyclophosphamide dose was doubled on days -4 through -1; oral cyclosporin A (CyA) was administered at 5 mg/kg starting on day -1. In all the patients IV methotrexate (5 mg/m²) was given on days +1, +3, +5 and +11., CyA was continued through day 180, with adjustments made to obtain serum CyA levels of 150-275 ng/mL, and then tapered over 30-60 days. If GVHD was present, CyA was tapered over a longer period. Ondansetron (1 mg IV every hour for 4 h after IV chemotherapy), an oral quinolone, and an azole were used in all patients until granulocyte counts were greater than 500 x 10⁶/L for 3 consecutive days. The PBSC aphaeresis products were infused on days 0 to +1. The total counts of white blood cells, mononuclear cells (MNCs) and CD34+ cells were enumerated by flow cytometry⁸ with an EPICS Elite ESP machine (Coulter Electronics, Hialeah, FL), using the anti-CD34 monoclonal antibody HPCA-2 (Becton Dickinson, San José, CA). No purging procedures were performed. Engraftment was defined as an absolute neutrophil count of >0.5 x 10⁹/L for at least 3 consecutive days, and platelet engraftment was defined as occurring on the first of 7 consecutive days with a platelet count of >20 x 10⁹/L, without a platelet transfusion. Graft failure was defined as the failure to reach an absolute granulocyte count of >0.5 x 10⁹/L on day +30. Chimerism was assessed in cases involving a sex

mismatch with a fluorescent in situ hybridisation technique to mark the X and Y chromosomes.⁹ In cases with an ABO mismatch, a flow cytometry-based approach was used, whereas polymorphic markers (STRs)¹⁰ were analysed in the absence of any mismatch.

d) Statistics:

The primary objective of the analysis was to assess the survival after the HSCT. Overall survival (OS) was calculated from the day of HSCT until the day of death or the last follow-up and was estimated according to the Kaplan-Meier method¹⁰ using the log-rank chi-square test.

RESULTS

a) Patients:

284 patients were included in the study, 130 were autografted and 154 were allografted. The Tables 1 and 2 depict some of the salient features of the patients.

b) Autografts:

130 individuals were autografted. There were 41 patients with multiple myeloma, 36 with acute leukemia, 4 with breast carcinoma, 4 with chronic myelogenous leukemia, 3 with Hodgkin's lymphoma, 6 with non-Hodgkin's lymphoma. The median age was 48 years (range 6-72); there were 69 males and 61 females. Patients were stratified according to age: 30 (23%) had 60 or more years when autografted, whereas 100 had less than 60 years. A median of three apheresis sessions were needed to collect a minimum of 1 x 10⁶ CD34 viable cells/kg of the recipient; the range was 2 to 4 sessions to obtain enough CD34+ cells. All patients were conditioned with intravenous melphalan. In cases in which more than three apheresis sessions were needed to obtain a minimum of 1 x 10⁶ CD34 viable cells/kg of the recipient, the dose of melphalan was adjusted to 180 mg/m² (90% of the planned dose). The median number of transplanted CD34 viable cells was 1.4 x 10⁶ CD34 viable cells/kg of the recipient; the range was 0.6 to 64. In all cases the viability of the CD34 cells was above 85% prior to being reinfused to the patients.

c) Allografts:

154 individuals were allografted. There were 38 patients with acute leukemia, 24 with chronic myelogenous leukemia, 6 with multiple myeloma, 8 with NHL, 3 with

Table 1. Salient features of the 130 patients which were autografted, according to the age group.

	≥ 60 years	< 60 years	<i>p</i>
Number	30	100	
Median age, years	66	56	
Age range, years	60 - 72	6 - 59	
Comorbidity index, median (range)	4.9 (3-7 – 10.8)	2.5 (0 – 9.9)	0.01
Median overall survival	> 180 months	> 229 months	NS
180-months overall survival	67%	62%	NS
229-months overall survival	-	58%	NS
100-day mortality	17%	27%	NS
Multiple myeloma	17	24	
Hodgkin's lymphoma	0	3	
Acute lymphoblastic leukemia	0	20	
Acute myelogenous leukemia	1	15	
Breast carcinoma	2	2	
Non-Hodgkin's lymphoma	2	4	
Chronic myelogenous leukemia	1	3	
Primary myelofibrosis	0	1	
Others	7	28	

Table 2. Salient features of the 154 patients which were allografted, according to the age group.

	≥ 60 years	< 60 years	<i>p</i>
Number	8	146	
Median age, years	62	30	
Age range, years	60 – 70	2 – 59 years	
Comorbidity index, median (range)	4.5 (4 – 6)	1.2 (0 – 8.5)	0.01
Median overall survival	60 months	20 months	NS
138-months overall survival	50 %	64 %	NS
155-months overall survival	-	38 %	NS
100-day mortality	25%	26 %	NS
Chronic myelogenous leukemia	0	24	
Acute lymphoblastic leukemia	0	28	
Non-Hodgkin's lymphoma	0	8	
Acute myelogenous leukemia	4	6	
Multiple myeloma	2	4	
Primary myelofibrosis	1	2	
Myelodysplasia	1	1	
Aplastic anemia	0	3	
Others	0	70	

aplastic anemia, 3 with melofibrosis, 2 with myelodysplasia. The median age was 32 years (range 2–70); there were 92 males and 62 females. Patients were stratified according to age: 8 had 60 or more years when autografted, whereas 146 had less than 60 years. A median of two apheresis sessions in the donor were needed to collect a minimum of 1×10^6 CD34 viable cells/Kg of the

recipient; the range was 2 to 4 sessions to obtain enough CD34+ cells. All patients were conditioned with the “Mexican” conditioning regimen.^{2,7} The median number of transplanted CD34 viable cells was 2.2×10^6 CD34 viable cells/kg of the recipient; the range was .2 to 17.7. In all cases the viability of the CD34 cells was above 85% prior to being infused to the patients.

d) Overall survival (OS):

In the whole group of 284 patients, the OS of the patients was 47% at 229 months, with a median OS of 51 months.

In autologous HSCT, the OS of the 130 patients was 60% at 229 months, with a median OS which has not been reached, being above 229 months. According to age, the OS was not different in individuals above or below 60 years of age. In patients above or below 60 years of age, the OS was 67% at 180 months and 58% at 229 months respectively, whereas the median OS has not been reached in any group, being above 180 and 229 months respectively (p NS). See Figure 1.

In allogeneic HSCT, the OS of the 154 patients was 42% at 155 months, with a median OS of 14 months. According to age, the OS was not different in individuals above or below 60 years of age. In patients above or below 60 years of age, the OS was 50% at 138 months and 38% at 155 months respectively, whereas the median OS was 60 and 20 months respectively (p NS).

DISCUSSION

The simplification of the HSCT procedures has resulted in an increased number of patients both autografted and allografted in México.³ In autografts, the use of non-frozen autologous peripheral blood stem cells and short conditioning schedules delivered as outpatients, whereas in allografts, conducting them fully on an outpatient basis and

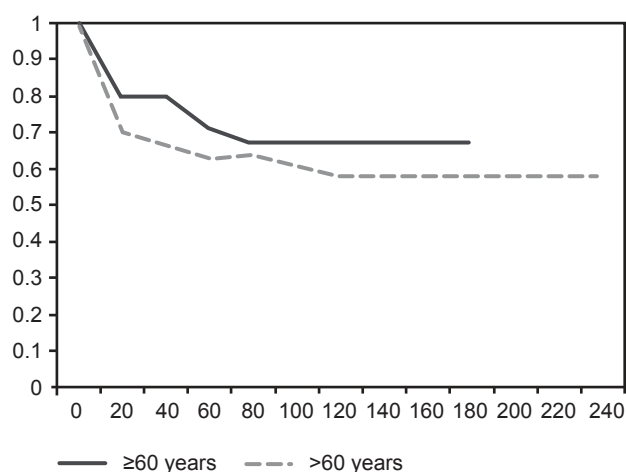


Figure 1. Overall survival of the 130 patients who were autografted, according to the age group. Survival is expressed in months. Differences are not statistically significant.

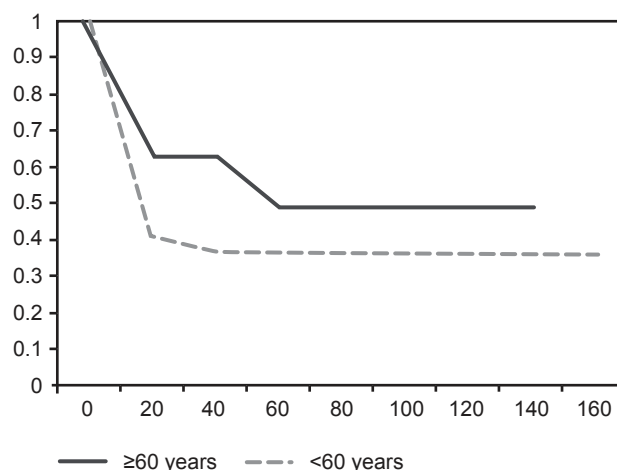


Figure 2. Overall survival of the 154 patients who were allografted, according to the age group. Survival is expressed in months. Differences are not statistically significant.

employing RIC conditioning preparative schedules have made possible grafting patients who in the past would not have been considered for this therapeutic approach.³ The changes done in México in the preparative regimens for grafting have also allowed transplanting safely aged individuals.^{3,12} Other authors have also shown that allografts can be safely conducted in aged individuals if reduced-intensity conditioning schedules are employed.¹³⁻¹⁸ Using the “Mexican method” to allograft individuals, Solano-Genesta et al report having grafted 13 patients aged 60 or more years,¹² with results similar to those obtained in younger individuals. We are now informing the results of grafting 38 individuals aged 60 years or more (30 autografted and 8 allografted), in whom we have found that the long term-results are similar to those obtained in individuals younger than 60 years, despite the fact that the comorbidity index was significantly higher in patients aged above 60 years.

We conclude that, employing the simplified Mexican methods to both autograft and allograft individuals, aged individuals, above 60 years of age, can be safely and successfully grafted.

REFERENCES

1. Du W, Dansey R, Abella EM, Baynes R, Peters WP, Klein J, Akhtar A, Cherednikova L, Karanes C.: Successful allogeneic

- bone marrow transplantation in selected patients over 50 years of age: A single institution's experience. *Bone Marrow Transplant*. 1998 May;21(10):1043-7.
2. Negrin RS, Blume KG.: Principles of hematopoietic cell transplantation. In Lichtman MA, Beutler E. Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT.: *Williams Hematology*. 7th Ed. Mc Graw Hill. New York 2006. pp. 300-322
3. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Argüelles GJ: A Mexican way to cope with stem cell transplantation. *Hematology* 2012, 17 (Suppl 1): 195-7
4. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987; 40:373-83.
5. Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD, Smith DM, Weisenburger DD.: Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hemopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood* 1988; 71: 723-727.
6. Ruiz-Argüelles A.: Flow cytometry in the clinical laboratory. Principles, applications and problems. *Ann Biol Clin* 1992; 50:735-743.
7. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, Cantú OE, Hernández NE.: Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis. *Bone Marrow Transpl* 2000; 25:131-133.
8. Ruiz-Argüelles A, Orfao A.: Caracterización y evaluación de células totipotenciales en sangre periférica y médula ósea. In Ruiz-Argüelles GJ, San-Miguel JF (editors): *Actualización en Leucemias*. Editorial Médica Panamericana. México City 1996. pp 79-82
9. Pinkel D, Straume T, Gray JW.: Cytogenetic analysis using quantitative, high sensitivity fluorescence hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 83:2934-2938.
10. Yam P, Petz L, Knowlton R, et al.: Use of DNA restriction fragment length polymorphisms to document marrow engraftment and mixed hematopoietic chimerism following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;43:399-407.
11. Kaplan EL, Meier P.: Nonparametric estimations from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-63.
12. Solano-Genesta, Tarín-Arzaga, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Martínez-Hernández RA, Cuervo-Sierra J, Gómez-Almaguer D.: Trasplante alogénico de células tallo con acondicionamiento de intensidad reducida en pacientes de edad avanzada, el método mexicano. Experiencia de un centro hospitalario del noreste de México. *Rev Hematol Méx* 2010; 11: 188-192.
13. Alyea EP, Kim HT, Ho V, Cutler C, et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogenic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood* 2005;105:1810-1814.
14. Falda M, Busca A, Baldi I, Mordini N, et al. Nonmyeloablative allogenic stem cell transplantation in elderly patients with hematological malignancies: results from the GITMO (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo) multicenter prospective clinical trial. *Am J Hematol* 2007;82:863-866.
15. Shimoni A, Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in elderly patients (age > 55 years) with hematologic malignancies: older age is no longer a contraindication when using reduced intensity conditioning. *Leukemia* 2005;19:7-12.
16. Tsigotis P, Bitan RO, Resnick IB, Samuel S, et al. A non myeloablative conditioning regimen in allogenic stem cell transplantation from related and unrelated donors in elderly patients. *Haematologica* 2006;91:852-855.
17. Koreth J, Aldridge J, Kim HT, Alyea EP, et al. Reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation in patients over 60 years: hematologic malignancy outcomes are not impaired in advanced age. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:792-800.
18. Shapira MY, Resnick IB, Bitan M, Ackerstein A, et al. Low transplant related mortality with allogenic stem cell transplantation in elderly patients. *Bone Marrow Transplantation* 2004;34:155-159.

Correlación entre la edad y la cifra de leucocitos al diagnóstico de leucemia aguda

Shelly Ramírez-Duarte,¹ Adrián Santoyo-Sánchez,² Juan Collazo-Jaloma,² Isabel Salinas-Meritú,¹ Ismael Díaz-Estrada,¹ Carlos Martínez-Murillo,² Christian Ramos-Peña¹

RESUMEN

Antecedentes: las leucemias agudas son la principal causa de muerte asociada con neoplasias hemato-oncológicas. Diversas variables afectan su pronóstico de forma individual; la edad y la cifra de leucocitos son las de mayor trascendencia.

Objetivo: establecer una correlación entre la edad y la cifra de leucocitos como dos de las principales variables pronósticas, bajo la hipótesis de que a mayor edad mayor cifra de leucocitos al diagnóstico.

Material y método: estudio transversal y observacional efectuado en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda atendidos en el Hospital General de México y el Hospital General de Cuautitlán entre los años 2006 a 2012. Se efectuó análisis de correlación de Pearson y regresión lineal entre las variables edad y cuenta de leucocitos. Se aplicó prueba de T de Student para diferencias de medias de leucocitos entre leucemia mieloide y linfóide.

Resultados: se estudiaron 441 pacientes, la mayoría con leucemia linfoblástica aguda (n = 279; 63%), leucemia mielomonoblástica aguda (n = 65; 14.7%) y leucemia mieloide aguda con maduración (n = 44, 10%). La mediana de leucocitos al diagnóstico fue de $44 \times 10^3/\text{mCL}$ (3.1- 682 $\times 10^3/\text{mCL}$). Se encontró una diferencia significativa entre las medias de leucocitos al diagnóstico entre ambas leucemias $105.08 \times 10^3/\text{mCL}$ versus $72.51 \times 10^3/\text{mCL}$, $p=0.009$, 95% IC (límites 8.26 y 56.88)]. Al realizar el análisis de correlación de Pearson no se encontró una correlación significativa ($p=0.925, 95\% \text{IC}$). Las R^2 de la regresión fueron de 0.005 y 0.000 para leucemia linfoblástica y leucemia mieloblástica, respectivamente, sin una relación específica.

Conclusión: la edad y la cifra de leucocitos son variables sin correlación. La distribución de los tipos de leucemia en cuanto a la edad es semejante a otras series; la hiperleucocitosis es la manifestación más frecuente al diagnóstico.

Palabras clave: leucemia, edad, leucocitos

ABSTRACT

Background: Acute leukemia is the most common cause of cancer-related death. Many variables impact on the prognosis, but age and white blood count are the most important.

Material and methods: Cross-sectional study conducted in patients with diagnosis of acute leukemia in the Hospital General de México and the Hospital General de Cuautitlán between 2006 -2012.

Statistical Analysis. Pearson correlation test and lineal regression between age and White blood count at the diagnosis. T- test for the mean difference between White blood count of acute lymphoid and acute myeloid leukemia.

Results: 441 were studied, mostly acute lymphoblastic leukemia (N=279,63.3%) followed by acute myelomonoblastic leukemia (n=65,14.7%) and acute myeloid leukemia with maturation. (n=44, 10%). The median white blood cell count at the diagnosis was $44 \times 10^3/\text{mCL}$ (3.1- 682 $\times 10^3/\text{mCL}$). There were differences between the median white blood cell count at the diagnosis between both leukemias ($105.08 \times 10^3/\text{mCL}$ versus $72.51 \times 10^3/\text{mCL}$, $p=0.009$, 95% IC (range 8.26- 56.88)]. There was no significant difference in the Pearson correlation test ($p=0.925, 95\% \text{IC}$). The R square of the linear regression was 0.005 and 0.000 for acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukemia respectively, with no specific relationship.

Conclusion: Age and White blood count are uncorrelated independent variables. The distribution of the different types of leukemia according to age is the same as other series, hyperleukocytosis is the most common manifestation of acute leukemia.

Key words: Leukemia, age, white blood cell count

¹ Departamento de Pediatría, Hospital General de Cuautitlán, Instituto de Salud del Estado de México.

² Servicio de Hematología, Hospital General de México. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Correspondencia: Dr. Christian Omar Ramos Peña. Camino a Chapultepec 2 C Cofradía de San Miguel, Cuautitlán Izcalli 54715 Estado de México. Correo electrónico: leukemiaCHOP@hotmail.com

Recibido: noviembre 2012. Aceptado: diciembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Duarte S, Santoyo-Sánchez A, Collazo-Jaloma J, Salinas-Meritú I, Díaz-Estrada I, y col. Correlación entre la edad y la cifra de leucocitos al diagnóstico de leucemia aguda. Rev Hematol Mex 2013;14:9-14.

www.nietoeditores.com.mx

En México, las leucemias agudas son la principal causa de muerte asociada con cáncer.¹ De forma general, acorde con la Organización Mundial de la Salud, se dividen en leucemias de precursores linfoides y mieloides.² En estas últimas, la principal clasificación se basa en una serie de alteraciones citogenéticas específicas [t(8;21)(q22;122): RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13.1q22) , t(15;17)(q22;q12), principalmente] y características morfológicas particulares, fundamentadas en la clasificación Franco-Américo-Británica (FAB).^{3,4} De forma general, la leucemia linfoblástica aguda (IIa) es la leucemia aguda más frecuente en la infancia y adolescencia, mientras que la leucemia mieloide aguda es más frecuente durante la adultez y, en especial, en adultos mayores.⁵ A pesar de los avances en la biología molecular y el descubrimiento de diversas alteraciones citogenéticas aisladas o recurrentes, la edad sigue siendo la principal variable pronóstica individual en pacientes con leucemia linfoblástica y mieloblástica.⁶ La cuenta de leucocitos al diagnóstico es otra variable pronóstica a considerar, en situaciones de hiperleucocitosis (cifras casi siempre mayores de 100 x 10³/mcL) pueden condicionar complicaciones como: leuco-estasis, síndrome de lisis tumoral y coagulación intravascular diseminada.⁷ Sólo entre 5 a 30% de las leucemias agudas se manifiestan con hiperleucocitosis, situación que puede convertirse en una urgencia hematológica.⁸ La insuficiencia respiratoria, la hemorragia intracraneal y las anormalidades metabólicas son los principales factores asociados con la mortalidad.⁹ De acuerdo con la edad y la cifra de leucocitos como dos de las principales variables pronósticas, el objetivo de este estudio fue establecer una correlación entre ambas, bajo la hipótesis de que a mayor edad mayor cifra de leucocitos al diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal y observacional efectuado en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda atendidos en el departamento de Hematología del Hospital General de México con diagnóstico morfológico y biometría hemática. Se consideró la cuenta de leucocitos al diagnóstico como la cifra utilizada para el análisis. Todos los pacientes tenían consentimiento informado de la institución para la realización del procedimiento e internamiento.

Criterios diagnósticos

Para la clasificación de la leucemia mieloide aguda se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (Cuadro 1), considerando en ambas los hallazgos morfológicos establecidos por la Asociación Franco-Américo-Británica teñidas con Wright-Giemsa y corroborado mediante inmunofenotipo.¹⁰

Análisis estadístico

Se utilizó el software estadístico SPSS versión 20.0. Al inicio se recurrió a la estadística descriptiva para la cifra de leucocitos al diagnóstico y la edad. La cuenta de leucocitos se transformó a logaritmo 10 para disminuir la varianza. La frecuencia se estimó en porcentaje de las diferentes variedades morfológicas, en distintos subgrupos de edad, divididos en intervalos de 10 años entre cada uno. Como segundo análisis se efectuó uno de correlación entre la edad y la cuenta de leucocitos en general y para cada una de las variantes de leucemia aguda (linfoblástica o mieloblástica). Se consideró correlación significativa a un valor menor o igual a 0.05 (95% intervalo de confianza) y regresión lineal a la función:

$$Y = a + bX$$

Cuadro 1. Clasificación de neoplasias mieloides y leucemias agudas

LMA y neoplasias relacionadas
LMA con anormalidades genéticas recurrentes
LMA con t(8;21) (q;22;q22); RUNX1-RUNX1T1
LMA con inv (16)(p13.1q22) o t (16;16)(p13.1;q22): CBFB-MYH11
LPA con t (15;17) (q22;q12): PML-RAR α
LMA con t(9;11) (p22;q23): MLLT3-MLL
LMA con t(6;9) (p23;q34):DEK-NUP214
LMA con inv (3)(q21q26.2) o t (3;3)(q21;q26.2): RPN1-EVNI1
LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13)RBM15-MKL1
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia
LMA relacionada con el tratamiento antineoplásico
LMA sin alteraciones genéticas específicas
LMA con mínima diferenciación (M0)
LMA sin maduración (M1)
LMA con maduración (M2)
Leucemia mielomonocítica aguda (M4)
Leucemia monoblástica/monocítica aguda (M5)
Leucemia eritroide aguda (M6)
Leucemia megacarioblástica aguda (M7)
Leucemia basofílica aguda
Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide
Neoplasias mieloproliferativas asociadas con síndrome de Down

Mientras más se acerque el valor de R a 1 se considerará que existe mayor poder explicativo entre la edad y la cifra de leucocitos.

La diferencia de medias de la cifra de leucocitos entre la leucemia mieloblástica y linfoblástica se realizó mediante una prueba T.

RESULTADOS

Se analizaron 441 extendidos de médula ósea con diagnóstico de leucemia aguda de junio de 2006 a julio de 2012, todos con su respectivo registro de biometría hemática. El principal diagnóstico registrado fue leucemia linfoblástica aguda (n= 279, 63.3%) (Figura 1), seguido de la leucemia mieloide aguda subtipo mielomonoblástica (M4) (n= 65, 14.7%) y leucemia mieloide aguda subtipo con diferenciación (M2) (n=44, 10%). Los subtipos menos frecuentes fueron la eritroleucemia (M6) y la leucemia megacariocítica (M7) (1.4 y 0.7%, respectivamente). La frecuencia de las variedades mieloide y linfóide acorde con los grupos de edad se describe en el Cuadro 2.

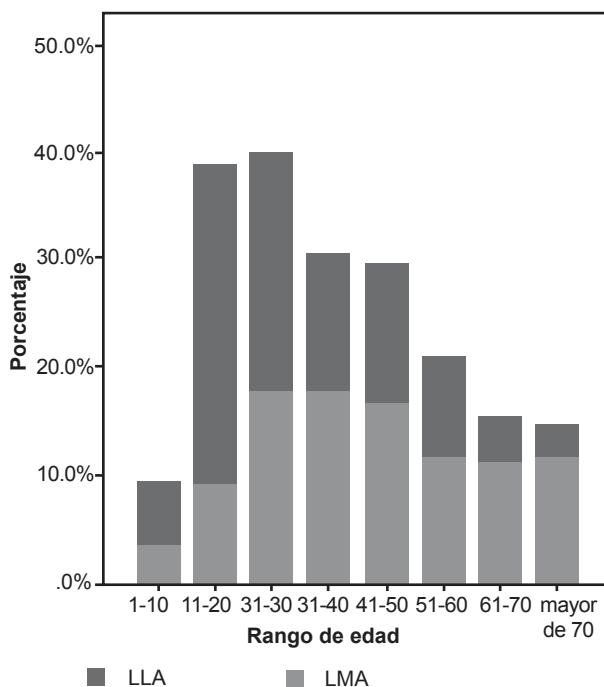


Figura 1. Distribución en porcentaje de los tipos de leucemia acorde con la edad.

Cifra de leucocitos al diagnóstico

La mediana global de leucocitos fue de $44 \times 10^3/\text{mcL}$ (límites 3.1 y $682.40 \times 10^3/\text{mcL}$). La mediana para leucemia linfoblástica aguda fue de $54 \times 10^3/\text{mcL}$ (límites 4.0 y $682 \times 10^3/\text{mcL}$) y $72.5 \times 10^3/\text{mcL}$ para leucemia mieloblástica aguda (límites 3.1 y $677 \times 10^3/\text{mcL}$). La cifra de leucocitos en logaritmo acorde con cada uno de los tipos de leucemia se describe en el Cuadro 3. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de cifra de leucocitos al diagnóstico entre leucemias linfoblásticas y mieloblásticas [$105.08 \times 10^3/\text{mcL}$ versus $72.51 \times 10^3/\text{mcL}$, $p=0.009$, 95% IC (rango 8.26- 56.88)]. La cifra de leucocitos al diagnóstico más frecuente fue la mayor de $30 \times 10^3/\text{mcL}$ (61%), seguida de cifras entre 11.6 y $30 \times 10^3/\text{mcL}$ (23.8%). Sólo un porcentaje mínimo (n= 3) tuvo cifras inferiores a $4.5 \times 10^3/\text{mcL}$. En el análisis final no existieron diferencias entre el porcentaje de pacientes con cifras superiores a $30 \times 10^3/\text{mcL}$ entre las leucemias linfoblásticas y mieloblásticas (65.1 versus 54.7%).

Correlación entre la cifra de leucocitos y la edad

Para el análisis y con la finalidad de disminuir la varianza se transformó la cifra de leucocitos a logaritmo base 10. Al realizar la prueba de correlación de Pearson no se logró establecer un valor estadísticamente significativo ($p=0.925$, 95%IC). Al realizar el modelo de regresión entre la cifra de leucocitos y la edad se obtuvo un valor de R^2 de 0.000. Al rehacer el modelo para cada uno de los tipos de leucemia se obtuvieron valores de R^2 de 0.05 y 0.000 para leucemia linfoblástica y mieloblástica, respectivamente. Las Figura 2 y 3 describen, en un diagrama de dispersión de puntos, la nula correlación entre la cifra de leucocitos y la edad entre los dos tipos de leucemia (R^2 lineal = $1.996\text{E-}5$).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El objetivo de este estudio fue establecer una correlación entre dos de las principales variables pronósticas clínicas. Al inicio, la frecuencia de los diferentes subtipos fue semejante a lo reportado por otros autores. En Latinoamérica, Rego y colaboradores describieron, en su reporte de leucemia linfoblástica aguda, un pico de aparición entre los 2-8 años de edad, mientras que para leucemia mieloide aguda los tipos más frecuentes fueron el M-4 y

Cuadro 2. Frecuencia en porcentaje (%) de los diferentes subtipos de leucemia aguda acorde con la clasificación FAB

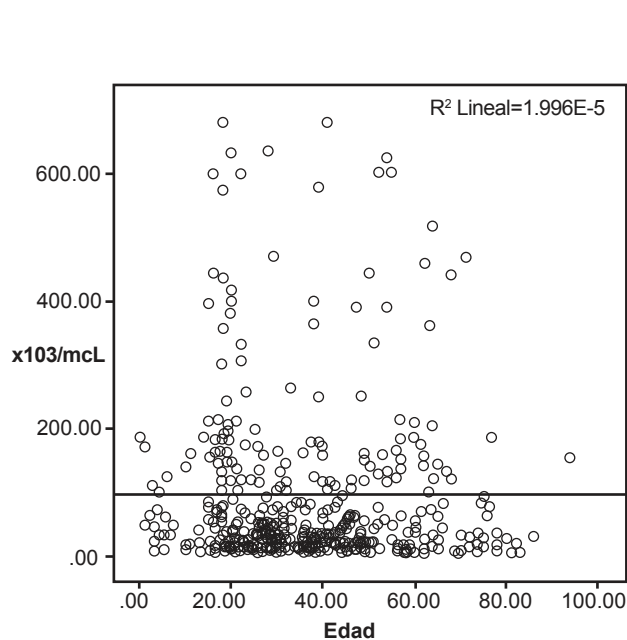
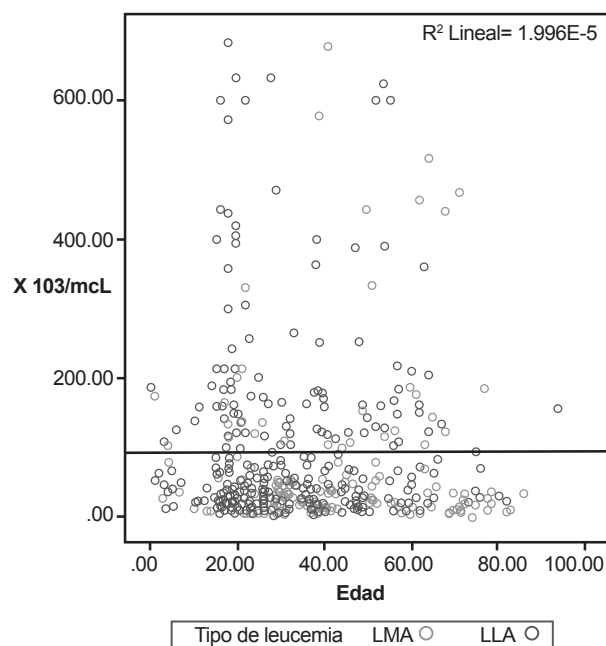
		Edad								Total
		1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	mayor de 70	
LAL	Recuento	16	83	62	36	36	26	12	8	279
	%	72.7%	84.7%	68.1%	55.4%	57.1%	57.8%	40.0%	29.6%	63.3%
LAM1	% del total	3.6%	18.8%	14.1%	8.2%	8.2%	5.9%	2.7%	1.8%	63.3%
	Recuento	0	2	1	2	1	2	0	2	10
LAM2	%	0.0%	2.0%	1.1%	3.1%	1.6%	4.4%	0.0%	7.4%	2.3%
	% del total	0.0%	0.5%	0.2%	0.5%	0.2%	0.5%	0.0%	0.5%	2.3%
LAM3	Recuento	1	3	6	8	7	4	8	7	44
	%	4.5%	3.1%	6.6%	12.3%	11.1%	8.9%	26.7%	25.9%	10.0%
LAM4	% del total	0.2%	0.7%	1.4%	1.8%	1.6%	0.9%	1.8%	1.6%	10.0%
	Recuento	1	2	14	5	5	4	1	2	34
LAM5	%	4.5%	2.0%	15.4%	7.7%	7.9%	8.9%	3.3%	7.4%	7.7%
	% del total	0.2%	0.5%	3.2%	1.1%	1.1%	0.9%	0.2%	0.5%	7.7%
LAM6	Recuento	4	8	8	13	13	7	9	3	65
	%	18.2%	8.2%	8.8%	20.0%	20.6%	15.6%	30.0%	11.1%	14.7%
LAM7	% del total	0.9%	1.8%	1.8%	2.9%	2.9%	1.6%	2.0%	0.7%	14.7%
	Recuento	0	0	0	1	1	1	0	3	6
LAM8	%	0.0%	0.0%	0.0%	1.5%	1.6%	2.2%	0.0%	11.1%	1.4%
	% del total	0.0%	0.0%	0.0%	0.2%	0.2%	0.2%	0.0%	0.7%	1.4%
LAM9	Recuento	0	0	0	0	0	1	0	2	3
	%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.2%	0.0%	7.4%	0.7%
LAM10	% del total	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.2%	0.0%	0.5%	0.7%
	Recuento	22	98	91	65	63	45	30	27	441
Total	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	% del total	5.0%	22.2%	20.6%	14.7%	14.3%	10.2%	6.8%	6.1%	100.0%

M-2.¹¹ Variantes como el subtipo M-6 y M-7 fueron las menos frecuentes.¹² A diferencia de lo esperado, 61% de los pacientes tuvo cifras superiores a $30 \times 10^3/\text{mcL}$ al diagnóstico, sin diferencias significativas en frecuencias (65.1 vs 54.7%). Por lo que se refiere a la estratificación de la cifra de leucocitos, el protocolo GIMEMA ALL 0288 para leucemia linfoblástica aguda mostró que 74% de los pacientes tuvo cifras iguales o menores a $50 \times 10^3/\text{mcL}$, 12% cifras entre 50 y $100 \times 10^3/\text{mcL}$ y 14% cifras mayores de $100 \times 10^3/\text{mcL}$.¹³ Al recodificar la variable de leucocitos a estos parámetros, nuestra cohorte mostró mayor distribución en pacientes con cifras superiores a $100 \times 10^3/\text{mcL}$ (34.8%). Esto, finalmente, obliga a reflexionar acerca del diseño de los esquemas de tratamiento porque un porcentaje nada despreciable de pacientes inicia con cifras superiores a $100 \times 10^3/\text{mcL}$ obligándonos a intensificar estrategias como la profilaxis al sistema nervioso central. La edad, sin duda, es una de las principales variables que por sí sola afecta el pronóstico debido a los ajustes en las

estrategias de quimioterapia (dosis altas de citarabina, daunorrubicina) a pacientes con leucemia mieloblástica aguda por debajo de los 50 años que han mostrado aumento de la supervivencia.¹⁴ En la leucemia linfoblástica aguda la cifra de leucocitos permite también estratificar a los pacientes en diversos tipos de riesgo. En niños, las cifras al diagnóstico mayores de $50 \times 10^3/\text{mcL}$ implican un riesgo alto de recaída,¹⁵ a diferencia de los adultos en donde cifras mayores de $30 \times 10^3/\text{mcL}$ implican un pronóstico adverso.¹⁶ Debido a que estas dos variables son de alto impacto en el pronóstico de los pacientes se formuló la hipótesis con base en dos afirmaciones: 1) una relación lineal directa entre la edad y el incremento en la cifra de leucocitos al diagnóstico debido a la aparición sucesiva de diversas alteraciones citogenéticas específicas, como el cromosoma Philadelphia [t(9;22)(q34;q22)], que tiene una prevalencia muy baja durante la infancia y alcanza frecuencias incluso de 30 a 50% de todas las alteraciones citogenéticas en la edad adulta.^{17,18} 2) Una relación lineal

Cuadro 3. Cifra de leucocitos al diagnóstico acorde con el tipo de leucemia

		X 103/mcL					Total
		0-4.5	4.6 - 11.5	11.6 - 50	51- 100	>101	
LAL	Recuento	2	34	98	48	97	279
	% del total	66.7%	54.8%	56.6%	66.7%	74.0%	63.3%
LAM1	Recuento	0	2	4	0	4	10
	% del total	0.0%	3.2%	2.3%	0.0%	3.1%	2.3%
LAM2	Recuento	0	11	20	7	6	44
	% del total	0.0%	17.7%	11.6%	9.7%	4.6%	10.0%
LAM3	Recuento	1	5	17	7	4	34
	% del total	33.3%	8.1%	9.8%	9.7%	3.1%	7.7%
LAM4	Recuento	0	8	27	10	20	65
	% del total	0.0%	12.9%	15.6%	13.9%	15.3%	14.7%
LAM5	Recuento	0	1	5	0	0	6
	% del total	0.0%	1.6%	2.9%	0.0%	0.0%	1.4%
LAM6	Recuento	0	1	2	0	0	3
	% del total	0.0%	1.6%	1.2%	0.0%	0.0%	0.7%
Total	Recuento	3	62	173	72	131	441
	% del total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

**Figura 2.** Regresión lineal entre la cifra de leucocitos al diagnóstico y edad.**Figura 3.** Relación lineal entre la cifra de leucocitos, edad y los dos tipos de leucemia.

inversa entre la edad y la cifra de leucocitos, con base en la teoría de la inmunosenescencia (a mayor edad menor cuenta de leucocitos al diagnóstico). Esta teoría sugiere que la función y número de células hematopoyéticas disminuyen con la edad,¹⁹ situación que se ve reflejada en los órganos hematopoyéticos secundarios que afectan la inmunidad celular y humoral.²⁰ Por último, al realizar el análisis de correlación no se encontró ningún tipo de relación directa entre ambas variables, lo que nos obliga a pensar que existe otra serie de factores en la célula tumoral y en el microambiente que condiciona la leucopenia o hiperleucocitosis al diagnóstico. En conclusión, las leucemias agudas son neoplasias con un espectro biológico muy amplio en el que se encuentran diversos factores clínicos, biológicos y una gran serie de alteraciones moleculares específicas que repercuten directamente en el pronóstico

REFERENCIAS

1. Tirado-Gómez L, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. *Cancerología* 2007(2):109-120.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117:5019-5039.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood Journal* 2009;114:937-951.
4. Arber DA. Realistic pathologic classification of acute myeloid leukemias. *Am J Clin Pathol* 2001;115:552-560.
5. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012;119:34-43.
6. Ganzel C, Rowe JM. Prognostic factors in adult acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25:1163-1187.
7. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev* 2012;26:117-122.
8. Majhail NS, Lichtin AE. Acute leukemia with a very high leukocyte count: confronting a medical emergency. *Cleve Clin J Med* 2004;71:633-637.
9. Porcu P, Farag S, Marcucci G, Cataland SR, Kennedy MS, Bissell M. Leukocytoreduction for acute leukemia. *Ther Apher* 2002;6:15-23.
10. Creutzig U, Ritter J, Ludwig WD, Harbott J, Löffler H, Schellong G. [Classification of AML by morphologic, immunologic and cytogenetic criteria. Review with reference to subtypes in the AML-BFM-87 study. *Klin Padiatr* 1993;205:272-280.
11. Rego MF, Pinheiro GS, Metze K, Lorand-Metze I. Acute leukemias in Piauí: comparison with features observed in other regions of Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:331-337.
12. Callera F, Mulin CC, Rosa ES, Melo DB, Melo CM. High prevalence of morphological subtype FAB M1 in adults with de novo acute myeloid leukemia in São José dos Campos, São Paulo. *Sao Paulo Med J* 2006;124:45-47.
13. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002;99:863-871.
14. Roboz GJ. Novel approaches to the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:43-50.
15. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29(5):551-565.
16. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005;106:3760-3767.
17. Thomas D. Childhood Philadelphia-chromosome-positive B-lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2012;13:860-862.
18. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, Ballen KK, Bellam N, et al. Acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(7):858-914.
19. Van Zant G, Liang Y. Concise review: hematopoietic stem cell aging, life span, and transplantation. *Stem Cells Transl Med* 2012;1(9):651-657.
20. Pawelec G. Hallmarks of human "immunosenescence": adaptation or dysregulation? *Immun Ageing* 2012;9(1):15.

Análisis del tratamiento de inducción a la remisión con 7+3+7E o con dosis intermedias de citarabina en pacientes adultos ≤ 55 años con leucemia mieloide aguda. Reporte preliminar

Erick Crespo-Solís, Adriana Rosas-López, Mauricio Vera-Zertuche

RESUMEN

Antecedentes: en reportes previos de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, las tasas de remisión completa con dos esquemas de terapia estándar 7+3 son cercanas a lo reportado en la bibliografía; sin embargo, la tasa de respuesta con un solo esquema es subóptima a pesar de tener cifras de mortalidad en inducción aceptables. Esto quizá se asocie con esquemas de quimioterapia insuficientes o, bien, con un comportamiento biológico más agresivo de los casos atendidos.

Objetivo: describir la respuesta a los esquemas de inducción 7+3+7E y dosis intermedias de citarabina y su toxicidad.

Método: estudio descriptivo y retrospectivo, preliminar, efectuado en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, atendidos entre los meses de noviembre de 2010 y junio de 2012. Esquemas de tratamiento usados: 7+3+7E: citarabina 100 mg/m²/d, los días 1-7 del ciclo y daunorrubicina 45 mg/m² los días 1-3 del ciclo; además, etopósido 75 mg/m² al día, los días 1-7 del ciclo. Dosis intermedias de citarabina: 3 g/m² al día, los días 1-3 del ciclo, daunorrubicina 45 mg/m² al día, los días 2 y 3 del ciclo.

Resultados: se registraron 15 pacientes, con mediana de edad de 40 años (límites de 19 y 55 años). Se encontraron metafases analizables en 73.3% de los casos (11/15). Del total de metafases analizables en 3/11 (27.2%) fueron de riesgo citogenético desfavorable, 6/11 (54.5%) de riesgo intermedio, y 2/11 (18.1%) de riesgo favorable. El estado funcional mediante ECOG fue de 0-2 para 80% de los pacientes y 20% obtuvo 3-4. Se encontraron comorbilidades en 40% de los pacientes. Del total de pacientes, 6.6% fue primariamente resistente. Se obtuvo remisión completa en 66.7% con un solo ciclo de inducción, la mortalidad en inducción fue de 13.3%, incidencia de neutropenia grave febril del 100% y de choque séptico durante la inducción en 6.7%. El uso de esquemas más intensivos utilizados en los últimos 18 meses en el Departamento de Hematología y Oncología con los esquemas 7+3+7E y dosis intermedias de citarabina durante la inducción a la remisión ofrece una tasa de remisión completa más elevada en pacientes con leucemia mieloide aguda comparada con estudios previos con 7+3 convencional. Esto evita la necesidad de segundos esquemas de inducción, con tasas de mortalidad e incidencia de choque séptico aceptables.

Palabras clave: inducción a la remisión, citarabina, pacientes adultos, leucemia mieloide aguda.

ABSTRACT

Background: On previous reports we have informed complete remission (CR) rates in patients with acute myeloid leukemia (AML) treated with chemotherapy 7+3 similar to those reported in the literature. Although incidence of early death during post-chemotherapy bone marrow aplasia is also similar to those reported by other groups, the CR rate after only one 7+3 cycle is considered suboptimal. This could be related to weak chemotherapy regimens or to a biologically more aggressive disease in our patients. Since 2010 we implemented more aggressive chemotherapy regimens in younger patients with AML (≤ 55 years) in order to improve the CR rate.

Methods: In this retrospective study we evaluated a series of adult patients with AML treated at our center between November 2010 and June 2012. The induction regimens used were 7+3+7E which consists of cytarabine given at 100 mg/m²/day, on days 1-7 and daunorubicin given at 45 mg/m² on days 1-2, plus etoposide 75 mg/m²/day, on days 1-7 of cycle 1; or intermediate-dose cytarabine which consists of cytarabine given at 3 g/m²/day, on days 1-3 plus daunorubicin given at 45 mg/m²/day, on days 2 and 3 of cycle 1. The goal of this preliminary report was to describe the CR rate and toxicity of the 7+3+7E and intermediate dose cytarabine during induction.

Results: We reported a total of 15 patients, median age of 40 years (range, 19 to 55 years). Analyzable metaphases were obtained in 73.3% (11/15) of the cases, 27.2% (3/11) were classified as having unfavorable cytogenetics, 54.5% (6/11) intermediate and 18.1% (2/11) favorable. Performance status was assessed by the ECOG scoring system, 80% of the patients were classified as ECOG 0-2 and the remaining 20% as ECOG 3-4. Comorbidities were detected in 40% of patients. Primary resistance was found in 6.6% of the patient population. The complete remission rate after the cycle 1 was 66.7%, with an early mortality rate of 13.3%, severe febrile neutropenia was observed in 100% of the patients and septic shock during induction in 6.7%. These results suggest that the use of more intensive induction regimens in younger patients with AML offers higher CR rates compared to our historical cohort of AML patients receiving 7+3 chemotherapy; with acceptable rates of septic shock and early mortality.

Key words: Induction to remission, cytarabine, adult patients, and acute myeloid leukemia.

La leucemia mieloide aguda es un padecimiento hematológico heterogéneo caracterizado por la expansión clonal de mieloblastos no funcionales en la médula ósea, sangre periférica y otros tejidos, con una reducción variable en la producción de plaquetas, eritrocitos y granulocitos maduros. Todo esto origina las manifestaciones sistémicas: anemia, hemorragias e infecciones.¹ El tratamiento de la leucemia mieloide aguda se divide en etapas de quimioterapia de inducción y de consolidación. La formulación de la estrategia de tratamiento se hace con base en factores como: edad, antecedentes de mielodisplasia, estado funcional, cuenta leucocitaria y cariotipo; de estos, la citogenética convencional² es el factor más importante relacionado con la remisión completa, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. El arabinósido de citosina (Ara-C) ha sido una de las piedras angulares en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda durante más de 30 años, generalmente en combinación con un antraciclino, como la daunorrubicina o idarrubicina.

La mortalidad temprana de pacientes con leucemia mieloide aguda ocurre, generalmente, durante el primer mes de tratamiento y se relaciona, principalmente, con el periodo de aplasia de médula ósea inducido por la quimioterapia. En reportes previos de la institución, Infante-Sierra y sus colaboradores³ analizaron los datos de una cohorte retrospectiva de 56 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda atendidos en el Instituto durante el periodo 1993-2004 con el esquema de inducción 7+3, y encontraron remisión completa inicial de 33%, que se elevó a 50% con la administración del segundo esquema 7+3, con mortalidad temprana de 37%. La sepsis fue una

de las principales causas relacionadas. Posteriormente, Buitrón-Santiago y su grupo⁴ describieron la respuesta al tratamiento y toxicidad en una cohorte de 43 pacientes con leucemia mieloide aguda del Instituto Nacional de la Nutrición atendidos entre los años 2003 y 2008 y tratados con el esquema de inducción 7+3. Esta cohorte se atendió con la implantación de una Clínica de Evaluación Rápida en la que un hematólogo y una enfermera dieron seguimiento ambulatorio con exploración física y citología hemática tres veces por semana, tratamiento de apoyo con factor estimulante de colonias de granulocitos y transfusiones de hemoderivados, según requerimientos durante el periodo de mielosupresión posquimioterapia. Los resultados obtenidos en ese estudio demostraron una tasa de remisión completa de 39.5% luego de la administración de un solo esquema de quimioterapia 7+3; para elevar la incidencia de remisión completa a 62.7% se requirió administrar otro esquema de re-inducción (con 7+3) en 17 pacientes. La muerte en aplasia en inducción fue de 13.9%, con una frecuencia de choque séptico durante la inducción de 17.1%. Esta estrategia generaba dos meses de hospitalización en los casos con doble esquema de inducción. Debido a la alta incidencia de resistencia al ciprofloxacino en esa época no se administró profilaxis con antibióticos. La tasa de remisión completa en pacientes con leucemia mieloide aguda reportada en la bibliografía es variable y se encuentra en algún punto entre 50 y 90% y la de mortalidad en aplasia posquimioterapia entre 5-10%.⁵⁻⁷

Un punto importante es que en el estudio de Buitrón y su grupo⁴ se identificaron como variables independientes para supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, las alteraciones en pruebas de funcionamiento hepático al diagnóstico y choque séptico durante la inducción. La alteración de las pruebas de funcionamiento hepático podría ser un indicador de infiltración hepática al diagnóstico y, tal vez, de mayor carga tumoral o, bien, un indicador de mal estado general del paciente. El choque séptico durante la inducción puede relacionarse con la prolongación del tiempo de aplicación entre la quimioterapia de inducción y quimioterapia de consolidación; esto podría explicar en estos pacientes la mayor incidencia de recaída.

En el año 2010 decidimos que una estrategia para incrementar la incidencia de remisión completa en pacientes con leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico podría ser implantar esquemas de inducción más potentes que el 7+3 convencional en la población de 55

Clínica de Leucemia Aguda, Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México DF.

Correspondencia: Dr. Erick Crespo Solís. Correo electrónico: erickrickmx@yahoo.com.mx
Recibido: noviembre 2012. Aceptado: enero 2013

Este artículo debe citarse como: Crespo-Solís E, Rosas-López A, Vera-Zertuche M. Análisis del tratamiento de inducción a la remisión con 7+3+7E o con dosis intermedias de citarabina en pacientes adultos ≤ 55 años con leucemia mieloide aguda. Reporte preliminar. Rev Hematol Mex 2013;14:15-20.

www.nietoeditores.com.mx

años o menos, siempre y cuando la tasa de muerte en aplasia medular posquimioterapia permaneciera similar a la cohorte histórica de Buitron,⁴ cercana a 13%. Para ello se administraron esquemas de inducción con etopósido (7+3+7E) y dosis intermedias de Ara-C (ver Material y método).

A casi dos años de haber implantado los esquemas de quimioterapia mencionados, el objetivo primario de este estudio fue: evaluar las tasas de remisión completa y mortalidad temprana, y la incidencia de morbilidad (neutropenia grave febril y choque séptico) asociada con los esquemas de inducción 7+3+7E y dosis intermedias de citarabina, de manera retrospectiva en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo y retrospectivo al que se incluyó una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda de ≤ 55 años de edad, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, de noviembre de 2010 a junio de 2012. Se excluyeron los pacientes con leucemia promielocítica aguda.

El diagnóstico de leucemia mieloide aguda se estableció según los criterios de la Organización Mundial de la Salud.⁷ A todos los pacientes se les realizaron estudios de citogenética convencional con bandas G (CG) y a algunos mediante FISH (*Fluorescence in situ hybridization*) con sonda para PML/RARalpha para excluir los casos de leucemia promielocítica aguda.

Los esquemas de tratamiento para la inducción a la remisión fueron:

7+3+7E: citarabina 100 mg/m² en infusión continua de 24 horas, los días 1-7 del ciclo y daunorrubicina 45 mg/m² en infusión de 30 minutos, los días 1 a 3 del ciclo; además etopósido 75 mg/m² en infusión de 30 minutos, los días 1 a 7 del ciclo.

Dosis intermedias de citarabina: citarabina 3 g/m², en infusión de tres horas, los días 1 a 3 del ciclo; daunorrubicina 45 mg/m² en infusión de 30 minutos, los días 2 y 3 del ciclo. (Por cuestiones de disponibilidad se administró idarrubicina en lugar de daunorrubicina a 12 mg/m² en dos pacientes.)

La respuesta se evaluó entre los días +21 y +28, y la remisión completa se definió como un porcentaje de blastos en médula ósea $< 5\%$, ausencia de blastos en sangre,

ausencia de cuerpos Auer, ausencia de leucemia extramedular, cuenta de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$.⁸

Se planeó que los pacientes que logaran remisión completa recibieran tres consolidaciones con dosis altas de citarabina a las dosis reportadas (18 g/m²) a razón de 3 g/m²/12 horas en seis dosis administradas los días 1 a 3 del ciclo.⁴ En los casos con citogenética de riesgo desfavorable se considera el trasplante de células hematopoyéticas alogénico en la primera remisión completa.

Debido al carácter retrospectivo de este estudio no se requirió consentimiento informado; sin embargo, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución y se rige según los principios establecidos en la Declaración de Helsinki para la investigación en humanos. Las variables continuas se describieron mediante medianas e intervalos y las categóricas en frecuencias y proporciones. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v17.0.

RESULTADOS

Se analizaron 15 pacientes: 13 de novo y 2 en recaída; 7 (47%) del género femenino y 8 (53%) del masculino. La mediana de edad fue de 40 años (intervalo de 19 a 55 años). En el Cuadro 1 se encuentran los datos de citología hemática y aspirado de médula ósea al momento del diagnóstico. Se realizó estudio de citogenética a todos los pacientes en quienes se encontraron metafases analizables en 11 (73.3%). Del total de casos con metafases analizables, 3/11 (27.2%) fueron de riesgo citogenético adverso, 6/11 (54.5%) de riesgo intermedio, y 2/11 (18.1%) de riesgo favorable. Se valoró el estado funcional de los pacientes mediante la escala ECOG; en 80% de los pacientes se encontró puntaje 0-2 y en 20% puntaje 3-4. Se encontraron comorbilidades (diabetes mellitus o hipertensión arterial) en 40% de los pacientes y tres pacientes (20%) tenían al diagnóstico sarcoma mieloide. Del total de pacientes 1 (6.6%) se consideró primariamente resistente. Se obtuvo remisión completa en 10 casos con un solo esquema de quimioterapia (66.7%), la mortalidad en inducción fue de dos casos (13.3%), incidencia de neutropenia grave febril de 100% y de choque séptico durante la inducción en un caso (6.6%). Los resultados, según el protocolo de tratamiento, se presentan en el Cuadro 2.

Cuadro 1. Datos de laboratorio al diagnóstico

	<i>Mediana</i>	<i>Intervalo</i>
Hemoglobina (g/dL)	9.5	5.9-14.6
Leucocitos (x109/L)	9.9	0.5-111.9
Neutrófilos totales (mL/ μ L)	215	0-7920
Blastos en médula ósea (%)	55	2-98%
Blastos en sangre (%)	24	0-98%
Plaquetas (x109/L)	34	5-537

DISCUSIÓN

La mediana de edad de los pacientes en estudio fue 40 años, lo que obedece al criterio de selección de edad ≤ 55 años para recibir estos esquemas más intensivos. Sin embargo, la edad promedio de nuestra población es inferior a la reportada en series de Estados Unidos;⁴ quizá debido a que los adultos mayores no llegan a la institución como resultado de una combinación de aspectos económicos, geográficos y socioculturales; es decir, un sesgo de referencia.

El porcentaje de pacientes con estudio de citogenética analizable en este reporte fue de 73.3%, porcentaje comparable con lo reportado por otros grupos⁹ y que ha mejorado en los últimos años en comparación con lo informado en la cohorte 2003-2008 de esta institución.⁴

De manera general, la remisión completa se obtuvo en 66.7% de los casos y por esquema de tratamiento estas cifras son de 62.5% para el esquema 7+3+7E y de 71.4% para dosis intermedias de citarabina, resultados que contrastan con informes previos^{3,4} donde se reporta-

ron tasas de remisión completa inicial entre 33 y 39.5% con el esquema 7+3, en quienes fue necesario aplicar otro esquema para elevar las cifras entre 50 y 62.7%. Al parecer, estos esquemas de mayor intensidad utilizados en este reporte mejoran la tasa de remisión completa inicial, evitan la morbilidad relacionada con el segundo esquema de inducción y reducen los días de estancia hospitalaria. Los días de neutropenia grave y de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ fueron similares a los reportados por Buitron y su grupo.⁴

La incidencia de muerte en aplasia medular postquimioterapia de este estudio fue de 13.3%, similar a la tasa de 13.9% con esquema 7+3 convencional que recibieron los pacientes de la cohorte 2003-2008.⁴ Además, la tasa de choque séptico ha disminuido considerablemente de 17.1% histórico a 6.7% de este estudio. En nuestra opinión, la reducción en la incidencia de mortalidad en aplasia y de choque séptico durante la inducción entre la cohorte actual y los estudios previos se debe a la implantación de medidas para vigilancia del paciente durante el periodo crítico de mielosupresión, hospitalización los primeros 14 días y la reutilización de profilaxis con ciprofloxacino, entre otros. En el estudio actual se optó por la hospitalización de los pacientes durante el periodo de aplicación de quimioterapia de inducción hasta el día +14, buscando mediante esta estrategia anticipar las complicaciones por choque séptico, debido a que entre los factores de riesgo identificados en el estudio de Buitrón y sus colaboradores⁴ el choque séptico fue un factor de riesgo adverso independiente para supervivencia. Otro punto a considerar en este reporte es la profilaxis antimicrobiana con ciprofloxacino por vía oral a dosis de 500 mg cada 12 horas, durante el

Cuadro 2. Resultados según los esquemas de tratamiento de inducción

	<i>7+3+7E</i>		<i>Dosis intermedias de citarabina</i>		<i>TOTAL</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>%</i>
Remisión completa	5/8	62.5%	5/7	71.4	66.7
Muerte en aplasia	1/8	12.5%	1/7	14.2	13.3
Neutropenia grave y fiebre	8/8	100%	7/7	100	100
Toxicidad no hematológica	2/7 **	28.5%	1/7£	14.2	21.4
Choque séptico durante la inducción	0	0%	1/7	14.2	6.7
Recaídas	2/5	40%	1/5	20	30
Duración de NG, mediana (intervalo)	19 días	(9-23)	16 días	(10-23)	16 días (9-23)
Duración de trombocitopenia*	27.5 días	(13-42)†	29 días	(9-89)	(9-89)
Mediana (intervalo)					

*Trombocitopenia $< 100 \times 10^9/L$. **Pulmonar y mucositis. £ Toxicidad hepática

periodo de neutropenia y en el último año la indicación de itraconazol a razón de 200 mg cada 12 horas. Además, a los pacientes con antecedente de infecciones por virus del herpes simple y varicela zoster se les administró aciclovir por vía oral 400 mg tres veces al día durante el nadir de quimioterapia.

Existen diversas estrategias para el tratamiento de inducción en los pacientes con leucemia mieloide aguda; la piedra angular es la citarabina en dosis convencionales o en dosis altas combinada con antraciclenos. La experiencia con dosis convencionales es vasta⁷ y lleva varias décadas. Tradicionalmente se define como 700 ó 1400 mg/m² administrados en infusión continua a lo largo de siete días.

La estrategia de dosis altas de citarabina (24 g/m²) combinada con algún antraciclino y etopósido, se ha reportado por Bradstock y sus coautores¹⁰ con una tasa de remisión completa inicial de 80%. El esquema consistió en idarrubicina 9 mg/m² por tres dosis; citarabina 3 g/m² c/12 horas en los días 1,3,5,7 y etopósido 75 mg/m² durante siete dosis. La toxicidad fue comparable con la de otros esquemas. En nuestra serie anterior⁴ consideramos consolidaciones con dosis altas a 18 g/m².

Ravandi y colaboradores¹¹ reportaron los resultados de 1,597 pacientes tratados con esquemas diversos que incluyen dosis altas de citarabina. Sin embargo, estos autores definieron a las dosis altas de citarabina a las ubicadas entre 3-10 g/m² administrados: 1-2 g/m² /día durante 3-5 días; se obtuvo una tasa de remisión completa de 61% luego del primer ciclo, con mortalidad en inducción de 15%.

Al parecer, no están bien establecidos los límites entre dosis bajas intermedias y altas; sin embargo, si las dosis convencionales (o bajas) están cercanas a 1 g/m² y las dosis altas reportadas por Bradstock y su grupo son de 24 g/m², en nuestra opinión las dosis intermedias se ubicarían en un punto cercano a 10-12 g/m². Por esto el estudio de Ravandi y sus coautores (similar a este reporte) correspondería más con dosis intermedias que con dosis altas.

Hasta ahora existe poca bibliografía reportada acerca de la experiencia con las dosis intermedias de citarabina en inducción. Hace poco, Lowenberg y su grupo¹² reportaron los resultados de un estudio en el que compararon dosis intermedias de citarabina contra dosis altas en inducción. Las dosis intermedias en este estudio (11.4 g/m²) las aplicaron de la siguiente forma: el primer ciclo de 1.4 g/m² administrado por espacio de siete días (200 mg/m²/día) en infusión continua, seguido del segundo ciclo de

10 g/m², administrado a razón de 2 g/m²/día durante cinco días. Durante el primer ciclo se administraron, además: idarrubicina, 12 mg/m² en los días 5, 6 y 7 y durante el ciclo 2 la citarabina se acompañó de amsacrina, 120 mg/m² días 3, 5 y 7. Las dosis altas de citarabina (26 g/m²) las administraron de la siguiente forma: 10 g/m² en el ciclo 1; seguido de 16 g/m² en el ciclo 2; de la misma manera se acompañaron de idarrubicina y amsacrina en los ciclos 1 y 2, respectivamente. La tasa de remisión completa reportada al final de los dos ciclos fue de 80% para el grupo de dosis intermedias y 82% para el grupo de dosis altas y la tasa de remisión temprana (tras el primer ciclo) fue de 60 y 66% para los grupos de dosis intermedias y dosis altas, respectivamente. La muerte en inducción fue de 4% para ambos grupos y la mortalidad final durante el tratamiento fue de 12 y 17% para los grupos de dosis intermedias y altas, respectivamente. No hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros de respuesta ni en las curvas de supervivencia libre de evento y supervivencia global. Se observó mayor toxicidad en el grupo de dosis altas.

Independientemente de la nomenclatura utilizada para las dosis de citarabina, resulta racional establecer un equilibrio entre toxicidad y efectividad. Con la experiencia actual adquirida por nuestro grupo de investigación, la demostración de mejoría en las cifras de remisión completa con regímenes más intensivos, así como la incidencia de toxicidad y muerte en aplasia postquimioterapia en valores estándares, nos permitirá protocolizar en el mediano plazo estas dos estrategias de tratamiento con la finalidad de poder establecer comparaciones más realistas entre los grupos; y establecer comparaciones más apropiadas con los reportes de la bibliografía.

CONCLUSIÓN

Los resultados analizados en este reporte preliminar sugieren que los esquemas de quimioterapia de inducción con 7+3+7E o dosis intermedias de citarabina (9 g/m²) ofrecen tasas de remisión completa más elevadas en comparación con reportes previos de nuestra cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados sólo con 7+3 convencional, con ello se evita la necesidad de segundos esquemas de inducción y, en consecuencia, disminuyen la morbilidad y los días de hospitalización. Esto con tasas de mortalidad en inducción e incidencia de choque séptico similares a lo reportado por otros grupos. Por esto se realizará una

extensión de estos protocolos de tratamiento para evaluar la efectividad de cada esquema en una serie más grande de pacientes.

REFERENCIAS

1. Stone R. Acute myeloid leukemia. *Hematology* 2004;98:117.
2. Keating MJ, Smith TL, Kantarjian H, Cork A, Walters R, Trujillo JM, et al. Cytogenetic pattern in acute myeloid leukemia: a major reproducible determinant of outcome. *Leukemia* 1988;2:403-412.
3. Infante-Sierra, Crespo-Solis E, López-Karpovitch X, Serralde A, López-de la Cruz I, Aguayo A. Reporte preliminar: Evaluación del esquema 7+3 en leucemia mieloide aguda y tasa de mortalidad temprana en una cohorte retrospectiva versus cohorte prospectiva. *Rev Fac Med UNAM* 2008;51:150-155.
4. Buitrón-Santiago N, Arteaga-Ortiz L, Rosas-López A, Aguayo A, López-Karpovitch X, Crespo-Solís E. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda. Cohorte 2003-2008. *Rev Invest Clin* 2010;62:100.
5. Othake S, Miyawaki S, Hiroyuki T, Kiyoi H, Shinagawa K, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011;117:2358-2365.
6. Lichtman MA, Liesveld JN. In: *Acute Myelogenous Leukemia*. Chapter 92. *Williams Hematology*. 6th ed. Editors: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligson U. p 1047. 2001.
7. Arber DA, Brunning RD, Le Beau MM, Falini B. In: *Acute Myeloid Leukemia and Related Precursor Neoplasms*. Chapter 6. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Editors: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. 4th ed. 2008;110.
8. Cheson BD, Cassilth PA, Head DR, Schiffer, et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:813-19.
9. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002;100:4325-4336.
10. Bradstock KF, Matthews JP, Lowenthal RM, Baxter H, Catalano J, et al. A randomized trial of high- versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine. *Blood* 2005;105:481-448.
11. Ravandi F, Cortes J, Faderl S, O'Brien S, Gracia-Manero G, et al. Characteristics and outcome of patients with acute myeloid leukemia refractory to 1 cycle of high-dose cytarabine-based induction chemotherapy. *Blood* 2010;116:5818-5823.
12. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:1027.

Monofosfato de fludarabina como primera línea en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos crónicos. Estudio multicéntrico, Uruguay 1997-2012

José Ernesto Novoa, Beatriz Beñaran, Ana Luz Rojo, Algenor Cuña, Nilsa Iriando, Hugo Calvo,[†] Marta Rivero, Antonio Cabrera, Carlos Martínez-Colette, Matías Pevet, Álvaro Luongo, Silvía Brignoni, Rubén Caride, Roberto De-Bellis[†]

RESUMEN

Antecedentes: los síndromes linfoproliferativos crónicos constituyen las hemopatías malignas más frecuentes del adulto en el mundo Occidental. Sus manifestaciones clínicas más habituales son la leucemia linfocítica crónica B (LLC-B) y los linfomas no-Hodgkin (LNHs), casi siempre de estirpe B de bajo grado (LNH-BG).

Objetivo: evaluar la supervivencia global y libre de eventos, complicaciones y calidad de vida en pacientes que, al padecer síndromes linfoproliferativos crónicos (LLC-B y LNH de bajo grado de malignidad) recibieron fludarabina monofosfato en presentación oral o inyectable como tratamiento de primera línea en un grupo de instituciones médicas de Uruguay, a lo largo de todo su territorio (capital e interior del país) en el curso de los últimos 15 años (1997-2012).

Pacientes y método: estudio retrospectivo en el que se evaluó la supervivencia global a 12 años y la libre de eventos en una cohorte de 351 pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos, leucemia linfocítica crónica B y linfomas no-Hodgkin de bajo grado en un grupo de los Servicios Clínicos de la República Oriental del Uruguay que recibió monofosfato de fludarabina oral o intravenosa como tratamiento de primera línea oncológica.

Resultados: en el grupo de pacientes con leucemia linfocítica crónica B tratados con monofosfato de fludarabina, el límite de respuesta global fue de 78%, con supervivencia global de 36% a 12 años y supervivencia libre de enfermedad de 11% a 12 años. En el grupo de pacientes con LNH-BG la supervivencia global a 12 años fue 48% y la supervivencia libre de enfermedad 44%. Las formulaciones oral e intravenosa no mostraron diferencias significativas en eficacia terapéutica.

Conclusiones: la fludarabina monofosfato es un fármaco efectivo y seguro para tratamiento de la LLC-B y los LNH-BG. Las formulaciones oral e intravenosa evidencian igual respuesta en pacientes jóvenes y ancianos en esta cohorte de individuos con síndromes linfoproliferativos crónicos. En la actualidad se están estudiando opciones quimioterápicas combinadas con fludarabina.

Palabras clave: alteraciones linfoproliferativas, monofosfato de fludarabina,

ABSTRACT

Background: chronic lymphoproliferative disorders are the most common hematological malignancies in adults in the western world. Their most common clinical manifestations are chronic B lymphocytic leukemia (B-CLL) and non-Hodgkin lymphomas (NHLs), usually low grade B-cell lymphomas (NHL-LG).

Objective: to assess overall survival, event-free complications and quality of life in patients, to suffer chronic lymphoproliferative disorders (B-CLL and low-grade NHL of malignancy) receiving fludarabine monophosphate in presentation oral or injection, as first-line treatment in a group of medical institutions in Uruguay, throughout their territory (capital and the country) during the last 15 years (1997-2012).

Patients and methods: retrospective study that evaluated overall survival at 12 years and free of events in a cohort of 351 patients with chronic lymphoproliferative disorders, B chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphomas of low grade, in a group of Clinical Services of the Republic of Uruguay, receiving fludarabine monophosphate oral or intravenous as first line cancer therapy.

Results: In the group of patients with chronic lymphocytic leukemia B treated with fludarabine monophosphate, the limit of overall response was 78%, with overall survival of 36% at 12 years and disease-free survival of 11% at 12 years. In the group of patients with NHL-LG overall survival at 12 years was 48% and disease free survival 44%. Oral and intravenous formulations showed no significant differences in therapeutic efficacy.

Conclusions: fludarabine monophosphate is an effective and safe drug for the treatment of B-CLL and NHL-LG. Oral and intravenous formulations show the same response in younger and older patients in this cohort of individuals with chronic lymphoproliferative disorders. It is currently being studied chemotherapeutic options combined with fludarabine.

Key words: Lymphoproliferative disorders, Fludarabine monophosphate, CLL, NHL

En el mundo Occidental, los síndromes linfoproliferativos crónicos constituyen las hemopatías malignas crónicas más frecuentes del adulto. Sus representantes habituales son: la leucemia linfóide crónica de tipo B y los linfomas malignos no Hodgkinianos casi siempre de línea B. Ambas representan más de 90% de las neoplasias hematológicas del adulto joven y la ancianidad. El monofosfato de fludarabina se ha impuesto como fármaco de primera línea en el tratamiento de la leucemia linfóide crónica B, particularmente en individuos jóvenes (menores de 60 años de edad).

La monoterapia con monofosfato de fludarabina ha demostrado mejor respuesta global que otros regímenes con corticoesteroides o agentes alquilantes. En estudios de fase III, para el tratamiento de pacientes con leucemia linfóide crónica de tipo B sin tratamiento previo, la fludarabina induce mayor cantidad de remisiones y de remisiones completas (7-40%) que otros regímenes de quimioterapia convencionales, como: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona, ciclofosfamida, vincristina y prednisona o clorambucil. A pesar de su superior eficacia frente a los protocolos mencionados, la supervivencia global no se modifica con el tratamiento con este fármaco cuando se indica como monoterapia.

El monofosfato de fludarabina se ha evaluado en una variedad de regímenes de combinación. La combinación de fludarabina con otros análogos de purinas parece ser menos efectiva que el monofosfato de fludarabina como monofármaco

(ejemplos: monofosfato de fludarabina+clorambucil, o + prednisona, que incrementan la toxicidad sin mejorar los límites de respuesta, comparados con monofosfato de fludarabina aislada con límites de respuesta de 27-79%).¹ La combinación de quimioterapia más prescrita hasta el momento en LLC-B es el monofosfato de fludarabina con ciclofosfamida.^{2,3,4} En estudios preliminares sin asignación al azar agregar ciclofosfamida no parecía tener ventajas en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, mejoraba la calidad de la respuesta de estos pacientes. Esta combinación, con o sin mitoxantrona, tiene límites de respuesta de 64 a 100%, con remisiones completas incluso de 50%. Pequeñas disminuciones en las dosis de ciclofosfamida mejoran el perfil de seguridad del protocolo sin afectar la eficacia. El agregado de mitoxantrona a monofosfato de fludarabina/ciclo en 37 pacientes con LLC B recaída o resistencia, eleva el porcentaje de remisiones completas, incluidos 10 casos de enfermedad residual mínima negativa, con duración media de la respuesta de 19 meses. Todos los pacientes con enfermedad residual mínima negativa se encontraban vivos al momento del análisis. La duración media de la respuesta no fue alcanzada en el grupo de los pacientes en remisiones completas en comparación con 25 meses en quienes no lograron la remisión completa.

En un estudio prospectivo del grupo alemán, que comparó monofosfato de fludarabina *versus* fludara/ciclo en 375 pacientes, mostró superioridad en los límites de respuesta para la combinación de fármacos (monofosfato de fludarabina/ciclo). La combinación fludara/ciclo logró 16% más remisiones con 94% de respuestas globales, *vs* monofosfato de fludarabina aislada (83%) $p=0.004$. El régimen fludara/ciclo logró mayor duración de las respuestas: 48 *vs* 20 meses y mayor supervivencia libre de eventos 49 *vs* 33 meses. Sin embargo, la supervivencia media de la enfermedad no mostró diferencias estadísticamente significativas en un seguimiento de 22 meses. Fludara/ciclo provocó menor número de trombocitopenias y neutropenias, y menos anemia que el régimen con fludarabina solamente. Otros estudios han confirmado estos resultados. En el caso de los linfomas malignos no Hodgkin de bajo grado de malignidad se ha ensayado la fludarabina monofosfato como monodroga o asociada con ciclofosfamida o mitoxantrona, con resultados favorables internacionalmente.⁵

CASMER (Federación Médica del Interior), Cooperativa Médica de Rivera (COMERI), Hospital Policial, servicio de Hematología Clínica. Centro Oncológico del Este (San Carlos, Maldonado) Ministerio de Salud Pública-ASSE
República Oriental del Uruguay

† Fallecidos.

Correspondencia: Dr. José Ernesto Novoa Gregorio. Servicio de Hematología Clínica.
Hospital Policial, DNSP. Evangelio Bonilla 6569. Montevideo 11500, Uruguay. Correo electrónico: novoa.je@gmail.com
Recibido: noviembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Novoa JE, Beñaran B, Rojo AL, Cuña A, Iriondo N y col. Monofosfato de fludarabina como primera línea en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos crónicos. Estudio multicéntrico, Uruguay 1997-2012. *Rev Hematol Mex* 2013;14:21-25.

www.nietoeditores.com.mx

OBJETIVOS

Evaluar la supervivencia global y libre de eventos, complicaciones y calidad de vida de pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos (LLC-B y LNH de bajo grado de malignidad) tratados con fludarabina monofosfato oral o inyectable, de un grupo de instituciones médicas de Uruguay, a lo largo de todo su territorio (capital e interior del país), en los últimos 15 años (1997-2012).

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado en 351 pacientes, entre los meses de julio de 1997 y julio de 2012 (15 años consecutivos). Del total, 252 recibieron la formulación intravenosa (ampollas de 50 mg) y 99 la formulación oral (comprimidos de 10 mg) a partir del año 2002 a la fecha. Los diagnósticos fueron: 197 pacientes con leucemia linfocítica crónica B, 154 con LNH-BG. Los límites de edad fueron 39 y 85 años, con media de 67 años. En cuanto a distribución por sexo: 195 eran del masculino y 156 del femenino. La relación hombre:mujer fue de 1.25. Los criterios de inclusión para el grupo de síndromes linfoproliferativos crónicos fueron: estadios de Binet B, C y A progresivo (Ap), edad 18 a 85 años, sin tratamiento previo, sin insuficiencia multiorgánica, estatus 0-2 (OMS) y consentimiento informado. Los criterios de inclusión para el grupo LNH-BG fueron: sin tratamiento previo, estadios III o IV de Ann Arbor (nodal o extranodal), masa tumoral medible, edad mayor de 18 años, estatus 0-2 (OMS) y consentimiento informado.

En los individuos del grupo LLC-B el estado general se distribuyó de la siguiente forma: 0:129, 1:57 y 2:11 pacientes. Estadificación: Ap: 15/197, B: 160/197 y C: 22/197. Entre los pacientes con LNH-BG el estado general se distribuyó de la siguiente manera: IIIA:25/154, IIIB:11/154, IVA: 60/154 y IVB: 58/154. Tratamiento: como primera línea terapéutica oncoespecífica los pacientes recibieron seis ciclos (mínimo) de fludarabina monofosfato a dosis de 25 mg/m²/día, durante cinco días, por vía intravenosa cada 28 días o fludarabina oral 40 mg/m²/d durante cinco días, por vía oral cada 28 días, en seis ciclos.

RESULTADOS

En el grupo de pacientes con LLC-B tratados en primera línea con fludarabina monofosfato, el límite de respuesta global (RRG) encontrado fue de 78% (RRG = remisión completa + remisión parcial). En 80% de esos pacientes se pudo corroborar la remisión inmunofenotípica por citometría de flujo. En cuanto a las complicaciones en este grupo, en el curso de 1,182 ciclos de administración del fármaco se registraron: anemia hemolítica autoinmune 3/197 (1.5%), pancitopenia severa 8/197 (4%), plaquetopenia severa (menor de 5000/mm³) 7/197 (3.5%), infección grave con hospitalización para su tratamiento 5/197 (2.5%), síndrome de lisis tumoral 4/197 (2%), retinitis óptica aguda bilateral 1/197 (0.5%, reporte dic/2006), polineuropatía de miembros inferiores sensitivo-motora grado III (1%) y sarcoma de Kaposi 2/197 (1%). En 8/197 pacientes se corroboró transformación de tipo Richter (4%), seis casos de linfoma no Hodgkin difuso a células B y dos de transformación prolinfocítica. No se observó alopecia en ningún paciente de esta cohorte. El porcentaje de mortalidad en este periodo vinculado con efectos del fármaco fue de 4%. Los resultados expresados se señalan en las Figuras 1 y 2.

En el caso de los pacientes con linfoma no Hodgkin de bajo grado de proliferación tratados con fludarabina como fármaco de primera línea los resultados obtenidos fueron:

Límite de respuesta global (RRG): 82% (RP+RC). Enfermedad estable en 2%. Enfermedad progresiva en

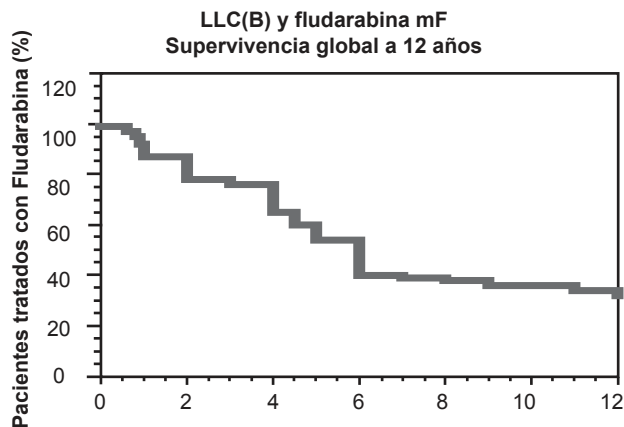


Figura 1. LLC-B tratamiento con fludarabina como primera línea terapéutica (SG).

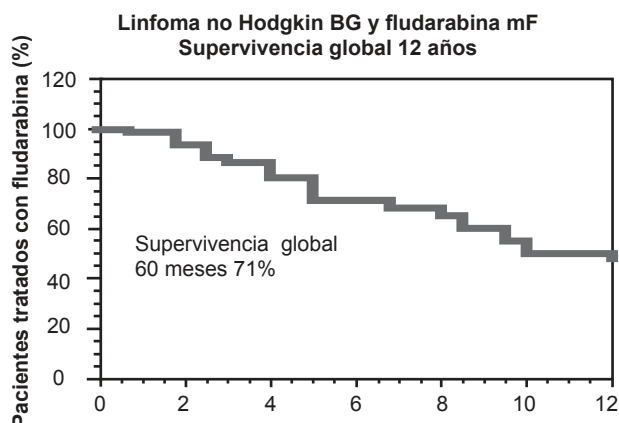


Figura 2. LNH-BG tratamiento con monofosfato de fludarabina como primera línea terapéutica (SG/SLE).

16% de los pacientes. El tiempo hasta la progresión fue de 15 meses. La supervivencia global a 144 meses fue de 51%. La LDH sérica se detectó como un factor pronóstico adverso en relación con el tiempo de progresión y supervivencia global. Otros factores adversos detectados en esta cohorte de pacientes con LNH-BG fueron: edad mayor de 65 años ($p=0.01$) y daño hepático ($p=0.01$). Las principales causas de muerte fueron: progresión del LNH 52%, sepsis 5%, enfermedad asociada 18%, segunda neoplasia 10% y otras causas 15%.

Si se comparan las formulaciones oral e intravenosa en relación con la supervivencia global a 12 años, en ambas cohortes, para LLC-B los resultados fueron: 36 vs 34% y para LNH-BG 48 vs 47% ($p=ns$).

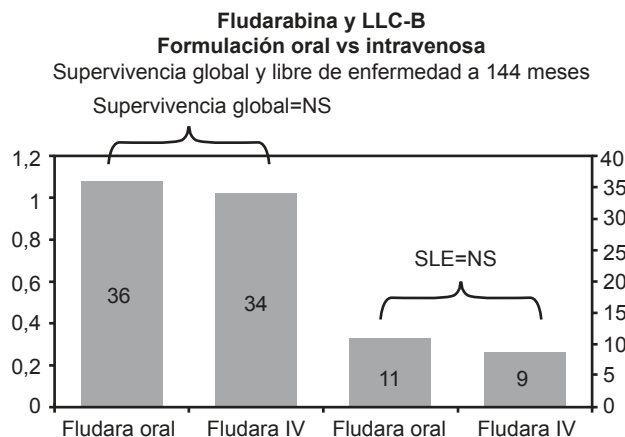


Figura 3. Comparación de supervivencia global y libre de enfermedad con las formas de presentación oral e inyectable de fludarabina monofosfato en LLC-B.

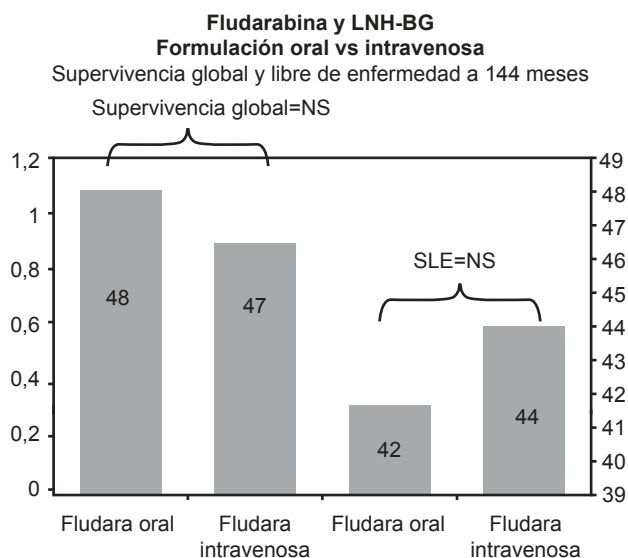


Figura 4. Comparación de supervivencia global y libre de enfermedad con las formas de presentación oral e inyectable de fludarabina monofosfato en LNH-BG.

CONCLUSIONES

La fludarabina monofosfato es un fármaco efectivo y seguro para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y los linfomas no-Hodgkin de bajo grado. En esta cohorte las formulaciones oral e intravenosa evidencian límites de respuesta similares en pacientes jóvenes y ancianos, en individuos con síndromes linfoproliferativos crónicos. En la actualidad se están estudiando opciones de quimioterapia combinadas con fludarabina.⁶⁻¹⁶

REFERENCIAS

1. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-234.
2. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-204.
3. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-Sponsored Working Group. *Blood* 1996;87:4990-4997.
4. Moreton P, Kenedy B, Lucas G, et al. Eradication of Minimal Residual Disease on Chronic Lymphocytic Leukemia after Alemtuzumab Therapy is Associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2007;23:2971-2979.
5. Novoa JE, Rojo AL, Beñaran B, et al. Fmf as first line therapy for chronic lymphoid leukemia. *Arch Med Internal* XXIX; Supl 1: March 2007 (Abstr 067).

6. Shanafelt T. Improving treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2012;17:133-136.
7. Bird JC, Rai K, Peterson BL, et al. The addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005;105:49-53.
8. Keating MJ, O'Brien S, Alvarado M, et al. Early result of chemoimmunotherapy regimen of Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079-4088.
9. Hallek M, Fisher K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and Cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomized open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174.
10. Ferrajoli A, O'Brien S, Wierda W, et al. Treatment of patients with CLL 70 years old and older: a single center experience of 142 patients. *Leuk Lymphoma* 2005;46:S87.
11. Shanafelt TD, Lin T, Geyer SM, et al. Pentostatin, cyclophosphamide and rituximab regimen in older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2007;109:2291-2298.
12. Gerrie AS, Toze CL, Ramadan KM, et al. Oral fludarabine and rituximab as initial therapy for Chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: population based experience matches clinical trials. *Leuk Lymphoma* 2012;53(1):77-82.
13. Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, et al. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;118:4313-4320.
14. Burguer JA, Ghia P, Rosenwald A, et al. The microenvironment in mature B-Cell malignancies: a target for new treatment strategies. *Blood* 2009;114(16):3367-3375.
15. Shanafelt TD, Tun HW, Hanson CA, et al. Lenalidomide consolidation appears to prolong time to retreatment after first line chemoimmunotherapy for patients with previously untreated CLL. *Blood* 2011;118. Abstract 3899.
16. Shanafelt TD, Lanasa MC, Zent CS, et al. Ofatumumab based chemoimmunotherapy (CIT) for patients with previously untreated CLL. *Blood* 2011;118. Abstract 3898

Nota: los autores declaran no haber recibido ningún tipo de aporte financiero para la realización de este trabajo.

JAK2 Inhibition: Current Roles in Myelofibrosis and Initial Lessons Learned from Mexico

Holly L Geyer,¹ Raoul Tibes,¹ Ruben A Mesa²

RESUMEN

Las neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL negativas incluyen a la trombocitosis esencial o primaria, a la policitemia vera y a la mielofibrosis primaria. Este último padecimiento destaca por ser el de mayor morbilidad y mortalidad entre las subclases. El complejo biogénico subyacente a estas hemopatías clonales ha tenido, históricamente, avances notables en terapias contra genes específicos e inhibición de las citocinas proinflamatorias fundamentales para el inicio de los síntomas.

El descubrimiento de la mutación JAK2V617F condujo a la integración de biomarcadores genéticos para estrategias diagnósticas y terapéuticas. La década pasada quedó marcada por el desarrollo rápido de terapias con inhibidores de JAK2 capaces de reducir la esplenomegalia, las citopenias y los síntomas constitucionales con mínima mielosupresión y toxicidad secundaria.

El ruxolitinib fue el primer inhibidor JAK2 aprobado por la FDA en 2011 para riesgo alto e intermedio de mielofibrosis. El año pasado se realizaron avances notables en el entendimiento de eficacia, tolerabilidad y repercusiones en la esperanza de vida, incluido el análisis *post-hoc* de los ensayos COMFORT-I y COMFORT-II, la repercusión del fármaco a pesar de las trombocitopenias de base y efectos del estado mutacional de JAK2V617F. Sin embargo, la integración de los avances científicos en la práctica clínica permanece como un reto para todo el personal de salud que participa en el tratamiento de pacientes con mielofibrosis primaria.

El desarrollo reciente de los programas de abastecimiento individual de pacientes (Individual Patient Supply Programs) y los programas de uso compasivo (Compassionate Use Programs) se han extendido significativamente y las terapias eficaces a pacientes, que de otro modo no serían accesibles fuera del entorno de ensayos clínicos. Mientras se examina el futuro de los tratamientos de las neoplasias mieloproliferativas, está claro que la integración de los avances científicos debe permanecer paralela al tiempo-sensibilidad de la aplicación del paciente, para ofrecerle mayor alivio a quienes padecen alguna clase de neoplasia mieloproliferativa.

Palabras clave: trombocitopenia esencial, policitemia vera, mielofibrosis, mielofibrosis primaria, neoplasias mieloproliferativas, inhibidor JAK2, leucemia aguda.

ABSTRACT

BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms (MPN's) include essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and primary myelofibrosis (PMF), the latter notable for harboring the greatest morbidity and mortality amongst the subclass. The complex biogenetic underscoring of these clonal hemopathies has historically stifled meaningful advances in gene-targeted therapies and compromised inhibition of the pro-inflammatory cytokines foundational to symptom development. The paramount discovery of the JAK2V617F mutation led to the integration of genetic biomarkers into diagnostic and treatment strategies. This past decade has since been marked by the rapid development of JAK2 inhibitor therapies capable of reducing splenomegaly, cytopenias and constitutional symptoms with minimal myelosuppression and secondary toxicities. Ruxolitinib was the first among JAK inhibitors to achieve FDA approval in 2011 for intermediate- and high-risk myelofibrosis. Notable advances in our understanding of this therapies efficacy, tolerability and impact on life-expectancy have been made within the past year, including post-hoc analysis' of the COMFORT-I and COMFORT-II trials, drug impact despite baseline thrombocytopenias and effects on JAK2V617F mutational status. Integrating scientific advancement into clinical practice remains a challenge for all MF providers. The recent development of Individual Patient Supply Programs (IPSP's) and Compassionate Use Programs (CUP's) has extended meaningful and efficacious therapies to patients that otherwise may not have access outside the clinical trial setting. As we survey the future of MPN treatments, it is clear that integration of scientific advancements must parallel time-sensitive patient application so as to offer the greatest relief to those afflicted by the MPN disease burden.

Key words: essential thrombocythemia; polycythemia vera; myelofibrosis; primary myelofibrosis; myeloproliferative neoplasms; JAK2 inhibitor; acute leukemia

In 1951, William Dameshek was the first to describe a unique set of clonal hemopathies subsequently entitled, 'myeloproliferative disorders' (MPD's).¹ This clustering initially included chronic myelogenous leukemia (CML), primary myelofibrosis (PMF), polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and erythroleukemia. Identification of the BCR-ABL gene mutation defining CML in 1976 lead to further realization that microarchitecture deregulation may play a substantial role in disease development and course.² In 2005, the landmark discovery of the JAK2V617F mutation identified a common genetic aberrancy researchers had suspected was contributory to disease development. In 2008, the World Health Association (WHO) employed this molecular marker to categorize myeloproliferative diseases, her forth entitled myeloproliferative neoplasms (MPN's).³ Within the BCR-ABL negative MPNs, the JAK2V617F mutation has been observed in PV(96%), PMF(65%) and ET(55%).^{4,5}

Myelofibrosis has traditionally carried the greatest symptomatic burden with an expected prognosis of 5-7 years. Cause of death is typically attributed to leukemic progression, infection or cytopenias.⁶⁻⁸ Incidence is estimated to be 1.7 to 2.4 per 100,000 patients.⁹ The disease is characterized by clonal myeloproliferation with successive marrow fibrosis, heightened cytokine activity, ineffective erythropoiesis, constitutional symptoms and hepatosplenomegaly. Marrow fibrosis may result in secondary osteosclerosis, painful extramedullary hematopoiesis and pancytopenias. Hepatosplenomegaly is frequent and may result in abdominal discomfort, portal hypertension, ascites, pleural effusions and variceal bleeding. Constitutional symptoms include profound fatigue, concentration

difficulties, early satiety, inactivity, night sweats, pruritus, bone pain, abdominal discomfort, weight loss and fevers.¹⁰ The source of marrow fibrosis remains unknown. It has been postulated that cytokines involved in megakaryocytes and platelet function, including transforming growth factor-B, are contributory but not obligatory to fibrosis development.¹¹

DIAGNOSIS

Diagnosis is based on the 2008 WHO recommendations in conjunction with the International Working Group for MPN Research and Treatment (IWG-MRT).^{3,12} As described, myelofibrosis may arise de novo, or secondary to post-PV/ET. Diagnosis for PMF requires meeting all 3 major criteria and two minor criteria. Major criteria include 1) megakaryocyte proliferation and atypical with either reticulin and/or collagen fibrosis; 2) not meeting WHO criteria for CML, PV, myelodysplastic syndrome (MDS) or other myeloid neoplasm; 3) demonstration of JAK2V617F or other clonal marker or no evidence of reactive marrow fibrosis. Minor criteria include 1) Leukoerythroblastosis; 2) increased serum LDH levels; 3) anemia; 4) palpable splenomegaly. The diagnosis of post-ET/PV MF is applied in patients meeting IWG-MRT criteria. Diagnosis requires a previous diagnosis of PV/ET and bone marrow fibrosis (grade 2-3 or 3-4) and meeting two additional sub-criteria from each category. Generalized myelofibrosis may be acquired from a variety of other sources including malignant and benign pathologies (Table I).^{13,14} Chronic myeloid leukemia, MDS, acute lymphoblastic leukemia, systemic mastocytosis, Hodgkin and non-hodgkin lymphomas and metastatic tumors are all have MF as a recognized complication. Myelodysplastic syndrome, which may be challenging to distinguish from MPN's in its early stages, has a notably reduced survival in the form of leukemic evolution and non-leukemic causes of death when associated with moderate to severe fibrosis.¹⁵ Similarly, CML displays myelofibrosis in up to 40% of cases and has been associated with a worse prognosis. It is differentiated from MPN-related MF via genetic marker testing for the BCR-ABL aberration.¹⁶ Differentiation between PMF and MDS with fibrosis is performed through molecular marker review. In addition, MF has been identified in benign conditions including rheumatological disorders (systemic lupus erythema-

¹ Department of Hospital Internal Medicine, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, USA.

² Department of Hematology and Medical Oncology, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, USA.

Correspondence: Ruben A Mesa, M.D. Professor of Medicine. Division of Hematology and Oncology, Mayo Clinic. 13400 E Shea Blvd, Scottsdale, AZ, USA 85259. E mail: mesa.ruben@mayo.edu
Received: November 2012. Accepted: February 2013.

This article should be cited as: Geyer HL, Tibes R, Mesa RA. JAK2 Inhibition: Current Roles in Myelofibrosis and Initial Lessons Learned from Mexico. *Rev Hematol Mex* 2013;14:26-36.

www.nietoeditores.com.mx

Table 1. Differential diagnosis of bone marrow fibrosis

<i>Disease</i>	<i>Genomics</i>	<i>Bone Marrow Biopsy</i>	<i>Other</i>
Primary myelofibrosis	JAK2V617F mutation	Diffuse, coarse reticulin fiber network; areas of collagenization	Anemia, thrombocytopenia, splenomegaly constitutional symptoms
Post-ET myelofibrosis	JAK2V617F mutation, MPL mutations	Diffuse, coarse reticulin fiber network; areas of collagenization	Anemia thrombocytopenia, thrombocytosis, splenomegaly constitutional symptoms
Post-PV myelofibrosis	JAK2V617F mutation, Exon 12 mutation	Diffuse, coarse reticulin fiber network; areas of collagenization	Anemia, erythrocytosis, thrombocytopenia, splenomegaly, constitutional symptoms
Chronic myeloid leukemia	Philadelphia chromosome (9:22 translocation)	Diffuse, coarse reticulin fiber network; areas of collagenization	Hypercellularity, with expansion of the myeloid cell line (neutrophils, eosinophils, basophils) and its progenitor cells
Myelodysplastic syndrome	-7/del(7q); -5/del(5q); del(13q); del(11q); del(12p); t(12p); del(9q); others	Diffuse, coarse reticulin fiber network; areas of collagenization	Cellular dysplasia w/ cytopenias, absence of splenomegaly
Hairy cell leukemia	BRAF V600E	Increased reticulin fibrosis, but not collagen fibrosis.	Diffuse, focal or interstitial hairy cell infiltration
Metastatic malignant infiltration -	-	Diffuse, coarse reticulin fiber network; areas of collagenization	Evidence of hypercellular marrow with external malignancy
Tuberculosis	-	Diffuse, coarse reticulin fiber network; areas of collagenization	Positive skin tuberculin test (PPD), positive culture, positive tuberculin blood test
Autoimmune Disorders	-	Diffuse, coarse reticulin fiber network; areas of collagenization	Positive serological testing (ANA, ENA, RF, anti-CCP, anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B, anti-SCL70, others)
HIV infection	-	Increased reticulin fibrosis, but not collagen fibrosis.	Western Blot, ELISA, HIV RNA detection

ELISA, enzyme linked immunoassay; ET, essential thrombocythemia; HIV, human immunodeficiency virus; PV, polycythemia vera RNA; ribonucleic acid

tosus, systemic sclerosis, Sjogren syndrome), primary/secondary hyperparathyroidism, nutritional deficiencies, tuberculosis, osteomalacia and primary hypertrophic osteoarthropathy. Focal marrow fibrosis may include osteomyelitis, Paget's disease, previous bone irradiation, previous biopsy or a healing fracture.

Prognostic Scoring

To better understand the risk factors contributing to PMF progression, the IWG-MRT developed a 5-factor prognostic scoring system applicable at the time of diagnosis. The International Prognostic Scoring System (IPSS) incorporates age over 65 years, hemoglobin level <10 g/dL, white blood cell count >25 x 10⁹/L, peripheral blood blasts ≥1 and the presence of constitutional symptoms.⁶ The presence of 0 (low risk), 1 (intermediate-1 risk), 2

(intermediate-2 risk), and 3 (high risk) points carries median survivals of 11.3, 7.9, 4.0 and 2.3 years, respectively. A revised model, the Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS), was developed to accommodate risk assessment at any point during the disease course and includes similar risk factors to IPSS scoring, but different point weights.¹⁷ The Dynamic International Prognostic Scoring System Plus (DIPSS-Plus) incorporates independent prognostic factors including platelet count <100 x 10⁹/L, the need for red blood cell transfusions and unfavorable karyotype (including +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, 11q23) in addition to the factors used in DIPSS.¹⁸ DIPSS-Plus risk scoring has identified median survival in low risk (180 months), intermediate-1 risk (80 months), intermediate-2 risk (35 months) and high risk (16 months) populations.

JAK Signaling and Mutations

The most prevalent mutation in BCR-ABL negative MPNs, JAK2V617F, results from a somatic G-to-T mutation involving Janus Kinase-2 on exon 14.¹⁹ This leads to the substitution of valine for phenylalanine, thereby disrupting the noncatalytic pseudokinase domain leading to constitutive STAT 5, STAT 2, MAPK and PI3K/AKT activation. JAK2 disruption prevents regulation of hematopoietic progenitor cell lines including leukocytes, monocytes, erythrocytes and thrombocytes.²⁰ Overproduction of STAT 3 and STAT 5 have been shown to increase gene expression involved in angiogenesis (VEGF), lead to apoptosis resistance (BCL2L1, BIRC5, MLC1) and induce cellular proliferation (CCND1).²¹ The final result is a compromise in auto-inhibitory activity and induction of persistent cellular activation with cytokine-independent growth and proliferation.^{22,23} It should be noted that the JAK2V617F mutation does not appear to be disease initiating, but rather reflects the complex structural mutations inherent to the disease.²⁴ Uniquely, a lower mutant allele burden has been associated with poorer survival.²⁵ Homozygous V617F mutations have been associated with higher white blood cell and hemoglobin counts, older age, larger spleen size, greater need for cytoreductive therapies and splenomegaly.²⁶ The role of JAK2V617F in the development of acute leukemia or overall survival remains controversial.^{6,25,27,28}

JAK Inhibitors: Ruxolitinib

COMFORT I:

The discovery of the JAK2V617F mutation led to global emphasis on developing novel gene-specific therapies capable of inhibiting the cytokine-JAK-STAT signaling pathways. Ruxolitinib (JAKAFI®, Wilmington, DE, USA) was the first and only JAK inhibitor to receive FDA approval in November 2011 for intermediate- and high-risk MF. A potent JAK kinase modulator, ruxolitinib has demonstrated activity against JAK1, JAK2, JAK3 and mutant JAKV617F-induced extramedullary hematopoiesis and pro-inflammatory cascades.^{29,30} Evaluation of the efficacy and toxicity of ruxolitinib was conducted via two randomized, double-blind studies, the Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment Trials (COMFORT-I and COMFORT-II Trials).^{31,32} The COMFORT-I trial involved 309 prospectively enrolled post-PV, post-ET and PMF patients. Patients received 15

mg or 20 mg oral ruxolitinib twice daily with a primary end-point of a >35% reduction in spleen volume at 24 weeks. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MF-SAF) was used to evaluate symptom response. Upon completion of the study, the primary objective was attained in 41.9% of patients receiving ruxolitinib vs 0.7% in the placebo arm. Improvements in abdominal discomfort, night-sweats, inactivity, splenic pain, early satiety, bone/muscle pain and itching were all described. Patients receiving ruxolitinib had notable improvements in their total symptom scores (45.9%) vs placebo (5.3%). These findings remained consistent irrespective of the presence or absence of the JAK2V617F mutation, symptom severity, MF disease subtype, IPSS risk group, age or initial splenic size. A survival benefit was also noted with 13 deaths in the ruxolitinib group and 24 deaths in the placebo group (hazard ratio of 0.499) at study completion. In a multivariate comparison analysis, ruxolitinib was deemed to be an independent factor in providing survival advantage with death occurring in 30.8% of the ruxolitinib group vs 60.9% of the control group at 32 and 22 months, respectively. In a follow-up analysis, COMFORT-1 patients were analyzed for symptoms, tolerability and survival advantage one year beyond completion of the COMFORT-1 study.³³ All patients receiving placebo crossed over to ruxolitinib within three months of COMFORT-I study completion. Patients that had achieved >35% reduction in splenic volume had a durable response at 108 weeks. Symptom improvements previously noted persisted throughout duration of therapy. A survival benefit continued to be observed with deaths occurring in 27 vs 41 originally randomized to ruxolitinib vs placebo respectively. Regardless of baseline risk status and hemoglobin levels, overall survival favored ruxolitinib use across all subgroups. The proportion of patients receiving blood cell transfusions decreased to the level seen with placebo patients by week 36 and remained stable thereafter. No reports of withdrawal syndrome were documented following ruxolitinib discontinuation. An additional post-hoc analysis demonstrated ruxolitinib's efficacy in promoting weight gain and improving total cholesterol with an improvement in overall survival in patients experiencing these effects.³⁴

COMFORT-II

In COMFORT-II, ruxolitinib was compared to best available therapy (BAT) in 219 post-ET, post-PV and PMF

patients. The primary endpoint was a >35% reduction in splenic volume from baseline by week 48. Starting doses were 15mg or 20mg BID. At week 48, the primary endpoint had been achieved in 28% of patients receiving ruxolitinib vs 0% on BAT. Similarly, mean palpable spleen length was improved by 56% for patients receiving ruxolitinib while spleen length had increased on BAT. Improved quality of life and role functioning was noted in patients receiving ruxolitinib, including reductions in myelofibrosis-associated symptoms such as dyspnea, appetite-loss, fatigue, pain and insomnia. Worsening of these symptoms was documented in BAT patients. Non-hematological side effects included diarrhea (23%), peripheral edema (22%), asthenia (18%) and dyspnea (16%) while hematological side effects included anemia (40.4%) and thrombocytopenia (44.5%). Grade 3/4 adverse events were rare and included pneumonia, dyspnea, anemia and thrombocytopenia. Efficacy was independent of baseline splenic size, IPSS risk category, MF subtype, presence of the JAK2V617F mutation or starting dose. In a post-hoc analysis, patients receiving ruxolitinib also had a larger reduction in JAK2V617F allele burden in comparison to those receiving BAT.³⁵ Reductions in %V617F mutations were associated with spleen responses suggesting that ruxolitinib may alter disease course through reduction in the burden of JAK2V617F mutated cell populations. In a follow-up evaluation of COMFORT-II patients, within a median follow-up of 112 weeks, 48.3% of patients receiving ruxolitinib achieved >35% reduction from baseline in spleen volume at any time throughout the study and 97.1% of patients experienced some degree of splenic size reduction.³⁶ Approximately 61.6% of patients in the BAT arm entered the extension phase to receive ruxolitinib. Patients randomized to ruxolitinib had improved survival in comparison to those randomized to BAT. Similar to follow-up results from COMFORT-1, mean hemoglobin levels decreased over the first 12 weeks of treatment, then resolved to levels comparable to BAT from week 24 onward.

UPDATES ON RUXOLITINIB

An abstract presented at the 2012 European Hematology Association included a retrospective analysis of 28 post-ET, post-PV and PMF patients receiving ruxolitinib in clinical practice following FDA approval.³⁷ Patients were

initiated on 20 mg BID or lower if concomitant cytopenias were present. Overall, ruxolitinib was well tolerated with high response rates. Of the patients seen in follow-up, 64% had experienced a reduction in spleen size and 36% experienced complete resolution of palpable splenomegaly. Significant improvements were noted in baseline symptoms. These included fatigue (75%), early satiety (71%), night sweats (53%), abdominal pain (71%), pruritus (56%), weight loss (69%), bone pain (33%) and fevers (33%). Non-hematological toxicities were infrequent. Hematological toxicities included anemia and thrombocytopenia, primarily affecting those with baseline cytopenias. Dose reductions were required in four patients and therapy was discontinued in three patients. For patients with baseline platelet counts <100 x 10(9)/L, no significant decline in platelet levels were noted during therapy. Overall, the results of this study reinforced the safety and efficacy of ruxolitinib as seen in the COMFORT I and II trials. A similar study presented at the 2012 American Society of Hematology (ASH) conference evaluated 23 patients with PMF (15), post-PV MF (7) and post-ET MF (1) receiving ruxolitinib in their clinical practice post-FDA approval.³⁸ Among the 20 patients evaluable for reduction of palpable splenomegaly, the rate of IWG-defined clinical improvement was 15% at >8 weeks. Forty percent of patients experienced a >50% reduction in splenomegaly at any point in time. A >50% reduction in the 8-point MPN-SAF TSS was observed in 96% of patients. Four patients underwent dose reductions for cytopenias or grade 3 hepatotoxicity. The author's concluded that efficacy and safety results were consistent with those observed in the COMFORT trials.

Similarly, a study presented at the 2012 American Society of Clinical Oncology explored the safety and efficacy of ruxolitinib in MF patients with platelet counts between 50-100 x 10(9)/L.³⁹ All patients were intermediate-1 to high-risk MF and were started on 5 mg BID. Symptom assessment was performed using the Myelofibrosis Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MF-SAF TSS). By weeks 4 and 8, TSS had improved 14% and 23% in patients receiving ruxolitinib, respectively. Mean spleen length had similarly improved at weeks 4 and 8 by 22% and 27% respectively. No Grade 4 platelet counts, holds for adverse events or drug discontinuations were observed. The authors concluded that initial dosing strategies of 5 mg BID with subsequent dose optimization was

beneficial and well tolerated in MF patients with baseline thrombocytopenia.

Emerging Treatments and Combination Therapy

Ruxolitinib is one of more than a dozen JAK agents currently under pre-clinical or clinical development. Other JAK inhibitors such as SB1518, SAR302503, LY2784544, CEP701, CYT-387, XL-019, AZD1480, BMS-91143 and NS018 inhibit mutant and native JAK with varying degrees of selectivity, along with several other kinases (Table II). The in vivo complexities of JAK-STAT signaling and plethora of molecular drivers that foster MPN transformation have provided the rationale for combination therapies that address parallel pathways and/or novel sites of intervention.

Inhibition of the Flt3/MAPK pathway is a potential target given the constitutive phosphorylation of AKT and ERK present in deviant JAK2 signaling.^{40,41} Evidence supports the theory that p38-MAPK contributes to alterations in differentiation, proliferation and migration processes within PMF, leading to inflammatory cytokine release. Inhibition of the FL/flt3/p38 axis may work in a synergistic manner to JAK-STAT inhibition in controlling cytokine levels. Similarly, histone deacetylase inhibitors (HDAC's) may be applied to decrease STAT3 dimerization thereby reducing intracellular signaling. Studies have identified elevated HDAC enzyme activity within PMF CD34+ cells and HDAC activity correlates with the degree of splenomegaly.^{42,43} Evaluation of JAK2 inhibitors in combination with HDAC's has provided pro-

Table 2. JAK2 therapy trials for myelofibrosis (Continued on next page)

Drug	Inhibition/ Trial	Study	Disease	N	Improvements	Grade 3+ Toxicities	Toxicities
Ruxolitinib/ INCB018424	JAK1, JAK2, JAK3 and JAK2V617F	Verstovsek 53	Primary or secondary MF	153	Improved splenomegaly (44%), constitutional symptoms, reduced inflammatory cytokines	Thrombocytopenia (20%)	Anemia, fatigue, GI
	COMFORT-1 Trial	Verstovsek 54	Primary or secondary MF	309	Reduction in splenomegaly (42%), reduction in anemia (45%), thrombocytopenia (12.9%), constitutional symptoms	-	Anemia, fatigue, GI
	COMFORT-1 Trial	Verstovsek 33	Primary or secondary MF	309	Durable reductions of splenic size at 102 weeks of therapy	Anemia, thrombocytopenia	Fatigue, GI
	COMFORT-1 Trial	Mesa34	Primary or secondary MF	309	Improved weight gain and total cholesterol, survival advantage	-	-
	COMFORT-2 Trial	Harrison 32	Primary or secondary MF	219	Reduction in spleen size (28%), survival advantage, improved QOL	Thrombocytopenia, anemia, pneumonia, dyspnea	GI, peripheral edema, anemia, thrombocytopenia
	COMFORT-2 Trial	Vannucchi35	Primary or secondary MF	219	Larger reductions in V617F allele burden corresponding to splenic size reduction compared to BAT	-	-

Table 2. JAK2 therapy trials for myelofibrosis (Continued on next page)

<i>Drug</i>	<i>Inhibition/ Trial</i>	<i>Study</i>	<i>Disease</i>	<i>N</i>	<i>Improvements</i>	<i>Grade 3+ Toxicities</i>	<i>Toxicities</i>
CEP-701	COMFORT-2 Trial FLT3, JAK2, JAK2V617F	Cervantes36	Primary or secondary MF	219	Improved splenic size in 97.1% of pts at 112 weeks of therapy, survival advantage	Anemia (40.4%), lymphopenia (22.6%), thrombocytopenia (9.6%)	GI, peripheral edema, anemia
		Hexner 55	Primary or secondary MF	26	Reduction in spleen size (23%), no impact on transfusion dependency	Diarrhea (4%), GI thrombocytopenia (9%), neutropenia (4%)	
		Santos 56	Primary or secondary MF	22	Reduction in splenomegaly (14%), transfusion independence (n=2)	Anemia (14%); thrombocytopenia (23%); diarrhea (9%),	GI
SB1518/Pa-critinib	JAK2V617F, JAK2, FLT3	Verstovsek 57	AML, MF	43	Reduction in splenomegaly (41%)	Diarrhea (4%), GI thrombocytopenia (4%)	
		Seymour- 58	MF	20	Reduction in splenomegaly (88%), transfusion independence	Diarrhea (6%)	GI, abdominal pain, dysgeusia, rash
		Deeg 559	Primary or secondary MF	33	Reduction in splenomegaly (96%), reduction in MF related symptoms (40-65%)	Diarrhea (6%)	GI, fatigue
		Komrokji 50	Primary or secondary MF	34	Reduction of splenomegaly (88%), 40% of pts experienced >50% reduction; improved symptoms, improved anemia	GI (2%)	50% discontinuation event due to: AE's, disease progression, lack of response
XL019	JAK-WT, JAK2V617F	Shah61	Primary or secondary MF	30	Reduction in spleen size (100% in pts with JAK2V617F mutation), improvement in leukocytosis, reduced circulating blasts	Fatigue	Neuropathy
TG101348	JAK2V617, FLT3, RET	Pardanini 62	Primary or secondary MF	59	Reduction in splenomegaly (47%), normalization of thrombocytosis, leukocytosis	Anemia (35%), thrombocytopenia (24%), neutrophilia (3%)	GI, hematologic

Table 2. JAK2 therapy trials for myelofibrosis (Continuation)

<i>Drug</i>	<i>Inhibition/ Trial</i>	<i>Study</i>	<i>Disease</i>	<i>N</i>	<i>Improvements</i>	<i>Grade 3+ Toxicities</i>	<i>Toxicities</i>
LY2784544	JAK2	Verstovsek 63	Primary or secondary MF	19	Reduction in splenomegaly (76%), reduced bone marrow fibrosis, improvement in symptoms (59%)	Tumor lysis syndrome, hyperuricemia	Hyperuricemia, creatinine increase hyperkalemia, GI
CYT387	JAK1, JAK2, MAPK8, PRKCN, ROCK2, CDK2/cyclinA, PRKD1, TYK2, TBK1	Pardanini 64	Primary or secondary MF	166	Reduction in splenomegaly (48%), anemia (59%), constitutional symptoms	Thrombocytopenia (25%), hyperlipasemia, headache	Thrombocytopenia, peripheral neuropathy, dizziness, diarrhea, nausea, headache

GI, gastrointestinal; JAK, Janus Kinase; Pts, patients; QOL, quality of life

misgiving results with reductions in splenomegaly, pruritus and JAK2V617F allele burden.⁴⁴⁻⁴⁶ DNA methyltransferase inhibitors such as decitabine and 5-azacytidine are intriguing targets given the aberrant methylation patterns observed in MF, and less prominently in PV and ET.⁴⁷ Hypermethylation of SOCS-1 and -3 results in JAK signaling and proliferation in both mutant and wild-type JAK.⁴⁸ The use of these agents in combination treatment is still under investigation. ENREF_46_ENREF_40. Aurora kinase (AURK) inhibitors have also been investigated as potential interventions. MK0457 was the first to be investigated in MPN patients harboring JAK2V617F. Administration resulted in induction of apoptosis and reduction of JAK2 allele levels.⁴⁹ All of the aforementioned therapeutic concepts remain in early stages of investigation and additional information is required before application in the clinical practice setting.

Mexican compassionate use program

As with its global counterparts, Mexico has faced challenges in providing efficacious treatment options to MF patients. Given ruxolitinib's demonstration of rapid and durable reductions in MF symptoms, splenomegaly and improved quality of life, an individual patient supply pro-

gram (IPSP) was developed to provide ruxolitinib to more than 48 countries including Europe, Latin America, the Middle East and Asia.⁵⁰ As of December, 2012, approximately 1339 requests had been received from more than 800 physicians treating MF populations. Similarly, in 2012, a Compassionate Use Program (CUP's) was developed in Mexico for MF patients refractory to available therapy. Results were submitted to the 2012 ASH conference and included 40 primary and secondary MF patients with IPSS low (10%), Intermediate-1 (53.3%), Intermediate-2 (26.7%) and high (20%) risk scores.⁵¹ Nineteen percent of patients were positive for the JAK2 mutation and 35% did not undergo mutational analysis. By week 20 of therapy, the average spleen size had improved from 9.58 cm to 4.5 cm (53% reduction). Mean hemoglobin and platelet counts decreased 22.4% and 21.9%, respectively. Grade 2 and 3 anemia was noted and resolved with transfusion support. Grade 2 thrombocytopenia was transitory and resolved following two weeks of treatment interruption. The authors concluded that ruxolitinib provided therapeutic benefit including reduction in splenomegaly and improvements in MF-related symptoms to Mexican patients outside of the clinical trial setting. The effect of ruxolitinib in the splenomegaly of a patient with chronic myelomonocytic

leukemia – associated MF has been shown in a Mexican patient who was given the drug also through the CUP.⁵²

CONCLUSION

Myeloproliferative neoplasms including polycythemia vera, essential thrombocytopenia and primary myelofibrosis, have entered a new era whereby molecular classification has become the foundation for aligning disease pathogenesis with tailored treatment approaches. The advancements made this past decade from dedicated MPN-based investigations have provided unprecedented treatment opportunities in the field of MPN research and solidified the need for coordinated care between pathologists and hematologists. Beginning with the discovery of the JAK2V617F gene mutation, the rapid pace of discovery of additional mutations and further insight into the pathogenic disease process has been critical in directing medicine from an era of empirically derived therapies to meaningful and effective treatment strategies. The 2011 FDA approval of the JAK-2 inhibitor, ruxolitinib, marked the first therapy capable of abating the debilitating MF symptoms and is an enthusiastic breakthrough for patients. Much has yet to be learned about these new pharmacologic tools so early in their investigational process. Our knowledge regarding ideal dosing and treatment cycle strategies has made substantial steps forward this past year, but continues to warrant further review. Techniques such as weight-based dosing and disease-burden dosing or induction-maintenance dosing have yet to be applied. The next surge of MPN research will likely focus on the development of biomarkers and other surrogate measures of clinical outcomes in addition to the investigation of novel agents or combination strategies incorporating JAK2 inhibitor therapy. As we employ this growing knowledge base in a clinically relevant manner, it is apparent that we must remain cognizant of the MF patients who may benefit from its therapeutic application in the present. Mexico's Compassionate Use Program is one such manifestation of scientific generosity that offers real-time solutions in the midst of long-term investigations. As we survey the future of MPN research we anticipate that the critical advances in our understanding of hematology's foundational sciences will translate into demonstrable and sustainable clinical efficacy.

REFERENCES

1. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951;6:372-375.
2. Nowell PC. The minute chromosome (Ph1) in chronic granulocytic leukemia. *Blut* 1962;8:65-66.
3. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14-22.
4. Ruiz-Arguelles GJ, Garces-Eisele J, Reyes-Nunez V, Ruiz-Delgado GJ, Navarro-Vazquez M, Gonzalez-Carrillo ML. The Janus Kinase 2 (JAK2) V617F mutation in hematological malignancies in Mexico. *Rev Invest Clin Méx* 2006;58:458-461.
5. Ruiz-Arguelles GJ, Garces-Eisele J, Ortiz-Lopez R, Rivas-Llamas R, Gomez-Almaguer D, Ruiz-Delgado GJ. Molecular characterization of chronic myeloproliferative neoplasias in Mexico. *Hematology* 2009;14:261-265.
6. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, 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.
7. Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood* 2005;105:973-977.
8. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol* 1999;61:10-15.
9. Mesa R, Mehta J, Wang J, et al. Epidemiology of Myeloproliferative Disorders in US - a Real World Analysis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012 120: Abstract 2071.
10. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. *J Clin Oncol* 2012;30:4098-4103.
11. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol* 2005;23:8520-8530.
12. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008;22:437-438.
13. Bain BJ, Clark DM, Lampert IA, Wilkens BS. *Bone Marrow Pathology*. 2nd ed. London: Blackwell Science, 2001.
14. Kuter DJ, Bain B, Mufti G, Bagg A, Hasserjian RP. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *Br J Haematol* 2007;139:351-362.
15. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2009;27:754-762.
16. Dekmezian R, Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M, McCredie KB, Freireich EJ. The relevance of reticulin stain-measured fibrosis at diagnosis in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1987;59:1739-1743.
17. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, 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;111:1703-1708.
18. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, 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.
 19. Kilpivaara O, Levine RL. JAK2 and MPL mutations in myeloproliferative neoplasms: discovery and science. *Leukemia* 2008;22:1813-1817.
 20. Trelinski J, Wierzbowska A, Krawczynska A, et al. Circulating endothelial cells in essential thrombocythemia and polycythemia vera: correlation with JAK2-V617F mutational status, angiogenic factors and coagulation activation markers. *Int J Hematol* 2011;91:792-798.
 21. Yu H, Jove R. The STATs of cancer--new molecular targets come of age. *Nat Rev Cancer* 2004;4:97-105.
 22. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387-397.
 23. Zhao R, Xing S, Li Z, et al. Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. *J Biol Chem* 2005;280:22788-22792.
 24. Jamal R, Belisle C, Lessard MC, et al. Evidence suggesting the presence of a stem cell clone anteceding the acquisition of the JAK2-V617F mutation. *Leukemia* 2008;22:1472-1474.
 25. Campbell PJ, Griesshammer M, Dohner K, et al. V617F mutation in JAK2 is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis. *Blood* 2006;107:2098-2100.
 26. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia* 2008;22:1299-1307.
 27. Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, et al. JAK2 V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood* 2007;110:4030-4036.
 28. Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G, et al. Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis based on the burden of JAK2V617F mutated allele. *Blood* 2009;114:1477-1483.
 29. Quintas-Cardama A, Vaddi K, Liu P, et al. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood*;115:3109-117.
 30. Verstovsek S KH, Pardanani AD, Thomas D, Cortes J, Mesa R, et al. The JAK inhibitor INCB018424 demonstrates durable and marked clinical responses in primary myelofibrosis (PMF) and post-polycythemia/essential thrombocythemia myelofibrosis (post-PV/ET-MF). *Blood* 2008;112(suppl; abstr 1762).
 31. Verstovsek S KH, Estrov Z, Cortes J, Thomas D, Kadia T, Pierce S, et al. Comparison of Outcomes of Advanced Myelofibrosis Patients Treated with Ruxolitinib (INCB018424) to Those of a Historical Control Group: Survival Advantage of Ruxolitinib Therapy. *Blood* 2011;118(suppl; abstr 793).
 32. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2011;366:787-98.
 33. Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J, et al. Long-Term Outcome of Ruxolitinib Treatment in Patients with Myelofibrosis: Durable Reductions in Spleen Volume, Improvements in Quality of Life, and Overall Survival Advantage in COMFORT-I. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012 120: Abstract 800.
 34. Mesa R, Verstovsek S, Gupta V, et al. Improvement in Weight and Total Cholesterol and Their Association with Survival in Ruxolitinib-Treated Patients with Myelofibrosis From COMFORT-I. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012 120: Abstract 1733.
 35. Vannucchi A, Passamonti F, Al-Ali H, et al. Reductions in JAK2 V617F Allele Burden with Ruxolitinib Treatment in Comfort-II, a Phase 3 Study Comparing the Safety and Efficacy of Ruxolitinib with Best Available Therapy (BAT). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012 120: Abstract 802.
 36. Cervantes F, Kiladjan J, Niederwieser D, et al. Long-Term Safety, Efficacy, and Survival Findings From Comfort-II, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib with Best Available Therapy (BAT) for the Treatment of Myelofibrosis (MF). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012 120: Abstract 801.
 37. Geyer HL, Cannon K, Knight E, et al. Ruxolitinib in Clinical Practice for Therapy of Myelofibrosis: Single USA Center Experience Following FDA Approval. *ASE Annual Meeting Abstracts* 2012: Abstract 1749 2012.
 38. Nguyen H, Phram A, Perkins C, Linder A, Fechter L, Gotlib J. FDA-Approved Ruxolitinib in Patients with Myelofibrosis: the Stanford Experience. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012 120: Abstract 1747.
 39. Talpaz M, Hamburg S, Jamieson K, et al. Preliminary safety and efficacy of ruxolitinib in patients (pts) with primary and secondary myelofibrosis (MF) with platelet counts (PC) of 50–100x10⁹/L. *J Clin Oncol* 2012;30 (suppl; abstr 6630)
 40. Desterke C, Bilhou-Nabera C, Guerton B, et al. FLT3-mediated p38-MAPK activation participates in the control of megakaryopoiesis in primary myelofibrosis. *Cancer research* 2011;71:2901-2915.
 41. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia* 2007;21:1960-1963.
 42. Yuan ZL, Guan YJ, Chatterjee D, Chin YE. Stat3 dimerization regulated by reversible acetylation of a single lysine residue. *Science* 2005;307:269-273.
 43. Wang JC, Chen C, Dumlao T, et al. Enhanced histone deacetylase enzyme activity in primary myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2321-2327.
 44. Wang Y, Fiskus W, Chong DG, et al. Cotreatment with panobinostat and JAK2 inhibitor TG101209 attenuates JAK2V617F levels and signaling and exerts synergistic cytotoxic effects against human myeloproliferative neoplastic cells. *Blood* 2009;114:5024-5033.
 45. Baffert F, Evrot E, Ebel N, et al. Improved Efficacy Upon Combined JAK1/2 and Pan-Deacetylase Inhibition Using Ruxolitinib (INC424) and Panobinostat (LBH589) in Preclinical Mouse Models of JAK2V617F-Driven Disease. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:798.
 46. Rambaldi A, Dellacasa CM, Finazzi G, et al. A pilot study of the Histone-Deacetylase inhibitor Givinostat in patients with JAK2V617F positive chronic myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol* 2010;150:446-455.

47. Barrio S, Gallardo M, Albizua E, et al. Epigenomic profiling in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia shows low levels of aberrant DNA methylation. *J Clin Pathol* 2011;64:1010-1013.
48. Teofili L, Martini M, Cenci T, et al. Epigenetic alteration of SOCS family members is a possible pathogenetic mechanism in JAK2 wild type myeloproliferative diseases. *Int J Cancer* 2008;123:1586-1592.
49. Tibes RGF, McQueen T, Bergstrom DA, Freedman SJ, Andreeff M. Translational in vivo and in vitro studies in patients (pts) with acute myeloid leukemia (AML) chronic myeloid leukemia (CML) and myeloproliferative disease (MPD) treated with MK-0457 (MK), a novel aurora kinase, Flt3, JAK2, and Bcr-ABL inhibitor. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006;108:1362.
50. Barosi G, Agarwal M, Zweegman S, et al. An Individual Patient Supply Program for Ruxolitinib for the Treatment of Patients with Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis (PPV-MF), or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (PET-MF).
51. Vargas P, Ovilla R, Alvarado R, et al. Compassionate Use Program (CUP) with Ruxolitinib in Mexican Patients with Primary Myelofibrosis (PMF), Post – Polycythemia, Vera Myelofibrosis (PPV – MF), and Post–Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (PET – MF). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012;120: Abstract 5067.
52. Ruiz-Argüelles, Ruiz-Delgado, Galo-Hooker E, Sánchez-Sosa S. Ruxolitinib in chronic myelomonocytic leukemia-associated myelofibrosis: A case report. *J Bone Marrow Res* 2013; in the press
53. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2011;363:1117-27.
54. Mesa RA, Kantarjian H, Tefferi A, et al. Evaluating the serial use of the Myelofibrosis Symptom Assessment Form for measuring symptomatic improvement: performance in 87 myelofibrosis patients on a JAK1 and JAK2 inhibitor (INCB018424) clinical trial. *Cancer* 2010;117:4869-4877.
55. Hexner E GJ, Prchal JT, Demakos EP, Swierczek S, Weinberg RS, Tripodi J. A multicenter, open label phase I/II study of CEP701 (Lestaurtinib) in adults with myelofibrosis; a report on phase I: a study of the Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC). *Blood* 2009;114:(suppl; Abstr 754).
56. Santos FP, Kantarjian HM, Jain N, et al. Phase 2 study of CEP-701, an orally available JAK2 inhibitor, in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. *Blood* 2008;115:1131-1136.
57. Verstovsek S, Scott B, Estrov Z, Cortes J, Thomas DA, Wood J, Ethirajulu K, Low A, Zhu H, Kantarjian H, Deeg J. Phase I dose escalation trial of SB1518, a novel JAK2/FLT3 inhibitor, in acute and chronic myeloid diseases, including primary or post-essential thrombocythemia/polycythemia vera myelofibrosis. *Blood* 2009;114(suppl; abstr 3095).
58. Komroji RS, Wadleigh M, Seymour JF, et al. Results of a Phase 2 Study of Pacritinib (SB1518), a Novel Oral JAK2 Inhibitor, In Patients with Primary, Post-Polycythemia Vera, and Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:282-.
59. Deeg H, Scott B, Estrov Z, Cortes J, Thomas D, Zhu H, Kantarjian H, Verstovsek S. Phase II study of SB1518, an orally available novel JAK2 inhibitor, in patients with myelofibrosis. *J Clin Onc* 2011;29:(suppl; abstr 6515).
60. Komroji R, Wadleigh M, Seymour J, et al. Results of a Phase 2 Study of Pacritinib (SB1518), a Novel Oral JAK2 Inhibitor, In Patients with Primary, Post-Polycythemia Vera, and Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011 118: Abstract 282.
61. Shah NP, Sokol L, Verstovsek S, Hoffman R, List AF, Clary D, Bui L, Talpaz M. A phase I study of XL019, a selective JAK2 inhibitor, in patients with primary myelofibrosis, post-polycythemia vera, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis. *Blood* 2008;112(suppl; abstr 98).
62. Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2011;29:789-796.
63. Verstovsek S, Mesa RA, Rhoades SK, et al. Phase I Study of the JAK2 V617F Inhibitor, LY2784544, in Patients with Myelofibrosis (MF), Polycythemia Vera (PV), and Essential Thrombocythemia (ET). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011;118:2814.
64. Pardanani A, Gotlib J, Gupta V, et al. Phase I/II Study of CYT387, a JAK1/JAK2 Inhibitor for the Treatment of Myelofibrosis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012 120: Abstract 178.

Osteonecrosis mandibular asociada con bisfosfonatos. Tratamiento efectivo en un paciente con mieloma múltiple

Raquel de los A Recio-Martínez,¹ Luis G. Ramón-Rodríguez,² Adys Gutiérrez-Díaz,³ Lissete Izquierdo-Cano²

RESUMEN

Los bisfosfonatos son inhibidores del remodelado óseo y se indican para tratamiento de las metástasis óseas y la osteoporosis. La osteonecrosis de la mandíbula puede manifestarse como una complicación seria y frecuente durante el tratamiento. La cirugía y la suspensión de los bisfosfonatos no han demostrado ser útiles como tratamiento de este evento. Se comunica el caso de un paciente con mieloma múltiple que derivó en osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con ácido zoledrónico (Zometa), tratado inicialmente con cirugía, sin resultados positivos. Con posterioridad se recurrió a medidas locales, tratamiento con antibióticos y, por último, oxigenación hiperbárica, mediante cámara hiperbárica, medida que produjo la curación de esta complicación. La osteonecrosis de la mandíbula, secundaria al tratamiento con bisfosfonatos, es una enfermedad devastadora, cualquier intervención quirúrgica puede resultar contraproducente, por lo que sería más útil una actitud conservadora. La oxigenación hiperbárica constituye una de estas medidas y su efectividad se demostró en el caso que aquí se comunica. Se plantean recomendaciones para el correcto tratamiento de esta complicación.

Palabras clave: bisfosfonatos, ácido zoledrónico, mieloma múltiple, osteonecrosis de la mandíbula.

ABSTRACT

Bisphosphonates are bone-remodeling inhibitors that are used to manage bone metastases and osteoporosis. Osteonecrosis of the jaw, however, can occur during treatment and it is a very serious and frequent complication. Surgical procedures and the suspension of bisphosphonates have not shown good results in the treatment of this disorder. We present here a patient suffering from multiple myeloma that developed osteonecrosis of the jaw during treatment with zoledronic acid (Zometa). Initially he was treated with conservative surgery with a poor outcome and later on he received medical treatment based on local measures and antibiotics. Finally he received hyperbaric oxygen therapy and he was completely cured. Osteonecrosis of the jaw is a devastating complication and surgical procedures could be associated with a poor outcome. Conservative measures are a better option in most of the patients. In our case the use of antibiotics and hyperbaric oxygen therapy were the mainstay of the treatment. Some recommendations about the management of this complication were made.

Key words: Bisphosphonates, zoledronic acid, multiple myeloma, osteonecrosis of the jaws.

¹ Departamento de Cirugía Maxilofacial, Hospital General Docente Enrique Cabrera.

² Departamento de Hematología de Adultos, Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba.

³ Departamento de Hematología de Pediatría, Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba. La Habana, Cuba.

Correspondencia: Dr. Luis G. Ramón-Rodríguez. Correo electrónico: luis.ramon@infomed.sld.cu

Recibido: octubre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Recio-Martínez RA, Ramón-Rodríguez LG, Gutiérrez-Díaz A, Izquierdo-Cano L. Osteonecrosis mandibular asociada con bisfosfonatos. Tratamiento efectivo en un paciente con mieloma múltiple. Rev Hematol Mex 2013;14:37-42.

www.nietoeditores.com.mx

En los últimos tiempos, un tipo especial de necrosis ha llamado la atención de los cirujanos de todo el mundo. Se manifiesta en pacientes a quienes se efectuaron procedimientos bucales y recibieron tratamiento con bisfosfonatos.¹

Los bisfosfonatos son análogos no metabolizados del pirofosfato endógeno, con afinidad por el tejido óseo, se acumulan en el hueso e inhiben la reabsorción ósea. Actúan en los osteoclastos al inhibir la quimiotaxis, acortan su vida media, frenan su actividad e inducen la apoptosis. En consecuencia, detienen la reabsorción ósea. El zoledronato (ácido zoledrónico) y el pami-

dronato inhiben, además, la neoangiogénesis capilar tumoral.¹

Entre 30 y 70% de lo absorbido o de lo inyectado a la sangre se fija en el hueso, el resto se elimina por la orina. Una vez fijados en el hueso se van acumulando con las dosis subsiguientes. La liberación de los bisfosfonatos desde el hueso es multifásica, con una vida media muy larga, superior a 10 años. Por lo tanto, su toxicidad depende de la dosis y del tiempo transcurrido.²

En la actualidad, los bisfosfonatos son sumamente prescritos, en presentación oral para estabilizar la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, y para corregir la reabsorción ósea o la hipercalcemia moderada a severa en casos de mieloma múltiple. La administración intravenosa se reserva para estos últimos pacientes o para casos de metástasis óseas, principalmente de mama y de próstata.^{2,3} En la clínica pediátrica se prescriben, satisfactoriamente, a pacientes con displasia fibrosa, osteogénesis imperfecta y leucemia mielomonocítica juvenil, para disminuir el riesgo de fracturas óseas.³

Es indiscutible el valor de los bisfosfonatos en pacientes oncológicos con metástasis óseas: aumentan la supervivencia y reducen las complicaciones esqueléticas y el dolor asociado con éstas, por lo que mejora la calidad de vida.²

Sin embargo, los bisfosfonatos no están exentos de complicaciones. En el año 2003 Marx⁴ publicó una serie de 36 casos de exposición ósea asociada con el tratamiento con bisfosfonatos. Desde entonces, esta complicación constituye una preocupación para la comunidad científica, por el creciente número de pacientes reportados. Por este motivo, en marzo de 2005 un grupo de expertos se reunió en Estados Unidos y emitió una serie de recomendaciones para la indicación de los bisfosfonatos.²

En la actualidad, la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos se define como: la exposición de hueso maxilar que persiste más de ocho semanas en pacientes que reciben, o han sido tratados con bisfosfonatos y que carecen de antecedentes de irradiación.²

Esta afección es característica del hueso maxilar o mandibular. Los bisfosfonatos tienen afinidad por este hueso debido a su aporte vascular profuso y a su elevado recambio celular. Otros factores incluyen el escaso espesor de la mucosa maxilar-mandibular y la frecuente agresión de la que es objeto el hueso durante procedimientos quirúrgicos u odontológicos invasivos.¹ La mayoría de los autores coincide en que es más frecuente en la mandíbula

respecto al maxilar y el sexo masculino es el más afectado. En la actualidad, el ácido zoledrónico es el bisfosfonato más asociado con la osteonecrosis maxilar vinculada con bisfosfonatos.²

Los pacientes afectados tienen, como diagnóstico primario, principalmente mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata y osteoporosis.² En un estudio muy significativo realizado por Filleul y colaboradores⁵ se investigaron 2,408 pacientes con osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos de quienes 43% tenían mieloma múltiple. En 67% de los casos con osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos se habían realizado extracciones dentarias previas y sólo 35% de los pacientes se curaron.

La Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS por sus siglas en inglés) clasifica a los factores de riesgo para padecer osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos de la siguiente manera:⁶

- a) Relativos al tipo de bisfosfonatos: por vía intravenosa tienen mayor riesgo. Por vía oral el riesgo se relaciona con el tiempo de tratamiento.
- b) Factores de riesgo local: cirugía dentoalveolar, anatomía local y enfermedades orales concomitantes.
- c) Factores sistémicos y demográficos:
 - Edad: cada década que pasa aumenta el riesgo en 9%.
 - Raza: la caucásica tiene mayor riesgo.
 - Cáncer: mayor riesgo en el mieloma múltiple.
- d) Otros factores de riesgo: corticoesteroides, tabaquismo, alcoholismo, quimioterapia y pobre higiene oral.

Hasta la fecha, el pronóstico es desfavorable porque son muchos los factores que intervienen en este padecimiento por lo que no se ha encontrado un esquema de tratamiento eficaz. Los esfuerzos se dirigen a la prevención, y en los pacientes que ya la padecieron se plantea un grupo de medidas de sostén encaminadas a controlar la higiene bucal y prevenir las complicaciones.¹⁻³

Se reporta el caso clínico de un paciente con mieloma múltiple y osteonecrosis de la mandíbula asociada con ácido zoledrónico, y se exponen algunas consideraciones terapéuticas que condujeron al éxito en el tratamiento de este paciente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino, blanco, de 47 años de edad, que a mediados del año 2009 acudió a consulta con dolor óseo

y anemia. Se le diagnosticó mieloma múltiple IgG kappa estadio IIIa. Se trató con quimioterapia tipo VAD (vincristina, adriamicina y dexametaxona) durante seis meses (seis ciclos) y una dosis mensual de ácido zoledrónico durante nueve meses. El paciente tuvo remisión completa e inició el tratamiento de mantenimiento con interferón alfa recombinante.

Poco después de iniciada la quimioterapia, en agosto de 2009 se le realizó una exodoncia del diente 37 porque tenía caries. Un mes más tarde comenzó el tratamiento con ácido zoledrónico. En diciembre del mismo año le apareció una fístula cerca del diente 36, por eso se le extrajo en mayo de 2010. La evolución del alvéolo fue tórpida y en octubre se intervino quirúrgicamente para cierre primario; esa intervención agravó aún más el cuadro de necrosis. Apareció linfadenopatía submaxilar y exudados en la cavidad oral con marcada halitosis. A principios del año 2011 el caso se discutió entre los médicos del servicio de Cirugía maxilofacial del Hospital Enrique Cabrera y se evaluó, en conjunto con los médicos del servicio de Hematología del Instituto de Hematología e Inmunología, y se decidió su hospitalización.

El paciente refería dolor intenso, dificultad para alimentarse y marcada halitosis. Al examen físico se observó a un paciente dentado total superior y parcial inferior, con una úlcera de aspecto necrótico de 3 cm en la región de los molares inferiores izquierdos, que mostraba exposición del hueso, bordes eritematosos, abundante secreción amarillenta y marcada halitosis (Figura 1). En la región submaxilar izquierda se observó aumento de volumen, doloroso a la palpación, de consistencia dura, elástica, de 2.5 cm que correspondía a una adenopatía no fija a planos profundos.

Se realizaron estudios de química sanguínea y de hematología que se encontraron dentro de límites normales. En la radiografía panorámica se observó un área de osteonecrosis de la mandíbula en la zona de las extracciones dentarias (Figura 2). En la biopsia ósea se informó hueso necrótico. Se llegó a la conclusión de que el paciente padecía osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos.

En los estudios microbiológicos se encontró predominio de cocos y bacilos gramnegativos y actinomicetes spp sensible a gentamicina, amikacina, ciprofloxacina y ceftriaxona. En correspondencia se impuso tratamiento con ceftriaxona, colutorios antisépticos y analgésicos orales. La evolución fue satisfactoria y el paciente egresó



Figura 1. Exposición de hueso necrótico mandibular e infección en el área de las extracciones.

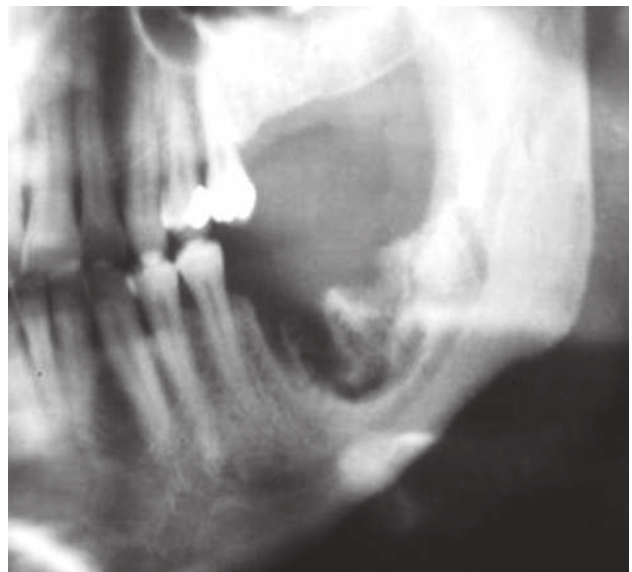


Figura 2. Imagen de radiografía panorámica que muestra el área de osteonecrosis en la rama mandibular.

sin dolor y sin la adenopatía cervical. Aunque la secreción permaneció, era más transparente y sin fetidez.

Durante aproximadamente un año, el hueso estuvo expuesto y la mejoría clínica de la úlcera fue intermitente, con periodos de exacerbación entre 2 y 3 meses. En esos periodos de infección se realizaron varios exudados de la lesión y se iniciaron varios esquemas de tratamiento con antibióticos. Una de las asociaciones más efectivas fue la

de amoxicilina y metronidazol. Se continuaron las medidas locales con colutorios de clorhexidina.

En agosto de 2011, en la radiografía se definió un secuestro óseo en la zona de la necrosis, que finalmente se expulsó en febrero de 2012, luego de que el paciente recibiera 25 sesiones de cámara con oxigenación hiperbárica. Al concluir el tratamiento y la expulsión del secuestro, comenzó la epitelización espontánea de la mucosa que en la actualidad permanece íntegra. En la última evaluación hematológica, realizada en junio de 2012, el paciente seguía en remisión hematológica completa y con tratamiento de mantenimiento con interferón.

DISCUSIÓN

El mieloma múltiple representa 1% de todas las neoplasias malignas y 10% de las hemopatías malignas. Es una proliferación incontrolada de células plasmáticas en la médula ósea que, en la mayoría de los casos, produce una proteína monoclonal. Cada año se diagnostican en Estados Unidos aproximadamente 20,000 casos nuevos y la incidencia anual es de 4 por cada 100,000 habitantes. En el mieloma múltiple, la enfermedad ósea es la causa fundamental de la morbilidad, que se caracteriza fundamentalmente por dolores óseos, lesiones osteolíticas, hipercalcemia, compresión de la médula espinal y fracturas patológicas. Otras manifestaciones son: anemia, insuficiencia renal e infecciones recurrentes.⁷

Las complicaciones óseas resultan de un predominio de la actividad osteoclástica en relación con la osteoblástica, con el subsecuente aumento de la reabsorción ósea. La actividad osteoclástica aumenta por el efecto de factores estimuladores producidos por las células de mieloma y por las células del microambiente medular. Los bisfosfonatos son inhibidores específicos de la actividad osteoclástica y son efectivos en el tratamiento de la enfermedad ósea en las enfermedades malignas, incluido el mieloma múltiple.⁸

En el tratamiento del mieloma múltiple se han ensayado varios bisfosfonatos, entre ellos: pamidronato y ácido zoledrónico. Aunque éste último es más potente que el pamidronato, comparativamente no se han observado diferencias en cuanto a disminución de las complicaciones óseas originadas por el mieloma múltiple. Además, se ha señalado que el ácido zoledrónico tiene actividad antitumoral directa.⁹

La osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos es una de las complicaciones de los bisfosfonatos; sin em-

bargo, es menos frecuente con pamidronato que con ácido zoledrónico.⁹ Se señalan otros factores que pueden contribuir a la aparición de la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos, entre ellos los corticoesteroides, sobre todo la dexametasona y la quimioterapia. Otros factores relacionados son: insuficiencia renal, alcohol, tabaquismo, obesidad, anemia, diabetes mellitus, cirugía periodontal, traumatismos de la mandíbula, caries, tratamientos del canal, infecciones dentarias, entre otros.¹⁰

La patogénesis de la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos permanece oscura y se plantea que es multifactorial. Los bisfosfonatos los absorbe el esqueleto, sobre todo en sitios de remodelación activa, como sucede en la mandíbula, donde existe un recambio óseo alto debido a la actividad diaria y a la existencia de los dientes. Por lo tanto, los bisfosfonatos se concentran más en las mandíbulas. Inhiben la actividad osteoclástica mediante la inhibición de la enzima farnesiltransferasa e interfieren con el remodelado óseo. Además, tienen propiedades antiangiogénicas que pueden influir en el remodelado óseo y el crecimiento de las células endoteliales, situación agravada, además, por insuficiencia vascular localizada, como consecuencia de cambios isquémicos. Otra teoría es que la flora microbiana estimulada por las intervenciones quirúrgicas puede estimular la necrosis. Las bajas concentraciones de vitamina D y la hipercalcemia pueden estar relacionadas con esta complicación.¹⁰

Actinomyces spp es una bacteria natural de la flora oral y su metabolismo anaerobio sólo permite su proliferación en un hueso previamente necrótico y avascular, como se produce en la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos. Aunque es la bacteria que más se encuentra en el hueso necrótico expuesto, la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos también ocurre en su ausencia. Se han identificado, además, otros gérmenes que pueden colonizar el hueso expuesto.⁵

El tratamiento de la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos es motivo de gran controversia y el consenso entre los profesionales es que la mejor opción es la prevención. Esta "epidemia" de osteonecrosis maxilar o mandibular por bisfosfonatos ha generado confusión debido a la dificultad para curar, por completo, la enfermedad y al poco conocimiento de este evento por parte de algunos profesionales. Enseguida se puntualizan las recomendaciones para el tratamiento correcto de esta complicación.

Recomendaciones para la prevención y tratamiento de la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos¹⁻³

Prevención en pacientes que serán tratados con bisfosfonatos

1. Eliminar abscesos y dientes en mal estado no recuperables (más de 30 días antes del tratamiento).
2. Rehabilitación de los dientes recuperables.
3. Los terceros molares incluidos, recubiertos de hueso y mucosa pueden dejarse, si no es así deben ser objeto de un procedimiento de endodoncia.
4. Los torus pequeños no requieren extirpación, los grandes y multilobulados sí deben extirparse.
5. Examinar las prótesis del paciente y asegurar su ajuste.
6. Dar información acerca de la higiene diaria de la boca.
8. Los antibióticos profilácticos no están indicados, excepto en los casos que se requiera específicamente por alguna afección previa.
9. Recordar la necesidad de tratamiento complementario de vitamina D y calcio, necesarios en pacientes que recibirán bisfosfonatos.

Prevención en pacientes que recibieron bisfosfonatos

1. Mantener una higiene oral excelente.
2. Revisar y reajustar las prótesis removibles. Evitar el uso de implantes.
3. Realizar revisiones y limpiezas frecuentes (enjuagues con clorhexidina al 0.12%).
4. Tratamiento intensivo de las infecciones dentales con procedimientos no quirúrgicos.
5. Si está indicada la extracción por excesiva movilidad dental, comenzar con tratamiento con antibióticos e informar al paciente del riesgo de osteonecrosis.

Tratamiento de la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos

1. Evitar cualquier maniobra quirúrgica (cureteje o desbridación de la zona.) El tratamiento quirúrgico sólo debe considerarse cuando fracasa el tratamiento conservador, y debe limitarse a secuestrectomías a demanda, retirando el menor hueso posible y preservando el periostio.
2. Si se requiere cirugía deben administrarse antibióticos durante al menos 10 días.

3. Debido a que los bisfosfonatos permanecen en los huesos durante largos periodos y que muchos pacientes dependen de ellos, la suspensión del tratamiento o la sustitución por otro tipo de medicación no parece tener resultados inmediatos, por lo que esta posibilidad debe analizarla el oncólogo, en cada caso en particular.
4. Evitar las sobreinfecciones (enjuagues con gluconato de clorhexidina al 0.12%, asociar tratamiento con antibióticos de forma intermitente o continua y realizar cultivos de rutina).
6. Colocar obturadores para evitar la infección ósea y mejorar la calidad de vida.
7. Prevenir fracturas patológicas.
8. Con los implantes osteointegrados no existe un consenso uniforme, no están indicados en casos de necrosis establecida.

Avances en el tratamiento de la osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos

Oxigenación hiperbárica

La terapia con oxígeno hiperbárico incrementa el oxígeno en la sangre y, por lo tanto, su entrega a los tejidos. Se ha utilizado en la prevención y tratamiento de la osteorradionecrosis de la mandíbula durante más de 30 años y ha dado buenos resultados como tratamiento concomitante en casos de osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos. Puede ser de utilidad por su potencial angiogénico para mejorar la vascularización de las partes blandas y óseas, incrementa la cicatrización de las heridas, reduce el edema y la inflamación, favorece la movilización de las células madre y modera la supresión del recambio óseo que producen los bisfosfonatos. Aunque existe cierta preocupación por la posibilidad de que se incremente el crecimiento de células tumorales, no existen evidencias de que el oxígeno hiperbárico estimule el crecimiento tumoral o las metástasis en los pacientes. En la actualidad existen varios estudios para demostrar la eficacia y seguridad de este tratamiento en pacientes con osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos.^{11,12}

Teriparatide

Este fármaco es un derivado de la hormona paratiroidea y se ha prescrito por más de una década en el tratamiento de la osteoporosis. Tiene un efecto anabólico y estimula el remodelado óseo, mientras que los bisfosfonatos lo disminuyen.¹³ Existen reportes de la utilidad de este fármaco en el tratamiento de la osteonecrosis maxilar asociada

con bisfosfonatos, aunque se necesitan más estudios que apoyen estos hallazgos.^{13,14,15}

Aplicación local de plasma rico en plaquetas

Es otra modalidad de tratamiento para pacientes con osteonecrosis maxilar asociada con bisfosfonatos. El plasma rico en plaquetas contiene gran cantidad de citosinas que promueven la movilización de células mesenquimales con la formación de osteoblastos que generan hueso, además de favorecer la neovascularización y la cicatrización del área afectada. Se ha utilizado en un número reducido de casos por lo que deben realizarse otros estudios.¹⁶

CONCLUSION

Todos los pacientes tratados con bisfosfonatos son susceptibles de padecer osteonecrosis de los maxilares. Es necesario prevenir los problemas bucodentales del paciente, remediándolos con antelación para que, una vez iniciado el tratamiento con bisfosfonatos, la mucosa se encuentre íntegra.

Cuando ya se ha establecido el diagnóstico de osteonecrosis, la conducta conservadora parece ser la más indicada, aunque el tratamiento debe estar dirigido a la complementación de las medidas disponibles. El mantenimiento de la higiene bucal y el tratamiento con antibióticos son las medidas más eficaces. Otros tratamientos, como la oxigenación hiperbárica, el teriparatide y la aplicación local de plasma rico en plaquetas parecen prometedores. La atención del paciente debe estar integrada por un equipo multidisciplinario que incluya: estomatólogos, oncólogos, cirujanos orales y maxilofaciales, entre otros.

La conducta conservadora con antibióticos, antisépticos locales y oxigenación hiperbárica, son los pilares del tratamiento que contribuyeron de manera efectiva a la curación de la osteonecrosis que padecía el paciente que aquí se expuso su caso.

REFERENCIAS

1. Barrientos J, Peral B, Peña G, Sánchez L, García J, Serrat J, y col. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bisfosfonatos: prevención y actitud terapéutica. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac [revista en la Internet]. 2007 Oct [citado 2012 Nov 13]; 29(5): 309-317. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582007000500002&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-05582007000500002>.
2. Rodríguez Campo F, Díaz González F. Complicaciones del tratamiento con bisfosfonatos. En: Navarro Vila C, García Marín F, Ochandona Caicoya S. Tratado de cirugía oral y maxilofacial. Madrid: Arán ediciones, 2009;235-242.
3. García F, Torres E, Pereira M, Jiménez R, Torres D, Gutiérrez J. Osteonecrosis mandibular relacionada con bisfosfonatos. Protocolo de actuación y casos clínicos. Rev SECIB 2008;1:16-28.
4. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:115-117.
5. Lileul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. J Cancer Res Clin Oncol 2010;136:1117-1124.
6. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2007;65:369-376.
7. Rajkumar S. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2012;87:79-88.
8. Berenson J. Myeloma bone disease. Best Practice & Research Clinical Haematology 2005;18:653-672.
9. Rajkumar S. Zoledronic acid in myeloma: MRC Myeloma IX. Lancet 2010;376: 1965-1966.
10. Palaska P, Carstos V, Zavras A. Bisphosphonates and Time to Osteonecrosis Development. The Oncologist 2009;14:1154-1166.
11. Erkan M, Bilgi O, Mutluoğlu M, Uzun G. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients and Hyperbaric Oxygen Therapy. JO Pancreas 2009;10:579-580.
12. Freiburger J. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2009;67:96-106.
13. Grey A. Teriparatide for Bone Loss in the Jaw. N Engl J Med 2010;363:2458-2459.
14. Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. N Engl J Med 2010;363:2473-2474.
15. Lau A, Adachi J. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)] therapy. J Rheumatol 2009;36:1835-1837.
16. Lee C, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. J Oral Implant 2007;6:371-82.

Un caso de urticaria pigmentosa identificado por mutación concordante; revisión de la bibliografía

Alberto Palacios-Boix,¹ Javier Garcés-Eisele²

RESUMEN

Se reporta un caso de mastocitosis sistémica indolente, documentado oportunamente mediante PCR alelo-específica para identificar la mutación KITD816V como indicador del riesgo de proliferación que subyace a este padecimiento. Además de comentar los signos clínicos y paraclínicos de su evolución natural, se discuten con pertinencia las implicaciones para el tratamiento y pronóstico de este hallazgo citogenético, en contraste con otros marcadores de riesgo de transformación neoplásica. El caso ilustra la relevancia de identificar marcadores moleculares en enfermedades hematológicas con potencial de mutar a formas agresivas o malignas.

Palabras clave: mastocitosis, mutación D816V, urticaria pigmentosa.

ABSTRACT

We present a case of indolent Systemic Mastocytosis (ISM) that was readily documented by mutation analysis of allele-specific PCR disclosing KITD816V in his peripheral blood. Clinical and laboratory characteristics are discussed, along with the prognostic implications of this cytogenetic finding. This patient illustrates the relevance of disclosing molecular markers in patients with hematologic diseases that harbor the inherent potential to undergo malignant transformation.

Key words: Mastocytosis, D816V Mutation, Urticaria pigmentosa

La mastocitosis es un trastorno hematológico heterogéneo caracterizado por la proliferación de células cebadas inmunofenotípicamente anormales, que infiltran la piel y otros órganos. Su presentación clínica es variada, si bien predomina la urticaria pigmentosa, a la que pueden suceder las alteraciones digestivas, dolor osteomuscular y hepatoesplenomegalia.^{1,2} A diferencia de lo que se describe en la población pediátrica,³ la mayoría de los adultos que inician con mastocitosis tiene enfermedad generalizada (mastocitosis sistémica) que puede o no confirmarse con infiltración en la médula ósea.⁴

Los mastocitos derivan de las células hematopoyéticas pluripotenciales CD34+/Kit+, cuyas contrapartes neoplásicas son morfológicamente atípicas y expresan marcadores de activación (CD25 o CD2) y células hematopoyéticas con alta expresión de c-kit (que expresan a su vez CD 117 en la superficie). La mayoría de los enfermos con mastocitosis sistémica tiene mutaciones del receptor Kit (originalmente conocido como protooncogén c-kit) que favorecen su función de proliferación, con predominio de la variante génica D816V de la tirosin-cinasa, que se ha sugerido tiene implicaciones pronósticas.^{5,6}

En este reporte se informa un caso de mastocitosis sistémica identificado con la mutación referida, como epítome de la relevancia de reconocer tempranamente a estos pacientes antes de que la infiltración mastocítica afecte a otras estirpes celulares o progrese de manera clonal hasta favorecer una franca transformación maligna.

INFORME DEL CASO

Se trata de un paciente masculino que inició su padecimiento con lesiones papulares, pigmentadas y rojizas en el tronco y ambos brazos a la edad de 23 años. Fue visto por dos dermatólogos que le diagnosticaron urticaria simple

¹ Departamento de Inmunología, Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

² Laboratorio de Biología Molecular, Clínica Ruiz, Puebla, Puebla. Escuela de Ciencias Biológicas, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, Puebla.

Correspondencia: Dr. Alberto Palacios Boix. Camino a Santa Teresa 1055-574, colonia Héroes de Padierna. México 10700 DF. Correo electrónico: albertpboix@gmail.com
Recibido: noviembre 2012. Aceptado: febrero 2013.

Este artículo debe citarse como: Palacios-Boix A, Garcés-Eisele J. Un caso de urticaria pigmentosa identificado por mutación concordante; revisión de la bibliografía. Hematología Rev Mex 2013;14:43-46.

como diagnóstico inicial y, quienes después de prescribir antihistamínicos y esteroides, decidieron tomarle una biopsia cutánea ante la falta de respuesta al tratamiento. El enfermo negó historia familiar de enfermedades autoinmunes, alergia o neoplasias hematolinfáticas, y se encontraba sano, sin otros datos de afectación generalizada al momento del diagnóstico.

La muestra de piel demostró infiltración con mastocitos en la dermis superficial y profunda y, de forma sucesiva, la biopsia de médula ósea mostró celularidad normal sin infiltración de células fenotípicamente alteradas (Figura 1). Puesto que no se documentaron células infiltrantes en la biopsia de hueso ni células CD117+ por citometría de flujo, se sugirió el diagnóstico de urticaria pigmentosa (mastocitosis cutánea) y el paciente fue referido con uno de nosotros para seguimiento y tratamiento sintomático.

Durante 14 meses, el enfermo ha sido tratado con dosis crecientes de cromoglicato de sodio (hasta 4 g/día) y dosis variables de ketotifeno (1-2 mg/día) y montelukast con respuesta parcial a la aparición de nuevas lesiones y sin evidencia de esplenomegalia, dolor abdominal o molestias óseas. Continúa haciendo su vida normal y aqueja prurito ocasional, que no ha resultado incapacitante ni ha desembocado en reacciones anafilácticas. En la Figura 2 se muestran los valores de triptasa sérica y de β_2 -microglobulina que atestiguan su evolución y el comportamiento de su potencial proliferativo. El aumento progresivo de la triptasa sérica indica que el exón 17 puede acarrear otras mutaciones multilíneales de c-kit que, en principio, modifican la sensibilidad de la respuesta terapéutica a inhibidores de tirosina-cinasa.

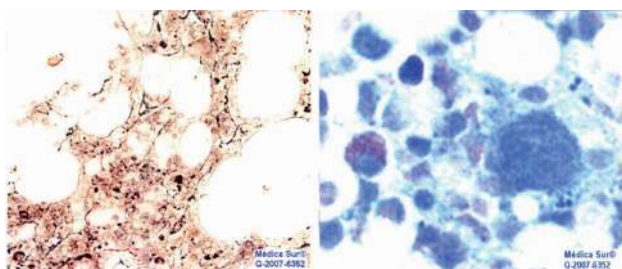


Figura 1. Biopsia de hueso del paciente al momento del diagnóstico (Septiembre 2007). La celularidad es de 30%, con relación mielóide:eritroide de 4:2 y maduración completa (Giemsa). No se identifican mastocitos, aunque se observan ocasionales eosinófilos. No hay mielofibrosis ni mieloesclerosis (Masson). La serie megacariocítica es normal.

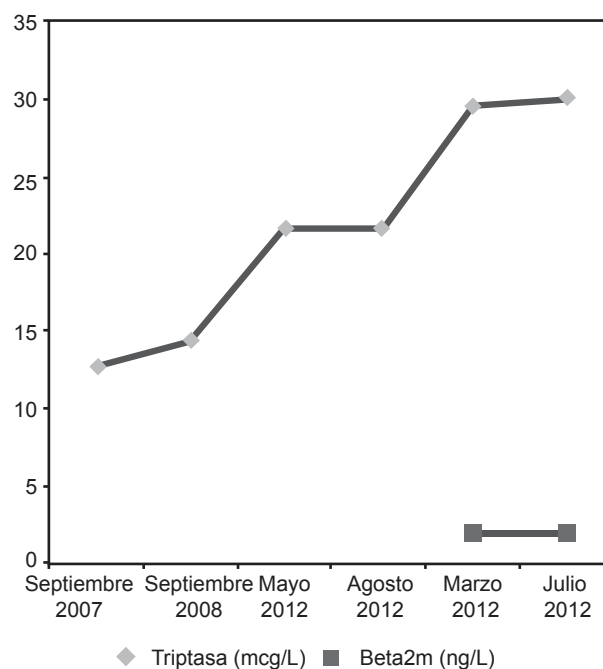


Figura 2. Concentraciones secuenciales de triptasa sérica y β_2 microglobulina del paciente. El incremento paulatino sugiere desviación clonal del infiltrado mastocítico.

De manera que, considerando la falta de respuesta al tratamiento sintomático y la persistencia de lesiones de urticaria pigmentosa, decidimos montar la técnica de detección de mutaciones del receptor KIT mediante la metodología que se señala en la Figura 3 a fin de demostrar la afectación sistémica.

La mutación KITD816V resultó positiva lo que permite sugerir la posibilidad de estudiar a este paciente desde la perspectiva de las variaciones citogenéticas que acompañan su evolución, y considerar que la multilinearidad de las modificaciones génicas de c-kit puede determinar su pronóstico clínico y morfológico.

En el momento de escribir este reporte, el paciente estaba estable, sin datos sincopales o de afectación abdominal, y no se han detectado otras anomalías hematológicas sugerentes de progresión a la variante agresiva o la asociada con trastornos hematológicos concomitantes.

El enfermo ha sido informado de las implicaciones pronósticas de este hallazgo, como se discute enseguida. Por ahora permanece en vigilancia periódica, sin modificar el tratamiento con cromoglicato disódico, tendiente a mitigar los síntomas urticaríanos.

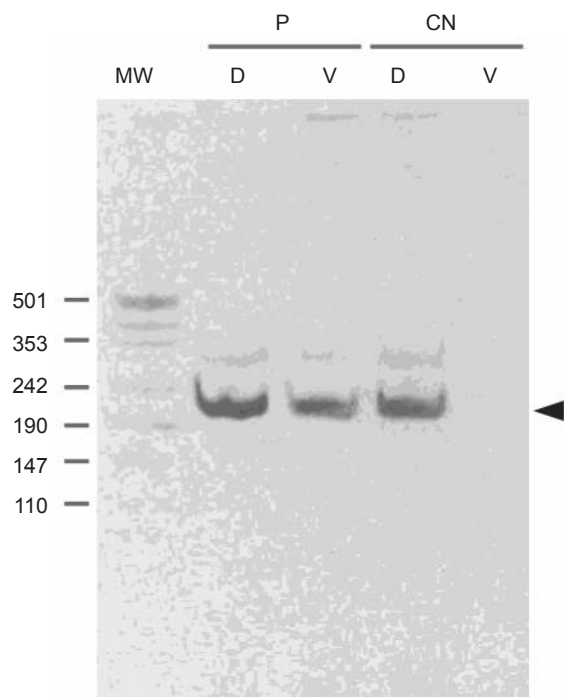


Figura 3. Detección de la mutación D816V del gen KIT. ADN extraído de sangre periférica del paciente (P) y de un control negativo (CN) a quien se le hizo amplificación con iniciadores específicos para el alelo normal (D) y mutado (V) en reacciones separadas, esencialmente como lo describieron Lim y su grupo⁶ pero en presencia de 2.0 mM MgCl₂. Los productos obtenidos se analizaron por electroforesis en gel de 4.5% de poliacrilamida. La punta de la flecha identifica al fragmento amplificado de 200 pb. MW: Marcador de peso molecular con tamaños selectos indicados en pb.

DISCUSIÓN

La historia natural de la mastocitosis sistémica, que varía desde las formas indolentes hasta la leucemia, hace que las decisiones terapéuticas y la oportunidad de intervenir sean aspectos complejos de su tratamiento. Para facilitar este propósito, la Clínica Mayo propuso una clasificación en 1988 basada en criterios clínico-patológicos⁷ que permite separar la mastocitosis sistémica en cuatro formas distintivas, a saber: 1) mastocitosis sistémica indolente (Indolent Systemic Mastocytosis, ISM); 2) mastocitosis sistémica asociada con trastornos hematológicos (Systemic mastocytosis associated with hematologic disorders, SM-AHD); 3) mastocitosis sistémica agresiva (Aggressive Systemic mastocytosis, ASM); y 4) leucemia de células cebadas (Mast cell leukemia, MCL). En 2001, la Organización

Mundial de la Salud refinó esta clasificación para incluir la identificación de mutaciones (en principio KITD816V y otras derivadas del mismo protooncogén), y la expresión aberrante de marcadores de superficie y concentraciones elevadas de triptasa en suero.⁸

Las alteraciones citogenéticas abundan en las formas adultas de mastocitosis sistémicas e incluyen anomalías como la trisomía 8,9,19 y X, monosomía 7, y pérdidas en el brazo corto de los cromosomas 13, 15 y 20. Como se espera en el sesgo mutagénico de un proceso proliferativo, los cariotipos anormales se detectan en SM-AHD (31%) y ASM (20%), mientras que son escasos en la forma indolente (5%). Más de la mitad de los pacientes muestra marcada eosinofilia y dos terceras partes acarrean la mutación KITD816V. Por PCR alelo-específica, esta alteración puede demostrarse en 78% de los pacientes con ISM y hasta en 82% de los pacientes con ASM, mientras que su frecuencia en MCL no parece ser tan elocuente.^{5,9}

La supervivencia depende de las manifestaciones esgrimidas como “B” y “C”, como puede deducirse de la progresión a ciertas neoplasias mieloproliferativas o de otro linaje, si bien la consideración pronóstica debe tomar en cuenta ciertas variables menos obvias que la esplenomegalia o la hipoalbuminemia, a las que se les daba cierto peso específico hace una década.⁸ Las series más recientes bajo análisis multivariado hacen hincapié en la correlación significativa que existe entre el subtipo de la OMS y supervivencia, así como en la edad avanzada, pérdida ponderal, citopenias (todos con valor de $p < .001$) y exceso de blastos en el aspirado de médula ósea ($>5\%$, $p = .004$). De interés es destacar que la supervivencia en pacientes con ISM no es diferente de los sujetos sin enfermedad pareados por edad y sexo.⁶

Estos datos permiten establecer una base para el tratamiento de las diferentes formas clínico-patológicas de mastocitosis sistémica. En general, la terapia de las formas indolentes se dirige a mitigar los síntomas en tanto que los tratamientos inmunosupresores y leucemogénicos deben reservarse a pacientes con formas más agresivas o anomalías citogenéticas en expansión clonal.^{10,11,12}

En pacientes con mastocitosis sistémica indolente que muestran síncope vagales o tendencia a la anafilaxia, así como en pacientes con las formas agresiva o sospecha de neoplasia maligna, la meta del tratamiento es disminuir la carga de mastocitos. El interferón alfa y la 2-clorodeoxiadenosina (2-CdA) confieren actividad

inhibitoria contra las clonas mutadas de células cebadas, pero la poca tolerancia, la longitud del tratamiento y la mielosupresión, son factores que limitan su empleo en muchos pacientes. El imatinib ha resultado poco efectivo en pacientes con predominio de la mutación KITD618V, aunque se han reportado éxitos terapéuticos en los casos raros de MCG con otras mutaciones de KIT.¹³

Los hallazgos “B” (hipercelularidad en médula ósea, aumento de triptasa sérica y linfadenopatía) han demostrado ser indicativos de la carga clonal, pero no tienen la especificidad de otros marcadores de riesgo como: anemia, trombocitopenia o la edad avanzada, que sugieren menor resistencia al potencial mutagénico de estos padecimientos.

Las diferentes series de pacientes con mastocitosis sistémica demuestran que la detección de la mutación KITD816V no tiene significación en el análisis de supervivencia, pero se encuentra estrechamente asociada con los marcadores “C”, es decir, hepatomegalia, esplenomegalia, osteólisis y fracturas patológicas, malabsorción y transformación leucémica (mieloide aguda o de células cebadas) y por ello, su identificación debe tomarse como un marcador de riesgo proliferativo, pese a la indolencia clínica de casos como el nuestro.

En resumen, hemos reportado aquí un paciente prototípico con la forma indolente de mastocitosis sistémica, a quien se le había catalogado clínicamente como urticaria pigmentosa. Gracias a la identificación molecular de una variante en la expresión génica del protooncogén c-kit en la sangre periférica, pudimos situarlo frente al potencial proliferativo de su padecimiento para ofrecerle mejores alternativas terapéuticas. Las implicaciones en cuanto al pronóstico y, ante todo, la prevención secundaria de este hallazgo molecular, constituyen la esencia de este reporte y la pertinencia de revisar la bibliografía en este padecimiento de suyo tan heterogéneo.

REFERENCIAS

1. Lawrence JB, Friedman BS, Travis WD, et al. Hematologic manifestations of mast cell disease: a prospective study of laboratory and morphologic features and their relation to prognosis. *Am J Med* 1991;91:612-624.
2. Escribano L, Akin C, Castells M, et al. Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2012;81:677-690.
3. Pardanani A, Akin C, Valent P. Pathogenesis, clinical features, and treatment advances in mastocytosis. *Best Prac Res Clin Haematol* 2006;19:595-615.
4. Czarnetzki BM, Kolde G, Schoemann A, et al. Bone marrow findings in adult patients with urticaria pigmentosa. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:45-51.
5. Nagata H, Worobec AS, Oh CK, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10560-10564.
6. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009;113:5727-5736.
7. Travis WD, Li CY, Bergstralh EJ, Yam LT, Swee RG. Systemic mast cell disease: analysis of 58 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:345-368.
8. Valent P, Horny HP, Escribano L, et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603-625.
9. García-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow haematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 2006;108:2366-2372.
10. Ustun C, Corless CL, Savage N, et al. Chemotherapy and dasatinib induce long-term hematologic and molecular remission in systemic mastocytosis with acute myeloid leukemia with KIT D816V. *Leuk Res* 2009;33:735-741.
11. Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions due to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2008;63:376-378.
12. Valent P, Sperr WA, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2010;116:5812-5817.
13. Pardanani A, Elliot M, Reeder T, et al. Imatinib for systemic mast-cell disease. *Lancet* 2003;362:535-536.
14. Patniak MM, Rindos M, Kouides PA, et al. Systemic mastocytosis: a concise clinical and laboratory review. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:784-791.

Nuestra guerra en contra del cáncer: un enfoque darwinista de nuestro enemigo

Christian Omar Ramos-Peñafliel,^{1,2} Adolfo Martínez-Tovar,² Irma Olarte-Carrillo,² Juan Collazo-Jaloma¹

RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. La cantidad de casos sigue incrementándose, sobre todo en la población pediátrica. Lo más reciente en el ámbito del tratamiento es la quimioterapia dirigida a eliminar la célula tumoral. Esta estrategia ha fallado, a pesar de haberse agregado otras, como los inhibidores de cinasa de tirosina o la inmunoterapia. Una de las teorías que han marcado el desarrollo de la humanidad es la evolución de las especies. La evolución significa: desarrollo, progreso y diferenciación, situación que también cumplen todas las células, incluida la célula tumoral. El darwinismo es una corriente que puede ayudar a entender el éxito de la célula tumoral en el resto de las células.

Palabras clave: cáncer, darwinismo, panspermia

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death around the world. The number of cases continues to increase especially in certain groups such as pediatric patients. The state of the art of treatment is chemotherapy on the basis of kill the tumor cell. This strategy has failed despite the addition of strategies as inhibitors of tyrosine kinase or immunotherapy. One of the theories that have marked the development of humanity is the evolution of species. Evolution means development, progress and differentiation, situation that also fulfills all the cells including tumor cells. Darwinism is a current which can help us to understand the success of the tumor cells over the other cells.

Key words: Cancer, Darwinism, Panspermia

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. De acuerdo con los datos del Registro Global de Cáncer (GLOBOCAN) del año 2008, se estimó que se diagnosticaron 12.7 millones de nuevos cánceres con una mortalidad de 7.6 millones de personas (63% ocurrieron en regiones no desarrolladas).¹ En cuanto a las neoplasias hematológicas, el linfoma no Hodgkin y la leucemia aguda son las más frecuentes en adultos y niños, respectivamente. En el año 2002, en nuestro país se estimó que las neoplasias hematológicas ocuparon 10.7% de todas las causas de muerte asociada

con cáncer; las leucemias agudas fueron las principales causas de muerte (1,564 para leucemia linfocítica y 1,129 para mieloide).²

Si nos detenemos un momento y reflexionamos ¿por qué debe preocuparnos el cáncer? Una de las primeras respuestas que nos llega a la mente es el incremento en la incidencia. Pérez-Salvador y colaboradores estimaron que para la Ciudad de México la incidencia estandarizada fue de 57.6 casos por millón de niños. La leucemia linfocítica aguda es el subtipo más frecuente y una de las mayores incidencias alrededor del mundo.³ Semejante a esto, Mejía y colaboradores ya habían estimado que regiones como la delegación Álvaro Obregón mostraban un incremento en el número de diagnósticos de leucemia.⁴ En nuestro centro también hemos detectado un incremento en el número de diagnósticos en comparación con el decenio de 1990.⁵

Con base en lo anterior, parece que estamos perdiendo terreno en “la guerra contra el cáncer”, pero, ¿qué estamos haciendo mal? Como nunca antes, conocemos no sólo la identidad morfológica sino la identidad molecular de muchísimas neoplasias de las que se han identificado los subtipos específicos de mal pronóstico (por ejemplo, el cromosoma Philadelphia t(9;22) (q34;q11) o, incluso,

¹ Servicio de Hematología, Hospital General de México.

² Servicio de Biología Molecular, Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. Christian Omar Ramos Peñafliel. Camino a Chapultepec 2C Cofradía de San Miguel, Cuauhtlán Izcalli 54715 Estado de México. Correo electrónico: leukemiaCHOP@hotmail.com
Recibido: noviembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Ramos-Peñafliel ChO, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, Collazo-Jaloma J. Nuestra guerra en contra del cáncer: un enfoque darwinista de nuestro enemigo. Rev Hematol Mex 2013;14:47-50.

www.nietoeditores.com.mx

soñar con la curación de enfermedades como la leucemia mieloide crónica gracias a los inhibidores de tirosinacinas.⁶ Parece que ya han pasado muchos años desde que el presidente Nixon le declaró la guerra al cáncer con el inicio de una campaña intensa para poder encontrar una “cura”, no prevenir, no controlar, no manipular, sólo erradicar porque el cáncer mata, así de reduccionista.⁷

Quizá sea momento de detener la batalla y sentarnos a pensar si el enfoque que utilizamos es el correcto. Como diría el General Patton: “Un buen plan hoy es mejor que uno perfecto mañana”. Pero ¿qué lleva a una célula a generar un caos y superar en número, capacidad funcional y resistencia a factores inhibidores externos a otras células consideradas “normales” y generar lo que llamamos cáncer? Finalmente, si mata a su huésped lo llamamos cáncer; pero qué pasaría si esa misma célula sufriera el proceso de mutación y diera lugar a una proteína que generara una resistencia cutánea al frío, al calor o a la electricidad. O, en un mejor caso, una mutación que generara mayor cantidad de miosina y brindara mayor fuerza y resistencia: ¿le seguiríamos llamando a esa célula cáncer? ¿Qué le podríamos decir a esa célula tumoral, a la que superó su límite y mostró mejor capacidad de supervivencia que las otras células? o, como dijera el mutante de las tiras cómicas Magneto (X-Men 2): “eres un dios entre insectos. No dejes que nadie te diga lo contrario”.

Darwin y cáncer

Finalmente, después de considerar la etiología multifactorial (social, genética, ecológica) del cáncer, tal vez la respuesta del porqué hemos fallado en nuestra pandemia nos la dieron hace más de 150 años (Figura 1). Una de las respuestas puede originarse de la medicina darwiniana. La evolución nos dicta acerca de la “arquitectura genética” de la vida. Ésta nos dice que si nos envolvemos en ambientes con una alta mortalidad aparecerán, por ende, ventajas selectivas, principalmente en etapas tempranas de la vida (por ejemplo, la reparación del ADN). En conjunto con el cambio climático, en la actualidad un nuevo tipo de evolución parece unirse al modelo evolucionista, y es la evolución cultural. Este tipo de evolución es, quizá, la influencia más rápida (10,000 años) en la mayor parte de las enfermedades.

Evolución significa, finalmente, competencia; sin embargo, para biólogos como Virchow se considera que todas las células cooperan en un organismo para un fin común



Figura 1. El hombre, creación divina o evolución natural

en donde entra el cáncer en este modelo darwiniano o evolucionista. Por sí sólo, el cáncer cumple parcialmente los criterios del darwinismo (inconstancia de las especies, descendencia de un ancestro común, multiplicación de las especies, gradualidad de éstas, selección natural, variantes específicas de la población asociadas con mayor supervivencia). Estas propiedades de crecimiento, diferenciación y selección natural se aprecian, principalmente, en un elemento: la célula madre tumoral (tumoral stem-cell).⁸

Pangeneses y cáncer

Otro de los postulados de Darwin fue la *pangeneses* en donde se planteaba la existencia de unas partículas denominadas gémulas (moléculas informativas; la forma embrionaria de lo que se conoce hoy como genes). Su teoría sostenía que las gémulas tenían la capacidad de circular a través del cuerpo adentrándose en las células sexuales en donde influían en la dominancia, variación y replicación de las mismas. De acuerdo con esta propuesta, si una célula, en cualquier parte del cuerpo, sufría algún cambio resultado de la influencia del medio ambiente, modificaba la transmisión de las gémulas.⁹ La teoría de la pangeneses nunca obtuvo una adecuada aceptación debido a la imposibilidad de ser comprobada.

Al leer ese postulado se nos hace imposible no intentar asociar lo descrito por Darwin con moléculas como los MicroRNAs (miRs). Estas moléculas varían en número de 100 a 50,000 por célula y se encuentran no sólo intra-citoplasmáticamente sino en un estado estable en el plasma, saliva, orina e, incluso, la leche.¹⁰ La expresión aberrante de miRs se ha encontrado en los tejidos, como en el suero de pacientes con diferentes tipos de tumores. Su utilidad ya no es sólo como bio-marcadores sino como posibles estrategias terapéuticas (*antagomirs*).¹¹

Otra analogía de la teoría de la panspermia son las metástasis. ¿Qué es lo que decide que una célula tumoral genere una metástasis cerebral, ósea, renal y se convierta en una célula madre tumoral de metástasis (*Metastatic cancer stem cell*)? La respuesta la podemos encontrar en diferentes procesos, como las uniones celulares, factores de crecimiento, moléculas dependientes del contacto mediante vesículas, como la familia *Eph/Ephrin*. Esta familia de moléculas (subtipos Ay B) contribuye no sólo a la guía sino también al movimiento de las células a través del microambiente mediante procesos como las modificaciones en el citoesqueleto o coordinar procesos, como la proliferación celular, diferenciación, adhesión, movilidad e invasión.¹²

Biología celular del cáncer desde el punto de vista de Darwin

El concepto del darwinismo celular se origina en los planteamientos de Darwin acerca de la evolución de las especies, en los que señalaba que puede adaptarse a la mayor parte de las células. En la actualidad podemos considerar más que darwinismo otras denominaciones, como la incorporada por Julian Huxley de “biología evolucionista (evolutionary biology)”.¹³ Greaves lo considera muy bien “cuando queremos entender que el cáncer es necesario en una situación de evolución y que los cambios genéticos son condiciones *sine qua non* del cáncer”.¹⁴ La evolución, necesariamente, requiere una variación entre las características de las poblaciones, que puede ser heredable. Si quisiéramos considerar a un tumor como un solo elemento, como lo proponía Virchow, sería imposible, debido a que existe una gran variabilidad genética, molecular y epigenética en los diferentes estratos celulares de un tumor. Uno de los mejores ejemplos es el carcinoma de colon. Se estima que existen, por lo menos, 11,000 alteraciones genéticas en la clona que origina la célula madre tumoral.¹⁵ La selección natural ocurre, también, en las células neoplásicas debido a que las alteraciones epigenéticas confieren diversas ventajas o desventajas a diferentes células tumorales.¹⁶ Bajo este concepto podemos considerar que diversas alteraciones citogenéticas puedan coexistir en el mismo cáncer, tal y como vemos en alteraciones como la de t(9;22) (q34;q11), en donde no sólo se encuentra implicado el transcrito de fusión BCR-ABL, sino otras alteraciones, como IKAROS, PAX 5, CDKN2A-CKN2B.^{17,18}

El número de mutaciones necesarias para poder generar un cambio y causar un cáncer sigue desconociéndose. Diversas estimaciones consideran un rango entre 3-12 mutaciones. Los órganos que cuentan con un recambio celular más rápido requerirán mayor número de mutaciones.¹⁹

Pero ¿cómo podemos medir la evolución de un tumor? La respuesta puede encontrarse en diversos modelos matemáticos no lineales. Fearon y Vogelstein desarrollaron un sistema lineal basado en la mucosa normal, pólipo de tamaño pequeño, pólipo de gran tamaño y finalmente cáncer invasor. Este tipo de mutaciones se enfoca en la relación entre una célula mutante y su microambiente y le confiere una propiedad denominada “ventaja de crecimiento”.²⁰ Estos modelos no lineales se han explorado en otro tipo de tumores, como el cáncer de mama.²¹

¿Existe espacio del darwinismo, más allá del cáncer, en la hematología?

Está claro el papel de la selección natural en las células tumorales, pero situaciones no neoplásicas también pueden orientarnos a una selección natural. Tal es el caso de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Este trastorno clonal se caracteriza por una mutación somática en el gen PIG-A en la célula hematopoyética. Diversas circunstancias pueden orillarnos a pensar en un estado de selección natural; como es el caso de la coexistencia de una clona mutante con una clona normal, sin expresar enfermedad en una pequeña proporción de la población y en los subtipos que cursan con falla medular, en donde diversos estímulos suprimen las células normales pero no la clona mutante.²² En este contexto, hace poco Hiwarkar reportó un caso de desaparición de HbF (inicial: Hb F: 80.7%, HbA:19%, HbA2: ausente) en un paciente con leucemia mielomonocítica juvenil posterior a la transformación leucémica, lo que sugiere entre las causas del cambio de HbF a eritropoyesis de etapa adulta el proceso de selección natural.²³

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El cáncer es y seguirá siendo una de las principales causas de muerte. La puesta al día en el tratamiento de las neoplasias hemato-oncológicas sigue siendo el intento indiscriminado de erradicar a las células neoplásicas. Durante las últimas dos décadas, debido a la ausencia de nuevos agentes quimioterápicos, se han incorporado nue-

vos tratamientos, como los inhibidores de señales (cinasa de tirosina) o los anticuerpos monoclonales con la finalidad de volver más preciso el tratamiento oncológico. Por último, y a pesar de todos estos alcances, continuamos perdiendo terreno en la guerra contra el cáncer. Si tomamos los conceptos del darwinismo peleamos continuamente en contra de la evolución, evidenciada por los múltiples mecanismos de defensa de un organismo en contra de los estímulos externos (factores ambientales). Consideramos que mientras no podamos controlar los múltiples estímulos externos nocivos para las células, éstas continuarán sufriendo los mecanismos de evolución tal y como lo consideró Darwin. Otro punto importante a considerar es la adaptabilidad de las especies (por ejemplo, *Daisyworlds*, término introducido por Watson y Lovelock en 1983, para demostrar cómo dos especies pueden regular la temperatura a través de la competencia)²⁴ ya que parece que la comunidad de células tumorales se adapta continuamente a estímulos externos, como los de la quimioterapia, inmunoterapia o incluso el trasplante de progenitores hematopoyéticos para lograr subsistir (por ejemplo, la disminución del metabolismo celular, expresión de genes de resistencia a multi-drogas, aumento de expresión de moléculas anti-apoptóticas). Finalmente parece que los conceptos de la pangenesis ya no se encuentran tan alejados de la realidad, debido a que existen múltiples moléculas que permiten la comunicación celular influyendo en el desarrollo, proliferación o inclusive invasión de una célula tumoral a un tejido “normal”.²⁵ En conclusión, el cáncer es un modelo complejo, multifactorial, que ya no puede abordarse de una forma reduccionista (causa-efecto). Tal vez entendiendo las razones por las que una especie evoluciona podremos, finalmente, entender al enemigo y respondernos si el problema es la célula evolucionada o el huésped que no se encontraba preparado para ella.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127: 2893-2917.
2. Tirado-Gómez L, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. *Cancerología* 2007;2:109-120.
3. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355.
4. Mejía-Arangur JM, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Paredes-Aguilera R, Flores-Aguilar H, Martínez-García MC. Incidence of acute leukemia in children in Mexico City, from 1982 to 1991. *Salud Pública Mex* 2000;42:431-437.
5. González-Salas WM, Olarte-Carrillo I, Gutiérrez-Romero M, Montaña-Figueroa EH, Martínez-Murillo C, Ramos-Peñafile CO. Acute leukemia frequency observed in a reference hospital. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012;50:167-171.
6. Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumor I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systemic review. *J Blood Med* 2012;3:51-76.
7. Erren TC, Groß JV, Koch MS, Erren M, Meyer-Rochow VB. What Do We Know 40 Years After Nixon Declared the 'War on Cancer'? On the Origin, Prevention and Treatment of Cancer. DOI 10.1007/s13187-012-0411-7
8. Puroshotham A, Sullivan R. Darwin, medicine and cancer. *Ann of Oncol* 2010;21:199-203.
9. Kuzawa C. Why evolution needs development and medicine needs evolution. *Int J Epidemiol* 2012;41:223-229.
10. Liu Y, Li X. Darwin's Pangenesis and molecular medicine. *Trends Mol Med* 2012;18: 506-508.
11. Osman A. MicroRNAs in health and disease-basic science and clinical applications. *Clin Lab* 2012;58:393-402.
12. Kandouz M. The Eph/Ephrin family in cancer metastasis: communication at the service of invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2012;31:353-373.
13. Huxley J. *Evolution The Modern Synthesis* (Allen&Urwin, London, 1942).
14. Greaves M. *Cancer: the evolutionary legacy*. Oxford University Press, 2001.
15. Khare S, Verma M. Epigenetics of colon cancer. *Methods Mol Biol* 2012;863:177-185.
16. Mitrus I, Bryndza E, Sochanik A, Szala S. Evolving models of tumor origin and progression. *Tumour Biol* 2012;33:911-917.
17. Martinelli G, Lacobucci I, Papayannidis C, Soverini S. New targets for Ph+ leukaemia therapy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:445-454.
18. Cornell RF, Palmer J. Adult acute leukemia. *Dis Mon* 2012;58:219-238.
19. Merlo L, Pepper J, Reid B, Maley C. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer* 2006;6(12):924-935.
20. Little MP. Cancer models, genomic instability and somatic cellular Darwinian evolution. *Biol Direct* 2010;5:19.
21. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol* 2011;223:307-317.
22. Vineis P, Matullo G, Manuguerra M. An evolutionary paradigm for carcinogenesis? *J Epidemiol Community Health* 2003;57:89-95.
23. Hiwarkar P, Rao A. Revisiting Darwinism explains extinction of fetal erythroid progenitors in a leukaemogenic model of a paediatric myeloproliferative neoplasm. *BJH* 2011;155:2.
24. Sugimoto T. Darwinian evolution does not rule out the gaia hypothesis. *J Theor Biol* 2002;21:447-455.
25. Bard J. The next evolutionary synthesis: from Lamarck and Darwin to genomic variation and systems biology. *Cell Commun Signal* 2011;9:30.

Un 23 de febrero en España: dieciocho horas de angustia

José Alberto González Valdés¹

“De un crepúsculo a una meridiana: dieciocho horas que tuvieron al país en vilo y resuello contenido a idas y a vueltas entre la angustia y la esperanza”.

El País Semanal, domingo 8 de marzo de 1981.

Eran casi las siete de la tarde de aquel lunes 23 de febrero de 1981. Lugar y sitio: Madrid, Hermandad de Donadores de Sangre, cerca del conocido cruce de cuatro caminos. En esas fechas me encontraba en mi segundo año de residencia en Hematología en el Hospital Universitario Puerta de Hierro y cumplía mi rotación por el Banco de Sangre. Nos encontrábamos atendiendo donadores altruistas para nuestro hospital cuando de súbito aquella música de fondo, suave e instrumental, cambió por marchas militares. Un donador, chaval joven, se queja y pide que cambiemos de estación. Lo hacemos y en varias más, escuchamos las mismas marchas. La enfermera en jefe comenta: “¡jo! si esto se parece a los tiempos de Franco.” Otra compañera se suma al comentario diciendo: “¿No será un golpe militar?” Todos comenzamos a intranquilizarnos y el ambiente se tornó pesado. Sinto-

nizamos de nuevo la radio y la noticia se dejó escuchar: El palacio del Congreso se haya ocupado por guardias civiles y mantienen secuestrados al gobierno y al Poder Legislativo en su totalidad.

Valencia se encuentra también tomada por los militares. Radiotelevisión española está amagada de toma y algunas radioemisoras de Madrid se encuentran tomadas por militares. ¡Es un golpe de Estado! Con los rostros demudados nos apresuramos a terminar con las sangrías, pues ya estábamos francamente nerviosos tanto médicos y enfermeras como donadores.

Camino a casa observaba en el autobús el silencio y las caras pensativas de sus ocupantes. En las calles, el habitual bullicio de los cláxones y los gritos de los automovilistas entre sí, peleándose a la española, no se escuchaban. Parecía otro país. Al llegar a casa encuentro a mis amigos tensos y al pendiente de cualquier novedad por la radio. Alguien más radical grita: “¡Otra vez la bota militar, nunca! Estoy dispuesto a luchar para impedirlo.” Otros más serenos dicen que no puede ser, que esto no prosperará. Lo cierto es que casi se masticaba la tensión que los invadía. Yo mismo, pese a ser extranjero y tener otras alternativas, me sentía bastante intranquilo.

Apoyándome en documentos de mi archivo, para ser más preciso y fidedigno, ese día España vivió las 18 horas más largas de su historia reciente. Estuvo cerca de retomar el anacronismo de la dictadura militar. He aquí los hechos:

A las 18 horas del 23 de febrero (23-F) el Congreso se encontraba en plena votación por la investidura del nuevo Presidente del Gobierno, Adolfo Suárez, cedería el poder

¹ Hematólogo. Jefe de servicio. Unidad de Hematología y Banco de Sangre, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa, México.

Correspondencia: Dr. José Alberto González Valdés, Unidad de Hematología y Banco de Sangre, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Hospital Civil de Culiacán. Álvaro Obregón 1422 Norte, Culiacán 80030, Sinaloa.
Correo electrónico: chegonzalez_3@yahoo.com.mx
Recibido: noviembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: González-Valdés JA. Un 23 de febrero en España: dieciocho horas de angustia. Hematología Rev Mex 2013;14:51-53.

www.nietoeditores.com.mx

a Calvo Sotelo. A las 18:23 horas un hombre uniformado de guardia civil, con tricorno y pistola, irrumpe en el hemicycle del Congreso seguido de numerosos guardias armados. Es identificado por algún periodista como el Teniente Coronel Tejero Molina, “El estupor es general: nadie entiende, nadie sabe, nadie comprende qué sucede. El teniente coronel se ha subido a la tribuna de oradores blandiendo la pistola”. El vicepresidente del gobierno, Teniente General Gutiérrez Mellado, trata de detenerlo y sólo consigue ser jaloneado y golpeado. El Presidente Suárez brinca de su escaño para defenderlo y, aunque también es zarandeado, logra rescatarlo. Las tropas ocupantes disparan ráfagas al aire y gritan “¡al suelo, al suelo!” Al estruendo de las ráfagas sigue un gran silencio. El Congreso parece estar vacío. Silencio. Algunos diputados asoman sus cabezas en rasante. Un oficial se sube a la tribuna: “Buenas tardes. En quince minutos o veinte, no más de media hora, una autoridad, por supuesto militar, informará”. Hacia las 19:35 horas el Presidente Suárez se levanta de su asiento y exige hablar con el oficial que manda las tropas. La respuesta, leída *a posteriori* en el juicio, movió a risa: “señor Suárez, se sienta, coño”. Acto seguido, el Teniente Tejero se comunica telefónicamente con la principal cabeza armada del movimiento, el Teniente General Milans del Bosch, capitán general de la III Región Militar, con sede en Valencia, diciéndole: “Naranjas, todo va bien. ¡Viva España!”

Sobre las 19:00 horas el ejército tiene prácticamente tomada la ciudad de Valencia con soldados en las esquinas, alrededor de 2,000 hombres desplegados y 60 carros de combate circulando. Las emisoras de radio estaban todas tomadas y cada 20 minutos transmitían un decreto de estado de excepción, dictado por el General Milans, el cual provocó gran angustia en la población. Se decreta también el toque de queda desde las 9 de la noche hasta las 7 de la mañana. Conocido es también que varias ciudades aledañas, como Murcia y Castellón, estaban en condiciones similares.

En Madrid hubo también simulacros de despliegue militar salidos de elementos de la División Acorazada Brunete aunque, por fortuna, el jefe máximo de la misma no se involucró en la rebelión y gracias a ello, Madrid no vivió la pesadilla de Valencia.

Mientras tanto, el Rey Don Juan Carlos, en una medida decisiva, había ordenado la instalación de un gobierno constitucional, paralelo y legítimo, integrado por los

secretarios y subsecretarios de Estado. Al frente estuvo, con capacidad y firmeza, el Secretario para la Seguridad del Estado, señor Francisco Laína. El mismo Rey Don Juan Carlos mantenía, desde el Palacio de la Zarzuela, estrecha comunicación con el Jefe del Estado Mayor del Ejército (JEME), Teniente General Gabeiras Montero, y con el presidente de la Junta de Jefes de Estado Mayor (JUJEM), Teniente General Alfaro Arregui. Enseguida paso a consignar algunos detalles sucedidos al interior del cerebro militar de España.

Al parecer, de acuerdo con las conclusiones del juicio seguido por la rebelión, los jefes antes mencionados ignoraban lo que iba a acontecer. Quien coordinaba los detalles de la rebelión en Madrid era el General de División Armada Comyn, segundo jefe del Estado Mayor del Ejército, figura militar que Tejero esperaba se presentara en el Congreso para anunciar la instauración de un nuevo gobierno presidido por el General Armada. Éste era el acuerdo con Milans del Bosch y con Tejero. Sin embargo, a Armada no le salieron las cosas como estaban planeadas. Él esperaba que el Rey Don Juan Carlos, al enterarse del movimiento, lo llamara para coordinar a su lado los acontecimientos y, una vez en el interior de la Zarzuela, influir y convencer al Rey de la gravedad de los sucesos, la posibilidad de una masacre en el Congreso y de la necesidad de instalar un nuevo gobierno encabezado por él. Sin embargo, el Rey siempre se negó a que Armada se trasladara a la Zarzuela, como éste insistentemente lo proponía, seguramente anticipando las intenciones del general.

Igualmente, Armada no logró convencer a los jefes de JEME y JUJEM para que le confiaran amplios poderes para entrar al Congreso y dialogar con Tejero, con propuestas a nombre y título de todos, incluido el Rey. Tampoco logró convencerlos de la necesidad de un nuevo gobierno. Solamente consiguió que se le permitiera entrevistarse con Tejero, a título personal, y gestionar la evacuación del Palacio de las Cortes y la salida de los ocupantes de España, si así lo deseaban, en dos aviones.

Sobre las 23:50 horas Armada entra al Congreso, da a los guardias de la entrada la contraseña “Duque de Ahumada”, se entrevista con Tejero y le comunica que el gobierno que él presidirá será de coalición, del cual formarán parte miembros de diversos partidos políticos y que él será el único militar. Tejero le responde que ese no era el acuerdo y se niega a evacuar, rechazando, asimismo, el avión que se le ofrecía para salir al extranjero.

Mientras tanto, la noche se había presentado dramática y tensa frente al Palacio de las Cortes. Un viejo e historiado hotel, el Palace, con sus líneas de *belle époque*, adquiere un protagonismo desusado al convertirse en el cuartel general de las autoridades civiles y militares que están al cargo de la situación y de arbitrar las posibles soluciones. A estas horas, en todos los lugares del país donde hay un aparato de radio o TV, la Plaza de las Cortes de Madrid se hace presencia viva y vital. Otros elementos aumentan la escenografía dramática, las ambulancias, por ejemplo, hacen temer lo peor. Cualquier movimiento despierta ansiedades que van desde el optimismo hasta el abatimiento. La llegada de varios jeeps con una compañía de policía militar es uno de ellos. Baján de los vehículos, se alinean al mando de un capitán y entran en el Congreso. ¿Para desalojar a los asaltantes? No. Después se supo que era para unirse a ellos.

La radio fue protagonista y difusora principal de los acontecimientos y algunos diarios como *El País*, con ediciones nocturnas especiales, una de ellas titulada “Vía la Constitución”.

Finalmente, la televisión emite, después de la una de la madrugada, el tan esperado mensaje del Rey, “quien, a esas horas se nos presentó como el gran personaje clave, gran remedio, gran mente, gran voluntad y gran brazo de la solución.” En este mensaje el Rey ratifica ante el pueblo español la continuidad del gobierno constitucional establecido y envía un mensaje de calma a sus súbditos. Es decir, implícitamente rechaza y combate la rebelión.

Poco antes, a las 22:35 horas, el Rey habla con el Teniente General Milans del Bosch, le ordena que retire sus unidades y le mande al Teniente Tejero que deponga su actitud. A las 24 horas gira un télex a todos los capitanes generales de las regiones militares de España, informando que ha girado instrucciones a las autoridades civiles y de la JUJEM para mantener el orden constitucional dentro de

la legalidad vigente. Hay orden de arresto para Milans del Bosch, quien se resiste a punta de pistola pero, finalmente, a las 4:55 horas del martes 24, retira el manifiesto y las tropas.

Con base en todos estos acontecimientos, es obvio que la rendición de Tejero era inminente, hecho que se sucede hacia las 10:40 horas del mismo día, pactándose las condiciones de la rendición, entre las que destacaba que los oficiales cumplirían sus sentencias en prisiones militares.

A media mañana de ese martes, mi trabajo en el hospital se dividía entre mis ocupaciones de médico residente y las noticias de la radio y televisión. Finalmente, suspiramos con alivio al ver las escenas de grupos de guardias civiles saliendo por las ventanas del Congreso y, más tarde, aquellas más dramáticas de los primeros legisladores cautivos que salían del edificio. Dos diputadas con el llanto y la angustia en sus rostros. Poco a poco fueron saliendo todos. El Presidente Suárez con aspecto de tranquilidad, y al final de todos, el Teniente Coronel Tejero con sus sueños rotos.

Durante el mes de abril de 1982 se hacen públicas las conclusiones del Ministerio Público ante el juicio efectuado a los acusados. Destacaban, entre otras:

- “El día 23 de febrero de 1981 se produjeron delitos diversos como atropello de autoridades, de desobediencia, asalto y retención, entre otros, pues bien, todos ellos configuran un solo y único delito, previsto y concertado, de rebelión militar”.

Respecto a las penas solicitadas:

- “Hay que indicar que en España está abolida la pena de muerte y en su sustitución se aplica a los máximos responsables de un delito como el de rebelión militar, antes castigado con la pena capital, la sanción de treinta años de reclusión”.

Si estas conclusiones y sanciones se cumplieron cabalmente, no lo sé. De lo que no me cabe la menor duda es que esas horas que viví en España, junto a los españoles, fueron las más largas y dramáticas que me habían tocado vivir.

Más sobre la lealtad en Medicina

A propósito del editorial “Lealtad en medicina” escrito por Arnoldo Kraus aparecido en el Volumen 13, número 4 de la *Revista de Hematología*, me gustaría agregar algunos comentarios.

El doctor Kraus señala en relación con los conflictos de interés: “Ser dueño, o tener participación monetaria en laboratorios clínicos o servicios de rayos X atenta profundamente contra la fidelidad y contra la ética médica. No son pocos los galenos que mandan a sus pacientes a sus laboratorios...”. La gran mayoría de los médicos enviamos a nuestros pacientes a laboratorios u hospitales en los que confiamos por su calidad y destreza. También referimos a pacientes con otros médicos porque conocemos sus cualidades. Aunque, muy lamentablemente, existen agrupaciones de médicos desleales que al remitirse pacientes entre ellos se otorgan estímulos económicos. Casi siempre existe la recomendación del galeno para enviar al paciente al laboratorio, hospital, clínica o médico de su confianza. El permitir que el enfermo elija el centro genera, la gran mayoría de las veces, mayores gastos y tiempo perdido si el médico no conoce el centro seleccionado por el paciente y no pocas veces se requiere repetir las pruebas en otro centro reco-

mendado finalmente por el médico. Quizás Kraus se refiera al tema absolutamente no ético de la dicotomía, en el que muy buena parte de los laboratorios y hospitales privados invitan a los médicos para que les envíen a sus pacientes a cambio de dinero u otros alicientes. Somos pocos los grupos que hemos luchado contra esta mala práctica.

Por otro lado, existen grupos médicos privados de muy alto nivel en México y en el resto del mundo dirigidos y apropiados por médicos leales que envían a sus pacientes a sus centros porque conocen de la calidad de sus recursos humanos y técnicos y no atentan a la ética médica. Afortunadamente existen aún laboratorios, gabinetes y hospitales privados de excelencia, en donde el ejercicio de la ética continúa practicándose y en donde las generaciones de médicos humanitaristas prevalecen.

Dr. Guillermo J. Ruiz Delgado

Centro de Hematología y Medicina Interna.

CLINICA RUIZ

8 B Sur No. 3710 Puebla, Puebla.

www.clinicaruiiz.com

gruiz2@clinicaruiiz.com

Reflexiones sobre cómo reflexionar más

Sobre las consideraciones editoriales que hace el Dr. Alejandro Ruiz-Argüelles en el número anterior de la revista a propósito de nuestro artículo “Leucemia linfoblástica aguda hiperlipóide en niños” que muestra una baja prevalencia de este tipo de leucemia de sólo 8% en 40 casos, me permito hacer los siguientes comentarios:

1. Todos los 40 casos provienen de zonas marginadas según su estudio socioeconómico.
2. No tenemos acceso a información epidemiológica sobre si se documentan muertes de niños por causas desconocidas en sus lugares de origen ni si se registran más infecciones en nuestra región que en otras partes del estado o del país.
3. Las condiciones ambientales en la zona de influencia del Hospital Regional de Río Blanco parecen ser diferentes de las que prevalecen en el resto del país, sobre todo en la Sierra de Zongolica y las faldas del volcán Pico de Orizaba, con condiciones de pobreza extrema y climáticas muy diferentes.
4. La técnica de bandas GTG es lo suficientemente sensible para simplemente contar cromosomas, si bien requiere un cultivo adecuado. Obviamente es sobrepasada en su sensibilidad y precisión por técnicas modernas como FISH, cariotipo espectral, PCR y citometría de flujo.
5. Más importante que todo lo anterior, al parecer hay una explicación estadística más simple.

Daniel Kahneman, Premio Nobel de Economía, en su libro *Pensar rápido, pensar despacio*, escribe sobre la “Ley de los números pequeños” donde menciona un

estudio sobre la incidencia de cáncer renal en los 3,141 condados de Estados Unidos que revela que la incidencia es **más baja** en condados rurales, con escasa densidad de población, republicanos y del Medio Oeste, Sur y el Oeste de los Estados Unidos. Curiosamente los condados con incidencia **más alta** de cáncer renal también son rurales, con escasa densidad de población y de las mismas zonas geográficas. ¿Qué pasa entonces?

El factor clave no es que los condados sean rurales, republicanos o de cierta zona geográfica. Es que los condados rurales tienen escasa población. La principal lección no es de Epidemiología sino de Estadística:

- a) Las muestras grandes son más precisas que las muestras pequeñas al investigar algo.
- b) Las muestras pequeñas arrojan resultados extremos con más frecuencia que las muestras grandes.

Tal vez es simplemente el tamaño escaso de nuestra muestra de 40 casos, aún siendo consecutivos, los causantes de nuestros resultados extremos.

Es necesario que en México se publiquen ya los resultados de cariotipo e inmunofenotipo de los miles de pacientes tratados por el Seguro Popular en el Sistema de Gastos Catastróficos para tener una respuesta estadísticamente válida.

Dr. Leonardo Verduzco-Rodríguez

REFERENCIA

1. Kahneman D. *Pensar rápido, pensar despacio*. Random House Mondadori 2012; 147-150.

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@clinicaruiz.com.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, descripciones, 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 enseguida 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, resultados 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. Enseguida 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. Exprese 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 resuma 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". Si 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@clinicaruiz.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; 57:226-228.
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: gruiz1@clinicaruiz.com